

CONSILIUM MEDICUM

Том 25, №4, 2023

VOL. 25, No. 4, 2023

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGY

Методы оценки содержания йода в моче
(методические рекомендации для проведения
научных и популяционных исследований)

■
Диагностика и лечение предиабета как
профилактика сахарного диабета 2-го типа

■
Трудности дифференциальной диагностики
нарушений углеводного обмена у больных
коронавирусной инфекцией в реальной
клинической практике

■
Влияние ингибиторов натрий-глюкозного
котранспортера 2-го типа на сердечно-
сосудистую и центральную нервную системы
при сахарном диабете

■
Неалкогольная жировая болезнь печени
и сердечно-сосудистые риски

■
Подострый тиреоидит: клиническое значение
диффузной фиксации 18-фтордезоксиглюкозы

■
Тактика ведения пациентов с инциденталомой
надпочечников

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.

Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины. Журнал включен в перечень журналов высшей аттестационной комиссии (ВАК), международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ), CrossRef, WorldCat, Ядро РИНЦ, RSCI на платформе Web of Science. Журнал индексируется в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на elibrary.ru.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum 2023, том 25, №4

Белая Жанна Евгеньевна,

д.м.н., профессор, Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Россия

Бирюкова Елена Валерьевна,

д.м.н., профессор, Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Московский клинический
научно-практический центр им. А.С. Логинова,
Москва, Россия

Мельниченко Галина Афанасьевна,

академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный
медицинский исследовательский центр
эндокринологии, Москва, Россия

Пигарова Екатерина Александровна,

к.м.н., Национальный
медицинский исследовательский
центр эндокринологии,
Москва, Россия

Трошина Екатерина Анатольевна,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Россия

Фадеев Валентин Викторович,

чл.-кор. РАН, д.м.н., профессор,
Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Шестакова Марина Владимировна,

академик РАН, д.м.н., профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Россия

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 22 000 экз.

Каталог «Пресса России» 29571.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором: consilium.orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет
ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение
данного производственно-практического издания допускаются
без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции.

Все права защищены. 2023 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Сайт: omnidocctor.ru

Коммерческий отдел

E-mail: sales@omnidocctor.ru

Алина Антонова

+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)

a.antonova@omnidocctor.ru

Работа с подписчиками:

subscribe@omnidocctor.ru

РЕДАКЦИЯ

Адрес: 125252, Россия, Москва,
ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

Телефон: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocctor.ru

Главный редактор издательства:

Борис Филимонов

Научный редактор:

Маргарита Капелович

Литературный редактор-корректор:

Мария Манзюк

Дизайн и верстка:

Сергей Сиротин

Типография: ООО «Радугапринт»

117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (PRINT)
ISSN 2542-2170 (ONLINE)

VOL. 25, NO. 4, 2023

consilium.orscience.ru

Peer-reviewed scientific and practical periodical for healthcare professionals.

The journal was founded in 1999.

The journal publishes national and foreign guidelines, original studies, reviews, lectures, proceedings of conferences, congresses, forums, and clinical cases on the most relevant research and practical topics of modern healthcare.

The journal is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list, Ulrich's International Periodicals Directory international reference system, CyberLeninka electronic library, Directory of Open Access Journals (DOAJ) platform, CrossRef, WorldCat, the core RSCI, and RSCI on the Web of Science platform. The journal is indexed in the RSCI (Russian Science Citation Index) at elibrary.ru.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2023, Volume 25, No. 4

Zhanna E. Belaya,

M.D., Ph.D., Professor, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Elena V. Biryukova,

M.D., Ph.D., Professor, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Centre, Moscow, Russia

Galina A. Melnichenko,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Ekaterina A. Pigarova,

M.D., Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Ekaterina A. Troshina

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Valentin V. Fadeev,

M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Marina V. Shestakova,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФС77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 22 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 29571.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines and the publishing agreement before submitting an article:

consilium.orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication and distribution of this practical edition are allowed without content rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2023.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106, Moscow, Russia

Website: omnidocor.ru

Sales Department

E-mail: sales@omnidocor.ru

Alina Antonova

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

a.antonova@omnidocor.ru

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

EDITORIAL OFFICE

Address: 13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

E-mail: editor@omnidocor.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Science Editor:

Margarita Kapelovich

Literary editor-proofreader:

Mariia Manziuk

Design and Layout:

Sergey Sirotnin

Printing House:

Radugaprint

28A Varshavskoe hw, Moscow, Russia



**CONSILIUM
MEDICUM**

OmniDoctor.ru

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Макацария А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ

Борзова Е.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Рязанцев С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Свиштушкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Драпкина О.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Сычѳв Д.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Ушколова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ДИЕТОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ливзан М.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Омск)
Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Погожева А.В. профессор, д.м.н. (Москва)
Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Ткачева О.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Олисова О.Ю., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ И АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Сидоренко С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Барбараш О.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)
Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Никифоров В.С., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Чазова И.Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Трофимова Т.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕВРОЛОГИЯ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Гринь А.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

НЕФРОЛОГИЯ

Котенко О.Н., к.м.н. (Москва)
Лысенко Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Моисеев С.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Чеботарева Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Артамонова Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Каприн А.Д., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Колядина И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Огнерубов Н.А., профессор, д.м.н. (Тамбов)
Поддубная И.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Секачева М.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Семиглазова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

ПЕДИАТРИЯ

Гепле Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Горелов А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гусева Н.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Жолдобова Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Морозов Д.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Яцки С.П., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ХИРУРГИЯ

Ерошкин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Семитко С.П., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ И АНДРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Золотухин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шестакова М.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY

Elena Y. Borzova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oksana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Alla V. Pogozheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Maria A. Livzan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOVENEROLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
Leonid E. Tsypin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION AND ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

DIAGNOSTIC RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEPHROLOGY

Oleg N. Kotenko, PhD (Moscow, Russia)
Lidia V. Lysenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey V. Moiseev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia V. Chebotareva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Elena V. Artamonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrey D. Kaprin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina V. Kolyadina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nikolai A. Ognerubov, prof., MD, PhD (Tambov, Russia)
Irina V. Poddubnaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina I. Sekacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Iu. Semiglazova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

PEDIATRICS

Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr V. Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Natalia B. Guseva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Elena S. Zholobova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii A. Morozov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergei P. Yatsyk, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOVASCULAR SURGERY

Ivan A. Eroshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Sergey P. Semitko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY AND ANDROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

ОБЗОР

Диагностика и лечение предиабета как профилактика сахарного диабета 2-го типа

Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян, М.В. Хачатуров, М.А. Жутаева, А.А. Шапошникова, Е.В. Карпенко, З.А. Абдулганиева 229

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Влияние дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы при сахарном диабете 2-го типа в реальной клинической практике: метаанализ наблюдательных исследований

М.Б. Анциферов, Н.А. Демидов 236

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Трудности дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена у больных коронавирусной инфекцией в реальной клинической практике

Т.Н. Маркова, М.С. Стас, В.В. Чибисова, А.А. Анчутина 241

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Нейропротективный потенциал высокоселективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозина при хронической недостаточности мозгового кровообращения

О.С. Фукс, А.В. Симаненкова, Н.В. Тимкина, П.А. Тихомирова, А.З. Гагиев, Т.Л. Каронова 247

ОБЗОР

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые риски

Ю.В. Котовская 253

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Безопасность раннего назначения дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка

А.Е. Посакалова, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко 259

МЕТОДИЧЕСКИЕ И НОРМАТИВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Методы оценки содержания йода в моче (методические рекомендации для проведения научных и популяционных исследований)

Л.В. Никанкина, З.Т. Зураева, Е.А. Трошина 267

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Подострый тиреоидит: клиническое значение диффузной фиксации 18-фтордезоксиглюкозы

Н.А. Огнерубов, Т.С. Антипова, Е.Е. Палкина 274

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Тактика ведения пациентов с инциденталомой надпочечников. Серия клинических случаев

Д.О. Ладыгина, А.А. Зорина, М.А. Берковская, А. Шевз, Д.Г. Бельцевич, В.В. Фадеев 278

Contents

REVIEW

Diagnosis and treatment of prediabetes as prevention of type 2 diabetes

Nina A. Petunina, Narine S. Martirosian, Mikhail V. Khachaturov, Maria A. Zhutaeva, Anastasiia A. Shaposhnikova, Elizaveta V. Karpenko, Zaynab A. Abdulganieva

229

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular outcomes of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus in real clinical practice: a meta-analysis of observational studies

Mikhail B. Antsiferov, Nikolay A. Demidov

236

CASE REPORT

Difficulties in differential diagnosis of carbohydrate metabolism disorders in patients with coronavirus infection in real clinical practice

Tatyana N. Markova, Mukhamed S. Stas, Valentina V. Chibisova, Anastasia A. Anchutina

241

ORIGINAL ARTICLE

Highly selective sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor empagliflozin neuroprotective potential in chronic brain dyscirculation

Oksana S. Fuks, Anna V. Simanenkova, Natalya V. Timkina, Polina A. Tikhomirova, Aleksandr Z. Gagiev, Tatiana L. Karonova



247

REVIEW

Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risks

Yulia V. Kotovskaya

253

ORIGINAL ARTICLE

Safety of dapagliflozin initiation in acute decompensated heart failure patients with reduced left ventricular ejection fraction

Anastasiya E. Poskalkalova, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhiron, Sergey N. Tereshchenko



259

STANDARDS OF SPECIALIZED MEDICAL CARE

Methods for determining iodine in urine

Larisa V. Nikankina, Zamira T. Zuraeva, Ekaterina A. Troshina

267

CASE REPORT

Subacute thyroiditis: clinical significance of diffuse 18-fluorodeoxyglucose uptake

Nikolai A. Ognerubov, Tatiana S. Antipova, Elena E. Palkina



274

CASE REPORT

Approach to the patient with adrenal incidentaloma. Case series

Daria O. Ladygina, Anastasia A. Zorina, Marina A. Berkovskaya, Anastassia Chevais, Dmitry G. Beltsevich, Valentin V. Fadeev

278

Диагностика и лечение предиабета как профилактика сахарного диабета 2-го типа

Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян[✉], М.В. Хачатуров, М.А. Жутаева, А.А. Шапошникова, Е.В. Карпенко, З.А. Абдулганиева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Предиабет является нарушением углеводного обмена, при котором не достигаются критерии сахарного диабета, но превышены нормальные значения глюкозы крови; такая промежуточная гипергликемия ассоциирована с высоким риском развития диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Численность пациентов с сахарным диабетом продолжает неуклонно расти, в связи с чем очевидна необходимость своевременных вмешательств на этапе предиабета. Современный подход к профилактике прогрессирования предиабета включает коррекцию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, дислипидемии, снижение массы тела и/или предотвращение ее увеличения, улучшение качества жизни. Терапией 1-й линии при предиабете является изменение образа жизни, которое включает в себя изменение питания, физической активности, коррекцию избыточной массы тела, отказ от вредных привычек, гигиену сна. Таким образом, нефармакологический подход к лечению пациентов, нацеленный на снижение избыточной массы тела, играет основную роль. В условиях недостаточной эффективности мероприятий по изменению образа жизни целесообразно назначение медикаментозной терапии. Препаратом 1-й линии для профилактики прогрессирования нарушений углеводного обмена является метформин. В дополнение к модификации образа жизни также продемонстрировали свою эффективность орлистат, препараты из группы аналогов глюкагоноподобного пептида-1, тиазолидиндионы, акарбоза. Бариатрическая хирургия ассоциируется с улучшением гликемического контроля у пациентов с предиабетом.

Ключевые слова: предиабет, сахарный диабет 2-го типа, профилактика диабета, модификация образа жизни

Для цитирования: Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Хачатуров М.В., Жутаева М.А., Шапошникова А.А., Карпенко Е.В., Абдулганиева З.А. Диагностика и лечение предиабета как профилактика сахарного диабета 2-го типа. Consilium Medicum. 2023;25(4):229–235. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202312

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Diagnosis and treatment of prediabetes as prevention of type 2 diabetes: A review

Nina A. Petunina, Narine S. Martirosian[✉], Mikhail V. Khachaturov, Maria A. Zhutaeva, Anastasiia A. Shaposhnikova, Elizaveta V. Karpenko, Zaynab A. Abdulganieva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Prediabetes is defined as a disorder in which the criteria for diabetes mellitus are not met, but normal blood glucose values are exceeded; this intermediate hyperglycemia is associated with a high risk of developing diabetes and cardiovascular disease. The number of patients with diabetes mellitus continues to grow steadily, and therefore the role of timely interventions at the stage of prediabetes is obvious. A modern approach to preventing the progression of prediabetes includes correcting risk factors for cardiovascular diseases, arterial hypertension, dyslipidemia, weight loss and/or prevention of weight gain, and improving the quality of life. The first-line therapy for prediabetes is lifestyle modification, which includes changes in diet, physical activity, weight management, bad habits, and sleep hygiene. Thus, a non-pharmacological approach to the treatment of patients, aimed at reducing excess weight, plays a major role. In conditions of insufficient effectiveness of measures to change lifestyle, it is advisable to prescribe drug therapy. Metformin is the first-line drug for preventing the progression of carbohydrate metabolism disorders. In addition to lifestyle modification, orlistat, drugs from the group of GLP-1 analogues, thiazolidinediones, and acarbose have also demonstrated their effectiveness. Bariatric surgery is associated with improved glycemic control in prediabetic patients.

Keywords: prediabetes, type 2 diabetes, diabetes prevention, lifestyle modification

For citation: Petunina NA, Martirosian NS, Khachaturov MV, Zhutaeva MA, Shaposhnikova AA, Karpenko EV, Abdulganieva ZA. Diagnosis and treatment of prediabetes as prevention of type 2 diabetes: A review. Consilium Medicum. 2023;25(4):229–235. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202312

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Мартиросян Нарине Степановна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: narinarine@list.ru; ORCID: 0000-0002-0202-1257; SPIN-код: 1893-8030

Петунина Нина Александровна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: napetunina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9390-1200; SPIN-код: 9784-3616

Хачатуров Михаил Викторович – студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-7606-6565; SPIN-код: 8210-2970

Жутаева Мария Андреевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0001-3706-3414

[✉]**Narine S. Martirosian** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: narinarine@list.ru; ORCID: 0000-0002-0202-1257; SPIN code: 1893-8030

Nina A. Petunina – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: napetunina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9390-1200; SPIN code: 9784-3616

Mikhail V. Khachaturov – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0001-7606-6565; SPIN code: 8210-2970

Maria A. Zhutaeva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0001-3706-3414

Введение

Несмотря на современные достижения медицины, на сегодняшний день заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2-го типа (СД 2) продолжает неуклонно расти, а вместе с ней и затраты здравоохранения. Такая тенденция отмечается не только в России, но и в других развитых странах мира. В связи с этим перед сферой здравоохранения стоит важная медико-социальная задача – предотвращение роста численности больных. Решение данной задачи возможно за счет профилактики, диагностики и лечения пациентов с предиабетом. К предиабету относят формы нарушения углеводного обмена, при котором не достигаются критерии манифестного СД, но превышены нормальные значения глюкозы крови; такая промежуточная гипергликемия ассоциирована с высоким риском развития диабета и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на фоне дислипидемии.

По данным Международной федерации диабета, численность населения мира, страдающего диабетом, в 2021 г. составила 537 млн человек, вдобавок ожидается рост числа заболевших, который, по предварительным данным, к 2030 г. составит 643 млн, а к 2045 г. – 783 млн. Также стоит отметить, что более 90% всех случаев диабета в мире приходится на 2-й тип [1]. Нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) в 2021 г. зарегистрировали у 541 млн взрослых (10,6% взрослого населения мира), а нарушенную гликемию натощак (НГН) – у 319 млн (6,2%). По оценкам Международной федерации диабета, в 2045 г. это число возрастет до 730 млн (11,4%) и 441 млн (6,9%) человек соответственно [1]. При анализе распространенности СД 1-го типа и СД 2 в Российской Федерации в динамике за период 2016–2020 гг. можно отметить рост распространенности СД преимущественно за счет СД 2. С 2016 г. отмечался прирост более 300 тыс. новых пациентов с СД. Всего, по данным онлайн-регистра СД, в который включено 84 региона и 4658 лечебно-профилактических учреждений, на 01.01.2021 общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете, составила 4 799 552 (3,23% населения РФ) человека, из них с СД 1-го типа – 5,5% (265,4 тыс.), СД 2 – 92,5% (4,43 млн), другими типами СД – 2,0% (99,3 тыс.), из которых 67,3 тыс. пришлось на НТГ, а 12,1 тыс. – на НГН [2]. Частота развития СД 2 через 5 лет после постановки диагноза НТГ или НГН оценивается как 26 и 50% соответственно [1]. Понятие «предиабет» включает в себя НТГ и НГН, а также сочетание НТГ и НГН, так как пациенты с этими состояниями имеют высокий риск манифестации диабета [3]. НГН добавлена к НТГ в определениях предиабета Американской диабетической ассоциации (ADA) в 1997 г., поскольку повторные наблюдения показывают небольшое соответствие между ними [4].

Патофизиологические механизмы развития предиабета

Развитие НТГ и НГН происходит вследствие ряда определенных патофизиологических процессов. Хотя в основе предиабета лежит инсулинорезистентность преимущественно у лиц с избытком массы тела и ожирением, ряд исследований продемонстрировал отличия основных нарушений, лежащих в основе НГН, от патофизиологических изменений, лежащих в основе НТГ. В совокупности результаты

продемонстрировали признаки дисфункции β -клеток и резистентности к инсулину при НТГ и НГН, несколько отличающиеся друг от друга [4]. Лица с изолированной НГН преимущественно имеют печеночную инсулинорезистентность с нормальной чувствительностью мышечной ткани, сниженной утилизацией глюкозы печенью и способностью к подавлению глюконеогенеза. Кроме того, при НГН отмечаются дисфункция β -клеток, снижение I фазы секреции инсулина, что проявляется повышенной глюкозой натощак при нормальной постпрандиальной гипогликемии [5]. НТГ преимущественно характеризуется резистентностью скелетных мышц со снижением утилизации глюкозы и также сопровождается дисфункцией β -клеток [5]. При НТГ отмечается дефект поздней фазы секреции инсулина с преимущественной гипергликемией в ответ на пероральную или внутривенную нагрузку глюкозой. Лица с сочетанной НГН и НТГ имеют как печеночную, так и мышечную инсулинорезистентность. Таким образом, лица с предиабетом, у которых выявлена НГН, либо НТГ, либо и то и другое вместе, имеют разные варианты инсулинорезистентности и дисфункции β -клеток. Целью исследования L. Perreault и соавт. [4] являлось определение, представляет ли сочетание НТГ и НГН (НТГ/НГН) третий путь (в дополнение к изолированным НТГ и НГН) или конечный общий путь к диабету, в результате которого показано, что абсолютные различия между группами являлись небольшими, но значимыми. В совокупности результаты указывают на то, что НТГ/НГН может быть отдельным предиабетическим синдромом [4]. Вероятно, у пациентов с НТГ/НГН в патогенезе гипергликемии играют роль инсулинорезистентность как печени, так и мышечной ткани, а также дисфункция β -клеток [6]. Выявление дефектов НТГ/НГН имеет практическое клиническое значение, поскольку риск прогрессирования в манифестный СД в 3 раза выше, чем при изолированных НТГ или НГН.

Факторы риска

Традиционными факторами риска предиабета являются ожирение, наличие артериальной гипертензии (АГ), возраст 45 лет и старше, гестационный СД (ГСД), отягощенный семейный анамнез по СД, низкая физическая активность. Анализируя результаты Российского исследования NATION, можно сделать выводы, что определяющими факторами риска предиабета являются возраст 45 лет и старше, ожирение и АГ. Причем среди пациентов с ожирением 3-й степени предиабет выявлялся чаще (39,7%), чем у пациентов со 2-й (37,8%) и 1-й степенью (30,3%). Сочетание факторов у одного пациента приравнивается к более высокому риску СД 2 [7]. Также в исследовании изучалось влияние ГСД как фактора риска. По результатам опросника выяснилось, что женщины, которым устанавливался ГСД, приблизительно в 2 раза чаще подвержены риску заболевания СД 2, но распространенность предиабета значимо не отличалась среди тех, кто имел в анамнезе ГСД, и тех, кто не имел. В исследовании также изучены такие факторы риска, как низкая физическая нагрузка и редкое потребление овощей и фруктов. Авторы сообщают, что в исследовании низкая физическая нагрузка и редкое потребление данных продуктов сыграли

Шапошникова Анастасия Андреевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0008-1579-1817

Карпенко Елизавета Владимировна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0009-4727-298X

Абдулганиева Зайнаб Абдулаевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0009-9393-4999

Anastasiia A. Shaposhnikova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0008-1579-1817

Elizaveta V. Karpenko – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0009-4727-298X

Zaynab A. Abduganieva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0009-0009-9393-4999

наименьшую роль в развитии СД. Авторы связывают это с недостаточной объективностью оценивания физических нагрузок респондентами и с тем, что респонденты не предоставляли точную информацию по количественной оценке потребления овощей и фруктов [8]. Также авторы отмечают, что здоровый образ жизни играет немалую роль и снижает риск развития СД 2 на 75%. На индивидуальном уровне пациентам рекомендуется поддерживать оптимальную массу тела, избегать курения и злоупотребления алкоголем, соблюдать здоровую диету и повышать уровень физической активности [8]. По данным исследования PREDAPS продемонстрировано, что ожирение, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и АГ являются модифицируемыми факторами риска, независимо связанными с наличием предиабета у лиц обоих полов. Величины ассоциаций оказались сильнее для мужчин, чем для женщин. Абдоминальное ожирение как у мужчин, так и у женщин показало самую сильную связь с предиабетом. Экзогенно-конституциональное ожирение также связано с предиабетом у мужчин, хотя статистическая значимость исчезла после поправки на все факторы [9].

Диагностика

Предиабет является кардиометаболическим состоянием с различными проявлениями промежуточного нарушения углеводного обмена – НТГ, НГН, НГН/НТГ. В основе диагностики предиабета лежит проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Проба проводится утром натощак спустя 8–12 ч после последнего приема пищи. За 2–3 дня до проведения пробы пациент должен употребить достаточное количество углеводов с пищей и иметь стандартную для его образа жизни физическую нагрузку.

Различные организации определяют предиабет с помощью критериев, которые не всегда совпадают (табл. 1). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила предиабет как состояние промежуточной гипергликемии с использованием двух критериев или их комбинации на основе ПГТТ [10]:

1. Уровень глюкозы в плазме натощак – 6,1–6,9 ммоль/л, определяющий НГН.
2. Уровень глюкозы в плазме через 2 ч в ходе ПГТТ – 7,8–11,0 ммоль/л, определяющий НТГ.

ADA в свою очередь использует 3 критерия для диагностики предиабета [11]:

1. Глюкоза плазмы натощак – 5,6–6,9 ммоль/л, имеет более низкое пороговое значение по сравнению с критериями ВОЗ.
2. Уровень глюкозы через 2 ч в ходе ПГТТ – 7,8–11,0 ммоль/л, что аналогично пороговому значению ВОЗ.
3. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) – 5,7–6,4%, который является дополнительным критерием для определения предиабета. Эти значения могут указывать на хроническую гипергликемию и наличие предиабета, но ПГТТ следует использовать для подтверждения диагноза [12].

Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) оценивает любое из ранних нарушений углеводного обмена при ПГТТ как критерий предиабета [3]:

1. НГН, определяемая как уровень глюкозы плазмы натощак 6,1–6,9 ммоль/л, при нормальном уровне глюкозы через 2 ч ПГТТ.
2. НТГ, определяемая как 2-часовой уровень глюкозы в плазме 7,8–11,1 ммоль/л после приема 75 г глюкозы в ходе ПГТТ, при нормальном уровне глюкозы натощак.

Дополнительный критерий ADA не совпадает с рекомендациями ВОЗ и РАЭ, определяющими промежуточный уровень HbA_{1c} в 6,0–6,4%, который сам по себе не позволяет поставить диагноз, но предполагает наличие риска диабета и проведение дополнительных исследований [3]. Эти разногласия можно объяснить результатами исследований,

Таблица 1. Диагностические критерии СД и предиабета

Диагноз/критерий	ВОЗ 2006/2011	ADA 2023	РАЭ 2023
СД			
Уровень глюкозы плазмы натощак, ммоль/л	≥7,0	≥7,0	≥7,0
Уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой, ммоль/л	≥11,1	≥11,1	≥11,1
Уровень глюкозы при случайном измерении	Наличие симптомов в сочетании с уровнем глюкозы ≥11,1 ммоль/л	Наличие симптомов в сочетании с уровнем глюкозы ≥11,1 ммоль/л	Наличие симптомов в сочетании с уровнем глюкозы ≥11,1 ммоль/л
HbA _{1c} , %	Уровень ≥6,5	≥6,5	≥6,5
Предиабет			
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	6,1–6,9	5,6–6,9	6,1–6,9
Уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозой, ммоль/л	≥7,8 до <11,1	≥7,8 до <11,1	≥7,8 до <11,0
HbA _{1c} , %	–	5,7–6,4	–

показавших плохую корреляцию между уровнем HbA_{1c} и НГН или НТГ [13–15]. Хотя считается, что HbA_{1c} отражает средний уровень глюкозы в крови и в идеале должен более точно отражать гипергликемию, однако не во всех ситуациях. Уровень HbA_{1c} в определенной степени может определяться генетическими факторами, не зависящими от уровня глюкозы в крови, сопутствующими заболеваниями, в том числе сопровождающимися гемоглобинопатией, в связи с чем может быть неточным инструментом для измерения среднего уровня глюкозы крови [16, 17]. Однако HbA_{1c} также считается более удобным скрининговым методом, не требующим сдачи крови натощак [18].

На основании имеющихся данных представляется, что предиабет, определяемый различными альтернативными критериями, состоит из перекрывающейся группы с одним или несколькими отклонениями в колебаниях уровня глюкозы. Возможно, что наличие НГН и НТГ идентифицирует субъектов с различными патологическими отклонениями в их метаболизме глюкозы, а наличие обоих состояний означает более выраженное нарушение общего гомеостаза глюкозы.

Скрининг предиабета

Скрининг предиабета рекомендуется проводить у всех взрослых лиц старше 45 лет и в определенных группах риска. Частота обследования определяется наличием нарушений углеводного обмена: 1 раз в 3 года при нормальном результате анализов и ежегодно у лиц с ранее выявленным предиабетом [3].

Группы риска, в которых целесообразно проводить скрининг независимо от возраста:

1. Индекс массы тела (ИМТ) >25 кг/м² + 1 или более фактор риска развития СД 2.
2. Высокий риск СД 2 при проведении анкетирования (результат опросника FINDRISC≥12).

В качестве скрининговых тестов могут использоваться [3]:

- глюкоза плазмы натощак;
- ПГТТ с 75 г глюкозы;
- HbA_{1c} 6,0–6,4% (целесообразно с последующим выполнением ПГТТ либо определением глюкозы плазмы натощак).

При выборе метода скрининга необходимо учитывать преимущества и недостатки каждого метода. ПГТТ – это единственный метод выявления НТГ. Однако как скрининговый метод он обладает существенными недостатками,

такими как трудозатратность (длительная подготовка перед проведением и 2 ч времени на его выполнение, также соблюдение определенных правил исполнения), его высокая вариабельность. Анализ на HbA_{1c} обладает определенными преимуществами перед ПГТТ: имеет низкую вариабельность, не требует предварительного голодания и может быть проведен в любое время, также он характеризует метаболизм глюкозы за длительный период времени (у лиц с предиабетом может иметь преимущества при диспансеризации). Но также есть и недостатки, поскольку возможно искажение результатов при некоторых заболеваниях (гемоглобинопатии, анемии, выраженная печеночная и почечная недостаточность и др.) и другие факторы, влияющие на HbA_{1c} [3]. Анализ на HbA_{1c} не стандартизирован для диагностики предиабета в РФ.

Лечение предиабета

Контроль гликемии, соответствующей критериям предиабета, может быть достигнут после нормализации массы тела, именно поэтому 1-й линией терапии является интервенция, направленная на снижение массы тела [19]. Мета-анализ 47 рандомизированных исследований (26 460 участников) продемонстрировал убедительные доказательства преимуществ модификации образа жизни и относительные показания для медикаментозных препаратов в достижении нормогликемии среди пациентов с предиабетом [20]. Для пациентов с предиабетом и нормальным ИМТ, у которых мероприятия по изменению образа жизни оказались неэффективными, могут быть инициированы фармакологические агенты, с доказанной эффективностью предотвращающие развитие СД 2 [10].

Метформин. Метформин относится к сахароснижающим препаратам из группы бигуанидов и используется для терапии СД 2. Эффективность метформина для профилактики развития СД 2 у пациентов с предиабетом продемонстрирована в исследовании DPP [21]. В программе профилактики диабета (Diabetes prevention program – DPP) лица с НТГ рандомизированы на 3 группы: программа модификации образа жизни, терапия метформином и плацебо. Трехлетний риск заболеваемости СД 2 составил 11,0 и 7,8% на 100 человек в год в группах плацебо и метформина соответственно. Таким образом, терапия метформином предиабета ассоциируется со снижением риска развития СД 2 на 31%. Частота госпитализаций по любой причине составила 16,1% в группе плацебо по сравнению с 15,9% в группе метформина и 15,6% – в группе модификации образа жизни. Метформин показал эффективность у мужчин и женщин во всех этнических группах, однако оказался неэффективным для профилактики заболеваемости СД 2 среди участников DPP в возрасте 60 лет и старше по сравнению с плацебо. Таким образом, метформин может использоваться в качестве медикаментозной терапии, снижающей риск развития диабета у молодых людей с ожирением, особенно у женщин с ГСД в анамнезе [21]. На основании полученных данных ADA рекомендует рассматривать лечение метформином у людей с предиабетом, преимущественно у лиц в возрасте до 60 лет с ИМТ 35 кг/м^2 и более, глюкозой плазмы натощак $6,1 \text{ ммоль/л}$ и более, $HbA_{1c} > 6,0\%$, у женщин с ГСД в анамнезе [10]. В РФ оригинальный препарат метформина зарегистрирован в 2016 г. для терапии предиабета в случае, если изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля.

Тиазолидиндионы также принадлежат к сахароснижающим препаратам, относящимся по механизму действия к классу инсулиносенситайзеров. Эффективность тиазолидиндионов для профилактики СД 2 у лиц с предиабетом показана в нескольких рандомизированных клинических исследованиях, включая исследование DPP, где ежегодный уровень заболеваемости диабетом на 100 человек составил 3,0 в группе троглитазона против 12,0 в группе плацебо, исследование DREAM, где 3-летняя кумулятивная заболе-

ваемость диабетом составила 10,6% в группе росиглитазона против 25,0% в группе плацебо, и исследование ACT NOW, где ежегодный уровень заболеваемости диабетом на 100 человек составил 2,1 в группе пиоглитазона против 7,6 в группе плацебо [22–24]. В исследовании IRIS пациентов с инсулинорезистентностью, но без СД 2, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, показано, что пиоглитазон снижает риск острого коронарного синдрома [25]. Пиоглитазон также снижает риск повторного инсульта, и поэтому его дополнительное применение может быть рассмотрено у лиц с предиабетом или страдающих СД 2, у которых в анамнезе имеются транзиторная ишемическая атака и/или инсульт [26].

Ингибиторы α -глюкозидазы являются сахароснижающими препаратами, замедляющими всасывание углеводов в кишечнике. В исследовании STOP-NIDDM по профилактике развития СД 2 у лиц с НТГ 3-летняя кумулятивная заболеваемость диабетом составила 32% в группе акарбозы по сравнению с 42% в группе плацебо [27]. В исследовании ACE заболеваемость диабетом на 100 человеко-лет за 5 лет наблюдения составила 3,2 в группе акарбозы против 3,8 в группе плацебо [28]. Эффективность акарбозы также оценивалась в отношении риска ССЗ. В исследовании STOP-NIDDM сообщается о почти 50% снижении сердечно-сосудистых исходов (MACE), однако в другом исследовании у пациентов с установленными ССЗ и предиабетом назначение акарбозы не влияло на риск серьезных сердечно-сосудистых исходов, но снижало заболеваемость СД 2 [27, 29]. В РФ акарбоза также зарегистрирована для профилактики СД 2 у пациентов с НТГ в дополнение к модификации образа жизни.

Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) относятся к классу препаратов с инкретиновым эффектом, которые используются для терапии СД 2, а отдельные представители – для терапии ожирения (лираглутид, семаглутид). У лиц с предиабетом и избыточной массой тела или ожирением семаглутид может помочь отсрочить или предотвратить начало диабета при использовании в качестве фармакотерапии ожирения. В исследовании STEP 1 пациенты с ожирением и предиабетом (средний ИМТ – 39 кг/м^2 , средний уровень HbA_{1c} – 5,9%), которые случайным образом распределены в группу терапии семаглутидом $2,4 \text{ мг}$ 1 раз в неделю в течение 68 нед, имели более низкую частоту развития СД 2 по сравнению с группой плацебо (0,5% против 3%). В обеих группах при этом также производились мероприятия по модификации образа жизни [30]. В исследовании SCALE терапия лираглутидом также ассоциировалась со снижением трехлетнего кумулятивного риска заболеваемости диабетом (2% в группе лираглутида против 6% в группе плацебо) [31]. Не менее интересно будет оценить возможности нового аналога ГПП-1 тирзепатида (новый аналог ГПП-1) в профилактике СД 2, пациенты с предиабетом исследования SURMOUNT-1 продолжают лечение в течение дополнительных 104 нед для оценки риска развития СД 2 [32].

Орлистат относится к группе препаратов – ингибиторов желудочно-кишечных липаз для лечения ожирения. Выше отмечено, что назначение медикаментозной терапии с целью лечения предиабета наиболее актуально для пациентов с ИМТ более 35 кг/м^2 . Эффективность орлистата для профилактики СД 2 оценивалась в 4-летнем двойном слепом проспективном исследовании XENDOS, в которое вошли 3305 пациентов с ожирением, среди которых 21% имели НТГ, 79% не имели нарушений углеводного обмена [33]. Пациенты рандомизированы на 2 группы: модификация образа жизни + плацебо (1637) и модификация образа жизни + орлистат 120 мг (1640). Кумулятивные показатели заболеваемости СД 2 через 4 года составили 6,2% в группе орлистата против 9,0% в группе плацебо, что соответствует снижению риска развития диабета на 37,3% при применении орлистата (относительный риск 0,627 [95% доверительный интервал 0,455–0,863]). Средняя потеря массы тела после 4 лет ока-

Рис. 1. Подход к скринингу, диагностике и лечению предиабета (адаптировано [5]).

залась значительно выше в группе орлистата (5,8 кг против 3,0 кг в группе плацебо; $p < 0,001$) и не различалась у пациентов с НТГ (5,7 кг) и нормальной глюкозой (5,8 кг). Общий эффект орлистата в профилактике диабета в исследуемой популяции оказался в первую очередь обусловлен положительным эффектом у пациентов с НТГ. Таким образом, в дополнение к модификации образа жизни у лиц с ожирением возможно назначение орлистата, способствующего дополнительному снижению массы тела, что позволяет предположить большую эффективность такой комбинированной терапии в снижении массы тела и, следовательно, риска возникновения предиабета и СД 2 [33].

Бариатрическая хирургия продемонстрировала свою высокую эффективность в улучшении гликемического контроля и даже ремиссии СД 2 у пациентов с ожирением, в связи с чем ADA рекомендует проведение бариатрических операций как метод лечения СД 2 у пациентов с морбидным ожирением ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$) или с $\text{ИМТ} 35,0\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$ при отсутствии значимого снижения массы тела и улучшения гликемического контроля на фоне медикаментозной терапии [10]. Метаанализ 19 исследований показал частоту ремиссии у 78% и улучшения гликемических показателей

при СД 2 у 87% пациентов, перенесших бариатрическую операцию [34]. Ремиссия определялась как достижение целевого уровня HbA_{1c} в диапазоне 6,0–6,5% или ниже без медикаментозной сахароснижающей терапии. Хирургическое вмешательство также оказалось значительно более эффективным, чем медикаментозная терапия, в предотвращении СД 2 de novo (снижение относительного риска на 78%). При этом эффект на улучшение гликемического контроля не зависел от степени снижения массы тела у пациентов после рукавной гастропластики, желудочного шунтирования и билиопанкреатического шунтирования, но коррелировал со степенью снижения массы тела у пациентов с бандажированием желудка [35]. Бариатрическая хирургия у пациентов с СД 2 ассоциируется с быстрым и значимым повышением секреции инсулина, улучшением чувствительности тканей к инсулину [35]. В ретроспективном когортном исследовании пациентов с ожирением и предиабетом проведение бариатрической хирургии (лапароскопическая рукавная гастропластика, желудочное шунтирование или бандажирование желудка) ассоциировалось с нормогликемией у 91% пациентов через 1 год наблюдения и 87,5% пациентов через 3 года наблюдения [36]. Таким образом, бариатрические операции могут рассматриваться не только в качестве метода лечения ожирения 2–3-й степени, но также потенциального способа, позволяющего достичь целевых уровней гликемии у пациентов с предиабетом и СД 2 [34, 36].

Хотя указанные методы лечения задерживают и предотвращают начало развития диабета и, следовательно, сокращают продолжительность воздействия гипергликемии, необходимо учитывать соотношение пользы и вреда фармакологического вмешательства. Долговременный эффект препаратов для профилактики диабета обычно ниже, чем модификация образа жизни. Кроме того, после прекращения приема препаратов гликемия обычно возвращается в предиабетический диапазон, в то время как модификация образа жизни имеет большее значение и устойчивый эффект [37]. Подходы к скринингу, диагностике и лечению предиабета представлены на рис. 1.

Профилактика развития СД 2 у пациентов с предиабетом

На сегодняшний день предиабет рассматривается как кардиометаболическое состояние, требующее многоцелевой профилактики. Ассоциация предиабета с высоким риском прогрессирования нарушений углеводного обмена до развития манифестного СД 2, ССЗ определяет основные направления профилактики [38–40]. Так, Американская ассоциация клинических эндокринологов представила в 2023 г. обновленную концепцию и алгоритмизированную модель ведения пациентов с предиабетом, в которой помимо предотвращения прогрессирования предиабета ключевыми целями являются коррекция факторов риска ССЗ, АГ, дислипидемии, предотвращения прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени, снижение массы тела и/или предотвращение ее увеличения, улучшение качества жизни. Кроме того, по-прежнему делается акцент на мероприятия по изменению образа жизни в качестве ключевых основ профилактики предиабета и СД [12].

Модификация образа жизни. Изменение образа жизни является основой ведения пациентов с предиабетом. Понятие «модификация образа жизни» зачастую ассоциировано с изменением питания и физической активности. Несомненно, данные мероприятия играют важнейшую роль в профилактике прогрессирования предиабета до СД 2. К настоящему времени комплексный подход включает в себя также просвещение по гигиене сна, поощрение здоровых привычек, таких как отказ от алкоголя и курения, отслеживание изменений настроения, которые могут повлиять на мотивацию введения здорового образа жизни [12]. Ряд клинических исследований измене-

ния образа жизни при предиабете, включая DPP, DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study), Da Qing study (Da Qing Diabetes Prevention Study), DPS (The Finnish Diabetes Prevention Study) демонстрирует, что изменение образа жизни с включением питания пониженной калорийности, физических нагрузок снижает риск развития СД 2 и улучшает ряд кардиометаболических показателей [41]. Знаменитое исследование DPP продемонстрировало самый большой вклад в снижение риска развития СД 2 – 58% за 2,8 года. В финском исследовании профилактики СД 2 (The Finnish DPS) группа вмешательств придерживалась 5 основных целей: суточное потребление жиров должно составлять менее 30% от общей калорийности, при этом доля насыщенных жиров составляет менее 10%, необходимо увеличить содержание пищевых волокон за счет добавления в рацион 15 г клетчатки на 1000 ккал в день, увеличить физическую активность средней интенсивности не менее 30 мин в день, снизить массу тела на 5% и более. Изменение образа жизни в группе вмешательств уменьшило частоту развития СД 2 на 58% за 3,2 года [42, 43]. В исследовании DPPOS снижение риска развития диабета составило 34% за 10 лет и 27% за 15 лет, в исследовании Da Qing study – от 31 до 46% за 6 лет наблюдений соответственно.

Изменение пищевых привычек как основа профилактики нарушений углеводного обмена у пациентов с избыточной массой тела/ожирением. Изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела, является высокоэффективным методом профилактики прогрессирования нарушений углеводного обмена. Стратегия снижения массы тела направлена на снижение гиперинсулинемии и преодоление инсулинорезистентности. В частности, определение индекса висцерального ожирения, в настоящее время ассоциированного с инсулинорезистентностью, также помогает оценить кардиометаболические риски [44]. Поэтому для пациентов с предиабетом, которые имеют избыточную массу тела/ожирение, рекомендовано создать дефицит калорий в объеме 500–1000 ккал в день в контексте здорового питания [12]. Согласно алгоритмам ААСЕ достижение целевых значений снижения массы тела от >5 до 10% сопровождается улучшением кардиометаболических показателей. Стандарты помощи при СД ADA рекомендуют снижение массы тела по меньшей мере на 7% от исходной [11]. Выбор диеты должен соответствовать индивидуальным предпочтениям в еде, так как приверженность ограничению калорий зависит от персонализированного диетического подхода. Для пациентов с предиабетом подходят такие типы питания, как средиземноморский стиль питания, питание с низким содержанием жира, углеводов, питание с очень низким содержанием углеводов, DASH-питание, вегетарианство, веганство, а также использование готовых структурированных рационов питания [45].

Изменение физической активности. Аэробные, силовые нагрузки, а также их сочетание способствуют преодолению инсулинорезистентности у пациентов с предиабетом. В качестве аэробной нагрузки рекомендуются быстрая ходьба, езда на велосипеде и т.д. Данный вид физической активности достоверно снижает уровень HbA_{1c} и индекс HOMA-IR [46]. Объем физической активности должен учитывать любые физические ограничения пациента, некоторые из которых могут быть связаны с избыточной массой тела/ожирением. В идеале объем физической активности, включающий умеренные аэробные упражнения, должен постепенно увеличиваться до 150 мин (3–5 занятий) в неделю. В дополнение к аэробной нагрузке применимы силовые тренировки 2–3 раза в неделю. В целях достижения значимых результатов следует уделять внимание поведенческому здоровью пациента, например поощрять активный досуг, не связанный с физическими упражнениями [12].

Изменение качества сна. Вполне очевидно, существует определенная корреляция между недостаточной продолжительностью сна и предиабетом. Сон является важным

биологическим процессом, играющим значимую роль в регуляции метаболизма глюкозы. Увеличение уровня провоспалительных факторов, таких как С-реактивный белок, может рассматриваться как связующее звено патогенеза развития предиабета и последующего развития СД 2 у людей с плохим сном [47]. Риск прогрессирования предиабета до СД 2 увеличивается при снижении продолжительности сна [48]. Рекомендуемая продолжительность сна для лиц старше 18 лет – от 6 до 8 ч за ночь [12].

Заключение

Предиабет связан с повышенным риском развития СД 2, сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Принимая во внимание тот факт, что численность пациентов с СД продолжает неуклонно расти, становится очевидно значимой роль своевременных вмешательств на этапе предиабета. Современный подход к профилактике прогрессирования предиабета также включает коррекцию факторов риска ССЗ, АГ, дислипидемии, предотвращение прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени, снижение массы тела и/или предотвращение ее увеличения, улучшение качества жизни. Терапией 1-й линии при предиабете является изменение образа жизни, которое включает в себя изменение питания, физической активности, коррекцию избыточной массы тела, отказ от вредных привычек, просвещение по гигиене сна. Таким образом, нефармакологический подход к лечению пациентов, нацеленный на снижение избыточной массы тела, играет основную роль. В условиях недостаточной эффективности мероприятий по изменению образа жизни целесообразно назначение медикаментозной терапии. Данный вариант наиболее актуален для пациентов с ИМТ более 35 кг/м². Препаратом 1-й линии для профилактики прогрессирования нарушений углеводного обмена является метформин. В дополнение к модификации образа жизни у пациентов с ожирением также продемонстрировали свою эффективность орлистат и препараты из группы аналогов ГПП-1, способствующие дополнительному снижению массы тела, что позволяет предположить большую эффективность такой комбинированной терапии в снижении массы тела. В довершение всего сказанного хотелось бы отметить роль хирургического лечения при предиабете и СД 2 у пациентов с ИМТ более 35 кг/м². На современном этапе является актуальным выполнение бариатрических операций, результат проведения которых отражается в достижении целевых уровней гликемии у пациентов с предиабетом и СД 2.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Н.А. Петунина, Н.С. Мартиросян – концепция статьи, проверка и утверждение текста рукописи; М.В. Хачатуров, М.А. Жутаева, А.А. Шапошникова, Е.В. Карпенко, З.А. Абдулганиева – разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. N.A. Petunina, N.S. Martirosian – the concept of the article, verification and approval of the manuscript; M.V. Khachaturov, M.A. Zhutaeva, A.A. Shaposhnikova, E.V. Karpenko, Z.A. Abdulganieva – the article conceptualisation, data collection and analysis, writing and editing the text of the article.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109119
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021;24(3):204-21 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus.* 2021;24(3):204-21 (in Russian)].
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2021;24(15):1-148 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by II Dedov, MV Shestakova, AY Mayorov. 10th edition. *Diabetes mellitus.* 2021;24(15):1-148 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12802
- Perreault L, Bergman BC, Playdon MC, et al. Impaired fasting glucose with or without impaired glucose tolerance: progressive or parallel states of prediabetes? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(2):E428-35. DOI:10.1152/ajpendo.90354.2008
- Echouffo-Tcheuqui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. *JAMA.* 2023;329(14):1206-16. DOI:10.1001/jama.2023.4063
- Моргунова Т.Б., Глинка И.В., Фадеев В.В. Предиабет: проблемы и пути решения. *Медицинский совет.* 2021;12(2):220-7 [Morgunova TB, Glinkina IV, Fadeev VV. Prediabetes: challenges and opportunities. *Medical Council.* 2021;12(2):220-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-12-220-227
- Шестакова Е.А., Лунина Е.Ю., Галстян Г.Р., и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у лиц с различными сочетаниями факторов риска сахарного диабета 2 типа в когорте пациентов исследования NATION. *Сахарный диабет.* 2020;23(1):4-11 [Shestakova EA, Lunina EY, Galstyan GR, et al. Type 2 diabetes and prediabetes prevalence in patients with different risk factor combinations in the NATION study. *Diabetes mellitus.* 2020;23(1):4-11 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12286
- Zhang Y, Pan XF, Chen J, et al. Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia.* 2020;63(1):21-33. DOI:10.1007/s00125-019-04985-9
- Diaz-Redondo A, Giraldez-García C, Carrillo L, et al. Modifiable risk factors associated with prediabetes in men and women: a cross-sectional analysis of the cohort study in primary health care on the evolution of patients with prediabetes (PREDAPS-Study). *BMC Fam Pract.* 2015;16:5. DOI:10.1186/s12875-014-0216-3
- Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43588>. Accessed: 12.04.2023.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al.; on behalf of the American Diabetes Association, Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46 (Suppl. 1):S1-4. DOI:10.2337/dc23-Sint
- Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2023 Update. *Endocr Pract.* 2023;29(5):305-40. DOI:10.1016/j.eprac.2023.02.001
- Guo F, Moellering DR, Garvey WT. Use of HbA1c for diagnoses of diabetes and prediabetes: comparison with diagnoses based on fasting and 2-hr glucose values and effects of gender, race, and age. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014;12(5):258-68. DOI:10.1089/met.2013.0128
- Gosmanov AR, Wan J. Low positive predictive value of hemoglobin A1c for diagnosis of prediabetes in clinical practice. *Am J Med Sci.* 2014;348(3):191-4. DOI:10.1097/MAJ.0000000000000223
- Van't Riet E, Alsema M, Rijkkelijkhuizen JM, et al. Relationship between A1C and glucose levels in the general Dutch population: the new Hoorn study. *Diabetes Care.* 2010;33(1):61-6. DOI:10.2337/dc09-0677
- Bloomgarden ZT, Inzucchi SE, Karnieli E, Le Roith D. The proposed terminology 'A1c'-derived average glucose' is inherently imprecise and should not be adopted. *Diabetologia.* 2008;51(7):1111-4. DOI:10.1007/s00125-008-1027-7
- Cohen RM, Snieder H, Lindsell CJ, et al. Evidence for independent heritability of the glycation gap (glycosylation gap) fraction of HbA1c in nondiabetic twins. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1739-43. DOI:10.2337/dc06-0286
- Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019;5:5. DOI:10.1186/s40842-019-0080-0
- Alvarez S, Coffey R, Algotar AM. Prediabetes. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459332>. Accessed: 12.04.2023.
- Galaviz KI, Weber MB, Suvađa KBS, et al. Interventions for Reversing Prediabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Prev Med.* 2022;62(4):614-25. DOI:10.1016/j.amepre.2021.10.020
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403. DOI:10.1056/NEJMoa012512
- Knowler WC, Hamman RF, Edelstein SL, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes.* 2005;54(4):1150-6. DOI:10.2337/diabetes.54.4.1150
- Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;368(9541):1096-105. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69420-8
- DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1104-15. DOI:10.1056/NEJMoa1010949
- Young LH, Viscoli CM, Curtis JP, et al. IRIS Investigators. Cardiac Outcomes After Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: Effects of Pioglitazone in Patients With Insulin Resistance Without Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2017;135(20):1882-93. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024863
- Lee M, Saver JL, Liao HW, et al. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(2):388-93. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.013977
- Chiaasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2072-7. DOI:10.1016/S0140-6736(02)08905-5
- Gerstein HC, Coleman RL, Scott CAB, et al. ACE Study Group. Impact of Acarbose on Incident Diabetes and Regression to Normoglycemia in People With Coronary Heart Disease and Impaired Glucose Tolerance: Insights From the ACE Trial. *Diabetes Care.* 2024;47(9):2242-7. DOI:10.2337/dc19-2046
- Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):877-86. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30309-1
- Perreault L, Davies M, Frias JP, et al. Changes in Glucose Metabolism and Glycemic Status With Once-Weekly Subcutaneous Semaglutide 2.4 mg Among Participants With Prediabetes in the STEP Program. *Diabetes Care.* 2022;45(10):2396-405. DOI:10.2337/dc21-1785
- le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389(10077):1399-409. DOI:10.1016/S0140-6736(17)30069-7
- Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, et al. SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022;387(3):205-16. DOI:10.1056/NEJMoa2206038
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27(1):155-61. DOI:10.2337/diacare.27.1.155
- Buchwald H, Estok R, Fährbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122(3):248-56.e5. DOI:10.1016/j.amjmed.2008.09.041
- Douros JD, Tong J, D'Alessio DA. The Effects of Bariatric Surgery on Islet Function, Insulin Secretion, and Glucose Control. *Endocr Rev.* 2019;40(5):1394-423. DOI:10.1210/er.2018-00183
- Lee PC, Tan HC, Pasupathy S, et al. Effectiveness of bariatric surgery in diabetes prevention in high-risk Asian individuals. *Singapore Med J.* 2018;59(9):472-5. DOI:10.1162/smedj.2018110
- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;334(7588):299. DOI:10.1136/bmj.39063.689375.55
- Wang T, Lu J, Su Q, et al. 4C Study Group. Ideal Cardiovascular Health Metrics and Major Cardiovascular Events in Patients With Prediabetes and Diabetes. *JAMA Cardiol.* 2019;4(9):874-83. DOI:10.1001/jamacardio.2019.2499
- Hubbard D, Colantonio LD, Tanner RM, et al. Prediabetes and Risk for Cardiovascular Disease by Hypertension Status in Black Adults: The Jackson Heart Study. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2322-9. DOI:10.2337/dc19-1074
- Tang O, Matsushita K, Coresh J, et al. Mortality Implications of Prediabetes and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care.* 2020;43(2):382-8. DOI:10.2337/dc19-1221
- Uusitupa M, Khan TA, Vigiliouk E, et al. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11(11):2611. DOI:10.3390/nu11112611
- Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care.* 2003;26(12):3230-6. DOI:10.2337/diacare.26.12.3230
- Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet.* 2006;368(9548):1673-9. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69701-8
- Kouli GM, Panagiotakos DB, Kyrou I, et al. Visceral adiposity index and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(10):881-9. DOI:10.1016/j.numecd.2017.06.015
- Banaszak M, Górna I, Przysławski J. Non-Pharmacological Treatments for Insulin Resistance: Effective Intervention of Plant-Based Diets-A Critical Review. *Nutrients.* 2022;14(7):1400. DOI:10.3390/nu14071400. PMID: 35406013
- Huang L, Fang Y, Tang L. Comparisons of different exercise interventions on glycemic control and insulin resistance in prediabetes: a network meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):181. DOI:10.1186/s12902-021-00846-y
- Iyegha ID, Chieh AY, Bryant BM, Li L. Associations between poor sleep and glucose intolerance in prediabetes. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;110:104444. DOI:10.1016/j.psyneuen.2019.104444
- Mostafa SA, Mena SC, Antza C, et al. Sleep behaviours and associated habits and the progression of prediabetes to type 2 diabetes mellitus in adults: A systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res.* 2022;19(3):14791641221088824. DOI:10.1177/14791641221088824

Статья поступила в редакцию /
The article received: 28.04.2023
Статья принята к печати /
The article approved for publication:
10.07.2023



Влияние дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы при сахарном диабете 2-го типа в реальной клинической практике: метаанализ наблюдательных исследований

М.Б. Анциферов^{✉1,2}, Н.А. Демидов³

¹ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Щербинская городская больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Цель – проведение метаанализа популяционных наблюдательных исследований эффективности дапаглифлозина по сравнению со схемами терапии без ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа с целью получения обобщенной оценки его влияния на риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Систематический поиск проведен в 3 библиографических базах данных – PubMed (Medline), Embase и eLibrary. По результатам поиска выявлена 1451 запись. Для включения в метаанализ отобраны 3 исследования: CVD-REAL Nordic, EASEL Population-Based Cohort Study и CARDIA-MOS. Критериями оценки эффективности являлись частота значительных нежелательных сердечно-сосудистых явлений (MACE) и смертность от сердечно-сосудистых причин (ССП). Метаанализ проведен в программе RevMan 5.4.1.

Результаты. По результатам метаанализа выявлено наличие статистически значимой ассоциации между применением дапаглифлозина и снижением риска MACE: относительный риск 0,73, 95% доверительный интервал 0,65–0,82, а также снижением смертности от ССП: относительный риск 0,67, 95% доверительный интервал 0,48–0,92.

Заключение. Полученные результаты продемонстрировали, что применение дапаглифлозина ассоциируется со снижением риска развития MACE и риска смерти от ССП у больных сахарным диабетом 2-го типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: дапаглифлозин, метаанализ, реальная клиническая практика, сердечно-сосудистые события, сахарный диабет 2-го типа

Для цитирования: Анциферов М.Б., Демидов Н.А. Влияние дапаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы при сахарном диабете 2-го типа в реальной клинической практике: метаанализ наблюдательных исследований. Consilium Medicum. 2023;25(4):236–240. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202241

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Cardiovascular outcomes of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus in real clinical practice: a meta-analysis of observational studies

Mikhail B. Antsiferov^{✉1,2}, Nikolay A. Demidov³

¹Endocrinological Dispensary, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Shcherbinskaya City Hospital, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To conduct a meta-analysis of population-based observational studies of dapagliflozin compared with therapy without iNGLT-2 to assess its effect on the risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus in real-world practice.

Materials and methods. A systematic search was carried out in 3 bibliographic databases – PubMed (Medline), Embase and eLibrary. According to the search results, 1,451 records were identified. 3 studies were selected for inclusion in the meta-analysis: CVD-REAL Nordic, EASEL Population-Based Cohort Study and CARDIA-MOS. The criteria for evaluating the effectiveness were the frequency of major adverse cardiovascular events (MACE) and cardiovascular mortality. The meta-analysis was carried out in the RevMan 5.4.1.

Results. According to the results of the meta-analysis, there was a statistically significant association between the use of dapagliflozin and a decrease in the risk of MACE: relative risk 0.73, 95% confidence interval 0.65–0.82, as well as a decrease in cardiovascular mortality: relative risk 0.67, 95% confidence interval 0.48–0.92.

Conclusion. Our results demonstrated that the use of dapagliflozin is associated with a reduction in the risk of developing MACE and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes mellitus with cardiovascular diseases or cardiovascular risk factors.

Keywords: dapagliflozin, meta-analysis, real-world practice, cardiovascular events, type 2 diabetes mellitus

For citation: Antsiferov MB, Demidov NA. Cardiovascular outcomes of dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus in real clinical practice: a meta-analysis of observational studies. Consilium Medicum. 2023;25(4):236–240. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202241

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Анциферов Михаил Борисович** – д-р мед. наук, проф., глав. врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер», проф. каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, гл. внештат. специалист-эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: antsiferov@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-9944-2997

Демидов Николай Александрович – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ГБУЗ «Щербинская городская больница». E-mail: Nicolay13@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8289-0032

✉ **Mikhail B. Antsiferov** – D.Sci.(Med.), Prof., Endocrinological Dispensary, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: antsiferov@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-9944-2997

Nikolay A. Demidov – Cand. Sci. (Med.), Shcherbinskaya City Hospital. E-mail: Nicolay13@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8289-0032

Введение

Сахарный диабет (СД) относится к социально значимым хроническим неинфекционным заболеваниям. На начало 2021 г. в Российской Федерации на диспансерном наблюдении находились 4 799 552 пациента с СД 1, 2-го (СД 2) и другими типами [1]. СД характеризуется повышенным риском развития сердечной недостаточности (СН) [2], атеросклеротических заболеваний [3, 4] и почечной недостаточности [5]. Ишемическая болезнь сердца является коморбидным состоянием у 10,1% пациентов с СД 2 в РФ, атеросклероз – 4,4%, цереброваскулярные заболевания (острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт) – 4,2%, инфаркт миокарда (ИМ) – 3,5%, хроническая СН (ХСН) – 2,4%. В структуре смертности пациентов с СД 2 в РФ на сердечно-сосудистые (СС) причины приходится 52% случаев: ХСН – 25,6%, острые СС-события – ССС (нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы, внезапная СС-смерть, кардиогенный шок, отек мозга) – 11,7%, нарушения мозгового кровообращения – 10,7%, ИМ – 3,9% [1]. Приведенные данные подчеркивают важность проведения мероприятий, направленных на снижение СС-рисков у таких пациентов.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) – класс противодиабетических лекарственных препаратов, у отдельных представителей которого помимо сахароснижающего эффекта выявлена способность снижать смертность от ССС и риск некоторых других неблагоприятных СС-исходов у пациентов с СД 2 и сопутствующим СС-заболеваниями (ССЗ) [6, 7].

Дапаглифлозин, по результатам рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) DECLARE-TIMI 58 с участием пациентов с СД 2 и сопутствующим атеросклеротическим заболеванием или множественными факторами риска таких заболеваний, продемонстрировал статистически значимое снижение частоты наступления комбинированной первичной конечной точки: смерть от СС-причин или госпитализация по поводу СН по сравнению с плацебо. Однако по критериям MACE (major adverse cardiac events – серьезные неблагоприятные сердечные события), общей смертности и смертности от СС-причин статистически значимые различия отсутствовали. Это может объясняться особенностями сформированной когорты пациентов: в указанном исследовании только у 40,5% участников имелось сопутствующее атеросклеротическое заболевание, у остальных – только факторы риска [8]. Проведенные позднее популяционные наблюдательные исследования показали, что у пациентов с СД 2, получивших в составе сахароснижающей терапии дапаглифлозин или один из представителей иНГЛТ-2, отмечалось статистически значимое снижение частоты развития ряда ССС [9–18].

Цель работы – провести метаанализ популяционных наблюдательных исследований применения дапаглифлозина у больных СД 2 по сравнению со схемами терапии без дапаглифлозина и других представителей иНГЛТ-2 с целью получения обобщенной оценки его влияния на риск развития ССС в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Систематический поиск литературы проводился в реферативных базах PubMed (Medline), Embase и eLibrary. В качестве дополнительных источников использовались списки литературы просмотренных публикаций. Временной диапазон поиска не имел ограничений. Поиск проводился с 20.06.2022 по 22.06.2022.

Использовались следующие поисковые запросы:

- PubMed (Medline): ("dapagliflozin"[Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "dapagliflozin s"[All Fields]) AND ("CVOT"[All Fields] OR ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields]

OR "cardiovascular"[All Fields] OR "cardiovasculars"[All Fields]) AND ("outcome"[All Fields] OR "outcomes"[All Fields]) AND ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR ("clinical"[All Fields] AND "trials"[All Fields] AND "topic"[All Fields]) OR "clinical trials as topic"[All Fields] OR "trial"[All Fields] OR "trial s"[All Fields] OR "trialed"[All Fields] OR "trialing"[All Fields] OR "trials"[All Fields])) OR ("myristica"[MeSH Terms] OR "myristica"[All Fields] OR "mace"[All Fields]) OR ("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields] OR "cardiovasculars"[All Fields]) AND ("death"[MeSH Terms] OR "death"[All Fields] OR "deaths"[All Fields]));

- Embase: ('dapagliflozin'/exp OR dapagliflozin) AND (cvot OR 'cardiovascular outcome trial' OR (('cardiovascular'/exp OR cardiovascular) AND ('outcome'/exp OR outcome) AND ('trial'/exp OR trial)) OR 'mace'/exp OR mace OR 'cardiovascular death'/exp OR 'cardiovascular death' OR (('cardiovascular'/exp OR cardiovascular) AND ('death'/exp OR death))) AND ('article'/it OR 'review'/it) AND ('cohort analysis'/de OR 'comparative effectiveness'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'evidence based medicine'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'meta analysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR 'multicenter study'/de OR 'multicenter study topic'/de OR 'network meta analysis'/de OR 'observational study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'systematic review'/de);
- eLibrary: дапаглифлозин. Тип публикаций: статьи в журналах.

Отобраны публикации по результатам наблюдательных исследований, включая анализы регистров и медицинских баз данных, в которых изучались пациенты с СД 2 и ССЗ и без них, а также оценивались такие показатели, как смертность от СС-причин и частота MACE. Последняя является комбинированным исходом, представляющим собой обобщенную частоту смерти от СС-причин, нефатальных ИМ и нефатальных инсультов.

Критерии исключения: оценка дапаглифлозина в рамках РКИ, оценка дапаглифлозина в узких группах пациентов, например у пациентов с почечной недостаточностью.

Из выбранных для метаанализа публикаций отбирались сведения об абсолютной численности пациентов, умерших от СС-причин, и/или абсолютной численности событий, относящихся к категории MACE, а также сведения об общей численности наблюдаемых когорт. Данные из исследования EASEL Population-Based Cohort Study [10] извлечены из приложения к публикации, так как в самой публикации представлены только агрегированные данные для нескольких представителей иНГЛТ-2, а данные о когорте дапаглифлозина – только в приложении. Метаанализ проводился в программе RevMan 5.4.1. (Cochrane). Для оценки статистической значимости ассоциации между назначением дапаглифлозина и достижением целевых показателей использовался относительный риск (ОР). Выбор метода метаанализа основывался на основе анализа критерия Кокрана. При $I^2 > 25\%$ гетерогенность принималась значимой и применялась модель случайных эффектов; при $I^2 < 25\%$ применялась модель фиксированных эффектов.

Методологическое качество включенных исследований оценивалось при помощи разработанного сообществом Кокрана [19] опросника ROBINS-I, валидизированного для нерандомизированных исследований. При подготовке настоящей статьи руководствовались рекомендациями по подготовке публикаций систематических обзоров PRIZMA [20].

Результаты

По результатам систематического поиска выявлена 1451 запись, из которой после анализа заголовков и аннотаций исключены 1429. На 2-м этапе оценивались полные версии

Таблица 1. Исходные характеристики участников, получавших дапаглифлозин в рамках исследований, включенных в метаанализ

Характеристика	CARDIA-MOS	EASEL*	CVD-REAL Nordic
Число участников в группе дапаглифлозина	499	1955	10 227
Средний возраст участников, лет (ст. откл.)	62,6 (5,9)	65,5 (8,9)	61 (11,1)
Доля женщин, %	58,3	43,6	41,0
Средняя длительность СД 2, лет (ст. откл.)	8,8	5,7 (1,9)	Н/д
Доля пациентов с ССЗ, %	42,3	100,0	23,0
ИМ, %	4,6	5,8	7,1
Острые нарушения мозгового кровообращения, %	5,8	3,5	5,5
Доля принимающих метформин, %	86,0	79,5	83,3
Доля принимающих производные сульфонилмочевины, %	56,9	47,0	26,1
Доля принимающих иДПП4, %	11,2	59,2	Н/д
Доля пациентов, получавших инсулин (%)	38,7	25,1	30,4

*Описание характеристик относится ко всей когорте пациентов, получивших дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин, в связи с тем, что характеристики пациентов, получавших только дапаглифлозин, в публикации не представлены; Н/д – данные не оценивались либо не представлены в доступном для анализа виде.

публикаций. Из 16 оставшихся публикаций для включения в метаанализ отобраны 3, в которых представлены результаты 3 наблюдательных исследований. Пациенты из анализа DECLARE-like [9] также участвовали в CVD-REAL Nordic [12]. Учитывая большую численность пациентов в исследовании CVD-REAL Nordic [12] (40 908 человек по сравнению с 28 408), решено включить в анализ результаты последнего. Полная схема отбора публикаций приведена на рис. 1.

В метаанализ вошли результаты 3 исследований:

1. Анализ регистров пациентов Дании, Норвегии и Швеции в рамках исследования CVD-REAL Nordic [12], в которое включены данные 40 908 пациентов с СД 2 независимо от наличия ССЗ, впервые начавших терапию дапаглифлозином или любым представителем группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП4). Средний период наблюдения составил 0,95 года.
2. Анализ регистра системы медицинского обеспечения в рамках исследования EASEL Population-Based Cohort Study [10], в которое вошли данные 14 724 пациентов с СД 2 и установленным ССЗ, впервые инициировавших терапию дапаглифлозином или любым другим препаратом, за исключением эмпаглифлозина и канаглифлозина. Медиана длительности наблюдения составила 1,6 года.

Рис. 1. Схема отбора публикаций.

3. Анализ популяции больных СД 2 Москвы, вошедших в исследование CARDIA-MOS [21], в которое включены 998 пациентов с СД 2, инициировавших лечение дапаглифлозином и сопоставимых по характеристикам пациентов, не получавших дапаглифлозин или иные препараты из группы иНГЛТ-2. В исследование включались пациенты с ССЗ в анамнезе или с одним и более фактором риска развития ССЗ (артериальная гипертензия или дислипидемия). Период наблюдения составил 4 года.

Данные отобранных для проведения метаанализа исследований приведены в табл. 1.

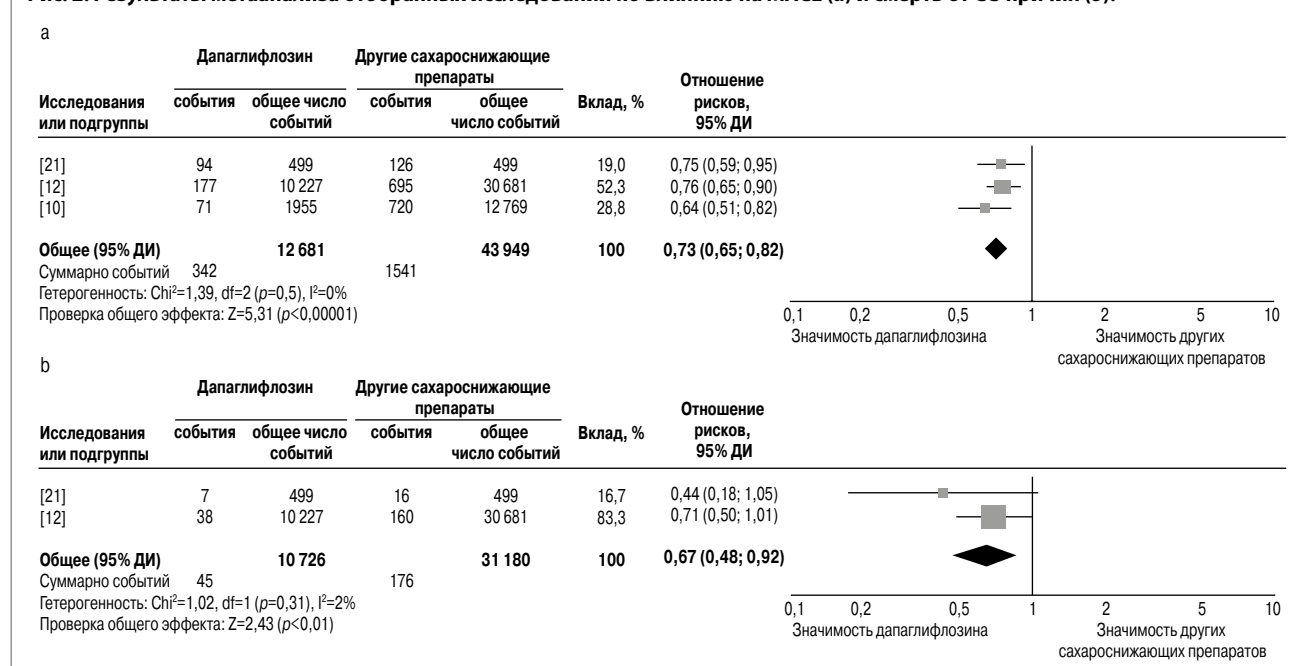
Анализируя характеристики участников, включенных в исследования, можно выделить ряд различий. В первую очередь, пациенты московской популяции имели более длительную историю СД 2 (8,8 года по сравнению с 5,7 года в исследовании EASEL). Исследования заметно различались по доле пациентов с сопутствующими ССЗ – от 100% в EASEL до 42,3% в CARDIA-MOS и 23,0% в CVD-REAL Nordic. Заметно различалась и лекарственная терапия СД 2: пациенты московской популяции чаще получали препараты сульфонилмочевины и инсулин, а иДПП4, наоборот, – в 5 раз реже, чем пациенты в EASEL. При этом исследование EASEL характеризуется самым низким уровнем применения инсулина.

Анализ клинической гетерогенности позволяет утверждать, что с учетом самой большой длительности СД 2 и самой высокой доли участников, применявших инсулин, именно в рамках исследования CARDIA-MOS рассмотрены больные СД 2 с наиболее выраженными отклонениями

Таблица 2. Результаты оценки методологического качества включенных исследований

	Систематическая ошибка по причине конфаундинга	Систематическая ошибка отбора	Систематическая ошибка по причине ошибок в классификации вмешательств	Смещение по причине отклонений от назначенного вмешательства	Систематическая ошибка при некорректной оценке исходов	Выборочное представление результатов	Итоговая оценка
CVD-REAL Nordic [12]	+	+	+	+	+	+	+
EASEL Population-Based Cohort Study [10]	+	+	+	+	+	+	+
CARDIA-MOS, 2022 [21]	+	+	+	+	+	+	+

Примечание. «+» – низкий риск смещений.

Рис. 2. Результаты метаанализа отобранных исследований по влиянию на MACE (a) и смерть от СС-причин (b).

клинико-метаболических показателей. С позиции наличия сопутствующих ССЗ самая «тяжелая» популяция – в исследовании EASEL.

Оценка методологического качества включенных исследований показала, что каждое из них характеризуется низким риском смещений, характерным для наблюдательных исследований (табл. 2).

Результаты метаанализа представлены на рис. 2. Применение дапаглифлозина у пациентов с СД 2 ассоциировано со снижением риска MACE на 27% по сравнению с пациентами, получавшими сахароснижающую терапию без применения иНГЛТ-2 (ОР 0,73, 95% доверительный интервал – ДИ 0,65–0,82). Результаты всех исследований, вошедших в метаанализ, свидетельствовали о наличии ассоциации между включением дапаглифлозина в состав сахароснижающей терапии и снижением риска MACE. В результате проведенного метаанализа получена более точная оценка выраженности данной ассоциации (более узкий ДИ).

Применение дапаглифлозина также ассоциировано со снижением риска смерти от СС-причин у пациентов с СД 2 на 33% при сравнении с пациентами, получавшими сахароснижающую терапию без применения иНГЛТ-2 (ОР 0,67, 95% ДИ 0,48–0,92).

Обсуждение

Проведенный метаанализ объединяет результаты популяционных наблюдательных исследований, а также исследований на основе анализа регистров, посвященных оценке влияния дапаглифлозина на риск развития ССС у пациентов с СД 2. В соответствии с его результатами применение дапаглифлозина у пациентов с СД 2 ассоциируется со статистически значимым снижением риска MACE и риска смерти от сердечно-сосудистых причин.

При интерпретации полученных результатов следует учитывать ряд ограничений настоящего исследования:

1. Проведенный метаанализ основан на результатах ретроспективных наблюдательных исследований, а не РКИ, что снижает их определенность.
2. Вошедшие в анализ когорты пациентов различались по тяжести СД 2 и распространенности сопутствующих ССЗ (что повышает валидность исследования, так как данные взяты из популяционных регистров, которые в большей мере отражают клиническую практику по сравнению с РКИ).

3. Вошедшие в анализ исследования характеризовались различной продолжительностью применения дапаглифлозина (от 0,95 года до 4 лет).

Как уже отмечено ранее, в исследовании DECLARE-TIMI 58 [8] дапаглифлозин не продемонстрировал статистически значимого отличия от плацебо по влиянию на риск MACE (отношение рисков 0,93, 95% ДИ 0,84–1,03) и смерти от СС-причин (отношение рисков 0,98, 95% ДИ 0,82–1,17), что может быть связано с особенностями когорты пациентов, включенных в данное исследование. Данные реальной клинической практики, полученные на основе анализа больших выборок пациентов с различным статусом в отношении наличия ССЗ, различной длительностью наблюдения и использующих различные комбинации сахароснижающих препаратов, могут дополнять и уточнять данные РКИ. Полученные в настоящем метаанализе результаты позволяют предполагать наличие у дапаглифлозина положительного влияния на снижение риска MACE и риска смерти от СС-причин у больных СД 2.

К преимуществам настоящей работы можно отнести то, что применение дапаглифлозина у пациентов с СД 2 анализировалось в реальной клинической практике, что повышает практическую ценность исследования. Кроме того, методология включенных в метаанализ исследований включала в себя этап статистической балансировки характеристик пациентов, что повышало их сопоставимость и точность оценки. Включенные исследования также характеризовались высоким уровнем методологического качества.

Заключение

По результатам проведенного метаанализа установлено, что применение дапаглифлозина в реальной клинической практике ассоциировано со снижением риска MACE (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) и смерти от СС-причин по сравнению со схемами терапии без использования иНГЛТ-2. Данная ассоциация отмечалась у пациентов с СД 2 с ССЗ или факторами риска ССЗ.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

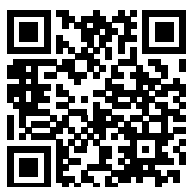
Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-21 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12759
- Ahmad FS, Ning H, Rich JD, et al. Hypertension, obesity, diabetes, and heart failure – free survival: the cardiovascular disease lifetime risk pooling project. *JACC Hear Fail*. 2016;4(12):911-9 (in Russian). DOI:10.1016/j.jchf.2016.08.001
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18-209. DOI:10.1161/CIR.0b013e3182009701
- Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *Jama*. 2007;298(7):765-75. DOI:10.1001/jama.298.7.765
- Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;341(15):1127-33. DOI:10.1056/NEJM199910073411506
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57. DOI:10.1056/NEJMoa1611925
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57. DOI:10.1056/NEJMoa1812389
- Norhammar A, Bodegård J, Nyström T, et al. Dapagliflozin and cardiovascular mortality and disease outcomes in a population with type 2 diabetes similar to that of the DECLARE-TIMI 58 trial: a nationwide observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(5):1136-45. DOI:10.1111/dom.13627
- Udell JA, Yuan Z, Rush T, et al. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: results from the EASEL population-based cohort study (evidence for cardiovascular outcomes with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the real world). *Circulation*. 2018;137(14):1450-9. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031227
- Nyström T, Bodegård J, Nathanson D, et al. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):831-41. DOI:10.1111/dom.12889
- Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: a multinational observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):344-51. DOI:10.1111/dom.13077
- Seong J-M, Kim JJ, Kim HJ, Sohn HS. Comparison of heart failure risk and medical costs between patients with type 2 diabetes mellitus treated with dapagliflozin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):95. DOI:10.1186/s12933-020-01060-1
- Filion KB, Lix LM, Oriana HY, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;370:m3342. DOI:10.1136/bmj.m3342
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation*. 2017;136(3):249-59. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190
- Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):709-17. DOI:10.1016/S2213-8587(17)30258-9
- Real J, Vlachos B, Ortega E, et al. Cardiovascular and mortality benefits of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: CVD-REAL Catalonia. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):139. DOI:10.1186/s12933-021-01323-5
- Kosiborod M, Lam CS, Kohsaka S, et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2628-39. DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.009
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. DOI:10.1136/bmj.i4919
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):89. DOI:10.1186/s13643-021-01626-4
- Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Балберова М.А., и др. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина на показатели общей смертности больных сахарным диабетом 2 типа (исследование CARDIA-MOS, Москва). *Сахарный диабет*. 2022;25(5):439-48 [Antsiferov MB, Demidov NA, Balberova MA, et al. Influence of type 2 sodium-glucose co-transporter inhibitors (dapagliflozin) on the indicators of total mortality in patients with type 2 diabetes (CARDIA-MOS study, Moscow). *Diabetes mellitus*. 2022;25(5):439-48 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12929

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

Трудности дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена у больных коронавирусной инфекцией в реальной клинической практике

Т.Н. Маркова^{✉1,2}, М.С. Стас¹, В.В. Чибисова², А.А. Анчутина^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Проблема влияния коронавирусной инфекции на углеводный обмен остается открытой. В ходе заболевания выявляются различные нарушения углеводного обмена, в том числе впервые выявленный сахарный диабет и транзиторная гипергликемия. В данной статье представлены два клинических случая с разным течением и длительностью стрессовой транзиторной гипергликемии на фоне коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, сахарный диабет, транзиторная гипергликемия

Для цитирования: Маркова Т.Н., Стас М.С., Чибисова В.В., Анчутина А.А. Трудности дифференциальной диагностики нарушений углеводного обмена у больных коронавирусной инфекцией в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2023;25(4):241–246. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202216

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Difficulties in differential diagnosis of carbohydrate metabolism disorders in patients with coronavirus infection in real clinical practice. Case report

Tatyana N. Markova^{✉1,2}, Mukhamed S. Stas¹, Valentina V. Chibisova², Anastasia A. Anchutina^{1,2}

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Moscow City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia

Abstract

The problem of the impact of coronavirus infection on carbohydrate metabolism remains open. In the course of the disease, various disorders of carbohydrate metabolism are detected, including newly diagnosed diabetes mellitus and transient hyperglycemia. This article presents two clinical cases with different course and duration of transient stress hyperglycemia against the background of coronavirus infection.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, diabetes mellitus, transient hyperglycemia

For citation: Markova TN, Stas MS, Chibisova VV, Anchutina AA. Difficulties in differential diagnosis of carbohydrate metabolism disorders in patients with coronavirus infection in real clinical practice. Case report. Consilium Medicum. 2023;25(4):241–246. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202216

Введение

Актуальным вопросом отечественного и мирового здравоохранения является изучение влияния коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, на организм, в том числе и на углеводный обмен. Установлено, что у лиц с различными хроническими заболеваниями (в частности, с сахарным диабетом – СД) COVID-19 имеет более тяжелое течение и высокий риск летального исхода [1]. М. Lee и соавт. (2021 г.) в метаанализе отмечают вы-

сокую частоту смертности (17%), перевода в отделение интенсивной терапии (11%) и необходимости в кислородной поддержке у пациентов с гипергликемией в ходе коронавирусной инфекции (в группу входили больные с СД и без него) [2]. На сегодня имеются данные как о развитии впервые выявленного СД, так и о высокой распространенности транзиторной гипергликемии (ТГ) на фоне COVID-19 [3].

Точные механизмы впервые возникшего диабета у пациентов с COVID-19 неизвестны, но вполне вероятно,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Маркова Татьяна Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», зав. эндокринологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ №52». E-mail: markovtn18@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7911-2424; SPIN-код: 5914-2890

Стас Мухамед Самих – аспирант ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: hamudestas@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9498-6039; SPIN-код: 4601-6785

Чибисова Валентина Владимировна – врач-эндокринолог ГБУЗ «ГКБ №52». E-mail: lv93_93@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7974-4560; SPIN-код: 7818-5605

Анчутина Анастасия Алексеевна – старший лаборант каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», врач-эндокринолог ГБУЗ «ГКБ №52». E-mail: anastasia.ponomariova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6202-8821; SPIN-код: 5252-8148

[✉]**Tatyana N. Markova** – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow City Clinical Hospital №52. E-mail: markovtn18@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7911-2424; SPIN code: 5914-2890

Mukhamed S. Stas – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: hamudestas@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9498-6039; SPIN code: 4601-6785

Valentina V. Chibisova – endocrinologist, Moscow City Clinical Hospital №52. E-mail: lv93_93@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7974-4560; SPIN code: 7818-5605

Anastasia A. Anchutina – endocrinologist, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow City Clinical Hospital №52. E-mail: anastasia.ponomariova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6202-8821; SPIN code: 5252-8148

Таблица 1. Дифференциальная диагностика синдрома гипергликемии на фоне острого заболевания COVID-19 (цит. по [17])

Диагноз	HbA _{1c} , %	ГПН, ммоль/л	Глюкоза плазмы при поступлении, ммоль/л	Анамнез СД или приема антигипергликемических препаратов
СД, ранее установленный	Зависит от предшествующего контроля гликемии (как правило, >6,5)	Зависит от предшествующего контроля гликемии	Зависит от предшествующего контроля гликемии	Есть
СД, ранее не диагностированный	>6,5	≥7,0	≥11,1	Нет
СД, впервые развившийся на фоне COVID-19	<6,5	≥7,0	≥11,1	Нет
ТГ	<6,5	≥7,0 Нормализация после прекращения воздействия фактора стресса (COVID-19) или ГКС	≥11,1	Нет

что задействован ряд сложных взаимосвязанных процессов, включая ранее недиагностированный СД, стрессовую гипергликемию, гипергликемию, вызванную терапией глюкокортикостероидами (ГКС), прямое или косвенное воздействие инфекционного агента на β-клетку и усиление или возникновение инсулинорезистентности на фоне воспалительного процесса [4]. Известно, что прямое повреждающее действие вирус оказывает путем связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента-2 и TMPRSS2 (мембрано-связанной сериновой протеазы 2-го типа) в островковых клетках поджелудочной железы [5]. Кроме того, цитокиновый шторм, развивающийся у больных COVID-19, характеризуется выраженной протромботической и воспалительной активностью и также может оказывать влияние на β-клетки поджелудочной железы. Согласно ретроспективному исследованию итальянских ученых среди 413 пациентов с COVID-19 впервые выявленный СД установлен у 21 (5,1%) человека [6]. По данным метаанализа 8 исследований с участием более 3700 пациентов, совокупная доля впервые диагностированного диабета у госпитализированных пациентов с COVID-19 составляла 14,4% [7]. В исследовании, опубликованном в январе 2022 г., китайские ученые отмечают увеличение общего числа пациентов с впервые диагностированным СД 1-го типа (СД 1) после вспышки COVID-19 [8]. По данным М.В. Шестаковой и соавт. (2021 г.), частота впервые выявленного СД среди госпитализированных с COVID-19 больных составила 5,2% [9]. Согласно данным российских ученых у 12,5% из 120 детей развился СД 1 после перенесенной коронавирусной инфекции в период от июля 2020 до июня 2021 г. [10], кроме того, отмечено, что среди госпитализированных с COVID-19 и без СД в анамнезе выявлена высокая распространенность нарушений углеводного обмена (НОУ), которая составляла 41,7% [11].

Известно, что ТГ обусловлена выбросом контринсулярных гормонов при возникновении стрессовых ситуаций (обширные оперативные вмешательства, острые заболевания, массивные травмы, инфекционные заболевания) [12, 13]. По данным А. Da Porto и соавт. (2022 г.), распространенность ТГ среди 150 пациентов с COVID-19 составляла 27% [12].

На сегодня общепризнано, что уровень гликемии влияет на прогноз COVID-19, так, L. Zhu и соавт. отметили, что у больных СД 2-го типа (СД 2) с плохо контролируемой гликемией имела более высокая летальность по сравнению с

Рис. 1. Пациентка П. МСКТ органов грудной клетки (1-й день госпитализации).



пациентами с контролируемым диабетом [14]. Также имеются сведения о том, что впервые возникшая гипергликемия связана с более высоким риском летального исхода, чем ранее известный диабет, у госпитализированных пациентов с COVID-19 [15]. В работе Т.Н. Марковой и соавт. (2022 г.) отмечено, что у пациентов с СД 2 и COVID-19 уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) выше 8,8 ммоль/л при поступлении повышал риск летального исхода в 1,7 раза, а у госпитализированных без диабета уровень ГПН выше 6,1 ммоль/л увеличивал данный риск в 1,9 раза [16].

Совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов предлагает дифференцировать НОУ, возникшие в острый период заболевания коронавирусной инфекцией, следующим образом: СД, ранее установленный, СД, ранее не диагностированный, СД, впервые развившийся на фоне COVID-19, ТГ, индуцированная инфекцией (COVID-19) или ГКС (табл. 1). При этом диагнозы «нарушенная толерантность к глюкозе» или «нарушенная гликемия натощак» во время острого инфекционного заболевания или приема ГКС не устанавливаются, также не проводится пероральный глюкозотолерантный тест [17].

Нами представлены клинические случаи возникновения разных видов НОУ на фоне коронавирусной инфекции.

Клинический случай 1

Пациентка П., 49 лет. Госпитализирована на 3-й день заболевания с жалобами на общую слабость, сухой кашель, одышку при умеренной физической нагрузке, головную боль разлитого характера, чувство «ломоты» в мышцах, потерю вкуса и обоняния на фоне повышения температуры тела до 38,5°C. Самостоятельно принимала амоксициллин. Выполнен экспресс-тест с целью выявления возбудителя – положительный результат.

Наследственность по СД не отягощена, в анамнезе ранее не зафиксированы НОУ.

При осмотре отмечено гиперстеническое телосложение (рост – 167 см, масса тела – 105 кг, индекс массы тела – 37,6 кг/м²). Госпитализирована в среднетяжелом состоянии с признаками интоксикационного синдрома: частота сердечных сокращений – 100 уд/мин, температура тела 38,3°C, частота дыхательных движений – 18 в минуту, аускультативно дыхание с жестким оттенком, сатурация крови методом пульсоксиметрии – 97% на атмосферном воздухе.

Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки, выявлены немногочисленные двусторонние зоны уплотнения по типу «матового стекла» различной протяженности, преимущественно с периферическим распределением. Картина соответство-

Таблица 2. Клинический и биохимический анализ крови в динамике, пациентка П.

Показатель	1-й день	5-й день	10-й день	15-й день	Референсные значения
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,8	12,3	13,7	12,3	4,00–9,00
Лимфоциты, %/абс.	11,7/0,8	6,8/0,8	7,1/1,0	20,5/2,5	19–40/1,2–3
Нейтрофилы, %/абс.	82,2/5,6	87,4/10,8	85,5/11,7	71,2/8,7	28–54/1,5–8,5
СРБ, мг/л	21,66	4,19	0,59	0,0	0,00–6,00
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	217,8	251,4	346	286,3	0,0–248,0
Фибриноген, г/л	6,11	2,38	2,31	1,27	1,8–4,0

Таблица 3. Гликемический профиль в период госпитализации

	2-й день	4-й день	6-й день	8-й день	10-й день	12-й день	14-й день
Перед завтраком	7,1	8,4	8,0	8,6	8,2	6,3	4,6
Перед обедом	5,8	9,4	8,9	8,1	7,8	5,1	6,7
Перед ужином	8,0	11,0 (ИКД)	11,5 (ИКД)	13,7 (ИКД)	9,1	6,1	9,3
22:00	7,8	11,0 (ИКД)	14,6 (ИКД)	13,3 (ИКД)	10,8 (ИКД)	6,8	5,3

Рис. 2. Пациентка П. МСКТ органов грудной клетки (6-й день госпитализации).



Рис. 3. Пациентка П. МСКТ органов грудной клетки (14-й день госпитализации).



вала 1-й степени тяжести согласно классификации по данным компьютерной томографии (КТ); рис. 1.

При лабораторном обследовании в клиническом анализе крови обращало на себя внимание снижение уровня лимфоцитов, в биохимическом анализе крови отмечались признаки системной воспалительной реакции (высокий уровень С-реактивного белка – СРБ, фибриногена). Динамика лабораторных показателей представлена в табл. 2.

Выявлен возбудитель коронавирусной инфекции методом полимеразной цепной реакции – ПЦР (мазок отделяемого из носоглотки/ротоглотки).

На основании данных клинического осмотра, лабораторной и инструментальной диагностики пациентке выставлен диагноз коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19 (подтвержденной методом ПЦР, МСКТ), среднетяжелого течения, осложненной внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией и интоксикационным синдромом.

Согласно актуальным Временным рекомендациям Минздрава России (версия 11) инициирована патогенетическая терапия ГКС (дексаметазон), антикоагулянтная терапия (эноксапарин натрия), противовирусная терапия (фавипиравир), генно-инженерная биологическая терапия рекомбинантными моноклональными антителами к рецептору интерлейкина-6 сарилумабом 200 мг внутривенно капельно в течение 2 дней.

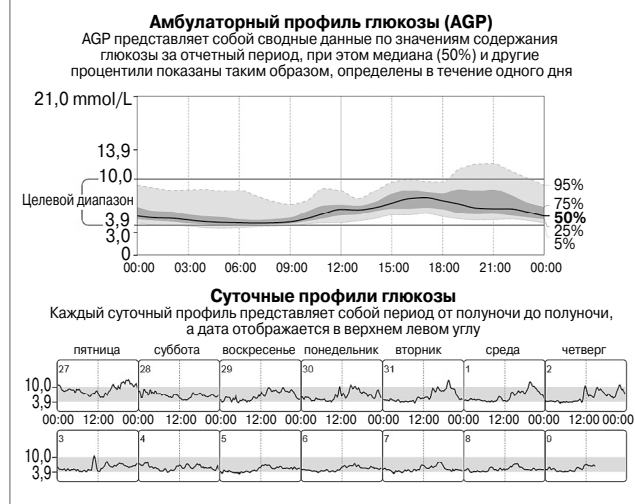
На фоне проводимой терапии в динамике отмечались снижение уровня СРБ, относительный лейкоцитоз при нормальном уровне прокальцитонина.

На 6-й день заболевания появились выраженные признаки дыхательной недостаточности: снижение сатурации крови (метод пульсоксиметрии) до 84% при дыхании атмосферным воздухом, при инсuffляции увлажненного кислорода 12 л/мин – до 94–95%. Выполнена повторная МСКТ органов грудной клетки, отмечалось увеличение размеров очагов уплотнения типа «матового стекла», появление новых аналогичных очагов. КТ-признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, среднетяжелой (КТ-3) степени тяжести (рис. 2).

Назначена повторная биологическая терапия тоцилизумабом 400 мг внутривенно капельно, инициирована пульс-терапия метилпреднизолоном 250 мг 1 раз в день, скорректирована антикоагулянтная терапия с переходом на постоянную инфузию раствора гепарина через инфузомат.

На фоне патогенетической терапии отмечалось постепенное снижение признаков дыхательной недостаточности с нарастанием сатурации крови до 98–99% на 15-й день госпитализации.

На 14-й день госпитализации выполнена МСКТ органов грудной клетки: отмечалось уменьшение выраженности симптома «матового стекла», с замещением ретикулярных

Рис. 4. Данные непрерывного мониторинга глюкозы за 14 дней.

ми тяжами. По сравнению с КТ на 6-й день госпитализации – положительная динамика (рис. 3).

На фоне терапии ГКС и тяжелого течения коронавирусной инфекции отмечалось повышение уровня гликемии в первые дни заболевания (особенно перед ужином и в 22:00). На 4-й день госпитализации инициирована инсулинотерапия (инсулин короткого действия – ИКД, в среднем по 2–6 ЕД) при повышении уровня гликемии выше 10,0 ммоль/л. Гликемические профили представлены в табл. 3.

На 12-й день пребывания в стационаре (27.08.2021) установлен монитор непрерывного контроля гликемии (Freestyle libre) на 14 дней (рис. 4, 5).

По данным отчета наблюдается тенденция к незначительному повышению уровня гликемии во 2-й половине дня (в период от 14:00 до 22:00), стабилизируемая введением ИКД, что характерно для стероид-индуцированной гипергликемии. На фоне отмены терапии ГКС и улучшения воспалительного статуса наблюдалась стабилизация гликемического профиля. Вариабельность уровня глюкозы составляла 30,9%, и больная находилась 92% времени в целевом диапазоне, средний уровень глюкозы за период наблюдения – 5,9 ммоль/л.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная по МСКТ органов грудной клетки и ПЦР), тяжелого течения». Терапия генно-инженерными биоло-

гическими препаратами: моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6 (сарилумаб 200 мг от 16.08.2021, сарилумаб 200 мг от 17.08.2021, тоцилизумаб 400 мг от 21.08.2021). Осложнение: внебольничная двусторонняя пневмония, тяжелое течение в фазе разрешения (КТ-2). Дыхательная недостаточность 0-й степени. ТГ. На момент выписки не требовалась сахароснижающая терапия. Пациентке рекомендована консультация эндокринолога через 12 нед после выздоровления для реклассификации НОУ.

Можно сделать вывод о том, что гипергликемия обусловлена использованием больших доз ГКС и тяжелым течением COVID-19.

Клинический случай 2

Пациентка М., 54 года, госпитализирована 05.07.2020 в стационар с подтвержденной методом ПЦР коронавирусной инфекцией COVID-19 и гипергликемией (26 ммоль/л). При поступлении предъявляла жалобы на кашель, повышение температуры тела до 38°C, общую слабость, сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание. Считала себя больной в течение 16 дней, когда отметила появление и нарастание указанных жалоб. Получала симптоматическую терапию без положительного эффекта. Амбулаторно проведена МСКТ органов грудной клетки, по данным которой выявлены признаки вирусной пневмонии, с высокой вероятностью COVID-19 (КТ-2). Пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства к терапевту, где, учитывая полидипсию, полиурию, сухость во рту, жажду, проведен контроль гликемии. Уровень глюкозы крови составил 26 ммоль/л.

В анамнезе ранее не выявлено НОУ, наследственность по СД не отягощена.

При осмотре отмечено нормостеническое телосложение. Зафиксированы гипертермия 38,5°C, частота дыхательных движений составила 18 минут, при аускультации легких отмечается жесткое дыхание, сатурация 96% на атмосферном воздухе, артериальное давление – 120/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 80 уд/мин. При лабораторном обследовании выявлены: повышенный СРБ, лимфопения, гипергликемия (табл. 4).

По данным КТ подтверждена картина вирусной пневмонии COVID-19, КТ-2 (рис. 6).

Согласно актуальным клиническим рекомендациям по лечению коронавирусной инфекции на момент госпитализации проведена этиотропная и патогенетическая терапия: гидроксихлорохин 200 мг в течение 7 дней, тоцилизумаб 400 мг однократно с целью купирования цитокинового шторма с положительным эффектом.

Рис. 5. Данные непрерывного мониторинга глюкозы за 14 дней.

Дата рождения 06/08/1972

устройство FreeStyle Libre

сгенерировано 19/09/2021

Отчет AGP

27 августа 2021 – 9 сентября 2021 (14 дней)

Статистика по уровням глюкозы и целевые диапазоны

27 августа 2021 – 9 сентября 2021

14 дней

% времени нахождения датчика в активном состоянии

100%

Диапазоны и целевые значения для диабета 1-го типа или 2-го типа

Диапазоны содержания глюкозы	Целевые диапазоны, % показаний (время/день)
Целевой диапазон 3,9–10,0 ммоль/л	Более 70% (16 ч 48 мин)
Ниже 3,9 ммоль/л	Менее 4% (58 мин)
Ниже 3,0 ммоль/л	Менее 1% (14 мин)
Выше 10,0 ммоль/л	Менее 25% (6 ч)
Выше 13,9 ммоль/л	Менее 5% (1 ч 12 мин)

Каждое увеличение во времени на 5% в диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л) является клинически полезным

Глюкоза средн.	5,9 ммоль/л
Показатель контроля за уровнем глюкозы (GMI)	5,9% или 40 ммоль/моль
Вариабельность уровня глюкозы	30,9%

Определяется как коэффициент вариации в процентах (КВ, %); целевое значение ≤36%

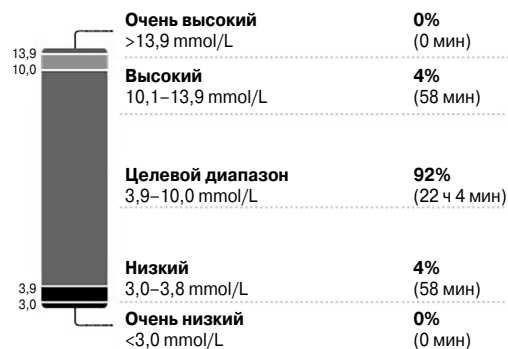
Время в диапазонах

Таблица 4. Динамика основных биохимических и клинических показателей пациентки М.

Показатель	При поступлении	Через 5 сут	Через 8 сут	Референсные значения
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,3	4,4	3,2	4,00–9,00
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,82	–	–	1,0–2,0
Глюкоза, ммоль/л	19,83	4,12	10,10	4,10–6,10
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	201,4	168,4	123,0	0,00–248,0
СРБ, мг/л	47,80	11,63	4,12	0,00–6,00

Определен гликемический профиль за 2 дня: 06.07.2020 – 7 ч – 11,7 ммоль/л, 10 ч – 15,5 ммоль/л, 13 ч – 9,0 ммоль/л, 19 ч – 14,7 ммоль/л, 22 ч – 11,4 ммоль/л; 07.07.2020 – 7 ч – 9,5 ммоль/л, 13 ч – 14,3 ммоль/л, 17 ч – 8,9 ммоль/л, 22 ч – 16,0 ммоль/л.

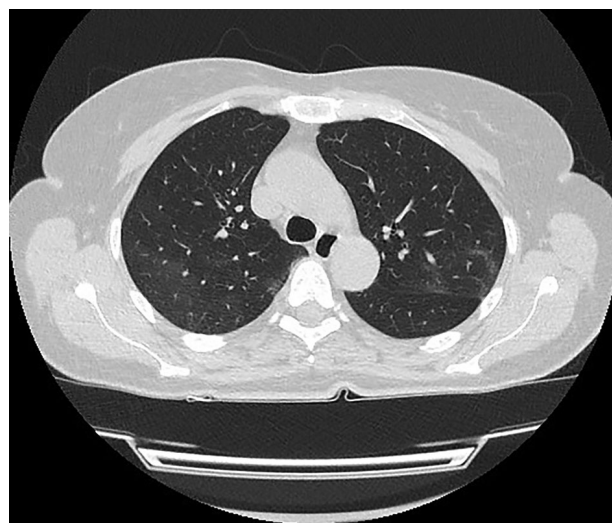
Назначен ИКД ситуационно, при повышении уровня гликемии выше 11,0 ммоль/л. Для определения функциональной активности поджелудочной железы проведено дополнительное обследование: уровень С-пептида – 0,136 нг/мл (0,9–7,1), гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) – 13,7% (диагностический критерий СД>6,5%). Учитывая уровень HbA_{1c}, уровень С-пептида и данные гликемического профиля, выставлен диагноз СД 1, назначена базис-болюсная терапия: инсулин человеческий растворимый генно-инженерный по уровню гликемии, в среднем 8 ЕД перед завтраком, 6–8 ЕД перед обедом, 4 ЕД перед ужином, инсулин детемир 10 ЕД перед завтраком, 10 ЕД вечером в 22:00. На фоне проводимой терапии достигнуты целевые значения уровня гликемии (7,0–10,0 ммоль/л).

На 10-е сутки госпитализации пациентка выписана из стационара с рекомендациями на амбулаторное долечивание с впервые выявленным СД 1, назначена базис-болюсная инсулиноterapia.

При консультативном приеме эндокринологом через 1 мес отмечено снижение потребности в инсулине: инсулин детемир 8 ЕД перед завтраком, 6 ЕД в 22:00, инсулин аспарт 6 ЕД перед завтраком, 6 ЕД перед обедом, 4 ЕД перед ужином, что расценено как период «медового месяца» (период, наступающий вскоре после манифестации СД и начала инсулинотерапии, проявляющийся в виде временной стабилизации сахара крови, снижения доз инсулина или полного отказа от лекарства). Через 3 мес пациентка повторно консультирована эндокринологом, определен уровень антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (один из типов аутоантител-маркеров СД 1) с отрицательным результатом, уровень С-пептида 0,9 нг/мл, оставлена только болюсная инсулинотерапия по гликемии. Еще через 3 мес отмечена нормализация гликемического профиля (уровень глюкозы в пределах 5,6–7,8 ммоль/л), отсутствие потребности в инсулинотерапии, проведен контроль уровня С-пептида крови – 2,8 нг/мл, в связи с чем диагноз пересмотрен и расценен как ТГ на фоне коронавирусной инфекции. Однако данное НОУ у пациентки не соответствует критериям ТГ (см. табл. 1), поскольку нормализация уровня гликемии произошла через длительный период после острого инфекционного заболевания.

Обсуждение

Остается доказанным факт влияния COVID-19 на развитие НОУ, при этом гипергликемия (как у пациентов с СД, так и без) является установленным предиктором более тяжелого течения и высокой смертности у больных COVID-19 [16]. Как известно, гипергликемия может возникать у госпитализированных пациентов с различными острыми заболеваниями, однако отмечается более высокая частота впервые выявленного диабета после коронавирусной инфекции, вызванного SARS-CoV-2, по сравнению с другими острыми

Рис. 6. МСКТ органов грудной клетки пациентки М. при поступлении в стационар.

респираторными вирусными инфекциями. С. Barrett и соавт. (2022 г.) при ретроспективном анализе выявили, что риск развития СД оказался на 166% выше в группе с COVID-19, чем в группе без COVID-19, и на 116% выше, чем группе перенесших острую респираторную вирусную инфекцию до пандемии [18].

Обращает внимание, что в первом случае гипергликемия имела короткий срок (несколько дней после выписки) и обусловлена тяжелым течением инфекционного процесса, наличием сопутствующих заболеваний (ожирение), введением супрафизиологических доз ГКС. Во втором же случае не проводилась патогенетическая терапия ГКС, гипергликемия длилась около 8 мес и вызвана абсолютной инсулиновой недостаточностью, вероятно, развившейся вследствие прямого повреждающего действия инфекционного агента.

Российскими учеными проведено исследование с определением гликемического профиля методом непрерывного мониторинга гликемии у пациентов с СД 2 и COVID-19 в сравнении с больными СД 2 без коронавирусной инфекции. Согласно результатам больные COVID-19 и СД 2 отличаются выраженной устойчивой гипергликемией, однако 1/3 из них имеют эпизоды гипогликемии. Во время терапии дексаметазоном отмечается наиболее выраженная гипергликемия, без эпизодов гипогликемии. У больных, у которых непрерывный мониторинг гликемии проводился после отмены дексаметазона, гипергликемия менее выражена, но у 60% из них выявляются эпизоды гипогликемии, часто – ночные, клинически значимые и не диагностированные рутинными методами [19]. В представленном нами клиническом случае (№1) эпизоды гипогликемии отсутствовали.

Индийские ученые описывают 3 случая, при которых на фоне COVID-19 развился СД с кетоацидозом. Пациентам инициирована инфузионная терапия инсулинами. Примерно через неделю их перевели на многократные инъекции инсулина подкожно, далее через 4–6 нед их потребность в инсулине уменьшилась, и им назначены пероральные сахароснижающие препараты. При последующем наблюдении (14 нед) уровень гликемии контролировался пероральными сахароснижающими препаратами [20].

Заключение

В представленных клинических случаях отмечается разное течение стрессовой ТГ на фоне коронавирусной инфекции. Таким образом, необходимо долгосрочное наблюдение за пациентами, перенесшими коронавирусную инфекцию и имевшими ТГ. ТГ, возникшая в ходе острого заболевания, может способствовать выявлению пациен-

тов, находящихся в группе высокого риска развития диабета. Поэтому целесообразно рассматривать перенесенную COVID-19 с НОУ как фактор риска развития СД 2.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

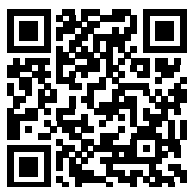
Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Lee MH, Wong C, Ng CH, et al. Effects of hyperglycaemia on complications of COVID-19: A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):287-9. DOI:10.1111/dom.14184
- Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Скляник И.А., и др. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения β -клеток у пациентов с COVID-19. *Сахарный диабет*. 2020;23(3):229-34 [Kalmykova ZA, Kononenko IV, Sklyanik IA, et al. Hyperglycemia and possible mechanisms of β -cell damage in patients with COVID-19. *Diabetes mellitus*. 2020;23(3):229-34 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12485
- Govender N, Khaliq OP, Moodley J, Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2021;15(4):629-34. DOI:10.1016/j.pcd.2021.04.004
- Senapati S, Banerjee P, Bhagavatula S, et al. Contributions of human ACE2 and TMPRSS2 in determining host-pathogen interaction of COVID-19. *J Genet*. 2021;100(1):12. DOI:10.1007/s12041-021-01262-w
- Fadini GP, Morieri ML, Boscarri F, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108374. DOI:10.1016/j.diabres.2020.108374
- Sathish T, Kapoor N, Cao Y, et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):870-4. DOI:10.1111/dom.14269
- Lee MS, Lee R, Ko CW, Moon JE. Increase in blood glucose level and incidence of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes mellitus in the Daegu-Gyeongbuk area during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a retrospective cross-sectional study. *J Yeungnam Med Sci*. 2022;39(1):46-52. DOI:10.12701/yujm.2021.01221
- Шестакова М.В., Кононенко И.В., Калмыкова З.А., и др. Повышенный уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у больных с COVID-19 является маркером тяжести течения инфекции, но не индикатором предшествующего сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2020;23(6):504-13 [Shestakova MV, Kononenko IV, Kalmykova ZA, et al. High level of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) in patients with COVID-19 is a marker of the severity of the infection but not an indicator of previous diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2020;23(6):504-13 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12702
- Хайдарова Ф.А., Алимова Н.У., Алиева А.В., и др. Влияние COVID-19-инфекции на развитие сахарного диабета 1 типа у детей и подростков. *Сахарный диабет*. 2022;25(1):21-6 [Khaydarova FA, Alimova NU, Alieva AV, et al. Impact of COVID-19 infection on the development of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Diabetes mellitus*. 2022;25(1):21-6 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12785
- Маркова Т.Н., Лысенко М.А., Иванова А.А., и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):222-30 [Markova TN, Lysenko MA, Ivanova AA, et al. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in patients with new coronavirus infection. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):222-30 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12712
- Da Porto A, Tascini C, Colussi G, et al. Relationship between cytokine release and stress hyperglycemia in patients hospitalized with COVID-19 infection. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:988686. DOI:10.3389/fmed.2022.988686
- Ilias I, Jahaj E, Kokkoris S, et al. Clinical Study of Hyperglycemia and SARS-CoV-2 Infection in Intensive Care Unit Patients. *In Vivo*. 2020;34(5):3029-32. DOI:10.21873/invivo.12136
- Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(6):1068-77.e3. DOI:10.1016/j.cmet.2020.04.021
- Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1897-906. DOI:10.1111/dom.14099
- Маркова Т.Н., Анчуткина А.А., Лысенко М.А. Глюкоза плазмы натощак как фактор риска неблагоприятного исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19. Сборник тезисов IX (XXVIII) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века». 05-08 сентября 2022 года. М., 2022 [Markova TN, Anchutina AA, Lysenko MA. Glyukoza plazmy natoshchak kak faktor riska neblagopriyatnogo iskhoda u hospitalizirovannykh patsientov s COVID-19. Sbornik tezisov IX (XXVIII) Natsional'nyi diabetologicheskii kongress s mezhdunarodnym uchastiiem "Sakharnyi diabet i ozhireniye – neinfektsionnye mezhdisziplinarnye pandemii XXI veka". 05-08 sentiabria 2022 goda. Moscow, 2022 (in Russian)].
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. *Сахарный диабет*. 2022;25(1):27-49 [Dedov II, Mokrysheva NG, Shestakova MV, et al. Glycemia control and choice of antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19: a consensus decision of the board of experts of the Russian association of endocrinologists. *Diabetes mellitus*. 2022;25(1):27-49 (in Russian)].
- Barrett CE, Koyama AK, Alvarez P, et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years – United States, March 1, 2020 – June 28, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(2):59-65. DOI:10.15585/mmwr.mm7102e2
- Стронгин Л.Г., Некрасова Т.А., Беликина Д.В., и др. Дисгликемия при COVID-19 и сахарном диабете 2 типа: особенности гликемического профиля у госпитализированных пациентов и роль стероид-индуцированных нарушений. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(2):56-65 [Strongin LG, Nekrasova TA, Belikina DV, et al. Dysglycemia in COVID-19 and Type 2 Diabetes Mellitus: Peculiarities of the Glycemic Profile in Hospitalized Patients and the Role of Steroid-Induced Disorders. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):56-65 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12840
- Kuchay MS, Reddy PK, Gagneja S, et al. Short term follow-up of patients presenting with acute onset diabetes and diabetic ketoacidosis during an episode of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2039-41. DOI:10.1016/j.dsx.2020.10.015

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

Нейропротективный потенциал высокоселективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозина при хронической недостаточности мозгового кровообращения

О.С. Фукс¹, А.В. Симаненкова^{✉1,2}, Н.В. Тимкина^{1,2}, П.А. Тихомирова², А.З. Гагиев², Т.Л. Каронова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Обоснование. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения при сахарном диабете (СД) 2-го типа (СД 2) встречается с высокой частотой и приводит к инвалидизации больных. Своевременная диагностика данного расстройства затруднена. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа относятся к приоритетным сахароснижающим препаратам в связи с доказанным кардиопротективным эффектом, однако их влияние на центральную нервную систему изучено недостаточно.

Цель. Изучить влияние терапии эмпаглифлозином на клинико-лабораторные параметры повреждения головного мозга у больных СД 2.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с СД 2 на терапии метформин (n=52). Пациенты с целевым уровнем гликированного гемоглобина составили группу «МЕТ» (n=18), при нецелевом уровне гликированного гемоглобина к терапии добавляли эмпаглифлозин на 6 мес (группа «МЕТ+ЭМПА»; n=19). Также создана группа здорового контроля (n=15). Исследовались когнитивный статус и концентрация легких цепей нейрофиламента.

Результаты. У пациентов группы «МЕТ», несмотря на целевой уровень гликированного гемоглобина, наблюдался когнитивный дефицит по данным Монреальской шкалы когнитивной оценки – 25,0 (21,0; 27,0) балла при норме 26 баллов и более. Терапия эмпаглифлозином привела к нормализации когнитивного статуса через 6 мес – 26,5 (24,0; 27,0) балла. Исходно у всех пациентов имелось повышение уровня легких цепей нейрофиламента: 4,50 (3,31; 5,56) нг/мл – в группе «МЕТ», 5,25 (3,75; 6,25) нг/мл – в группе «МЕТ+ЭМПА» при 3,50 (2,25; 3,50) нг/мл – в группе «Контроль». Терапия эмпаглифлозином привела к снижению данного показателя через 3 мес – 3,80 (3,25; 3,87) нг/мл – и поддержанию данного уровня через 6 мес.

Заключение. СД 2 сопровождается патологическими изменениями со стороны центральной нервной системы даже при удовлетворительном контроле гликемии. Терапия эмпаглифлозином вызывает улучшение когнитивного статуса и снижение уровня легких цепей нейрофиламента, оказывая нейропротективный эффект.

Ключевые слова: сахарный диабет, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, нейропротекция, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, эмпаглифлозин

Для цитирования: Фукс О.С., Симаненкова А.В., Тимкина Н.В., Тихомирова П.А., Гагиев А.З., Каронова Т.Л. Нейропротективный потенциал высокоселективного ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозина при хронической недостаточности мозгового кровообращения. Consilium Medicum. 2023;25(4):247–252. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202277

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Число больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) в мире продолжает неуклонно расти. Острые и хронические осложнения данного заболевания являются ключевой проблемой, обуславливая высокую смертность и инвалидиза-

цию больных. В структуре причин смерти сердечно-сосудистые осложнения занимают лидирующие позиции, составляя более 50% общего числа смертей больных СД 2. Примечательно, что в последние годы частота гибели пациентов от инфаркта миокарда несколько снизилась, усту-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Симаненкова Анна Владимировна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. клинической эндокринологии Института эндокринологии, ассистент каф. факультетской терапии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», ассистент каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». E-mail: annasimanenkova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3300-1280

Фукс Оксана Станиславовна – лаборант-исследователь научно-исследовательской лаб. новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения для женщин Консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». ORCID: 0000-0003-0112-5027

Тимкина Наталья Владимировна – мл. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», аспирант каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0001-9836-5427

Тихомирова Полина Александровна – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-4113-1459

[✉]**Anna V. Simanenkova** – Cand. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: annasimanenkova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3300-1280

Oksana S. Fuks – Research Laboratory Assistant, Almazov National Medical Research Centre. ORCID: 0000-0003-0112-5027

Natalya V. Timkina – Graduate Student, Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0001-9836-5427

Polina A. Tikhomirova – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-4113-1459

Highly selective sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor empagliflozin neuroprotective potential in chronic brain dyscirculation

Oksana S. Fuks¹, Anna V. Simanenkova^{1,2}, Natalya V. Timkina^{1,2}, Polina A. Tikhomirova², Aleksandr Z. Gagiev², Tatiana L. Karonova^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Background. Chronic brain dyscirculation occurs in type 2 diabetes mellitus (DM2) with a high frequency and leads to patients' disability. The early diagnosis of this disorder is difficult. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors are among the priority antidiabetic drugs due to their pronounced cardioprotective effect, but their effect on the central nervous system has not been studied enough.

Aim. To study empagliflozin effect on clinical and laboratory parameters of brain damage in patients with DM2.

Materials and methods. The study included patients with DM2 on metformin therapy (n=52). Patients with target glycated hemoglobin level formed the "MET" group (n=18), in those with non-target glycated hemoglobin level empagliflozin was added for 6 months (group "MET+EMPA"; n=19). A healthy control group was also created (n=15). The cognitive status and concentration of neurofilament light chains were studied.

Results. In patients of the "MET" group, despite the target level of glycated hemoglobin, there was a cognitive deficit, according to the Montreal Cognitive Assessment: 25.0 (21.0; 27.0) points with a norm of 26 points or more. Therapy with empagliflozin led to the normalization of cognitive status after 6 months: 26.5 (24.0; 27.0) points. Initially, all patients had an increased neurofilament light chains level: 4.50 (3.31; 5.56) ng/ml in the "MET" group, 5.25 (3.75; 6.25) ng/ml in the "MET+EMPA" comparing with 3.50 (2.25; 3.50) ng/ml in the "Control" group. Empagliflozin therapy led to a decrease in this parameter after 3 months: 3.80 (3.25; 3.87) ng/ml – and maintenance of this level after 6 months.

Conclusion. DM2 is accompanied by pathological changes in the central nervous system even under satisfactory glycemic control. Empagliflozin therapy causes an improvement in cognitive status and a decrease in the level of neurofilament light chains.

Keywords: diabetes mellitus, chronic brain dyscirculation, neuroprotection, sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors, empagliflozin

For citation: Fuks OS, Simanenkova AV, Timkina NV, Tikhomirova PA, Gagiev AZ, Karonova TL. Highly selective sodium glucose cotransporter type 2 inhibitor empagliflozin neuroprotective potential in chronic brain dyscirculation. *Consilium Medicum*. 2023;25(4):247–252. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202277

пив позиции острому нарушению мозгового кровообращения (ОНМК) [1]. Риск развития инсульта у пациентов с СД 2 в среднем на 76% выше, чем у лиц без СД, а риск ишемического инсульта выше при СД в 2,27 раза [2]. Отдельную проблему составляет хроническая недостаточность мозгового кровообращения (ХНМК). Данное расстройство встречается при СД с высокой частотой, в то же время его значимость недооценена. ХНМК сопровождается развитием церебральной атрофии, уменьшением объема серого вещества, расширением желудочков и субарахноидального пространства, формированием билатеральных участков лейкоареоза («свечения перивентрикулярного пространства»). Кроме того, при ХНМК в белом веществе и подкорковых структурах формируются мелкоочаговые лакунарные инфаркты, или «немые» инфаркты мозга [3]. Их образование не сопровождается очаговой неврологической симптоматикой, как при манифестном инсульте, однако приводит к когнитивному снижению, ухудшению качества и продолжительности жизни.

Как отечественные [4], так и зарубежные [5] руководства по лечению больных СД 2 в последние годы отказались от исключительно глюкоцентрической парадигмы, ставя во главу угла прежде всего плеiotропный потенциал сахароснижающих препаратов. Так, способность лекарственных средств снижать риск общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин, риск развития инфар-

кта миокарда, уменьшать проявления сердечной недостаточности, а также предотвращать прогрессирование хронической болезни почек следует учитывать при выборе оптимальной сахароснижающей терапии. Наиболее выраженным и комплексным кардио- и нефропротективным плеiotропным эффектом обладают ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 [6]. В то же время влияние современных сахароснижающих препаратов на риск развития инсульта и особенно на развитие и течение ХНМК изучено недостаточно. На настоящий момент по результатам проведенных крупных международных рандомизированных клинических исследований (РКИ) только 2 препарата обладают доказанной способностью снижать риск развития инсульта – это длительно действующие инъекционные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 дулагlutид и семаглутид [7]. РКИ не выявили у класса иНГЛТ-2 в целом способности уменьшать частоту ОНМК. В то же время появляются отдельные сведения о возможности иНГЛТ-2, прежде всего эмпаглифлозина (ЭМПА) и дапаглифлозина, положительно влиять на риск развития и прогрессирования фибрилляции предсердий [8], что представляется чрезвычайно актуальным в связи с высокой частотой данного нарушения ритма у больных СД 2. Посредством влияния на развитие и течение фибрилляции предсердий иНГЛТ-2 могут быть

Гегиев Александр Зурабович – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-5052-5337

Каронова Татьяна Леонидовна – д-р мед. наук, зав. научно-исследовательской лаб. новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», гл. науч. сотр. научно-исследовательской лаб. клинической эндокринологии Института эндокринологии, проф. каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», проф. каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова». ORCID: 0000-0002-1547-0123

Aleksandr Z. Gagiev – Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-5052-5337

Tatiana L. Karonova – D. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID: 0000-0002-1547-0123

Таблица 1. Исходные клиничко-анамнестические характеристики пациентов

	Контроль (n=15)	МЕТ (n=18)	МЕТ+ЭМПА (n=19)
Возраст, лет, Me (25; 75%)	52,0 (47,0; 61,0)	63,0 (54,5; 67,5)	65,0 (58,25; 69,75)*
Анамнез СД, лет, Me (25%; 75%)	0	3,0 (1,0; 11,0)	5,0 (1,5; 9,75)
Наличие ГБ, абс. (%)	0 (0)	15 (83,3)	13 (68,4)
Наличие ИБС, абс. (%)	0 (0)	1 (5,5)	2 (10,5)
Наличие поли- нейропатии, абс. (%)	0 (0)	7 (38,9)	11 (57,9)
Наличие ретинопатии, абс. (%)	0 (0)	2 (11,1)	3 (15,8)
Наличие нефро- патии, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	1 (5,3)
Курение, абс. (%)	3 (20)	2 (11,1)	0 (0)
Отягощенная наследствен- ность по СД, абс. (%)	4 (26,7)	6 (33,3)	6 (31,6)
Отягощенная наследствен- ность по ССЗ, абс. (%)	10 (66,7)	7 (38,9)	4 (21,1)

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; здесь и далее в табл. 2, на рис. 1: * $p < 0,05$ по сравнению с группой «Контроль».

эффективны и в плане снижения риска кардиоэмболического инсульта [9]. Полученные сведения требуют дальнейшего подтверждения. Возможность современных сахароснижающих препаратов, в том числе ИГЛТ-2, влиять на течение ХНМК, сопровождающего СД 2, изучена еще менее глубоко.

Цель работы – исследование влияния терапии ИГЛТ-2 ЭМПА на клиничко-лабораторные параметры повреждения центральной нервной системы (ЦНС) у больных СД 2.

Материалы и методы

В исследование включены мужчины и женщины в возрасте от 40 до 75 лет с СД 2 на монотерапии метформином – МЕТ (n=52). Пациенты с целевым уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД» [4] включены в группу «МЕТ» (n=18). У пациентов с уровнем HbA_{1c} , превышающим целевой не более чем на 2,5%, терапия усилена ИГЛТ-2 ЭМПА (группа «МЕТ+ЭМПА»; n=17). Также создана группа здорового контроля («Контроль»; n=15) без СД, гипертонической болезни и других сопутствующих патологий, соответствующая критериям включения по возрасту.

Основные критерии не включения:

- получение какой-либо другой сахароснижающей терапии помимо МЕТ;
- хроническая сердечная недостаточность III и IV функционального класса;
- хроническая болезнь почек C4 и C5 (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² по CKD-EPI);
- уровень аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы в крови в 3 раза и более выше верхней границы нормы; уровень билирубина в 2 раза и бо-

лее выше верхней границы нормы; явления печеночно-клеточной недостаточности;

- злокачественные новообразования;
- воспалительные заболевания кишечника и другие заболевания, сопровождающиеся мальабсорбцией и/или требующие специфической терапии;
- постоянный прием глюкокортикостероидов по любой причине;
- беременность и период грудного вскармливания;
- прием наркотических средств, злоупотребление алкоголем.

В группе «МЕТ» однократно, а в группе «МЕТ+ЭМПА» исходно, через 3 и 6 мес выполнялись следующие исследования:

1. Общеклиническое обследование, включая сбор анамнеза, физикальный осмотр с оценкой антропометрических данных и неврологический осмотр.

2. Уровень HbA_{1c} .

3. Анализ крови на маркер нейронального повреждения – легкие цепи нейрофиламента (ЛЦН).

4. Оценка когнитивного статуса с применением валидизированной шкалы – Монреальской шкалы когнитивной оценки (МОСА).

В группе «Контроль» однократно производились общеклиническое обследование и определение уровня ЛЦН, так как для данного показателя не существует общепринятого единого референсного интервала.

Инициальная доза ЭМПА составляла 10 мг. При недостижении в группе «МЕТ+ЭМПА» целевого уровня HbA_{1c} через 3 мес доза ЭМПА увеличена до 25 мг. При недостижении через 6 мес целевого показателя HbA_{1c} или снижении уровня HbA_{1c} менее чем на 1,0% за 6 мес терапия интенсифицировалась с применением препаратов других классов.

Соблюдение этических норм

Всем пациентам разъяснялись суть проводимого исследования, возможные риски и производилось подписание информированного согласия. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» от 04.07.2022 (протокол №07-22-01С) и этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» от 22.11.2022 (протокол №11/2021).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных производилась при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics-22 (IBM, США) и Statistica 10 (Statsoft, США). Статистический анализ проведен при помощи непараметрических методов. Значимость различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллеса и Манна–Уитни для независимых выборок с применением непараметрического дисперсионного анализа (апостериорное сравнение групп при помощи критерия Данна). Значимость различий внутри одной группы оценивалась с помощью непараметрических критериев Фридмана и Вилкоксона для зависимых переменных с введением поправки Бонферрони с false discovery rate. Все показатели представлены в виде медианы (25; 75%). Значения p меньше 0,05 рассматривались как значимые.

Результаты

В исследование включены 52 пациента с СД 2. Исходные характеристики больных групп «Контроль», «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА» представлены в табл. 1.

Медиана возраста пациентов в группе «МЕТ» составила 63 года, при этом 11 (61,1%) человек относились к пожилому возрасту в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения, в группе «МЕТ+ЭМПА» медиана возраста составила 65 лет, также 11 (57,9%) человек относились к пожилому возрасту, в связи с чем целевым для них являлся уровень $HbA_{1c} < 7,5\%$.

Таблица 2. Показатели HbA_{1c} и массы тела в группах «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА»

	Контроль	МЕТ	МЕТ+ЭМПА		
			исходно	3 мес	6 мес
HbA _{1c} , %	–	6,4 (6,1; 6,6)	8,5 (7,6; 9,1)*	7,2 (7,0; 8,4)*#	7,5 (6,7; 7,8)*
Масса тела, кг	75,5 (60,5; 85,0)	91,0 (78,5; 99,0)*	93,0 (83,0; 108,0)*	84,5 (83,3; 84,5)*##	84,5 (83,0; 83,5)*#

Здесь и далее на рис. 1, 2: * $p < 0,05$ по сравнению с группой «МЕТ», # $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим измерением.

Исходно пациенты группы «МЕТ» имели целевые показатели HbA_{1c} в соответствии с дизайном исследования, в то время как в группе «МЕТ+ЭМПА» уровень HbA_{1c} превышал целевой: 8,5 (7,6; 9,1) % (табл. 2). Добавление к терапии ЭМПА уже через 3 мес в целом привело к достижению целевых показателей гликемии, которые сохранились и через 6 мес терапии. При этом через 3 мес приема ЭМПА в дозе 10 мг 13 пациентов демонстрировали нормализацию уровня HbA_{1c}, а у 6 пациентов потребовалось увеличение дозы ЭМПА до 25 мг.

Изначально пациенты как группы «МЕТ», так и группы «МЕТ+ЭМПА» имели большую массу тела, чем здоровые добровольцы группы «Контроль». Добавление к терапии ЭМПА привело к снижению массы тела через 3 мес и удержанию ее через 6 мес лечения. Масса тела пациентов на комбинированной терапии МЕТ+ЭМПА оказалась достоверно меньше таковой у пациентов на монотерапии МЕТ (см. табл. 2).

Исходный уровень маркера нейронального повреждения ЛЦН оказался достоверно выше у пациентов с СД 2 (группы «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА»), чем у здоровых добровольцев (группа «Контроль»). Различия в исходном уровне ЛЦН между группами «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА» не выявлены. Комбинированная терапия МЕТ и ЭМПА привела к достоверному снижению концентрации ЛЦН уже через 3 мес лечения и поддержанию данного показателя на уровне, не отличном от такового в группе «Контроль» (рис. 1).

Пациенты как группы «МЕТ», так и группы «МЕТ+ЭМПА» исходно демонстрировали снижение когнитивных функций при оценке при помощи шкалы МОСА (рис. 2). Добавление к терапии ЭМПА привело к нормализации когнитивного статуса через 6 мес.

Важно отметить, что результаты корреляционного анализа не выявили взаимосвязи между выраженностью когнитивного дефицита и концентрацией ЛЦН, с одной стороны, и уровнем HbA_{1c}, массой тела, длительностью СД – с другой. В то же время нами обнаружена отрицательная корреляционная связь между концентрацией ЛЦН и показателями когнитивного статуса, выраженными в баллах по шкале МОСА ($r = -0,512$; $p = 0,005$).

Обсуждение

Полученные нами результаты подтвердили, что СД 2 сопровождается биохимическими и функциональными изменениями в ЦНС. Так, мы показали, что пациенты с СД 2 имеют нарушение когнитивной функции даже в отсутствие манифестных инсультов. Важно отметить, что изменения когнитивного статуса обнаружены даже у тех больных, которые имели удовлетворительный контроль гликемии на монотерапии МЕТ, и не коррелировали напрямую с длительностью анамнеза СД. Механизмы, посредством которых СД 2 индуцирует нарушение функционирования ЦНС, многообразны и сводятся к измененному нейрогенезу, развитию асептического воспаления, нарушению целостности гематоэнцефалического барьера и многим другим. Процессы нейрогенеза в лимбической системе

Рис. 1. Уровень ЛЦН в группах «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА».

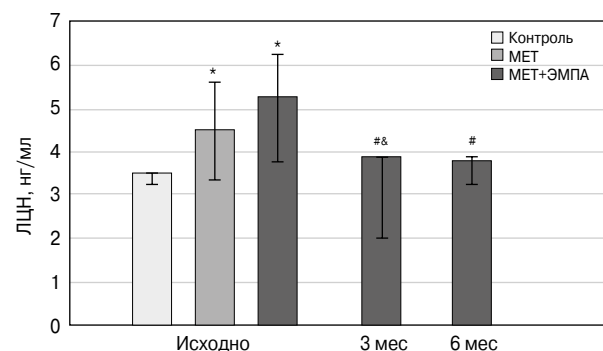
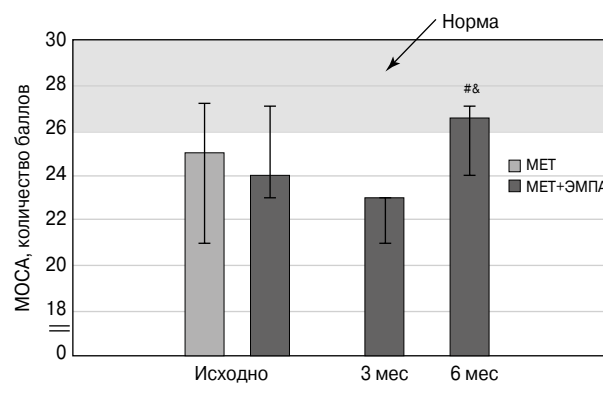


Рис. 2. Показатели когнитивного статуса в группах «МЕТ» и «МЕТ+ЭМПА».



играют важную роль в процессах обучения и запоминания [10]. Нейрогенез замедляется с возрастом, но СД 2 является самостоятельным и независимым фактором риска прогрессирования указанных нарушений, вызывая усиление формирования несовершенных нейронных сетей [11]. Еще одним механизмом, обуславливающим повреждение ЦНС даже в условиях удовлетворительного контроля гликемии, может быть инсулинорезистентность, являющаяся одним из ключевых звеньев патогенеза СД 2. Несмотря на то, что головной мозг принято относить к инсулинонезависимым органам, инсулин выступает в ЦНС в качестве нейротрофического фактора, регулирует экспрессию ацетилхолин-трансферазы, участвующей в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, в связи с чем условия относительной инсулиновой недостаточности и нарушенного инсулинового сигналинга могут иметь негативные последствия в отношении когнитивной функции [12].

В нашем исследовании мы также показали, что СД 2 даже в условиях удовлетворительного контроля гликемии приводит к повышению уровня маркера нейронального повреждения ЛЦН. Этот маркер специфичен для поражения нервной ткани различной природы: ишемического инсульта, субарахноидального кровоизлияния, нейродегенеративных процессов. Появляются также единичные данные о повышении уровня ЛЦН у пациентов с СД 2, преимущественно в качестве маркера диабетической нейропатии [13]. В то же время в 2023 г. S. Ciardullo и соавт. показали, что СД 2 самостоятельно вне связи с выраженностью нейропатии ассоциирован с повышением данного нейромаркера и что последнее коррелирует с тяжестью когнитивной дисфункции [14]. Эта гипотеза подтверждена и в ходе нашего исследования. Мы показали, что уровень ЛЦН повышен у больных СД 2 вне зависимости от уровня гликемии, длительности анамнеза СД и других клиническо-анамнестических параметров и что

его концентрация отрицательно коррелирует с выраженностью когнитивного дефицита.

Кроме того, мы показали, что биохимические и функциональные изменения в ЦНС, обусловленные СД 2, могут быть нивелированы применением сахароснижающих препаратов с дополнительными защитными свойствами в отношении ЦНС. Предметом нашего изучения стали ИНГЛТ-2 в силу их доказанных кардиопротективных свойств, а также широкой экспрессии специфических натрий-глюкозных котранспортеров в ткани головного мозга и в эндотелии сосудов. Функция данных переносчиков в ЦНС остается предметом дискуссий, однако необходимо отметить, что зоны, в которых обнаруживаются натрий-глюкозные котранспортеры, ответственны за регуляцию потребления пищи, энергетический обмен, процесс обучения, а также за центральную регуляцию сердечно-сосудистой деятельности [15]. Сведения о потенциальном защитном эффекте данного класса препаратов в условиях ОНМК немногочисленны и сводятся, как указывалось выше, к возможности уменьшения риска кардиоэмболического инсульта, а также геморрагического инсульта, что показано только для одного представителя класса, низкоселективного канаглифлозина [16]. Сведения о нейротропном действии этого класса препаратов при СД 2 в отсутствие ОНМК практически не представлены. Мы показали, что добавление ЭМПА к терапии МЕТ у пациентов с СД 2 и неудовлетворительным контролем гликемии приводит к улучшению когнитивного статуса, что ассоциировано со снижением концентрации ЛПН. Мы полагаем, что данный эффект ЭМПА является плейотропным, не обусловленным его положительным влиянием на гликемический профиль, так как и биохимические, и функциональные показатели в группе комбинированной терапии МЕТ и ЭМПА оказались достоверно лучше, чем в группе монотерапии МЕТ, несмотря на достижение целевых показателей углеводного обмена в обеих группах.

В литературе описаны потенциальные механизмы влияния ИНГЛТ-2 на головной мозг. Показано, что ИНГЛТ-2 усиливают экспрессию мозгового нейротрофического фактора в ткани головного мозга, который ответственен за нейропластичность и выживаемость нейронов и снижается при СД 2 [17, 18]. Кроме того, высокоселективные ИНГЛТ-2, в частности ЭМПА, уменьшают патологическую гиперактивацию системы mTOR. Хроническая активация данной системы имеет место в условиях повышенного анаболизма, в частности при ожирении и СД [19]. Непрерывная активация mTOR вызывает дисфункцию эндотелия, что является одним из ключевых факторов в развитии атеросклероза, а также способствует нарушению гематоэнцефалического барьера и вызывает в головном мозге нейродегенеративные процессы, сходные с таковыми при болезни Альцгеймера. Уменьшение гиперактивации mTOR нивелирует указанные выше патологические изменения, уменьшает выраженность эндотелиальной дисфункции и воспаления [20].

Заключение

Таким образом, мы показали, что СД 2 сопровождается биохимическими и функциональными изменениями со стороны ЦНС даже в отсутствие манифестных инсультов и данные изменения развиваются в том числе при удовлетворительном контроле гликемии. Когнитивный дефицит, определенный с помощью шкалы МОСА, ассоциируется с повышенным уровнем биохимического маркера нейронного повреждения ЛПН. Высокоселективный ИНГЛТ-2 ЭМПА обладает нейропротективным эффектом при СД 2, который проявляется улучшением когнитивного статуса и снижением уровня ЛПН.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания №122041900088-1 «Персонализированный подход в выборе сахароснижающей терапии у больных СД 2 типа, основанный на нейропротективных и остеопротективных свойствах препаратов».

Funding source. The study was performed as part of the State Assignment No. 122041900088-1, "A personalized choice of hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes, based on the neuroprotective and osteoprotective properties of drugs".

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» от 04.07.2022 (протокол №07-22-01С), ФГБОУ ВО «Первый СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» от 22.11.2022 (протокол №11/2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Almazov National Medical Research Centre (protocol №07-22-01С dated 04.07.2022), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (protocol №11/2021 dated 22.11.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204-21 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-21 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12759
2. Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, et al. Diabetes and Stroke: What Are the Connections? *J Stroke*. 2023;25(1):26-38. DOI:10.5853/jos.2022.02306
3. Roy B, Ehler L, Mullur R, et al. Regional Brain Gray Matter Changes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Sci Rep*. 2020;10(1):9925. DOI:10.1186/s12967-021-03092-x
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации. Вып. 11. *Сахарный диабет*. 2023;26(25):1-231 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 11th edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(25):1-231 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM13042
5. American Diabetes Association; Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S1-2. DOI:10.2337/dc22-Sint
6. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. GLP-1 receptor agonists vs. SGLT-2 inhibitors: the gap seems to be leveling off. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):205. DOI:10.1186/s12933-021-01400-9
7. Bellastella G, Maiorino MI, Longo M, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Prevention of Stroke Systematic Review of Cardiovascular Outcome Trials With Meta-Analysis. *Stroke*. 2020;51(2):666-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.027557
8. Pandey AK, Okaj I, Kaur H, et al. Sodium-Glucose Co-Transporter Inhibitors and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(17):e022222. DOI:10.1161/JAHA.121.022222

9. Li HL, Lip GYH, Feng Q, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):100. DOI:10.1186/s12933-021-01293-8
10. Lee SW, Clemenson GD, Gage FH. New neurons in an aged brain. *Behav Brain Res.* 2012;227(2):497-507. DOI:10.1016/j.bbr.2011.10.009
11. Bachor TP, Suburo AM. Neural Stem Cells in the Diabetic Brain. *Stem Cells Int.* 2012;2012:1-10. DOI:10.1155/2012/820790
12. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В., и др. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. *Сахарный диабет.* 2018;21(4):307-18 [Ostroumova OD, Surkova EV, Chikh EV, et al. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Diabetes mellitus.* 2018;21(4):307-18 (in Russian)].
13. Maalmi H, Strom A, Petrera A, et al. Serum neurofilament light chain: a novel biomarker for early diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetologia.* 2023;66(3):579-89. DOI:10.1007/s00125-022-05846-8
14. Ciardullo S, Muraca E, Bianconi E, et al. Diabetes Mellitus is Associated With Higher Serum Neurofilament Light Chain Levels in the General US Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(2):361-7. DOI:10.1210/clinem/dgac580
15. Nguyen T, Wen S, Gong M, et al. Dapagliflozin Activates Neurons in the Central Nervous System and Regulates Cardiovascular Activity by Inhibiting SGLT-2 in Mice. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:2781-99. DOI:10.2147/DMSO.S258593
16. Tsai WH, Chuang SM, Liu SC, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):15364. DOI:10.1038/s41598-021-94945-4
17. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci.* 2015;11(6):1164-78. DOI:10.5114/aoms.2015.56342
18. Zhen YF, Zhang J, Liu XY, et al. Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;227(1):93-100. DOI:10.1007/s00213-012-2942-3
19. Mao Z, Zhang W. Role of mTOR in Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):2043. DOI:10.3390/ijms19072043
20. Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, et al. Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors. *Molecules.* 2021;26(23):7213. DOI:10.3390/molecules26237213

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.07.2023

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые риски

Ю.В. Котовская✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространенное хроническое заболевание печени. НАЖБП часто ассоциируется с сопутствующими метаболическими нарушениями (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия) и нередко рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома. Кроме печеночной заболеваемости и смертности НАЖБП тесно ассоциирована с субклиническими и явными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что приводит к повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, и чем более выражен печеночный процесс, тем выше риск. В этом обзоре описываются основные патофизиологические механизмы, связывающие НАЖБП и ССЗ, обсуждается роль НАЖБП как фактора риска ССЗ, а также немедикаментозные и медикаментозные методы лечения НАЖБП в контексте снижения сердечно-сосудистых рисков. Наличие НАЖБП позволяет рассматривать таких пациентов как кандидатов для более интенсивного терапевтического вмешательства для снижения печеночных и сердечно-сосудистых рисков. Модификация образа жизни, включая снижение массы тела, увеличение физической активности и коррекцию питания, составляет основу лечения НАЖБП. Коррекция сердечно-сосудистых факторов риска подразумевает использование статинов, антигипертензивных препаратов, предпочтительно блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Урсодезоксихолевая кислота обладает терапевтическим потенциалом для благоприятного воздействия на печеночный процесс и снижения сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Котовская Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые риски. Consilium Medicum. 2023;25(4):253–258. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202275

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risks: A review

Yulia V. Kotovskaya✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease. NAFLD may be associated with concomitant metabolic disorders (obesity, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia) and is often considered a hepatic manifestation of metabolic syndrome. In addition to hepatic morbidity and mortality, NAFLD is closely associated with asymptomatic and overt cardiovascular disease (CVD), leading to increased cardiovascular morbidity and mortality, and the more severe the hepatic disorder, the higher the risk. This review describes the main pathophysiological mechanisms linking NAFLD and CVD, discusses the role of NAFLD as a CVD risk factor, and addresses non-drug and drug therapies for NAFLD in the context of cardiovascular risk reduction. NAFLD makes patients candidates for more intensive therapeutic intervention to reduce hepatic and cardiovascular risks. Lifestyle modifications, including weight loss, increased physical activity, and nutritional adjustment, form the basis of NAFLD treatment. Correction of cardiovascular risk factors includes statins, antihypertensive agents, preferably renin-angiotensin system blockers. Ursodeoxycholic acid has therapeutic potential for beneficial effects on hepatic disorders and reducing cardiovascular risk.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular risk, arterial hypertension, heart failure, ursodeoxycholic acid

For citation: Kotovskaya YuV. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risks: A review. Consilium Medicum. 2023;25(4):253–258. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202275

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала наиболее распространенным хроническим заболеванием печени [1, 2]. НАЖБП тесно связана с метаболическими нарушениями, такими как ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2) или дислипидемия, и нередко рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома. Диагноз НАЖБП требует подтверждения стеатоза печени с помощью визуализации, а также исключения вторичных причин накопления жира в печени, таких как использование некоторых лекарственных препаратов (например, кортикостероиды, амиодарон, метотрексат), наследственные заболевания (например, болезнь Вильсона–Коновалова,

α-1-дефицит антитрипсина) или вирусные заболевания (например, гепатит С). Гистологически НАЖБП можно разделить на неалкогольный стеатоз (НАС) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). НАС определяется как наличие ≥5% стеатоза печени без признаков повреждения гепатоцитов, НАСГ – как наличие стеатоза печени и сопутствующего лобулярного воспаления с повреждением гепатоцитов (например, баллонирование гепатоцитов), с фиброзом или без него [1]. Смертность пациентов с НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции. Пациенты с НАЖБП с выраженным фиброзом или циррозом (≥ стадия фиброза F3) имеют самый высокий риск смерти, связанной с поражением печени, в то время как сердечно-сосудистые

Информация об авторе / Information about the author

✉ Котовская Юлия Викторовна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ОСП РГНKC ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kotovskaya_yv@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-1628-5093

✉ Yulia V. Kotovskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kotovskaya_yv@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-1628-5093

события и непеченочные злокачественные новообразования являются наиболее частыми осложнениями у пациентов с НАЖБП на ранней стадии [3, 4].

Большинство пациентов с НАЖБП имеют кардиометаболические факторы риска [5]. У таких пациентов высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и они являются кандидатами на терапевтические вмешательства, направленные на профилактику прогрессирования как НАЖБП, так и атеросклеротических ССЗ.

В этом обзоре анализируется взаимосвязь между НАЖБП и ССЗ, описываются основные патофизиологические механизмы, которые могут связать НАЖБП с ССЗ, и возможные вмешательства, направленные на предупреждение прогрессирования как НАЖБП, так и ССЗ.

Патофизиологические механизмы взаимосвязи НАЖБП и ССЗ

Сформировалось представление, что НАЖБП и ССЗ являются проявлениями поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме. НАЖБП вносит вклад в повышение риска ССЗ как кластер взаимодействующих метаболических факторов риска [1]. Механизмы, связывающие НАЖБП с ССЗ, очень сложны и включают ряд различных путей [1, 6, 7]. Дисфункциональная висцеральная жировая ткань, а также повышенное накопление дисфункционального эктопического жира в печени и других органах (перикард, поджелудочная железа, скелетные мышцы) тесно связаны с неблагоприятными кардиометаболическими исходами. Накопление висцерального и эктопического жира и последующее высвобождение токсических метаболитов вместе с активацией воспалительных путей провоцирует кластер местных и системных патофизиологических изменений, которые в конечном итоге приводят к развитию как НАЖБП, так и ССЗ, в том числе через механизмы, не связанные с избыточной массой тела и ожирением. При НАЖБП накопление жира в печени является результатом дисбаланса между накоплением и удалением липидов вследствие неадекватного поглощения циркулирующих липидов, повышенного липогенеза в печени, недостаточного компенсаторного окисления жирных кислот и изменения их выведения. В частности, повышенное поглощение липидов и повышенная скорость липогенеза в печени при НАЖБП приводят к повышенному накоплению триглицеридов в печени с сопутствующим перепроизводством и секрецией крупных, обогащенных триглицеридами частиц липопротеидов очень низкой плотности, которые служат для мобилизации печеночного жира. При НАЖБП это перепроизводство частиц липопротеидов очень низкой плотности инициирует кластер нарушений состава липопротеинов плазмы и атерогенную дислипидемию, которая характеризуется высоким уровнем триглицеридов в сыворотке и низким уровнем холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности, а также преобладанием липопротеинов низкой плотности и липопротеинов, богатых триглицеридами. В этом контексте особую роль играют богатые триглицеридами липопротеины, содержащие аполипопротеин С3, которые способны активировать инфламмосомы. Инфламмосома NLRP3 регулирует активность фермента каспазы-1, что приводит к активации провоспалительных цитокинов семейства интерлейкина (ИЛ)-1 β , повышению уровня ИЛ-1, ИЛ-6 и С-реактивного белка, т.е. активируется воспалительный путь, который вовлечен в развитие атеросклеротических ССЗ [7].

Аномальный метаболизм глюкозы и инсулинорезистентность печени также являются основными признаками НАЖБП и имеют решающее значение в патогенезе как НАЖБП, так и ССЗ [1, 7, 8]. Нарушения метаболизма глюкозы у пациентов с НАЖБП могут быть связаны с системным воспалением, висцеральным ожирением в сочетании с обычно повышенной массой тела, а также с повы-

шенным накоплением дисфункциональной эктопической жировой ткани, в том числе в поджелудочной железе, что приводит к дисфункции β -клеток. Резистентность к инсулину сопровождается компенсаторной стойкой гиперинсулинемией, которая имеет центральное значение для индукции и поддержания неблагоприятной метаболической среды (например, повышения уровня свободных жирных кислот и глюкозы), в результате чего преобладающая резистентность к инсулину нарастает и способствует развитию кардиометаболических нарушений. Высокий уровень инсулина в свою очередь активирует механизмы, способствующие дальнейшему накоплению печеночного жира и выработке насыщенных жирных кислот. Стойкая гипергликемия и пики глюкозы после приема пищи способствуют окислительному стрессу с сопутствующей активацией воспалительных сигнальных путей.

Инсулинорезистентность связана с нарушением регуляции нейрогуморальной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, фибринолитической дисфункцией за счет повышения уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1), развитием сердечной автономной нейропатии, которая может способствовать развитию систолической и диастолической дисфункции миокарда или нарушений сердечного ритма, а также эндотелиальной дисфункции [8]. Эндотелиальная дисфункция является ранней стадией патогенеза атеросклероза и имеет решающее значение в развитии ССЗ [9, 10]. Эндотелиальная дисфункция связана с окислительным стрессом и характеризуется снижением биодоступности защитной сосудорасширяющей молекулы оксида азота (NO) [8]. Повышение уровня асимметричного диметиларгинина, который представляет собой эндогенный антагонист синтазы NO, приводит к снижению доступности NO, что может привести к нарушению вазомоторной регуляции или проницаемости сосудов и дисфункции тромбоцитов [1, 8].

НАЖБП также ассоциирована с дисбалансом прокоагулянтов, который характеризуется повышением свороточных факторов свертывания VIII, IX, XI и XII, концентрации фибриногена, фактора Виллебранда и РАИ-1, снижением уровней антитромбина III и протеина С [1, 7, 8].

Помимо накопления жира в печени накопление эктопической жировой ткани в сердце является ключевым фактором патогенетической взаимосвязи между НАЖБП и ССЗ [11, 12]. Эпикардальная жировая ткань играет критическую роль в активации нервной системы сердца, ее толщина связана с тяжестью синдрома обструктивного апноэ во сне, а также с поражением сердечно-сосудистой системы и печени у пациентов с НАЖБП [12]. В состоянии системного воспаления высвобождение адипонектина эпикардальной жировой тканью снижается, повышается синтез провоспалительных цитокинов (например, лептина, фактора некроза опухоли α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, резистина), которые способствуют инфильтрации макрофагов и активируют процессы фиброза [7]. Возникают патологические изменения коронарных артерий, структурные изменения миокарда и фиброз желудочков, что в конечном итоге может привести к развитию и прогрессированию ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Генетические факторы также играют важную роль во взаимосвязи НАЖБП и ССЗ [1, 6, 7].

Кроме того, развитию кардиометаболических заболеваний (артериальная гипертензия – АГ, СД 2) и НАЖБП способствуют изменения микробиоты кишечника [1, 7]. Среди этих заболеваний существует значительное совпадение таксонов кишечных бактерий, считающихся полезными или вредными, и, несмотря на неоднократно воспроизводимые образцы численности определенных бактерий, результаты исследований не выявили последовательной специфической сигнатуры кишечной микро-

биоты НАЖБП. С нарушением микробиоты кишечника тесно связано нарушение барьерной функции кишечника и повышение проницаемости его слизистой оболочки, вследствие чего происходит транслокация микробиоты, а вещества, продуцируемые кишечными бактериями (липополисахариды, пептидогликаны, короткоцепочечные жирные кислоты, первичные и вторичные желчные кислоты, N-оксид триметиламина и др.), попадают в кровоток и активируют различные клеточные сигнальные пути, вызывая системный воспалительный ответ, связанный с дисбиозом кишечника [1, 13].

НАЖБП, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность

Ряд когортных исследований указывает на повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с НАЖБП, при этом в большинстве исследований связь между НАЖБП и ССЗ не зависела от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (возраст, пол, индекс массы тела, окружность талии, статус курения, АГ или дислипидемия). Метаанализ 16 обсервационных исследований (9 проспективных когортных исследований, 7 ретроспективных когортных исследований), включая 34 043 пациента с медианой наблюдения 7 лет, показал, что у пациентов с НАЖБП риск развития фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых событий оказался на 64% выше по сравнению с пациентами без НАЖБП (отношение шансов – ОШ 1,64, 95% доверительный интервал – ДИ 1,26–2,13) [14], при этом пациенты с тяжелой НАЖБП имели еще более высокий риск сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,94, 95% ДИ 1,17–3,21) и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами без НАЖБП (ОШ 3,28, 95% ДИ 2,26–4,77). В другом метаанализе НАЖБП связана с повышенным риском ССЗ (относительный риск – ОР 1,37, 95% ДИ 1,10–1,72), у пациентов с НАЖБП чаще развивалась ишемическая болезнь сердца (ОР 2,31, 95% ДИ 1,46–3,65) и АГ (ОР 1,16, 95% ДИ 1,06–1,27), а наличие НАСГ увеличивало риск ССЗ (ОР 2,97, 95% ДИ 1,03–8,52) [15].

Артериальная гипертензия. АГ является наиболее распространенным модифицируемым фактором риска всех ССЗ. При НАЖБП распространенность АГ колеблется от 40 до 70%. НАЖБП тесно связана с повышенным риском возникновения пред-АГ (систолическое артериальное давление – АД 120–139 мм рт. ст. и/или диастолическое АД 80–89 мм рт. ст.) и АГ. В проспективных эпидемиологических исследованиях во Франции и Германии при сроках наблюдения 9 и 5 лет соответственно показано увеличение частоты АГ в 2–3 раза, при этом типичен вариант суточного профиля АД с недостаточным ночным снижением или ночной АГ и высокой вариабельностью АД [1, 3].

НАЖБП и атеросклеротические заболевания. Периваскулярная жировая ткань и накопление эпикардиальной жировой ткани тесно связаны с наличием, тяжестью и прогрессированием ишемической болезни сердца независимо от висцерального ожирения [16, 17]. НАЖБП связана с различными маркерами субклинического атеросклероза [1]. В метаанализе шести исследований с участием 25 837 пациентов пациенты с НАЖБП имели значительно более высокий риск клинически значимого поражения коронарных артерий по сравнению с лицами без НАЖБП (ОР 2,26, 95% ДИ 1,04–4,92; $p < 0,001$) [18]. НАС печени является независимым предиктором бляшек коронарных артерий высокого риска, что может по крайней мере частично объяснить повышенный риск коронарных событий.

НАЖБП и нарушения сердечного ритма. НАЖБП связана с повышенным риском фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий [1, 19–21]. При НАЖБП вялотекущее воспаление модулирует специфические ионные каналы, что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия и продолжительности интервала

QTc. Резистентность к инсулину может приводить к снижению калия и пролонгации реполяризации желудочков. В проспективном когортном исследовании с включением 400 пациентов с СД 2 в течение 10-летнего периода наблюдения отмечена значительно более высокая частота фибрилляции предсердий у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП (ОШ 4,49, 95% ДИ 1,6–12,9; $p < 0,005$) [20]. В ретроспективном анализе 238 пациентов с НАЖБП с 24-часовым холтеровским мониторингом показано, что НАЖБП связана с повышенным риском желудочковых аритмий, включая эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии, независимо от факторов риска и сопутствующих ССЗ [21].

НАЖБП и сердечная недостаточность. У пациентов с НАЖБП часто выявляется ремоделирование левого желудочка с его систолической и/или диастолической дисфункцией. У пациентов с НАЖБП часто отмечаются нарушения напряжения и наполнения левого желудочка вследствие отложения эпикардиального жира, приблизительно у 1/3 пациентов с НАЖБП выявляется диастолическая дисфункция левого желудочка при эхокардиографии [1]. Пациенты с НАЖБП характеризуются повышением риска сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Понимание гетерогенности этого типа сердечной недостаточности и общих факторов риска и путей развития сформировало представление о кардио-метаболической сердечной недостаточности [22]. Метаанализ 11 проспективных исследований с включением 11 242 231 лица среднего возраста с зарегистрированными 97 716 случаями развития сердечной недостаточности в течение 10 лет показал, что НАЖБП ассоциирована с более высоким риском сердечной недостаточности (ОР 1,50, 95% ДИ 1,34–1,67; $p < 0,0001$) [23].

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что метаболическая дисрегуляция является общим знаменателем, который может объяснить связь НАЖБП с АГ, ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и сердечной недостаточностью. Сильная связь между ССЗ и НАЖБП подчеркивает необходимость раннего выявления и адекватного лечения кардиометаболических факторов риска в этой популяции. Оптимальное управление метаболическими факторами риска имеет важное значение для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с НАЖБП.

Нефармакологические методы лечения НАЖБП

Модификация образа жизни, включая изменение диеты, физическую активность и меры по снижению массы тела, являются лечением 1-й линии при НАЖБП. В этом контексте предпочтительны прагматичные подходы, сочетающие диетические ограничения и постепенное увеличение аэробных или силовых тренировок [1]. Следует учитывать, что различные модификации образа жизни по-разному влияют на конкретные отложения жира в организме. Снижение избыточной массы тела и лечение ожирения может быть достигнуто путем ограничения калорийности рациона, бариатрической хирургии или физических упражнений. При ожирении уменьшение массы тела примерно на 5% уже связано со значительным снижением содержания жира в печени примерно на 30% и улучшением метаболического профиля, но для существенного уменьшения воспаления в гепатоцитах может потребоваться потеря массы тела не менее 7–10%, а для прогностически значимого регресса фиброза необходимо снижение массы тела не менее 10% [24]. Но только снижения массы тела недостаточно для уменьшения сердечно-сосудистого риска у пациентов с НАЖБП, и оно всегда должно сочетаться с другими изменениями диеты и физическими упражнениями.

Любая физическая активность или ее увеличение по сравнению с предыдущими уровнями лучше, чем про-

должение малоподвижного образа жизни. У пациентов с НАЖБП имеется отчетливая зависимость «доза-эффект» для физической активности. Аэробные упражнения и силовые тренировки эффективно уменьшают накопление жира в печени. С точки зрения улучшения общего кардиометаболического здоровья физические тренировки способствуют общему противовоспалительному и антиатерогенному эффекту. Помимо положительного влияния на содержание жира в печени умеренная физическая активность, особенно в сочетании с диетическим вмешательством, уменьшает накопление висцеральной жировой ткани, что важно независимо от потери массы тела, что также способствует улучшению кардиометаболического профиля [1].

Пациенты с НАЖБП должны ограничивать потребление продуктов с высоким содержанием фруктозы, насыщенных жиров, простых углеводов и сахаросодержащих напитков в дополнение к увеличению потребления фруктов и овощей. Соблюдение средиземноморской диеты значительно уменьшает стеатоз печени, а в сочетании с низким потреблением углеводов способно мобилизовать дополнительные атерогенные и диabetогенные эктопические жировые отложения – внутривисцеральный, панкреатический или подкожный жир.

Фармакологические вмешательства

Антидиабетические препараты. Рассматривая фармакологическую терапию для группы риска пациентов с НАЖБП и сопутствующим СД 2, необходимо учитывать, что некоторые сахароснижающие препараты способствуют адипогенезу и накоплению эпикардиального жира (например, препараты сульфонилмочевины, инсулин/аналоги инсулина), в то время как другие противодиабетические препараты (например, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 – GLP-1, ингибиторы дипептидилпептидазы-4) уменьшают накопление эктопического жира, но не уменьшают воспаление. Метформин и ингибиторы натрий-глюкозо-связанного транспортера-2 (SGLT2) уменьшают количество эктопического жира и снижают воспаление, а также секрецию адипокинов. Агонисты GLP-1 и ингибиторы SGLT2 – многообещающие препараты в контексте их доказанной способности снижать риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в различных популяциях [1].

Липидснижающие препараты. Основной терапевтической целью лечения дислипидемии является снижение уровня ХС липопротеинов низкой плотности, предпочтительно с помощью статинов, безопасность которых доказана у пациентов с НАЖБП. Статины характеризуются противовоспалительным, антиоксидантным, антифибротическим и стабилизирующим бляшки действием, благодаря чему они могут улучшать функцию сосудов и печени у пациентов с НАЖБП и снижать сердечно-сосудистый риск [1].

Антигипертензивные препараты. У больных НАЖБП с АГ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина являются перспективными препаратами, поскольку ренин-ангиотензин-альдостероновая система участвует и в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, и в патогенезе НАЖБП. Имеются данные о благоприятном влиянии блокаторов ренин-ангиотензиновой системы на прогрессирование гистологического фиброза при НАЖБП, но текущих данных недостаточно, чтобы рекомендовать эти препараты только для лечения фиброза у пациентов с НАЖБП [1].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) привлекает все большее внимание как мультитаргетная молекула, позволяющая управлять печеночным процессом и сердечно-сосудистыми рисками. В лечении НАЖБП терапевтическим эффектом обладают препараты, усиливающие аутофагию

печени. В эксперименте УДХК активировала АМР-активированную протеинкиназу, апоптоз и индуцировала аутофагию, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Bcl-1 и Bcl-2/Bax [25].

Антиоксидантное цитопротективное и антифибротическое действие УДХК на гепатоциты со снижением гистологической активности и сывороточных маркеров фиброза показано для монотерапии и комбинации с витамином Е [1, 26, 27]. В систематическом обзоре рандомизированных клинических исследований с участием более 15 тыс. пациентов отмечено, что в 85% случаев использование УДХК приводит к улучшению биохимических и гистологических показателей печени при НАСГ [28].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований показал, что УДХК оказывает благоприятные эффекты на маркеры углеводного обмена, приводя к снижению гликемии натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и уровня инсулина в крови [9]. В японском исследовании 16 пациентов с СД 2 ($HbA_{1c} \geq 7,0\%$, средний – $7,2\% \pm 0,6\%$) и НАЖБП рандомизированы для получения УДХК 900 мг/сут в течение 12 нед с последующей дополнительной терапией ситаглиптином 50 мг/сут в течение 12 нед или ситаглиптином 50 мг/сут в течение 12 нед с последующей дополнительной терапией УДХК 900 мг/сут в течение 12 нед. Все пациенты проходили тест на жидкую обезжиренную пищу до и после 12 или 24 нед лечения. В группе начавших лечение с УДХК наблюдалось снижение массы тела ($72,5 \pm 8,4$ до $70,6 \pm 8,6$ кг; $p=0,04$) и уровня HbA_{1c} ($7,0 \pm 0,3\%$ до $6,4 \pm 0,5\%$; $p=0,01$). Уровень HbA_{1c} еще больше снизился после добавления к лечению ситаглиптина ($6,4 \pm 0,5\%$ до $6,0 \pm 0,4\%$; $p<0,01$). У пациентов, начавших лечение с ситаглиптина, первоначальных изменений массы тела и уровня HbA_{1c} не наблюдалось, уровень HbA_{1c} начал снижаться после добавления УДХК ($7,1 \pm 1,1\%$ до $6,6 \pm 0,9\%$; $p=0,04$). УДХК увеличивала площадь под кривой ответа GLP-1 ($115,4 \pm 47,2$ до $221,9 \pm 48,9$ пмоль $\times$ мин/л; $p<0,01$), но не ответ глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида. Таким образом, старт терапии с УДХК привел к большему снижению уровня HbA_{1c} и увеличению секреции GLP-1 в ранней фазе заболевания СД 2, чем терапия ситаглиптином [10]. Эти данные указывают на то, что назначение УДХК у пациентов с СД 2 модулирует показатели углеводного обмена в направлении, ассоциированном со снижением кардиометаболического риска.

УДХК также обладает собственным гиполипидемическим эффектом, снижая уровень общего ХС и липопротеинов низкой плотности [29], при этом предполагается, что УДХК может снижать синтез ХС по механизму, сходному со статинами. В исследовании РАКУРС показано преимущество сочетания УДХК и статинов в отношении усиления гиполипидемического эффекта [30].

Одновременное влияние УДХК на печеночный процесс и сердечно-сосудистый риск показано в международном несравнимом многоцентровом исследовании в реальной клинической практике УСПЕХ [31]. Пациенты получали рекомендации по модификации образа жизни и диеты, в качестве медикаментозной терапии назначалась УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг в день. Через 24 нед в общей группе пациентов достигнуто значимое снижение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, индекса FLI, общего ХС, триглицеридов, толщины комплекса интима-медиа, а также 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk calculator – калькулятор для расчета риска ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом). Прогрессирования фиброза по NAFLD Fibrosis Score (индекс фиброза НАЖБП) не отмечено. Наиболее заметным снижением печеночных функциональных тестов оказалось в течение первых 12 нед лечения. В исследовании отмечено значи-

мое снижение массы тела, но целевого снижения массы тела >5% к концу исследования достигли только 31% пациентов. При анализе динамики печеночных функциональных тестов и показателей липидного обмена в зависимости от достижения целевого снижения массы тела не выявлено достоверных различий, что позволило трактовать полученные данные как собственный эффект УДХК.

Другое исследование – СФЕРА – показало, что УДХК может способствовать более высокой эффективности программ по снижению массы тела и более значимому улучшению кардиометаболического и воспалительного профиля, а также более выраженной положительной динамике лабораторных и визуализационных характеристик печеночного процесса [32].

Во всех исследованиях УДХК показала хороший профиль безопасности.

Заключение

НАЖБП ассоциирована с повышением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, и чем более выражен печеночный процесс, тем выше риск. Наличие НАЖБП позволяет рассматривать таких пациентов как кандидатов для более интенсивного терапевтического вмешательства для снижения печеночных и сердечно-сосудистых рисков. Модификация образа жизни, включая снижение массы тела, увеличение физической активности и коррекцию питания, составляет основу лечения НАЖБП. Коррекция сердечно-сосудистых факторов риска подразумевает использование статинов, антигипертензивных препаратов, предпочтительно блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. УДХК обладает терапевтическим потен-

циалом для благоприятного воздействия на печеночный процесс и снижения сердечно-сосудистого риска.

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

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

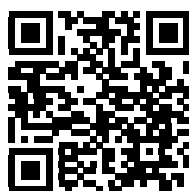
Литература/References

1. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216-53 [Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):216-53 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201363
2. Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84. DOI:10.1002/hep.28431
3. Dulai P, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65:1557-65. DOI:10.1002/hep.29085

4. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study. *Gastroenterology*. 2018;155:443-57. DOI:10.1053/j.gastro.2018.04.034
5. Janssen A, Grobbee D, Dendale P. Non-alcoholic fatty liver disease, a new and growing risk indicator for cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:1059-63. DOI:10.1177/2047487319891783
6. Stahl E, Dhindsa D, Lee S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state of the art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:948-63. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.050.
7. Kasper P, Martin A, Lang S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(7):921-37. DOI:10.1007/s00392-020-01709-7
8. Shulman G. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1131-41. DOI:10.1056/NEJMr1011035
9. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144-9. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008
10. Shima KR, Ota T, Kato K, et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2018;6:e000469. DOI:10.1136/bmjdr-2017-000469
11. Després J. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126:1301-13. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264
12. Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *Cardiol J Am Coll*. 2018;71:2360-72. DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.509
13. Tang W, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen S. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2089-105.
14. Targher G, Byrne C, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65:589-600.
15. Wu S, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:1-14. DOI:10.1038/srep33386
16. Hirata Y, Kurobe H, Akaike M, et al. Enhanced inflammation in epicardial fat in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. 2011;52:139-42. DOI:10.1536/ihj.52.139
17. Sinha S, Thakur R, Jha M, et al. Epicardial adipose tissue thickness and its association with the presence and severity of coronary artery disease in clinical setting: a cross-sectional observational study. *J Clin Med Res*. 2016;8:410-9. DOI:10.14740/jocmr2468w
18. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla V. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11:S209-16. DOI:10.1016/j.dsx.2016.12.033
19. Mantovani A. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and risk of cardiac arrhythmias: a new aspect of the liver-heart axis. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5:134-41. DOI:10.14218/JCTH.2017.00005
20. Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-hour holter monitoring. *Diabetes Care*. 2016;39:1416-23. DOI:10.2337/dc16-0091
21. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS ONE*. 2013;8:e57183. DOI:10.1371/journal.pone.0057183
22. Capone F, Vettor R, Schiattarella GG. Cardiometabolic HFpEF: NASH of the Heart. *Circulation*. 2023;147:451-3. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062874
23. Mantovani A, Petracca G, Csermely A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327672. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327672
24. Stefan N, Häring H, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:313-24. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30154-2
25. Wu P, Zhao J, Guo Y, et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;529(3):834-8.
26. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1537-43. DOI:10.1016/j.cgh.2006.09.025
27. Ratzl V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.08.030
28. Mappala H. The efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A 15-year systematic review. *Gut*. 2019;68(Suppl. 1):A1-166.
29. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. DOI:10.1186/s12944-019-1041-4
30. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):147-52 [Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova LYu, et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (the RAKURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):147-152 (in Russian)].
31. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959-75. DOI:10.3748/wjg.v27.i10.959
32. Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Неумина Т.В., и др. Влияние препарата Урсосан на стеатоз и Фиброз печени, а также показатели метаболического синдрома у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: сравнительное исследование «СФЕРА». *Гастроэнтерология. Consilium Medicum*. 2018;1:7-14 [Pirogova IYu, Yakovleva SV, Neujmina TV, et al. Pleiotropic effects of Ursosan in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;1:7-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/2414-3529_2018.1.7-14

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

Безопасность раннего назначения дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка

А.Е. Посакалова¹, С.Н. Насонова¹, И.В. Жиров^{✉1,2}, С.Н. Терещенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является актуальной проблемой кардиологического профиля. При этом острая декомпенсация ХСН (ОДХСН) сопряжена с крайне неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью пациентов.

Цель. Оценить безопасность раннего назначения ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина у пациентов с ОДХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) независимо от сахарного диабета 2-го типа (СД 2).

Материалы и методы. Представлены результаты применения стандартной терапии ХСН и активной диуретической терапии в сочетании с дапаглифлозином в дозе 10 мг у 43 пациентов с ОДХСН стадии 2А и выше II–IV функционального класса. В основном в исследование включены пациенты мужского пола – 39 (90,7%) человек, средний возраст составил 60±12 лет (56–63), СД 2 наблюдался у 14 (32,6%) пациентов. Дапаглифлозин в среднем назначался на 2-й день (1–3) от поступления в стационар. Анализировались показатели в момент включения в исследование и при достижении компенсации ХСН.

Результаты. Медиана дней, проведенных в стационаре, составила 7 дней (6–10). В ходе лечения статистически значимо повышалась ФВ ЛЖ – с 27±6 до 30±7% ($p<0,001$) и снижался уровень N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида: до лечения – медиана 3700 пг/мл (1745–5331), после – 1366 пг/мл (1025–2878); $p=0,007$. Снижение маркера отмечалось у 90% пациентов. Гипотония (снижение систолического артериального давления – АД менее 90 мм рт. ст.) наблюдалась у 10 (23,3%) пациентов. Установлено статистически значимое снижение АД: систолическое и диастолическое АД до лечения – 114 мм рт. ст. (100–126) и 70 мм рт. ст. (70–80), при достижении компенсации – 110 мм рт. ст. (98–120) и 70 мм рт. ст. (61–78); $p=0,047$ и $p=0,013$ соответственно. Увеличение гематокрита в процессе госпитализации также оказалось статистически значимым – с 43,5±3,6 до 46,1±4,9% ($p<0,001$) – и обнаруживалось у 67% пациентов. Острое почечное повреждение (снижение скорости клубочковой фильтрации – СКФ по формуле CKD-EPI на 25% и более развилось у 4 (9,3%) пациентов. При этом не отмечено снижения СКФ<15 мл/мин/1,73 м². В процессе госпитализации не обнаружено статистически значимого снижения уровня СКФ и увеличения уровня креатинина ($p=0,214$ и $0,173$ соответственно). На фоне приема дапаглифлозина инфекции мочевыводящих путей наблюдались у 1 (2,3%) пациента, транзиторная гипогликемия – у 2 (4,7%) пациентов, что не потребовало отказа от лечения препаратом. Диабетический кетоацидоз, аллергические реакции, синкопальные состояния, ампутации нижних конечностей не встречались среди пациентов, принимавших дапаглифлозин.

Заключение. Можно заключить, что дапаглифлозин обладает благоприятным профилем безопасности при применении у пациентов с ОДХСН независимо от наличия или отсутствия СД 2.

Ключевые слова: острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, дапаглифлозин

Для цитирования: Посакалова А.Е., Насонова С.Н., Жиров И.В., Терещенко С.Н. Безопасность раннего назначения дапаглифлозина у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Consilium Medicum. 2023;25(4):259–265. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202263

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет значимую проблему для современного здравоохранения, учитывая ее широкую распространенность – данное состояние диагностировано у 1–2% взрослого населения [1]. Неблагоприятный прогноз этой группы па-

циентов определяется как в зарубежных исследованиях – после постановки диагноза 5-летняя смертность достигает 67%, так и в отечественных публикациях. Так, по данным эпидемиологического исследования европейской части России, медиана времени дожития при ХСН I–II функционального класса (ФК) составляет 8,4 (95% доверительный

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Жиров Игорь Витальевич** – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», проф. каф. кардиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Посакалова Анастасия Евгеньевна – аспирант отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: anastasiyalapteva95@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9260-9520

Насонова Светлана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0002-0920-7417

Терещенко Сергей Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова». ORCID: 0000-0001-9234-6129

✉ **Igor V. Zhirov** – D. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: izhirov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4066-2661

Anastasiya E. Poskakalova – Graduate Student, Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: anastasiyalapteva95@gmail.com; ORCID: 0000-0002-9260-9520

Svetlana N. Nasonova – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0002-0920-7417

Sergey N. Tereshchenko – D. Sci. (Med.), Prof., Chazov National Medical Research Center of Cardiology. ORCID: 0000-0001-9234-6129

Safety of dapagliflozin initiation in acute decompensated heart failure patients with reduced left ventricular ejection fraction

Anastasiya E. Poskakalova¹, Svetlana N. Nasonova¹, Igor V. Zhironov^{1,2}, Sergey N. Tereshchenko¹

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

Background. Chronic heart failure (CHF) is an immediate cardiological problem. At the same time, acute decompensated heart failure (ADHF) is associated with an extremely unfavorable prognosis and low survival of patients.

Aim. To evaluate the safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor dapagliflozin early administration in patients with ADHF with a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) regardless of type 2 diabetes mellitus (diabetes).

Materials and methods. We used standard CHF therapy and intravenous diuretic therapy in combination with 10 mg dapagliflozin in 43 patients with NYHA class II–IV ADHF. The study mainly included 39 (90.7%) male patients, the mean age was 60±12 years (56–63), diabetes was in 14 (32.6%) patients. Dapagliflozin was prescribed by a mean of 2 days (1–3) from admission to the hospital. The parameters were analyzed at the time of inclusion in the study and when CHF compensation was achieved.

Results. The median of the length of hospital stay was 7 days (6–10). LVEF significantly increased during hospitalization from 27±6 to 30±7% ($p<0.001$) and the level of NT-proBNP decreased: from 3700 pg/ml (1745–5331) to 1366 pg/ml (1025–2878); $p=0.007$. A decrease in the marker was observed in 90% of patients. Hypotension (decrease in systolic blood pressure – BP less than 90 mmHg) was observed in 10 (23.3%) patients. A statistically significant decrease in BP was found: systolic and diastolic BP on admission was 114 mmHg (100–126) and 70 mmHg (70–80), respectively, when CHF compensation was achieved – 110 mmHg (98–120) and 70 mmHg (61–78); $p=0.047$ and $p=0.013$, respectively. The increase in hematocrit during hospitalization was also statistically significant – from 43.5±3.6 to 46.1±4.9% ($p<0.001$) and this was found in 67% of patients. A total of 4 (9.3%) patients had acute renal injury (decrease in estimated glomerular filtration rate – GFR by 25% or more). At the same time, there was no decrease in GFR of less than 15 ml/min/1.73 m². There was no statistically significant decrease in GFR and an increase in creatinine levels during hospitalization ($p=0.214$ and 0.173, respectively). Urinary tract infections were observed in 1 (2.3%) patient, transient hypoglycemia – in 2 (4.7%) patients, which did not lead to the discontinuation of dapagliflozin. Diabetic ketoacidosis, allergic reactions, syncope, lower extremity amputations were not observed in patients taking dapagliflozin.

Conclusion. It can be concluded that dapagliflozin has a favorable safety profile when used in patients with ADHF, regardless of the presence or absence of diabetes.

Keywords: acute decompensated heart failure, type 2 diabetes mellitus, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, dapagliflozin

For citation: Poskakalova AE, Nasonova SN, Zhironov IV, Tereshchenko SN. Safety of dapagliflozin initiation in acute decompensated heart failure patients with reduced left ventricular ejection fraction. *Consilium Medicum*. 2023;25(4):259–265. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202263

интервал – ДИ 7,8–9,1) года, а при ХСН III–IV ФК – 3,8 (95% ДИ 3,4–4,2) года [2]. Прогноз пациентов с острой декомпенсацией ХСН (ОДХСН) еще более неутешительный: внутрибольничная летальность составляет от 4 до 10%, летальность в течение одного года – около 30% [3, 4].

Безопасность и эффективность терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иSGLT-2) у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности оценивались в работах с эмпаглифлозином (EMPA-RESPONSE-AHF, EMPULSE, группой ученых из Японии, EMPAG-HF) [5–9], сотаглифлозином (SOLOIST-WHF) [10]. Кроме того, в 2022 г. опубликован метаанализ рандомизированных исследований EMPA-RESPONSE-AHF, SOLOIST-WHF, EMPULSE, где оценивались эффективность и безопасность инициации иSGLT-2 у пациентов с ОДХСН независимо от фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и наличия или отсутствия сахарного диабета 2-го типа (СД 2). Всего в метаанализ включены данные о 1831 пациенте. Такая схема терапии снижала риск повторных госпитализаций по причине ХСН, также наблюдалось улучшение качества жизни согласно Канзасскому опроснику. При этом иSGLT-2 не увеличивали риск острого почечного повреждения – ОПП (отношение шансов – ОШ 0,76; 95% ДИ [0,50–1,16]), гипотонии (ОШ 1,17; 95% ДИ [0,80–1,71]), гипогликемии (ОШ 1,51; 95% ДИ [0,86–2,65]) [11]. Также в настоящее время проводится несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований дапаглифлозина (DICTATE-AHF, DAPA ACT HF-TIMI 68) в качестве терапии острой сердечной недостаточности, результаты которых будут опубликованы в 2023 г. [12, 13]. Таким образом, на настоящий момент имеются ограниченные данные о применении дапаглифлозина у пациентов с ОДХСН.

Цель – оценить безопасность раннего назначения иSGLT-2 дапаглифлозина пациентам с ОДХСН со сниженной ФВ ЛЖ независимо от наличия или отсутствия СД 2.

Материалы и методы

На данном этапе представлены результаты наблюдения безопасности применения стандартной терапии ХСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – иАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II – БРА/ангиотензиновые рецепторы и неприлизина ингибитор – АРНИ, β-блокаторы, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМКР) в сочетании с иSGLT-2 дапаглифлозином у 43 пациентов. Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты получали дапаглифлозин в начале госпитализации (от 1 до 3 дней с момента стабилизации состояния).

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 80 лет, ОДХСН (быстрое возникновение или быстрое ухудшение клинической симптоматики ХСН, требующее госпитализации в стационар и терапии парентеральными диуретиками, подтвержденное повышением уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP>300 пг/мл или мозгового натрийуретического пептида – BNP>100 пг/мл); сниженная систолическая функция ЛЖ (ФВ ЛЖ≤40%), соответствие критериям стабильности: уровень систолического артериального давления (САД) ≥90 мм рт. ст., отсутствие кардиогенного шока, признаков обезвоживания, отсутствие использования внутривенных инотропных/вазодилатирующих препаратов в течение предшествующих 24 ч, подписанное информированное согласие.

Из исследования исключались пациенты, имевшие в анамнезе указания на прием иSGLT-2, острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в течение последних 3 мес, пациенты с декомпенсацией эндокринологических заболеваний, гемодинамически значимыми пороками сердца, требующими хирургической коррекции,

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа приема препарата (n=43)
Возраст, лет**	60±12 (56–63)
Мужской пол/женский пол, абс. (%)	39 (90,7)/4 (9,3)
ФВ ЛЖ при поступлении, %**	27±6 (26–29)
II ФК ХСН, абс. (%)	11 (25,6)
III ФК ХСН, абс. (%)	28 (65,1)
IV ФК ХСН, абс. (%)	4 (9,3)
Тест с шестиминутной ходьбой при поступлении, м*	320 (230–394)
Оценка одышки по модифицированной шкале Борга при поступлении, баллы*	5 (3–5)
MLHFQ, баллы*	54 (38–68)
Койко-день, дни*	7 (6–10)
СД 2, абс. (%)	14 (32,6)
Ожирение, абс. (%)	15 (34,9)
Впервые выявленная ХСН, абс. (%)	3 (7)
Ишемическая этиология ХСН, абс. (%)	22 (51,2)
ДКМП, абс. (%)	11 (25,6)
Некомпактный миокард ЛЖ, абс. (%)	2 (4,7)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	30 (69,8)
ТБКА в анамнезе, абс. (%)	15 (34,9)
КШ в анамнезе, абс. (%)	3 (7)
Желудочковые тахикардии, абс. (%)	7 (16,3)
ФП/ТП, абс. (%)	20 (46,5)
Заболевания артерий нижних конечностей, абс. (%)	2 (4,7)
ОНМК/ТИА в анамнезе, абс. (%)	2 (4,7)
ХОБЛ, абс. (%)	5 (11,6)
Бронхиальная астма, абс. (%)	2 (4,7)
ИКД/СРТ-Д, абс. (%)	4 (9,4)
Курение, абс. (%)	14 (32,6)
Анемия, абс. (%)	5 (11,6)
ОДХСН только по большому кругу кровообращения, абс. (%)	7 (16,3)
ХБП, абс. (%)	25 (58,1)
СКФ (СКД-EPI) менее 60 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	12 (27,9)
Длительность ХСН, годы*	1,2 (0,25–4,8)
Количество госпитализаций за полгода до поступления, n*	0 (0–1)
иАПФ, абс. (%)	20 (46,5)
БРА, абс. (%)	0 (0)
АРНИ, абс. (%)	22 (51,2)
β-Блокаторы, абс. (%)	42 (97,7)
АМКР, абс. (%)	43 (100)
Диуретическая терапия (фуросемид парентерально+ торасемид, средняя доза), мг*	60 (40–80)

Примечание. Данные представлены как абсолютное число (%), *медиана (Me), интерквартильный размах (Q1–Q3), **средняя (M) ± стандартное отклонение, 95% ДИ; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ТБКА – транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий, КШ – коронарное шунтирование, ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СРТ-Д – сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибриллятора.

выраженными нарушениями функции печени и почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ<30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела по формуле СКД-EPI), а также пациенты при наличии онкологического процесса, гипертрофической или рестриктивной кардиомиопатии, анемии (гемоглобин <100 г/л), воспалительных заболеваний сердца,

необходимости в реваскуляризации миокарда, беременности и периода грудного вскармливания. Кроме того, из дальнейшего наблюдения исключались лица при возникновении острой ишемии миокарда.

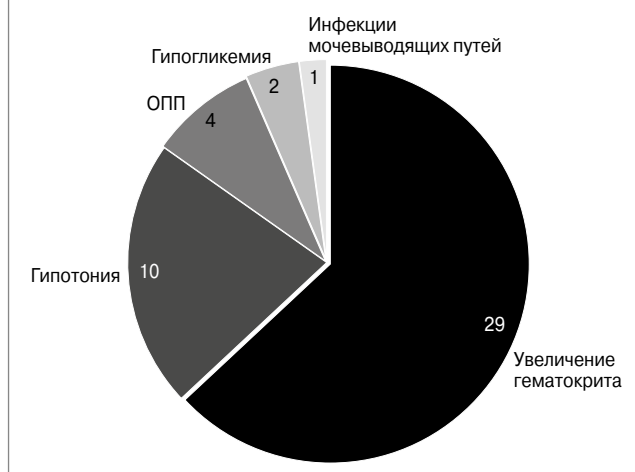
Всем пациентам при поступлении и в момент отбора, а также при достижении компенсации ХСН выполнены: стандартные лабораторные исследования, определение уровня тропонина, NT-proBNP, С-реактивного белка, электрокардиограмма в 12 стандартных отведениях, рентгенография органов грудной клетки, трансторакальная эхокардиография в покое, также проводились тест с шестиминутной ходьбой, заполнение Миннесотского опросника качества жизни (MLHFQ), оценка одышки по модифицированной шкале Борга.

Статистическая обработка полученных данных сделана с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 23. Оценка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро–Уилка. Описательная статистика представлена в зависимости от распределения данных: при нормальном распределении показатели указаны в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (SD) и 95% ДИ, при отклонении от нормального распределения данные представлены в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного размаха (25-й процентиль – Q1; 75-й процентиль – Q3). Для выявления различий между группами по количественному признаку использовались t-критерий Стьюдента при нормальном распределении и непараметрический критерий Манна–Уитни при распределении, отличном от нормального. Для оценки достоверности различий частоты качественных показателей применялся точный критерий Фишера. Для определения силы связи между сопоставляемыми признаками использовали критерий V Крамера. Для выявления зависимости между показателями применяли корреляционный тест Спирмена. Для сравнения не связанных между собой совокупностей использовался непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Сравнение связанных совокупностей проводилось с помощью парного t-критерия при нормальном распределении, критерия Уилкоксона – при распределении, отличном от нормального. Для выявления линейной зависимости количественных показателей строились прогностические модели методами парной и множественной линейной регрессии. Зависимость бинарного показателя от количественных и качественных показателей определялась с помощью бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считались результаты при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты

В данный анализ включены пациенты II–IV ФК в соответствии с классификацией Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Среди пациентов отсутствовали лица, перенесшие в анамнезе тромбоэмболию легочной артерии, пациенты с имплантированным электрокардиостимулятором. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН, включая иSGLT-2 дапаглифлозин. Подробные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Дапаглифлозин в среднем назначался на 2-й день (Q1–Q3: 1–3 дня) или через 25 ч (Q1–Q3: 15–39 ч) от поступления в стационар. Медиана дней, проведенных в стационаре, составила 7 дней (Q1–Q3: 6–10), различия данного показателя в зависимости от необходимости в увеличении диуретической терапии, ОПП, гипотонии, инфекции мочевыводящих путей в процессе госпитализации являлись статистически не значимыми ($p > 0,05$). При сравнении пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и без нее по длительности госпитализации установлены статистически значимые различия ($p = 0,018$). Количество койко-дней среди пациентов с ХБП оказалось больше, чем среди тех, у кого данного заболевания не наблюдалось: медианы составляли 8 (Q1–Q3: 7–10)

Рис. 1. Структура неблагоприятных явлений в процессе наблюдения, количество случаев.

и 7 (Q1–Q3: 6–7) дней соответственно. При сравнении длительности госпитализации от ФК ХСН при поступлении в стационар получены следующие данные: при II ФК длительность госпитализации составила 6 дней (Q1–Q3: 6–8 дней), при III ФК – 8 дней (Q1–Q3: 7–11 дней), при IV – 8 дней (Q1–Q3: 7–14 дней), различия статистически значимы ($p=0,026$). При сравнении групп попарно статистически значимая разница установлена только между пациентами со II и III ФК ХСН при поступлении в стационар ($p=0,026$).

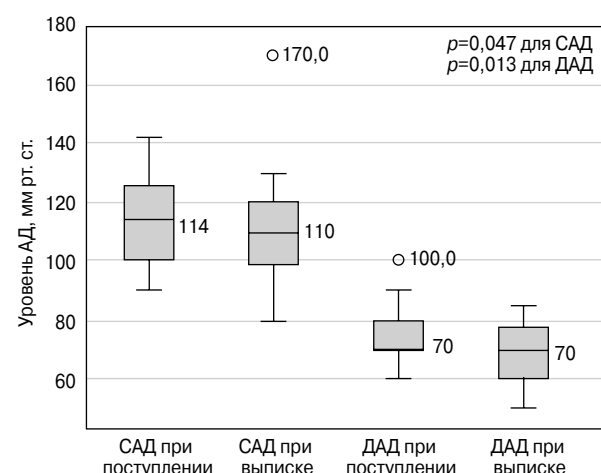
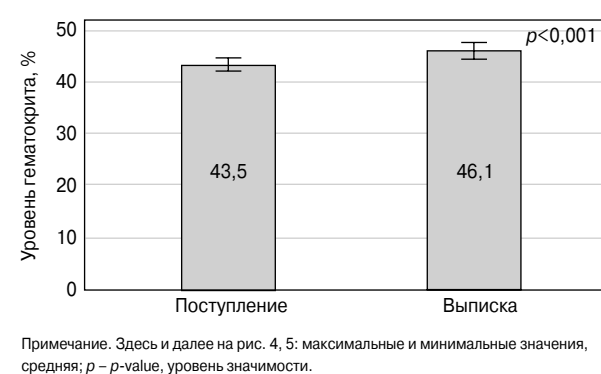
Изначально ФВ ЛЖ в среднем составляла $27 \pm 6\%$, однако различия в ее уровне в зависимости от наличия или отсутствия СД, анемии, ожирения, анамнеза применения АРНИ, ХБП являлись статистически не значимыми ($p>0,05$). Также в ходе лечения статистически значимо повышалась ФВ ЛЖ – с 27 ± 6 до $30 \pm 7\%$ ($p<0,001$). Однако ФВ ЛЖ при выписке из стационара также не зависела от наличия или отсутствия ОПП, гипотонии в стационаре, ХБП, приема АРНИ, необходимости в увеличении дозы диуретиков ($p>0,05$).

NT-proBNP после лечения статистически значимо снизился ($p=0,007$), до лечения медиана – 3700 пг/мл (Q1–Q3: 1745–5331), после – 1366 пг/мл (Q1–Q3: 1025–2878). Снижение маркера отмечалось у 90% пациентов.

Инфекции мочевыводящих путей обнаружены у 1 (2,3%) пациента после начала приема дапаглифлозина в процессе госпитализации, что купировано фосфомицином, не потребовало отказа от лечения иSGLT-2 (рис. 1). У 2 (4,7%) пациентов без СД 2 наблюдалась транзиторная гипогликемия на фоне приема дапаглифлозина, не потребовавшая отказа от лечения препаратом (см. рис. 1).

Гипотония (снижение САД <90 мм рт. ст.) отмечена у 10 (23,3%) пациентов и не зависела от этиологии ХСН, ФК, приема АРНИ ($p>0,05$ для всех показателей); см. рис. 1. Установлено статистически значимое снижение САД и диастолического АД (ДАД) в ходе проводимого лечения ($p=0,047$ и $p=0,013$ соответственно). Медиана САД до лечения – 114 мм рт. ст. (Q1–Q3: 100–126), при выписке из стационара – 110 мм рт. ст. (Q1–Q3: 98–120); рис. 2. Медиана ДАД до лечения – 70 мм рт. ст. (Q1–Q3: 70–80), при выписке из стационара – 70 мм рт. ст. (Q1–Q3: 61–78); см. рис. 2. Снижение САД и ДАД отмечалось у 60,5 и 48,8% пациентов соответственно.

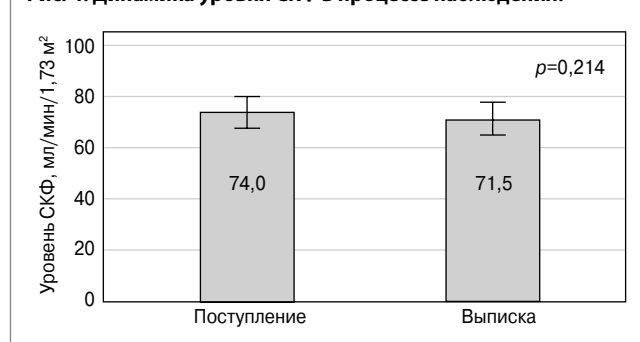
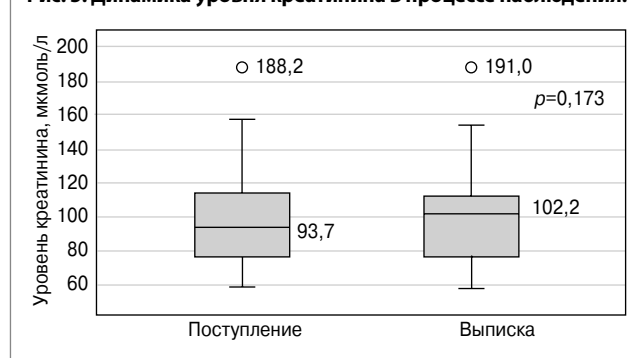
Увеличение гематокрита в процессе госпитализации выявлено у 29 (67%) пациентов из 36, данные о которых собраны (см. рис. 1). Значения гематокрита $>55\%$ после начала приема дапаглифлозина 10 мг отмечены у 1 (2,3%) пациента. Гематокрит в ходе лечения статистически значимо повышался – с $43,5 \pm 3,6$ до $46,1 \pm 4,9\%$ ($p<0,001$); рис. 3. При этом повышение гематокрита не зависело от наличия или отсутствия СД 2, увеличения диуретической терапии,

Рис. 2. Динамика САД, ДАД в процессе наблюдения. Максимальные и минимальные значения, межквартильный размах и медианы; p – p -value, уровень значимости.**Рис. 3. Динамика уровня гематокрита в процессе наблюдения.**

Примечание. Здесь и далее на рис. 4, 5: максимальные и минимальные значения, средняя; p – p -value, уровень значимости.

гипотонии ($p>0,05$ для всех показателей). При сравнении с помощью t -критерия Стьюдента пациентов с анемией и без, с гипотонией и без по уровню гематокрита при выписке установлены статистически значимые различия ($p=0,014$ и $0,007$ соответственно). Уровень гематокрита при выписке среди пациентов с анемией оказался существенно меньше, чем среди тех, у кого данного заболевания не наблюдалось: средние составляли $40,7 \pm 2,9\%$ (95% ДИ 37,2–44,3) и $46,4 \pm 4,8\%$ (95% ДИ 44,8–48,1) соответственно. Уровень гематокрита при выписке среди пациентов с гипотонией оказался значительно меньше, чем среди пациентов без гипотонии: средние составляли $41,7 \pm 4,3\%$ (95% ДИ 38,5–45,1) и $46,9 \pm 4,6\%$ (95% ДИ 45,2–48,6) соответственно.

ОПП, характеризующееся снижением СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI, на 25% и более, развилось у 4 (9,3%) пациентов (см. рис. 1), оно не зависело от этиологии ХСН, ФК, наличия или отсутствия СД 2, приема АРНИ, потребности в усилении диуретической терапии, гипотонии ($p>0,05$ для всех показателей). При этом не отмечено снижения СКФ <15 мл/мин/1,73 м². Также между поступлением и выпиской из стационара не отмечено выявленного статистически значимого снижения уровня СКФ ($p=0,214$), до лечения среднее значение – $74 \pm 19,8$, после – $71,5 \pm 21,4$ мл/мин/1,73 м² (рис. 4). Различия уровня СКФ при выписке в зависимости от необходимости в увеличении диуретической терапии, ОПП являлись статистически не значимыми ($p>0,05$). При сравнении с помощью t -критерия Стьюдента пациентов с гипотонией и без по уровню СКФ при выписке установлены статистически значимые различия ($p=0,04$). Уровень СКФ при выпис-

Рис. 4. Динамика уровня СКФ в процессе наблюдения.**Рис. 5. Динамика уровня креатинина в процессе наблюдения.**

ке среди пациентов с гипотонией оказался существенно ниже, чем у пациентов без таковой: средние составляли $60,8 \pm 25,7$ мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 42,4–79,3) и $73,7 \pm 20$ мл/мин/1,73 м² (95% ДИ 66,6–80,8) соответственно. При подсчете уровня креатинина наблюдалась тенденция к увеличению: до лечения – 93,7 мкмоль/л (Q1–Q3: 78–114,9), после – 102,2 мкмоль/л (Q1–Q3: 77,1–113,2), однако также статистически не значимая ($p=0,173$); рис. 5.

Диабетический кетоацидоз, аллергические реакции (сыпь, ангионевротический отек), синкопальные состояния вследствие гипотонии, ампутации нижних конечностей не встречались среди пациентов, принимавших дапаглифлозин. В исследовании не изучался липидный профиль.

Увеличение дозы проводимой диуретической терапии потребовалось для 8 (18,6%) пациентов и не зависело от этиологии ХСН, ФК, наличия или отсутствия СД 2, приема АРНИ ($p>0,05$ для всех показателей).

Установлены статистически значимые корреляционные связи, оцененные с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена: возраста с длительностью ХСН ($p=0,323$; $p=0,035$) – прямая связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока; длительности ХСН с количеством госпитализаций за полгода до поступления ($p=-0,302$; $p=0,049$) – обратная связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока; длительности ХСН с гематокритом при поступлении ($p=0,355$; $p=0,025$) – прямая связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока; проведенных дней в стационаре со средней дозой диуретической терапии ($p=0,457$; $p=0,002$) – прямая связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока; систолического и диастолического АД при поступлении с уровнем мочевого кислоты ($p=0,414$; $p=0,006$; $p=0,483$; $p=0,001$ соответственно) – прямые связи с умеренной теснотой по шкале Чеддока; гематокрита при поступлении с ДАД при поступлении ($p=0,493$; $p=0,001$) – прямая связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока; гематокрита при достижении компенсации с временем назначения дапаглифлозина (в часах; $p=0,463$; $p=0,006$) – прямая связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока; гематокрита при достижении компенсации со средней дозой диуретической терапии ($p=0,346$; $p=0,031$) – прямая связь с умеренной теснотой

по шкале Чеддока; средней дозы диуретической терапии с креатинином при достижении компенсации ($p=0,306$; $p=0,046$) – прямая связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока; креатинина и мочевого кислоты при достижении компенсации ($p=0,368$; $p=0,018$) – прямая связь с умеренной теснотой по шкале Чеддока.

Дальнейший подсчет выявленных зависимостей производился при помощи парной линейной регрессионной модели. При построении зависимости уровня мочевого кислоты от САД при поступлении получено, что при увеличении САД на 1 мм рт. ст. следует ожидать увеличения уровня мочевого кислоты на 3,6 мкмоль/л. При построении зависимости уровня мочевого кислоты от ДАД при поступлении получено, что при увеличении ДАД на 1 мм рт. ст. следует ожидать увеличения уровня мочевого кислоты на 7,3 мкмоль/л. При использовании метода множественной линейной регрессии для определения зависимости уровня мочевого кислоты от САД и ДАД получены статистически значимые данные только для ДАД.

При построении зависимости уровня гематокрита при выписке от времени до назначения дапаглифлозина (в часах) получено, что при увеличении времени до назначения дапаглифлозина на 1 ч следует ожидать увеличения уровня гематокрита на 0,1%. При построении зависимости уровня гематокрита при выписке от средней дозы диуретической терапии получено, что при увеличении средней дозы диуретической терапии на 1 мг следует ожидать увеличения уровня гематокрита на 0,1%. При использовании метода множественной линейной регрессии для определения зависимости уровня гематокрита при выписке от средней дозы диуретической терапии и времени до назначения дапаглифлозина (в часах) получены статистически значимые данные для обоих показателей.

При построении зависимости уровня гематокрита от ДАД при поступлении получено, что при увеличении ДАД на 1 мм рт. ст. следует ожидать увеличения уровня гематокрита на 1,4%. При построении зависимости уровня креатинина при выписке от уровня мочевого кислоты при выписке получено, что при увеличении уровня мочевого кислоты на 1 мкмоль/л следует ожидать увеличения уровня креатинина на 0,1 мкмоль/л.

Обсуждение

Ранее назначение иSGLT-2 при ОДХСН изучено недостаточно, особенно мало информации по применению дапаглифлозина в такой клинической ситуации. Полученные нами данные свидетельствуют о высокой безопасности препарата. Так, начало применения дапаглифлозина приходилось в среднем на 2-й день от поступления в стационар после клинической стабилизации состояния. В исследованиях с эмпаглифлозином в дозе 10 мг при ОДХСН препарат назначался либо в течение 24 ч от госпитализации (EMPA-RESPONSE-AHF), либо через 24 ч, но не более 5 дней от момента клинической стабилизации (EMPULSE). В одноцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании EMPAG-HF выбрана тактика назначения 25 мг эмпаглифлозина для достижения максимального диуретического эффекта, также препарат назначался в течение ближайших 12 ч после поступления в стационар, не дожидаясь клинической стабилизации, что в итоге не привело к проблемам с безопасностью [5, 9]. В исследовании SOLOIST-WHF пациентам с СД 2 и ХСН как со сниженной, так и с сохраненной ФВ ЛЖ назначался сотаглифлозин во время госпитализации по поводу ОДХСН после стабилизации состояния или в течение 3 дней после выписки [10].

У пациентов в нашем исследовании отмечены как увеличение ФВ ЛЖ, так и статистически значимое снижение показателя NT-proBNP. Схожие результаты получены в упоминавшемся выше исследовании EMPAG-HF, где

NT-proBNP снижался более выраженно в группе эмпаглифлозина (-1861 и -727,2 пг/мл через 5 дней; $p < 0,001$) [9]. Однако в более раннем пилотном исследовании EMPA-RESPONSE-AHF не продемонстрировано большего снижения уровня NT-proBNP в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо [5]. В исследовании EMPEROR-Reduced у пациентов со стабильной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (40% из которых имели историю перегрузки объемом в течение последнего месяца) снижение маркера наблюдалось на протяжении многих месяцев, что, по предположению авторов, связано с обратным ремоделированием ЛЖ [14, 15].

Инфекции мочевыводящих путей, по нашим данным, обнаружены у 1 (2,3%) пациента после начала приема дапаглифлозина в процессе госпитализации. В исследовании EMPAG-HF такие инфекции отмечены с большей частотой в группе плацебо (4 против 1) [9]. В исследовании EMPA-RESPONSE-AHF не зарегистрировано ни одного случая инфекций мочевыводящих путей в группе приема эмпаглифлозина [5].

В приведенном исследовании у 2 пациентов без СД 2 наблюдалась транзиторная гипогликемия на фоне приема дапаглифлозина. В исследовании EMPA-RESPONSE-AHF в группе приема эмпаглифлозина зарегистрирована гипогликемия у 1 (3%) пациента, что не позволило говорить о статистически значимой разнице с группой плацебо [5]. В исследовании SOLOIST-WHF частота клинически значимой гипогликемии в группе сотаглифлозина оказалась выше, чем в группе плацебо (1,5% против 0,3%) [10].

Гипотония, по нашим данным, отмечена у 10 пациентов. Также наблюдалось значимое снижение как САД, так и ДАД в исследуемой выборке пациентов. В исследовании EMPA-RESPONSE-AHF частота гипотонии не отличалась между группами, однако в группе приема эмпаглифлозина симптомная гипотония зафиксирована у 1 (3%) пациента [5].

В нашем исследовании у более чем 1/2 пациентов выявлено статистически значимое увеличение гематокрита. Значения гематокрита $>55\%$ после начала приема дапаглифлозина 10 мг отмечены у 1 (2,3%) пациента. Уровень гематокрита зависел от наличия анемии и гипотонии. Препараты группы iSGLT-2 неоднократно демонстрировали склонность к повышению гематокрита. Так, в исследовании EMPEROR-Reduced у пациентов со стабильной ХСН повышение гематокрита наблюдалось даже после 52 нед наблюдения [14, 15]. В исследовании EMPULSE наблюдалось повышение гематокрита в группе приема эмпаглифлозина по сравнению с группой плацебо, однако частота гиповолемии не отличалась между группами [6, 7]. В исследовании DAPA-HF у пациентов со стабильной ХСН частота симптомной гиповолемии не отличалась между группами приема дапаглифлозина и плацебо [16].

ОПП развились у 4 (9,3%) пациентов. Однако уровни креатинина, СКФ между поступлением и выпиской из стационара значимо не отличались, при этом у пациентов с гипотонией уровень СКФ при выписке оказался существенно ниже, чем у пациентов без таковой. В исследовании EMPA-RESPONSE-AHF частота серьезных побочных эффектов, включая ОПП, оказалась сопоставима с группой плацебо ($p=0,54$). Также между группами не отличалась частота ухудшения почечной функции [5]. В исследовании EMPAG-HF также не отмечено разницы в СКФ между группами ($p=598$), кроме того, в обеих группах ОПП не наблюдалось [9].

В метаанализе рандомизированных исследований EMPA-RESPONSE-AHF, SOLOIST-WHF, EMPULSE не показано увеличения риска ОПП, гипотонии, гипогликемии на фоне лечения iSGLT-2 [11]. В исследовании DAPA-HF у пациентов со стабильной ХСН со сниженной ФВ ЛЖ после начала приема дапаглифлозина 10 мг по сравнению с плацебо частота гиповолемии, ухудшения почечной функции, ги-

погликемии не отличалась и в группе препарата не превышала 2% для каждого показателя [16]. При анализе данных исследования EMPEROR-Reduced у пациентов со стабильной ХСН частота симптомной гипотонии, гиповолемии, ухудшения почечной функции в группе эмпаглифлозина не увеличивалась [14, 15]. В исследовании EMPULSE в группе приема эмпаглифлозина не отмечено большей частоты случаев гипогликемии, гипотонии, ОПП, инфекций мочевыводящих путей, чем в группе плацебо [6, 7]. В исследовании SOLOIST-WHF значимых отличий между группами препарата и плацебо в отношении гипотонии (6,0% против 4,6%), инфекций мочевыводящих путей (4,8% против 5,1%), ОПП (4,1% против 4,4%) не наблюдалось [10].

Диабетический кетоацидоз, аллергические реакции (сыпь, ангионевротический отек), синкопальные состояния вследствие гипотонии, ампутации нижних конечностей не встречались среди пациентов, принимавших дапаглифлозин, что согласуется с данными других исследований [5, 6, 9]. В исследовании DAPA-HF у пациентов со стабильной ХСН частота ампутаций нижних конечностей и диабетического кетоацидоза не отличалась между группами [16].

Ограничения исследования

Ограничениями нашего исследования являются малая выборка пациентов, отсутствие данных о группе сравнения, большое число пациентов, не вошедших в исследование на моменте скрининга по разным причинам, а также отсутствие единого протокола лечения ОДХСН, что могло повлиять на результаты исследования.

Заключение

Можно заключить, что дапаглифлозин обладает благоприятным профилем безопасности при применении у пациентов с ОДХСН независимо от наличия или отсутствия СД 2. Возможность его раннего назначения у данной категории пациентов требует дальнейшего изучения в более масштабных проспективных контролируемых исследованиях.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» (протокол №273 от 22.11.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Chazov National Medical Research Center of Cardiology (protocol №273 dated 22.11.2021). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература/References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14 [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2021.4.n1628
- Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status – impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1338-52. DOI:10.1002/ehf.1492
- Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1242-54. DOI:10.1002/ehf.890
- Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):713-22. DOI:10.1002/ehf.1713
- Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(5):826-34. DOI:10.1002/ehf.2137
- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-74. DOI:10.1038/s41591-021-01659-1
- Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, et al. Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy on Decongestion and Renal Function in Patients With Diabetes Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure: A Prospective Randomized Controlled Study. *Circ Heart Fail*. 2021;14(3):e007048. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007048
- Schulze PC, Bogoviku J, Westphal J, et al. Effects of Early Empagliflozin Initiation on Diuresis and Kidney Function in Patients With Acute Decompensated Heart Failure (EMPAG-HF). *Circulation*. 2022;146(4):289-98. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059038
- Szarek M, Bhatt DL, Steg PG, et al. Effect of Sotagliflozin on Total Hospitalizations in Patients With Type 2 Diabetes and Worsening Heart Failure: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(8):1065-72. DOI:10.7326/M21-0651
- Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):20. DOI:10.1186/s12933-022-01455-2
- Cox ZL, Collins SP, Aaron M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in acute heart failure: Rationale and design of the DICTATE-AHF trial. *Am Heart J*. 2021;232:116-24. DOI:10.1016/j.ahj.2020.10.071
- Dapagliflozin and Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure – Thrombolysis in Myocardial Infarction 68 (DAPA ACT HF-TIMI 68). *ClinicalTrials.gov*. April 27, 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04363697>. Accessed: 06.12.2021.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(11):1381-92. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.033
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326-36. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.07.2023

Методы оценки содержания йода в моче (методические рекомендации для проведения научных и популяционных исследований)

Л.В. Никанкина, З.Т. Зураева[✉], Е.А. Трошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Дефицит йода остается серьезной угрозой для здоровья населения во всем мире, особенно у детей и беременных женщин. Несмотря на очевидную легкость ликвидации йодного дефицита с помощью простой и высокоэффективной стратегии обязательного йодирования соли, проблема дефицита йода и вызванных им йододефицитных заболеваний остается актуальной для здравоохранения Российской Федерации. Наиболее эффективным и информативным способом изучения йодного статуса на уровне популяции является определение концентрации йода в моче в эпидемиологических исследованиях. В данной статье представлен обзор методов определения йода в моче, даны методические рекомендации по определению экскреции йода с мочой, разработанные ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Ключевые слова: экскреция йода с мочой, дефицит йода, йодный статус, йододефицитные заболевания

Для цитирования: Никанкина Л.В., Зураева З.Т., Трошина Е.А. Методы оценки содержания йода в моче (методические рекомендации для проведения научных и популяционных исследований). Consilium Medicum. 2023;25(4):267–273. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202276
© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

STANDARDS OF SPECIALIZED MEDICAL CARE

Methods for determining iodine in urine

Larisa V. Nikankina, Zamira T. Zuraeva[✉], Ekaterina A. Troshina

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Iodine deficiency remains a serious threat to public health worldwide, especially in children and pregnant women. Despite the apparent ease of iodine deficiency elimination with the help of a simple and highly effective strategy of compulsory salt iodization, the problem of iodine deficiency and iodine deficiency disorders remains urgent for public health in the Russian Federation. The most effective and informative way to study iodine status at population level is determination of iodine concentration in urine in epidemiological studies. This article presents a review of urinary iodine determination methods, as well as methodological recommendations for iodine determination, developed and adopted in National Medical Research Center for Endocrinology.

Keywords: urinary iodine, iodine deficiency, iodine status, iodine deficiency disorders

For citation: Nikankina LV, Zuraeva ZT, Troshina EA. Methods for determining iodine in urine. Consilium Medicum. 2023;25(4):267–273.
DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202276

Оглавление

- | | |
|---|--|
| 1. Введение | 4.2. Метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой |
| 2. Индикаторы йодного статуса популяции | 5. Интерпретация результатов |
| 3. Организация йодной лаборатории | 6. Аналитические методы определения содержания йода в соли |
| 4. Аналитические методы определения йода в моче | 6.1. Экспресс-метод определения в соли калия йодата |
| 4.1. Микропланшетный метод определения йода в моче (адаптирован в клиничко-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии») | |

1. Введение

Йод является важным компонентом гормонов щитовидной железы. В земной среде йод, представленный в виде йодидов, неравномерно распределен, большая его часть приходится на океаны. Окисленные до элементарного йода йодид-ионы морской воды улетучиваются в атмосферу,

возвращаясь в почву с дождем. Медленные и неполные процессы перехода йода в некоторых регионах приводят к его низкому содержанию в почвах и грунтовых водах. Почвы с дефицитом йода наиболее распространены в горных районах и районах частых наводнений. В растительных продуктах, выращенных на почвах с дефицитом йода,

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Зураева Замира Тотразовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: Zuraeva.Zamira@endocrintr.ru; ORCID: 0000-0001-6953-6928; SPIN-код: 6002-0455

Никанкина Лариса Вячеславовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. клиничко-диагностической лаб. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-1120-8240; SPIN-код: 2794-0008

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии, зам. дир. Центра – Дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

[✉]**Zamira T. Zuraeva** – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: Zuraeva.Zamira@endocrintr.ru; ORCID: 0000-0001-6953-6928; SPIN code: 6002-0455

Larisa V. Nikankina – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. ORCID: 0000-0002-1120-8240; SPIN code: 2794-0008

Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

концентрация йода может составлять всего 10 мкг/кг по сравнению с ≈ 1 мг/кг в растениях с почв с достаточным содержанием. Люди и животные, потребляющие продукты из культур, выращенных на таких почвах, будут испытывать дефицит или недостаток йода [1]. Вся территория Российской Федерации подвержена риску развития йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) [2]. Среднее потребление йода населением РФ ниже рекомендованного и составляет 40–80 мкг/сут. При этом распространенность диффузного эндемического зоба в различных регионах варьирует от 5,2 до 70%, в среднем по стране составляя 31%.

Термин ЙДЗ относится ко всем негативным последствиям дефицита йода в популяции, которые можно предотвратить, обеспечив адекватное потребление йода населением. Спектр состояний и заболеваний, вызванных дефицитом йода в питании, очень широк [3–5]. Дефицит тиреоидных гормонов вследствие недостаточного поступления йода в организм беременной женщины может приводить к необратимому повреждению мозга и нарушению нейрокогнитивного развития плода. Во взрослом состоянии тяжелые формы йододефицита могут приводить к развитию эндемического узлового зоба, гипотиреоза, легкие и средние степени дефицита – к развитию токсического узлового зоба, йодиндуцированного гипертиреоза.

2. Индикаторы йодного статуса популяции

В целях профилактики и контроля ЙДЗ, а также для устойчивого и оптимального йодного обеспечения населения оценивается целый ряд индикаторов. К ним относятся показатели, связанные с доставкой йода с помощью йодированной соли к потребителям, и воздействие потребления йода на организм человека. Индикаторы, отражающие производство и последующее поступление йода с йодированной солью к потребителю, классифицируются как показатели процесса, например содержание йода в йодированной соли или процент домохозяйств, использующих йодированную соль. Клинические индикаторы, отражающие степень потребления йода, – показатели воздействия, например мочевая концентрация йода и объем щитовидной железы.

Концентрация йода в соли и в моче – два ключевых индикатора, используемых для оценки йодной обеспеченности населения [1, 6]. Определение йода в моче является наиболее широко изученным и используемым методом для оценки йодного статуса и позволяет определить, является ли поступление йода потребителю недостаточным, достаточным или избыточным. Йод обладает высокой биодоступностью, приблизительно 90% поступивших ионов йодида всасывается в желудке и двенадцатиперстной кишке. Попавший в циркуляцию йодид переносится натрий-йодидным симпортером в щитовидную железу, приводя к 20–50-кратному градиенту концентрации между щитовидной железой и плазмой. Затем йод снова попадает в циркуляцию в составе синтезированных щитовидной железой тиреоидных гормонов. В дальнейшем циркулирующий йод может быть поглощен щитовидной железой или элиминирован почками. Примерно 90% поступившего йода в конечном итоге экскретируется почками. В отличие от клиренса йода в щитовидной железе, зависящего от уровня его поступления, почечная экскреция йода остается довольно постоянной, в связи с чем служит хорошим отражением пищевого потребления йода и, следовательно, йодного статуса [7].

Традиционно исследования йодного обеспечения проводятся в основном у детей школьного возраста как наиболее уязвимой и доступной возрастной группы. В последнее время в исследования также стали включать беременных женщин и младенцев из-за важности адекватного йодного обеспечения для нейрокогнитивного развития в период внутриутробного развития и в детском возрасте.

В связи со значительными ежедневными колебаниями экскреции йода с мочой для более точной оценки йодного статуса населения используется медиана экскреции йода с мочой в группах не менее 40–50 человек.

3. Организация йодной лаборатории

Основными задачами создания йодной лаборатории являются выявление дефицита йода в питании населения и контроль эффективности профилактических мероприятий, предусматривающих обязательное йодирование пищевой поваренной соли. Все методы, используемые для определения концентрации йода в моче, подвержены загрязнению. Йод иногда присутствует в моющих средствах, средствах для борьбы с вредителями или в реагентах, используемых для других аналитических процедур. Химические свойства йода (летучесть и изменчивость) определяют ряд особенностей йодных лабораторий по сравнению с обычными биохимическими лабораториями. Для снижения риска загрязнения требуется соблюдение ряда правил при организации рабочего места, использовании лабораторной посуды, реактивов, расходных материалов и т.д. Кроме того, для получения оптимальных результатов следует использовать химикаты аналитического класса с более длительным сроком хранения.

Рекомендации по сбору мочи для определения экскреции йода

Сбор образцов утренней мочи производят в чистые пластиковые контейнеры в объеме около 40 мл, которые затем доставляются в лабораторию либо аликвотируются в объеме 2–5 мл в пластиковые герметичные микро- или криопробирки, если образцам необходимы длительное хранение и транспортировка.

Во время процедуры сбора необходимо проявлять осторожность для предотвращения контаминации образцов мочи. Использование суточного анализа мочи не рекомендуется ввиду трудности обеспечения точного сбора проб. Определение соотношения йод/креатинин также сложно использовать в эпидемиологических исследованиях, поскольку уровень экскретируемого креатинина зависит от потребляемого белка, качества питания, возраста и может сильно различаться у разных людей.

Использование консервантов не рекомендуется, поскольку йод стабилен в моче, если не происходит испарения. Для хранения достаточно использования холодильника. В охлажденном виде образцы могут храниться в течение нескольких месяцев или более до проведения анализа. Хранение образцов мочи в течение длительного времени при комнатной температуре не рекомендуется из-за возможного роста бактерий и грибов, которые могут повлиять на pH и точность анализа. Однако при отсутствии холодильника образцы мочи можно хранить в герметичных контейнерах, защищенных от света, при комнатной температуре в прохладном климате не более недели. Транспортировку проб мочи желательно осуществлять при температуре около 4°C в специальных изотермических сумках-холодильниках. Если транспортировка осуществляется на большие расстояния в самолете, то пробы желательно заморозить, так как при снижении атмосферного давления во время полета пробирки могут открыться, что приведет к потере образцов мочи.

Требования к организации рабочего места

Исследования по определению йода в моче должны проводиться в специально оборудованном помещении, доступ в которое должен быть ограничен персоналом, непосредственно выполняющим исследования. Влажная уборка помещения лаборатории проводится не реже 1 раза в неделю с использованием моющих средств, не содержащих йод. В случае загрязнения помещения йодом мебель и стены должны быть обработаны 0,5% раствором тиосульфата натрия. Помещение должно быть оснащено централизованной

приточно-вытяжной вентиляцией. При отделке помещения не должны использоваться материалы, содержащие свинец (например, краски), поскольку даже его следы могут тормозить каталитическую реакцию. Покрытие пола должно быть негигроскопичным и гладким. После ремонта вся лаборатория, включая мебель, стены, потолок, должна быть обработана 0,5% раствором тиосульфата натрия.

Лабораторная посуда

Для проведения исследований выделяется специальная стеклянная посуда. Использование ее для других исследований не допускается. Первоначально вся стеклянная посуда замачивается на 24 ч в концентрированной азотной кислоте (HNO₃) и промывается 2–3 раза деионизированной водой. Затем посуда замачивается на 24 ч в растворе детергента, желательного без фосфатов, который не должен содержать йод, промывается 4 раза проточной водой и 4 раза деионизированной, после чего сушится в чистом сушильном шкафу или при комнатной температуре на рабочем месте. В дальнейшем мытье посуды не требует замачивания в азотной кислоте. Посуда для приготовления стандартов должна храниться отдельно от другой посуды.

Контейнеры для сбора, транспортировки и хранения проб мочи

Пластиковая посуда, используемая для сбора, хранения и транспортировки проб, также не должна быть загрязнена йодом. Если нет данных о том, что данный тип контейнеров не содержит йода, то они должны быть проверены лабораторией на фоновое содержание йода.

Реактивы

Для проведения исследований используются только реактивы с низким содержанием йода. Реактивы, содержащие в качестве консерванта соли ртути, не должны использоваться в работе, поскольку ртуть является ингибитором реакции. Реактивы, содержащие йод, в том числе используемые для приготовления стандартов, должны храниться отдельно от других реактивов и вне помещения, где проводятся исследования. Для предупреждения разложения аммония персульфата при действии солнечного света и повышенной температуры этот реактив должен храниться в силиконовом флаконе в холодильнике. Раствор желательного готовить непосредственно перед использованием. Особое внимание следует обратить на возможное загрязнение растворов йодом во время их приготовления и использования. Для контроля за загрязнением растворов йодом используется оптическая плотность нулевого калибровочного раствора (0 мкг/л). Частым источником загрязнения являются автоматические пипетки. Пипетки очищают не реже 1 раза в неделю.

Деионизированная вода

В лаборатории по определению йода допускается использование только деионизированной воды, поскольку химическая чистота воды является одним из основных требований для получения надежных и точных результатов. Доступные коммерческие системы очистки воды с использованием нескольких видов ионообменной смолы позволяют получать воду, не содержащую электролитов, особенно анионов йода и других загрязнителей. Эти системы имеют высокую производительность. Если покупка коммерческой системы очистки воды невозможна, то достаточно хорошую степень очистки воды можно получить ручным способом, очищая дистиллированную воду от электролитов. Для этого дистиллированная вода перемешивается с анионообменной смолой приблизительно в течение 1 ч и затем фильтруется. Подобная обработка позволяет получить воду с содержанием йода менее 1 мкг/л. Потребность лаборатории в деионизированной воде в зависимости от ее производительности может достигать 20–25 л в день.

4. Аналитические методы определения йода в моче

В литературе описывается множество различных методик, позволяющих измерить уровень йода в моче, включая газовую хромато-масс-спектрометрию, каталитическую спектрофотометрию, атомно-абсорбционную спектрометрию, атомно-эмиссионную спектрометрию с индуктивно-связанной плазмой, масс-спектрометрию с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS), капиллярный электрофорез и UV-Vis-спектрофотометрию. Большинство из перечисленных методов либо очень дороги, либо проводятся в несколько этапов, что затрудняет их использование в рутинной практике.

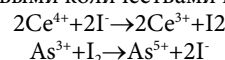
В настоящее время во всем мире доминирующими стали две основные методики: спектрофотометрические методы, основанные на реакции Санделла–Колтхоффа, и метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS) [8, 9].

Методы, основанные на реакции Санделла–Колтхоффа

Реакция Санделла–Колтхоффа впервые описана в 1937 г. и включает в себя восстановление желтого Ce(IV) As (III), в результате чего образуется бесцветный Ce(III).

Принцип метода

Реакция Санделла–Колтхоффа – это двухступенчатая реакция, в которой измеряется скорость реакции во время восстановления окрашенных в желтый цвет ионов церия Ce(IV) мышьяком As (III) в присутствии йодида с образованием бесцветных ионов церия Ce(III) и элементарного йода. Обычно эта реакция протекает очень медленно и катализируется следовыми количествами йодида:



Скорость уменьшения/исчезновения желтого окрашивания в течение фиксированного периода времени может быть измерена колориметрически или спектрофотометрически и прямо пропорциональна концентрации йода в образце. Эти процедуры могут быть выполнены вручную или, если имеется соответствующее оборудование, могут быть автоматизированы.

Аналитические методы, в основе которых лежит данная реакция, включают в себя предварительный этап подготовки биоматериала – «переваривание», который позволяет удалить потенциально мешающие (интерферирующие) вещества.

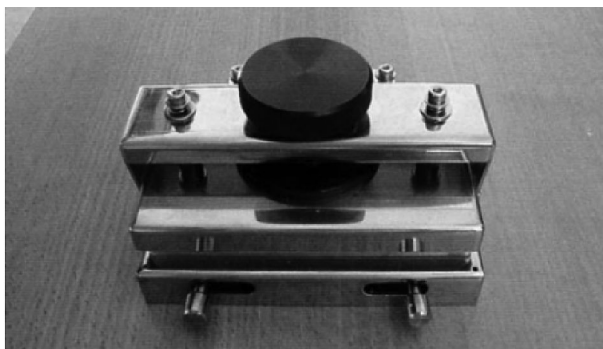
Процедура переваривания

Интерферирующие вещества, к которым относятся тиоцианат, ионы таких металлов, как ртуть и серебро, и другие соединения, способные легко окисляться (нитрит, аскорбиновая кислота, железо), могут приводить к снижению каталитического эффекта в реакции. Ранее для удаления этих веществ использовалось переваривание в сильной кислоте либо озонирование сильной щелочью при высокой температуре. Однако из-за возможных значительных потерь аналита, приводящих к ложно заниженным результатам, а также требований соблюдения строгих мер предосторожности ввиду потенциальной взрывоопасности данные способы успешно заменены использованием персульфата аммония. Этот более безопасный и удобный метод, коррелирующий с результатами других исследований, стал методом выбора в большинстве лабораторий. Кроме того, он может использоваться в формате микрометода для минимизации образования токсичных отходов и увеличения производительности/пропускной способности.

4.1. Микропланшетный метод определения йода в моче (адаптирован в клинико-диагностической лаборатории ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»)

Данная методика представляет собой микропланшетный вариант пробирочного церий-арсенитного метода [10, 11]. В этом методе переваривание (влажное озонирование, инсин-

Рис. 1. Кассета из нержавеющей стали.



рация) мешающих веществ персульфатом аммония проводится в полипропиленовом микропланшете, помещенном в специально разработанную герметичную кассету (рис. 1) и нагретом до 90–110°C, в течение 60 мин. Далее образцы переносятся в полистироловый микропланшет для проведения реакции Санделла–Колтхоффа при 25°C в течение 30 мин, после чего концентрация йода считывается на микропланшетном ридере при 405 нм. Образование токсичных отходов при этой процедуре сведено к минимуму.

Материалы и реагенты, необходимые для проведения процедуры

1. Микропланшетный фотометр для измерения оптической плотности при длине волны 405 нм.
2. Кассета из нержавеющей стали с внутренними тефлоновыми прокладками.
3. Воздушный термостат, обеспечивающий температуру нагрева до 90–100°C.
4. Весы аналитические 2-го класса точности.
5. Полипропиленовые микропланшеты на 96 ячеек.
6. Полистироловые микропланшеты на 96 ячеек.
7. Автоматические пипетки на 50–200, 200–1000, 1000–5000 мкл.
8. Автоматические многоканальные пипетки на 50–300 мкл.
9. Колбы мерные наливные 2-го класса точности вместимостью 100, 500 и 1000 мл.

Приготовление растворов

1. Раствор для обработки проб: 30 г аммония перидоксисульфата ((NH₄)₂S₂O₈) растворяется в 100 мл деионизированной воды непосредственно перед использованием.
2. Арсенитный раствор: 5 г триоксида мышьяка (As₂O₃) растворить в 100 мл 0,875 мол/л раствора гидроксида натрия (NaOH). Затем медленно на холоде добавить 16 мл концентрированной серной кислоты и после охлаждения раствора внести 12,5 г натрия хлорида (NaCl). Полученный раствор водой доводят до 500 мл и фильтруют. Использовать через сутки после приготовления. Хранить в темной посуде при комнатной температуре в течение 6 мес.
3. Раствор церия сульфата Ce(IV): стандартный 0,1 М раствор церия аммония сульфата перед использованием разводят в соотношении 1:10 (к 1 мл 0,1 М раствора церия аммония сульфата добавляют 10 мл деионизированной воды).
4. Стандартные растворы йода:
 - а) основной раствор – 168,6 мг йодата калия (KIO₃) растворить в 1 л деионизированной воды (раствор содержит 100 мг йода в литре). Хранить в холодильнике до года;
 - б) рабочий раствор – 10,0 мл основного раствора довести до 1 л деионизированной водой (раствор содержит 100 мкг/л йода). Хранить в холодильнике до 6 мес;
 - в) калибровочные растворы йода: 25 мкг/л, 50 мкг/л, 100 мкг/л, 200 мкг/л, 300 мкг/л, 400 мкг/л готовятся из рабочего раствора (табл. 1).

Таблица 1. Приготовление калибровочных растворов

Рабочий раствор, мл	Деионизированная вода, мл	Концентрация йода (мкг/л), мкмоль/л	
0,0	10,0	0	0,0
0,25	9,75	25	0,195
0,5	9,5	50	0,39
1,0	9,0	100	0,780
1,5	8,5	150	1,160
2,0	8,0	200	1,56
3,0	7,0	300	2,37

Готовые калибровочные растворы хранить в холодильнике в пластиковых флаконах в течение 3 мес.

Выполнение измерений

1. Все образцы мочи, калибровочные растворы, контрольные пробы и реагенты должны быть доведены до комнатной температуры и перемешаны.
 2. Стальную кассету поместить на 1 ч в предварительно нагретый до 90°C термостат. В полипропиленовый микропланшет внести в дублях по 50 мкл калибровочных растворов, контрольного материала и исследуемых образцов мочи.
 3. Добавить 8-канальной пипеткой по 100 мкл раствора для обработки проб и поместить планшет в нагретую кассету.
 4. Тщательно закрыть крышку кассеты и поместить ее в нагретый до 90°C термостат на 90 мин.
 5. По окончании инсинерации кассету охладить до комнатной температуры.
 6. Микропланшет извлечь из кассеты и перенести из каждой ячейки 8-канальной пипеткой по 50 мкл в соответствующие ячейки полистиролового микропланшета.
 7. Добавить той же пипеткой в каждую ячейку последовательно по 100 мкл арсенитного церия (IV) сульфата.
 8. Микропланшет поместить в фотометр и измерить оптическую плотность при 405 нм точно через 30 мин после добавления церия (IV) сульфата в первый ряд ячеек. Чувствительность метода – 14 мкг/л. Точность метода при концентрации: 15 мкг/л – ±15%, 30 мкг/л – ±7,6%, 150 мкг/л – ±2,5%, 300 мкг/л – ±2,0%. Коэффициент вариации при измерении изо дня в день – 20, 10, 4 и 3,2% соответственно. Открываемость йода, добавленного к образцам мочи, составляет 90–106%.
- Рекомендуется регулярный внутрилабораторный контроль качества (bench-вариант) с использованием сливных образцов мочи.

4.2. Метод масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой

Масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой считается наиболее точным методом определения содержания йода в моче и используется в качестве «золотого стандарта» [9]. Технически это дорогостоящий и сложный в применении метод, используется при условии необходимости обеспечения высокой точности результатов. За последние годы в процедуру внесены некоторые изменения, в основном на этапе разведения и путем варьирования внутренних стандартов. Результаты данного метода хорошо коррелируют с методами, в основе которых лежит реакция Санделла–Колтхоффа.

5. Интерпретация результатов

Поскольку экскреция йода с мочой подвержена значительным ежедневным колебаниям, что может быть обусловлено различной степенью гидратации организма, различиями в уровне потребления йода, быстрым метаболизмом йода в организме, определение дефицита или из-

Таблица 2. Эпидемиологические критерии оценки потребления йода в популяции, основанные на медиане концентрации йода в моче

Медиана концентрации йода в моче, мкг/л	Потребление йода	Йодный статус
Дети школьного возраста		
<20	Недостаточное	Тяжелый дефицит йода
20–49	Недостаточное	Умеренный дефицит йода
50–99	Недостаточное	Легкий дефицит йода
100–199	Адекватное	Оптимальный уровень
200–299	Выше оптимального	Риск йодиндуцированно-го гипертиреоза, аутоим-мунных заболеваний в группах риска
>300	Избыточное	
Беременные		
<150	Недостаточное	
150–249	Адекватное	
250–499	Выше оптимального	
≥500	Избыточное	
Кормящие женщины*		
<100	Недостаточное	
≥100	Оптимальное	
Дети младше 2-х лет		
<100	Недостаточное	
≥100	Оптимальное	
*У кормящих женщин медиана экскреции йода ниже потребности в йоде вследствие экскреции йода с молоком.		

*У кормящих женщин медиана экскреции йода ниже потребности в йоде вследствие экскреции йода с молоком.

бытка йода основывается на средней концентрации йода в моче группы людей, а не отдельного человека. В качестве основного показателя йодного статуса популяции используется медиана значений группы (не менее 30 человек) по отношению к рекомендованным значениям (табл. 2) [1].

6. Аналитические методы определения содержания йода в соли

Ликвидация ИДЗ является одним из приоритетных направлений систем здравоохранения во всем мире. Введение йода в пищевую цепь в составе обогащенных йодом продуктов питания (например, йодирование соли) или диверсификация рациона питания за счет продуктов из регионов с высоким содержанием йода может позволить решить проблему дефицита йода у населения, проживающего в йододефицитных районах. Всемирная организация здравоохранения рекомендует определенное потребление йода в соответствии с возрастом и в некоторых популяционных группах (табл. 3).

Законодательство большинства стран с программами йодирования соли регулирует содержание йода в соли на производственных площадках. Это означает, что количественный аналитический метод должен использоваться при проведении внутренних и внешних тестов контроля качества на содержание йода в соли на заводе или на месте, где происходит йодирование соли. В РФ контроль качества йодированной соли также возложен на производителя и органы санитарно-эпидемиологической службы. Наиболее часто используемым количественным методом является метод йодометрического титрования.

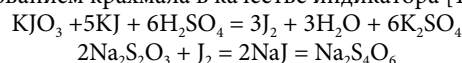
Для мониторинга и оценки программ йодирования соли, а также для эффективного планирования и принятия решений в отношении этих программ также необходима оценка содержания йода в соли на уровне домохозяйств в дополнение к тестированию на производстве. Количественное определение содержания йода в соли позволяет рассчитать охват в процентах домохозяйств, использующих йодированную (>5 ppm йода), адекватно йодированную соль (>15 ppm йода) или чрезмерно йодированную соль.

Таблица 3. Рекомендованное ежедневное потребление йода

Возраст/популяционная группа	Рекомендованное потребление йода, мкг/день
0–5 лет	90
6–12 лет	120
12+ лет	150
Беременность	250
Лактация	250

Титрационный метод

Метод титрования йодата калия первоначально описан ДеМейером, Ловенштейном и Тилли в 1979 г. и с течением времени претерпел некоторые изменения. Метод включает в себя подготовку реагентов, за которой следуют два аналитических этапа. На этих двух этапах в результате взаимодействия йодата калия с йодидом калия свободный йод освобождается из соли, а затем титруется тиосульфатом с использованием крахмала в качестве индикатора [12].



Данный метод специфичен для йодата калия. Для соли, йодированной йодистым калием, йодид-ионы должны быть окислены до свободного йода бромной водой с последующей нейтрализацией избыточного брома сульфитом натрия до проведения титрования.

Средства измерения, вспомогательные устройства, реактивы

1. Весы лабораторные по ГОСТ 24104-88 2-го класса с наибольшим пределом взвешивания не более 0,002 г.
2. Пипетки стеклянные вместимостью по ГОСТ 29226-82 10, 5, 1 см³.
3. Колбы конические по ГОСТ 25226-82 вместимостью 250 см³.
4. Бюретки по ГОСТ 29251-91 вместимостью 25 и 5 см³.
5. Фильтры бумажные диаметром 9 мм.
6. Вода дистиллированная.
7. Калий йодистый (KJ).
8. Кислота серная.
9. Натрий серноватокислый пятиводный (тиосульфат натрия, Na₂S₂O₃ × 5H₂O).
10. Крахмал растворимый.
11. Натрия хлорид.

Приготовление реактивов

1. 0,005 М тиосульфат натрия (Na₂S₂O₃ × 5H₂O). Сначала 1,24 г тиосульфата натрия развести в 1000 мл дистиллированной свежeproкипяченной воды. Кристаллический тиосульфат при хранении набирает влагу, что требует введения поправки на его титр. В случае возникновения сомнений рекомендуется использовать фиксанал Na₂S₂O₃ × 5H₂O – 0,01 г – эквивалент, который растворяют в дистиллированной воде, доводя конечный объем до 1000 мл, и полученный раствор разводят в 20 раз (50 мл раствора + 950 мл воды) до конечной концентрации 0,005 М. Полученный раствор хранят в прохладном темном месте. Его объем достаточен для анализа 100–200 проб в зависимости от содержания в них йода. При соблюдении условий раствор стабилен не менее 1 мес.

2. 2N серная кислота H₂SO₄. Сначала 6 мл концентрированной H₂SO₄ медленно доливают в 90 мл воды, затем доводят раствор водой до конечного объема 100 мл. Полученное количество достаточно для анализа 100 проб. Раствор сохраняет свои свойства неопределенно долгое время. Примечание. Во всех случаях кислоту нужно добавлять в воду, а не наоборот, во избежание чрезмерного повышения температуры смеси и разбрызгивания кислоты. Во время добавления кислоты раствор следует непрерывно перемешивать.

3. 10% йодид калия (KJ) свежеприготовленный. 10 г KJ растворяют в 100 мл воды. Хранят в прохладном темном месте. Этого количества достаточно для анализа 20 проб.

4. Насыщенный раствор хлорида натрия (NaCl). В колбу объемом 250 мл с 80 мл воды постепенно добавляют при перемешивании и/или нагревании NaCl до тех пор, пока не прекратится его растворение. Хранят под пробкой. Раствор сохраняет свои свойства не менее года.

5. Индикаторный раствор крахмала. В колбу объемом 250 мл вносят 1 г растворимого крахмала, добавляют 10 мл воды и нагревают до растворения крахмала. В полученную горячую смесь добавляют 90 мл насыщенного раствора NaCl и перемешивают. Полученного объема достаточно для анализа 50 проб. Готовый раствор хранить в прохладном темном месте. Раствор стабилен на протяжении месяца. В день проведения исследования раствор необходимо прогреть (не кипятить) для ресуспендирования возможно осадка.

Процедура анализа

I этап. Навеску исследуемой пробы массой 10 г растворить в 100 мл дистиллированной воды в конической колбе объемом 250 мл. Если полученный раствор мутный, его необходимо профильтровать.

II этап. К полученному раствору добавляют 1 мл 2N H₂SO₄, перемешивают, добавляют 5 мл 10% раствора KJ, перемешивают, закрывают колбу пробкой и помещают на 10 мин в темное место.

III этап. К исследуемому раствору, приобретшему темно-желтую окраску, добавляют из бюретки при перемешивании 0,005 M Na₂S₂O₃ до перехода окраски в светло-желтую. Добавляют в исследуемый раствор примерно 2 мл индикаторного раствора крахмала, от чего смесь должна приобрести темно-синюю окраску, и продолжают титрование до тех пор, пока окраска не исчезнет. Отмечают объем тиосульфата, пошедший на титрование.

Требования к безопасности

До начала титрования реакционную смесь следует хранить в темном месте ввиду возможности побочного процесса под воздействием света, который вызывает окисление ионов йодида до йода.

При использовании не вполне остывшего раствора крахмала точность определений снижается.

Если индикаторный раствор добавлен слишком рано, происходит образование прочного, очень медленно реагирующего комплекса йода с крахмалом, что приводит к завышению результатов анализа.

Реакция должна проходить при умеренной комнатной температуре (ниже 30°C), поскольку йод характеризуется повышенной летучестью, а индикаторный раствор при нагревании теряет чувствительность.

Оценка результатов

Полученные результаты выражаются в миллиграммах йода на килограмм соли (мг/кг) или эквивалентных частях йода на миллион частей соли (ppm).

Количество йода в исследуемой соли вычисляют по формуле:

$$x = V \times 0,1057 \times 1000 / 10 = V \times 10,57 \text{ (мг/кг)},$$

где V – объем 0,005 M Na₂S₂O₃, пошедший на титрование, см³,

10 – навеска соли, взятой на анализ, г,

1000 – пересчет на 1 кг соли,

0,1057 – количество йода из йодата калия исследуемого образца соли, соответствующее 1 см³, пошедшего на титрование этого образца 0,005 M Na₂S₂O₃.

Примечание

Из уравнений реакций, лежащих в основе данного метода, следует, что из общего количества йода, оттитровывае-

мого тиосульфатом натрия в исследуемой пробе, на долю йода, происходящего из KJO₃, приходится 1/6 часть, т.е. не 0,6345, а 0,1057 мг.

Другие используемые количественные методы включают йодный контрольный прибор WYD и потенциометрический метод.

6.1. Экспресс-метод определения в соли калия йодата [13]

Наборы для качественного экспресс-тестирования часто применяют для оценки процента домохозяйств, использующих йодированную соль, они состоят из раствора крахмала, который вызывает сине-фиолетовое окрашивание при добавлении в чайную ложку йодированной соли. Интенсивность окраски принимается за индикатор концентрации йода в соли. Хотя экспресс-тестирование позволяет довольно точно различить йодированную и нейодированную соль, его способность количественно измерять концентрацию йода и различать концентрации ниже и выше критического уровня в 15 ppm сомнительна. В рамках крупномасштабных исследований на выборке домохозяйств рекомендуется проводить анализы обратного титрования.

Приготовление растворов для качественного определения йода (йодата) в соли

Раствор А.

1. 0,75 г крахмала + 150 мл деионизированной воды нагреть до кипения (на портативной печке на кухне), затем охладить до комнатной температуры. Получаем 0,5% раствор крахмала.

2. Добавить 3,6 мл 5N HCl (раствор В).

3. Разлить в прозрачные флаконы по 20 мл.

Раствор В (йодид калия).

1. 18 г йодида калия (KI) + 150 мл деионизированной воды.

2. Разлить в коричневые флаконы по 20 мл.

Раствор В. 10 мл концентрированной соляной кислоты + 15 мл деионизированной воды

Приготовление тест-реактива

Смешать раствор А и раствор В в эквивалентных количествах перед использованием. Перелить во «флакон-капельницу». Хранить при комнатной температуре. Раствор пригоден до тех пор, пока бесцветен.

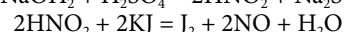
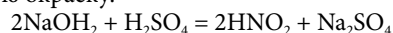
Проведение теста

Небольшое количество подлежащей анализу соли поместить на блюдце/лист бумаги и увлажнить двумя каплями описанного тест-реактива. Соль, содержащая йодат, моментально становится серой/синей. Окраска сохраняется несколько минут, затем переходит в бурую.

Перед приготовлением очередного тест-реактива флакон промыть и ополоснуть дистиллированной водой.

Экспресс-метод определения в соли калия йодида

Механизм реакции: в результате окисления кислым раствором нитрита натрия из йодида, содержащегося в соли, освобождается свободный йод, который придает крахмалу темно-синюю окраску.



J₂ + крахмал = синяя окраска

Реактивы:

- крахмал растворимый;
- натрия нитрит;
- кислота серная.

Приготовление растворов

Раствор А. 0,5% раствор крахмала. 0,5 г растворимого крахмала (или рисового крахмала) растворить в 100 мл

деионизированной воды. Нагреть до кипения. Хранить в холодильнике.

Раствор Б. 1% нитрит натрия (NaOH_2). 0,25 г нитрита натрия растворить в 25 мл деионизированной воды.

Раствор В. 20% раствор серной кислоты (H_2SO_4). К 8 мл деионизированной воды добавить 2 мл концентрированной серной кислоты.

Приготовление тест-реактивов

Непосредственно перед использованием смешать 50 мл раствора А с 0,5 мл раствора Б (10 капель) и 0,5 мл раствора В (10 капель). Реактив можно использовать, пока он бесцветен.

Проведение теста

Небольшое количество подлежащей анализу соли помещают на блюдце и увлажняют двумя каплями описанного реагента. Соль, содержащая йодид, моментально становится синей. Окраска сохраняется несколько минут, затем бледнеет. С помощью этого теста нельзя определить степень йодирования соли, поскольку равномерная синяя окраска развивается при реакции с солью, содержащей йодид, в очень широком диапазоне концентраций.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Статья подготовлена в рамках проекта РНФ «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта» №22-15-00135, <https://rscf.ru/project/22-15-00135/>

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis phase. The article was developed within the Russian Science Foundation (RSF) project "Scientific rationale, development and implementation of new technologies for the diagnosis of concurrent iodine deficiency and autoimmune diseases of the thyroid gland, including using artificial intelligence", №22-15-00135, <https://rscf.ru/project/22-15-00135/>

Методические рекомендации разработаны в рамках проекта РНФ «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицит-

ных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта». № 22-15-00135, <https://rscf.ru/project/22-15-00135/>

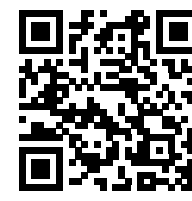
The guidelines were developed within the Russian Science Foundation (RSF) project "Scientific rationale, development and implementation of new technologies for the diagnosis of concurrent iodine deficiency and autoimmune diseases of the thyroid gland, including using artificial intelligence", №22-15-00135, <https://rscf.ru/project/22-15-00135/>

Литература/References

- World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization, 2007.
- Абдулхабирова Ф.М., Безлепкина О.Б., Бровин Д.Н., и др. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода». *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(3):10-25 [Abdulkhabirova FM, Bezlepikina OB, Brovin DN, et al. Clinical practice guidelines "Management of iodine deficiency disorders". *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):10-25 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12750
- Salarkia N, Hedayati M, Mirmiran P, et al. Evaluation of the impact of an iodine supplementation programme on severely iodine-deficient schoolchildren with hypothyroidism. *Public Health Nutr*. 2003;6(6):529-33. DOI:10.1079/phn2003471
- Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6054-60. DOI:10.1210/jc.2004-0571
- Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage. *Postgrad Med J*. 2001;77(906):217-20. DOI:10.1136/pmj.77.906.217
- Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS. Iodine-deficiency disorders. *Lancet*. 2008;372(9645):1251-62. DOI:10.1016/S0140-6736(08)61005-3
- Hurrell RF. Bioavailability of iodine. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51 Suppl. 1:S9-12.
- Sandell EB, Kolthoff IM. Micro determination of iodine by a catalytic method. *Mikrochemica Acta*. 1937;1:9-25. DOI:10.1007/BF01476194
- Haldimann M, Zimmerli B, Als C, Gerber H. Direct determination of urinary iodine by inductively coupled plasma mass spectrometry using isotope dilution with iodine-129. *Clin Chem*. 1998;44(4):817-24.
- Арбузова М.И., Махмудов А.А., Герасимов Г.А., Ильин А.В. Микрометод определения йода в моче. *Клиническая и экспериментальная эндокринология*. 2007;3(2):15-8 [Arbuzova MI, Makhmudov AA, Gerasimov GA, Ilyin AV. Micromethod of Iodine Measurement in Urine. *Klinicheskaya i eksperimentalnaya endokrinologiya*. 2007;3(2):15-8 (in Russian)].
- Ohashi T, Yamaki M, Pandav CS, et al. Simple microplate method for determination of urinary iodine. *Clin Chem*. 2000;46(4):529-53.
- Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. Руководство. Р 4.1.1672-03 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 30.06.2003). Режим доступа: https://lawrussia.ru/bigtexts/law_561/index.htm. Ссылка активна на 09.06.2023 [Guidance on methods of quality control and safety of biologically active food supplements. Management. R 4.1.1672-03 (approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on June 30, 2003). Available at: https://lawrussia.ru/bigtexts/law_561/index.htm. Accessed: 09.06.2023 (in Russian)].
- Определение йода в соли поваренной пищевой, йодированной йодатом калия (KIO₃). Методические указания. Мук 4.1.699-98 (утв. Минздравом РФ 14.04.1998). Разработаны Институтом питания РАМН (В.А. Тутельян, В.Б. Спиричев, О.Г. Переверзева) на основе официально принятого международными организациями ВОЗ, ЮНИСЕФ, РАМН, МИ, ICCIDD руководства «Мониторинг программ всеобщего йодирования соли». М., 1997. Режим доступа: https://lawrussia.ru/texts/legal_216/doc216a242x159.htm. Ссылка активна на 09.06.2023 [Determination of iodine in table salt iodized with potassium iodate (KIO₃). Methodical instructions. Muk 4.1.699-98 (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on April 14, 1998). Developed by the Institute of Nutrition of the Russian Academy of Medical Sciences (VA Tutelyan, VB Spirichev, OG Pereverzeva) on the basis of the guidelines "Monitoring of universal salt iodization programs" officially adopted by international organizations WHO, UNICEF, RAMM, MI, ICCIDD. Moscow, 1997. Available at: https://lawrussia.ru/texts/legal_216/doc216a242x159.htm. Accessed: 09.06.2023 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

Подострый тиреоидит: клиническое значение диффузной фиксации 18-фтордезоксиглюкозы

Н.А. Огнерубов^{✉1}, Т.С. Антипова², Е.Е. Палкина³

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

²ООО «ПЭТ-Технолоджи», Центр ядерной медицины, Тамбов, Россия;

³ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия

Аннотация

Обоснование. Подострый тиреоидит является редким воспалительным заболеванием щитовидной железы. Предполагают, что причиной его развития является вирусная инфекция, включая COVID-19. На его долю приходится около 5% всех клинических заболеваний щитовидной железы.

Материалы и методы. Представлен клинический случай подострого тиреоидита де Кервена у пациента с диффузной гиперметаболической фиксацией 18-фтордезоксиглюкозы щитовидной железой.

Результаты. Под наблюдением пациент 61 года без патологии щитовидной железы в анамнезе. Через 3 нед после перенесенного COVID-19 стала повышаться температура тела по вечерам от 37,8 до 39,8°C. Появились умеренные боли в щитовидной железе с иррадиацией в нижнюю челюсть, сильная слабость, тремор верхних конечностей, дрожь в теле, отмечены похудение на 12 кг, потливость. Продолжительность симптомов – в течение 3 нед. При пальпации щитовидная железа увеличена, плотная, резко болезненная, особенно левая доля. По данным ультразвукового исследования железа увеличена в размерах, структура ее неоднородная с обширными гипоехогенными участками в обеих долях размером до 4х7 мм без четких контуров. Цветовое доплеровское картирование – кровоток снижен. Комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография с 18-фтордезоксиглюкозой выявила повышенную диффузную фиксацию радиофармпрепарата в щитовидной железе на фоне увеличения ее долей, SUVmax 10,55. В крови уровень тиреотропного гормона снижен, а свободного трийодтиронина и тироксина – повышен, концентрация ферритина резко увеличена – явления тиреотоксикоза. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия. При цитологическом исследовании установлен подострый тиреоидит де Кервена. Назначены глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты. Через 4 нед после лечения клинические проявления регрессировали. Обследован через 6 мес. Согласно ультразвуковому исследованию щитовидная железа не увеличена, контуры ровные, при цветовом доплеровском картировании – обычный характер кровотока. Показатели тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина – в пределах нормы.

Заключение. Вирус SARS-CoV-2 можно расценивать как причину развития подострого тиреоидита. По данным комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой наблюдалось диффузное интенсивное накопление радиофармпрепарата в щитовидной железе. Цитологическое исследование является основой при проведении диффдиагностики. Глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты составляют базисную терапию.

Ключевые слова: подострый тиреоидит де Кервена, комбинированная позитронно-эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография с 18-фтордезоксиглюкозой, диффузная фиксация радиофармпрепарата, глюкокортикоиды

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С., Палкина Е.Е. Подострый тиреоидит: клиническое значение диффузной фиксации 18-фтордезоксиглюкозы. Consilium Medicum. 2023;25(4):274–277. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202301

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Subacute thyroiditis: clinical significance of diffuse 18-fluorodeoxyglucose uptake. Case report

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Tatiana S. Antipova², Elena E. Palkina³

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²PET-Technology, Tambov, Russia;

³Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia

Abstract

Background. Subacute thyroiditis is a rare inflammatory thyroid disease presumably associated with viral infection, including COVID-19. It accounts for about 5% of all thyroid diseases.

Materials and methods. A clinical case of de Quervain's subacute thyroiditis in a patient with diffuse hypermetabolic 18-fluorodeoxyglucose uptake by the thyroid gland is presented.

Results. A 61-year-old patient with no history of thyroid disorders 3 weeks after COVID-19 experienced fever in the evenings (37.8–39.8°C). He had moderate pain in the thyroid gland with radiation to the jaw, severe weakness, hand tremors, shivers, 12 kg weight loss, and sweating. These symptoms lasted for 3 weeks. Physical examination showed an enlarged thyroid gland, dense and extremely tender, especially its left lobe. Ultrasound showed an enlarged thyroid gland with a heterogeneous structure and large hypoechoic areas in both lobes up to 4x7 mm with fuzzy contour. Color Doppler imaging revealed reduced blood flow. Combined positron-emission and X-ray computed tomography with 18-fluorodeoxyglucose showed an increased diffuse uptake of the radiopharmaceutical in the thyroid gland and enlargement of its lobes, SUVmax 10.55. Blood thyroid-stimulating hormone is low, free triiodothyronine and thyroxine are high, and ferritin concentration is markedly increased, consistent with thyrotoxicosis. A fine-needle aspiration biopsy was performed. Cytology confirmed de Quervain's subacute thyroiditis. Glucocorticoids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs were administered. Four weeks after the treatment, the clinical manifestations resolved. The patient was assessed in 6 months. Ultrasound showed a thyroid gland of regular size with smooth contours; color Doppler mapping revealed normal blood flow. Thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, and thyroxine were within reference ranges.

Conclusion. The SARS-CoV-2 virus can be regarded as the cause of subacute thyroiditis. Combined positron-emission and X-ray computed tomography with 18-fluorodeoxyglucose showed diffuse intensive radiopharmaceutical uptake in the thyroid gland. Cytology is the basis for differential diagnostics. Glucocorticoids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs are the first-choice agents.

Keywords: de Quervain's subacute thyroiditis, combined positron emission and X-ray computed tomography with 18-fluorodeoxyglucose, diffuse radiopharmaceutical uptake, glucocorticoids

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS, Palkina EE. Subacute thyroiditis: clinical significance of diffuse 18-fluorodeoxyglucose uptake. Case report. Consilium Medicum. 2023;25(4):274–277. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202301

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Огнерубов Николай Алексеевич – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

[✉]Nikolai A. Ognerubov – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Derzhavin Tambov State University. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Введение

Подострый тиреоидит – воспалительное заболевание щитовидной железы. В литературе это заболевание имеет и другие названия, в частности тиреоидит де Кервена, гигантоклеточный тиреоидит, гранулоцитарный тиреоидит, подострый гранулематозный тиреоидит. Вероятно, он имеет вирусное происхождение и обычно протекает в 4 фазы. Клиническому дебюту заболевания предшествует на 2–8 нед раньше инфекция верхних дыхательных путей [1].

По частоте встречаемости на его долю приходится от 1,6 до 5% всех заболеваний щитовидной железы [2].

В период пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) 10–20% госпитализированных пациентов имели клинические проявления подострого тиреоидита [3]. Однако влияние COVID-19 на его распространенность изучается.

Женщины страдают этим заболеванием в 4,7 раза чаще, чем мужчины, на их долю приходится от 70 до 80% всех больных [4].

В литературе имеются единичные сообщения о случаях заболевания у детей [5].

В 2018–2020 гг. в Турции проведено ретроспективное одностороннее исследование, согласно которому выявлены усиление сезонных колебаний и увеличение числа мужчин, страдающих подострым тиреоидитом, без влияния на клиническое течение [6].

В то же время результаты перекрестного исследования, проведенного в Южной Корее с 2017 по 2019 г., показали максимальную заболеваемость подострым тиреоидитом в 2020 г. Для лечения этой болезни чаще применяли кортикостероиды [7].

До 96% пациентов с классическим болезненным тиреоидитом сообщают о наличии боли в щитовидной железе от умеренной до сильной с иррадиацией ее в нижнюю челюсть (13%) и уши (19%). Лихорадка наблюдалась у 7% больных [8]. Возможно развитие пареза голосовых связок. Практически у 1/2 больных в первые недели заболевания появляются симптомы тиреотоксикоза – подавление функции тиреотропного гормона (ТТГ), повышение концентрации трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), продолжительность тиреотоксикоза составляет 2–8 нед. Возникает он в результате разрушения железистой паренхимы щитовидной железы и выброса тиреоидных гормонов [1]. Впоследствии же часто развиваются проявления гипотиреоза [9].

С целью визуализации подострого тиреоидита применяют ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, лабораторные тесты – гормоны ТТГ, T_3 , T_4 , антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, скintiграфию щитовидной железы с ^{99m}Tc -пертехнетатом и цитологическое исследование пунктата, которое требуется редко [1].

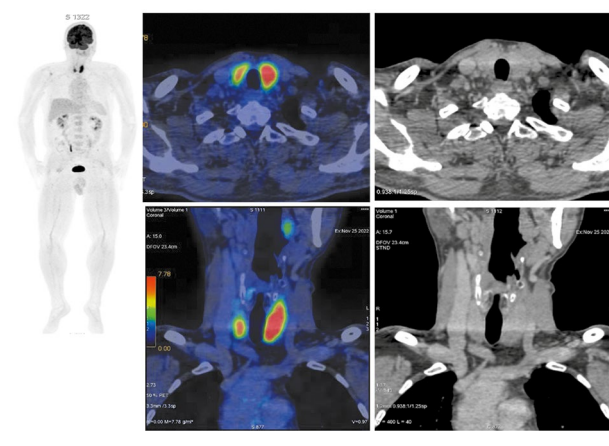
Заболевания щитовидной железы, выявляемые с помощью гибридной технологии – комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ), позволяют уточнить характер патологического процесса при очаговом или диффузном накоплении радиофармпрепарата (РФП). В литературе этому посвящены единичные сообщения [10, 11].

Мы наблюдали пациента с подострым тиреоидитом, у которого при ПЭТ/КТ с 18-ФДГ выявлен диффузный гиперметаболизм РФП.

Клинический случай

Пациент Н., 61 год, обратился к врачу с жалобами на повышение температуры тела по вечерам от 37,8 до 39,8°C,

Рис. 1. Больной Н., 61 год. На МРП ПЭТ, аксиальных, коронарных КТ и ПЭТ/КТ-проекциях отмечается диффузное увеличение размеров обеих долей щитовидной железы: левой – до 28×19 мм, правой – до 26×16 мм, с диффузной гиперфиксацией РФП, SUVmax 10,55. С четкими ровными контурами, однородной структуры. Патологических образований в области мягких тканей шеи не выявлено.



похудение на 12 кг, боли в области щитовидной железы с распространением на нижнюю челюсть, снижение аппетита, потливость, сильную слабость, тремор рук, дрожь в теле. Считает себя больным на протяжении 3 нед. Проводилась симптоматическая терапия с переменным успехом. Из анамнеза известно, что за 3 нед до начала болезни он перенес COVID-19.

При пальпации щитовидная железа диффузно увеличена, плотная, резко болезненная, особенно слева. Шейные и надключичные лимфатические узлы не пальпируются. Согласно результатам УЗИ правая доля – размером 5,9×2,6×2,3 см, левая – 5,4×2,5×2,0 см. Объем долей не соответствует полу и возрасту. Контуров ровные. Эхоструктура неоднородная, с обширными гипоэхогенными участками в обеих долях, размером до 4×7 мм, без четких контуров. Цветовое доплеровское картирование – кровотоков снижен. Заключение: признаки диффузно-очаговых изменений щитовидной железы. Больной направлен к эндокринологу для решения вопроса об оперативном лечении.

По данным спиральной КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости очаговой патологии не выявлено.

Выполнена ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. Выявлено увеличение размеров обеих долей: левой – до 28×19 мм, правой – до 26×16 мм с диффузной гиперфиксацией РФП SUVmax 10,55. Лимфоузлы шеи не увеличены, метаболически неактивные (рис. 1).

Произведена тонкоигольная аспирационная биопсия левой доли щитовидной железы под контролем УЗИ. При цитологическом исследовании установлен подострый гранулематозный тиреоидит де Кервена (рис. 2).

В сыворотке крови концентрация ТТГ снижена – 0,053 мМЕ/л, а T_3 свободного и T_4 свободного повышена – 8,88 и 29,7 нмоль/л соответственно. Уровень ферритина значительно увеличен – 1876,5 нг/мл. Эти показатели характерны для тиреотоксикоза. Антитела к тиреопероксидазе – 0,305 МЕ/мл, что свидетельствует о норме. Проведенный анализ на инфекционные заболевания – гепатит, микоплазмоз, хламидиоз показал отрицательный результат. Антитела к вирусу Эпштейна–Барр и цитомегаловирусу класса G

не обнаружены. Скорость оседания эритроцитов – 65 мм/ч. При эхокардиографии данных за эндокардит не получено.

Установлен диагноз – «подострый тиреоидит де Кервена, тиреотоксикоз». Назначены кортикостероиды – преднизолон в суточной дозе 20 мг на протяжении 2 нед с последующим снижением дозы, длительность терапии – 6 нед, а также нестероидные противовоспалительные препараты. К концу лечения клинические симптомы полностью регрессировали, а уровень гормонов щитовидной железы нормализовался. Обследован через 6 мес. При УЗИ щитовидная железа не увеличена, контуры ровные, структура однородная, характер кровотока обычный. Гормональная функция щитовидной железы не нарушена.

Представленный случай интересен наличием связи заболевания подострым тиреоидитом с вирусом SARS-CoV-2, а также благоприятным исходом после терапии глюкокортикоидами.

Обсуждение

Первое описание подострого тиреоидита сделано швейцарским хирургом де Кервеном в 1902 г. [12]. Этиология его до сих пор не ясна. Начало заболевания обусловлено несколькими вирусами: Коксаки, Эпштейна–Барр, гриппа, парвовируса, краснухи, ВИЧ, гепатита, кори [13]. Инфекции верхних дыхательных путей оказались первоначальным диагнозом у 1/3 пациентов [14].

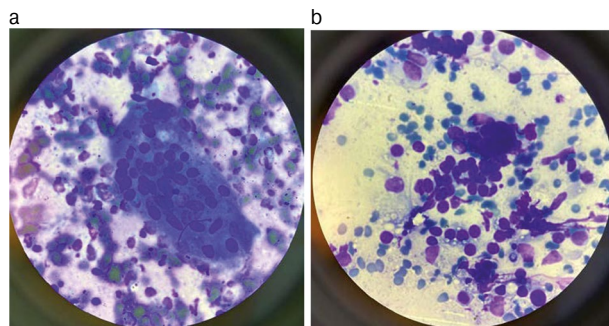
Основные морфологические изменения в щитовидной железе обусловлены миграцией клеток острого воспаления с выраженным повреждением фолликулов [15].

С. Ху и соавт. в 2023 г. опубликовали результаты библиометрического анализа литературы, посвященного различным аспектам подострого тиреоидита с 2001 по 2022 г. по базе данных Web of Science. В общей сложности анализу подвергнуты 568 исследований, опубликованных в 282 академических журналах из 900 учреждений и 61 страны. Авторы считают, что за последние 20 лет основные исследования посвящены изучению распространенности этого заболевания, особенно у больных COVID-19, включая генетические изменения, и его лечению. В период пандемии COVID-19 отмечается резкий рост количества публикаций, касающихся подострого тиреоидита [16]. Опубликованы многочисленные случаи связи подострого тиреоидита с инфекцией SARS-CoV-2 [17]. Первый такой случай, ассоциированный с SARS-CoV-2, зарегистрирован в мае 2020 г. [18]. Также систематический обзор литературы показал, что подострый тиреоидит может возникать в течение 2 мес после вакцинации против COVID-19 [19].

Клиническая картина заболевания сопровождается локальной болью и болезненностью при пальпации в области щитовидной железы в сочетании с лихорадкой, ознобом, потерей массы тела [20]. В начале заболевания отмечается тиреотоксикоз с последующим развитием гипотиреоза и возвратом к эутиреоидному состоянию через несколько месяцев после лечения. Однако в последнее время клиническая картина претерпела определенные изменения. Так, лихорадка стала наблюдаться реже, увеличилась частота безболезненного варианта до 6,3% [4]. Типичным симптомом стал стойкий гипотиреоз, вероятность которого связана с изменением объема щитовидной железы, определяемого с помощью УЗИ до начала лечения и по его окончании [21]. Это сопровождается разнонаправленными диагностическими и тактическими ошибками в лечении. С момента клинического дебюта до постановки диагноза время варьирует от 2 нед до 6 мес [22], что приводит к задержке лечения и ухудшению качества жизни.

В представленном случае клиническая картина носила классический характер. Тем не менее пациент проходил обследование и получал симптоматическое лечение в поликлинике по месту жительства в течение 4 нед, после этого госпитализирован в инфекционную больницу, где

Рис. 2. Больной Н, 61 год. Фото с препарата. Цитологическая картина подострого тиреоидита де Кервена. Окраска по Романовскому–Гимзе. Увеличение $\times 200$: а – в поле зрения гигантская многоядерная клетка инородных тел, видны зрелые лимфоциты и нейтрофильные лейкоциты; б – небольшое скопление клеток фолликулярного эпителия на фоне элементов хронического подострого воспаления.



находился 3 нед. При обследовании установлен диагноз – «объемное образование щитовидной железы» и рекомендовано оперативное лечение. Таким образом, диагноз подострого тиреоидита поставлен через 7 нед от клинического дебюта болезни.

УЗИ щитовидной железы является одним из основных методов диагностики и последующего наблюдения за больными подострым тиреоидитом [1].

Подострый тиреоидит может поражать диффузно или очагово, одну или обе доли щитовидной железы [13]. В доступной литературе опубликован ряд работ по ультразвуковой характеристике подострого тиреоидита, где описаны 27 пациентов. Из них у 23 наблюдалось одностороннее поражение, а у 4 – двустороннее. При этом все образования были нечеткими, гипоехогенными с неровным краем, которые имитировали злокачественную опухоль [13].

Ценным методом для диагностики, особенно дифференциальной, является ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. Очаговое накопление в щитовидной железе РФП обусловлено чаще всего злокачественной опухолью. В литературе опубликовано несколько сообщений о случаях подострого тиреоидита с диффузным интенсивным накоплением РФП, напоминающим злокачественное новообразование [23]. Вероятнее всего, интенсивный гиперметаболизм 18-ФДГ обусловлен активным воспалением.

Описанный случай продемонстрировал возможность диффузного интенсивного поглощения щитовидной железой 18-ФДГ при подостром тиреоидите.

Стандартизированный коэффициент максимального накопления SUV_{max} равнялся 10,55. В таких случаях с целью дифференциальной диагностики необходимо выполнять тонкоигльную аспирационную биопсию с последующим цитологическим исследованием, которое позволит установить истинный характер процесса.

Основная цель лечения подострого тиреоидита – обезболивание и противовоспалительная терапия, для чего применяют глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты, причем кортикостероиды считаются фактором снижения риска рецидива заболевания. Краткосрочное применение преднизолона сравнимо с длительным приемом и имеет лучший профиль безопасности [24].

Ранний рецидив развивается в 10–22% случаев на фоне лечения глюкокортикоидами или в течение 2 мес по его окончании [25]. Поздние рецидивы встречаются у 0,9–2,3% больных через 8–23 года по завершении терапии [26].

Кроме того, возможно интратиреоидное введение кортикостероидов под ультразвуковым контролем, что позволяет сократить длительность перорального приема препарата [27].

Закключение

Подострый тиреоидит является редким вирус-ассоциированным воспалительным заболеванием щитовидной железы. Представленный случай связан с вирусом SARS-CoV-2. Боль в области щитовидной железы и болезненность при пальпации, а также лихорадка являются характерными симптомами подострого гранулематозного тиреоидита де Кервена.

По данным ПЭТ/КТ с 18-ФДГ при подостром тиреоидите в щитовидной железе отмечается как очаговая, так и диффузная повышенная фиксация РФП, SUVmax 10,55. Последний вариант встречается значительно реже. В связи с этим в таких случаях выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии необходимо считать обязательной опцией с целью проведения дифференциальной диагностики с учетом результатов цитологического исследования. Основным методом лечения является применение глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

1. Braga M, Brito JP, Lewiński A, Plackiewicz-Jankowska E. Subacute Painful Thyroiditis (de Quervain Thyroiditis). *McMaster Textbook of Internal Medicine*. Kraków: *Medycyna Praktyczna*. Available at: <https://empendium.com/mcmtxtbook/chapter/B31.II.9.3.3>. Accessed: 02.07.2023.
2. Xu C, Jiang R, Liu JY. Emerging trends and hot spots in subacute thyroiditis research from 2001 to 2022: A bibliometric analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1144465. DOI:10.3389/fendo.2023.1144465
3. Sözen M, Topaloğlu Ö, Çetinarslan B, et al. COVID-19 mRNA vaccine may trigger subacute thyroiditis. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(12):5120-5. DOI:10.1080/21645515.2021.2013083

4. Stasiak M, Michalak R, Stasiak B, Lewiński A. Clinical characteristics of subacute thyroiditis is different than it used to be – current state based on 15 years own material. *Neuro Endocrinol Lett*. 2019;39(7):489-95.
5. Ramineni P, Kamath SP, Joshi J, Rao S. Subacute thyroiditis with airway compromise in a 5-year-old boy. *BMJ Case Rep*. 2020;13(11):e236909. DOI:10.1136/bcr-2020-236909
6. Bostan H, Sencar ME, Calapkulu M, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence, seasonal distribution, and characteristics of subacute thyroiditis. *Endocrine*. 2022;79(2):323-30. DOI:10.1007/s12020-022-03197-3
7. Ahn HY, Choi HS, Ha S, Cho SW. Incidence of subacute thyroiditis during the COVID-19 pandemic in south Korea using the national health insurance service database. *Thyroid*. 2022;32(11):1299-306. DOI:10.1089/thy.2022.0363
8. Fatourehchi V, Aniszewski JP, Fatourehchi GZ, et al. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2100-5.
9. Hennessey Jv. Subacute Thyroiditis. [Updated 2018 Jun 12]. In: *Endotext*. Eds. KR Feingold, B Anawalt, MR Blackman, et al. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279084/>. Accessed: 12.02.2023.
10. Yeo SH, Lee SK, Hwang I, Ahn EJ. Subacute thyroiditis presenting as a focal lesion on [18F] fluorodeoxyglucose whole-body positron-emission tomography/CT. *Am J Neuroradiol*. 2011;32(4):E58-60. DOI:10.3174/ajnr.A2017
11. Karantanis D, Bogsrud TV, Wiseman GA, et al. Clinical significance of diffusely increased 18F-FDG uptake in the thyroid gland. *J Nucl Med*. 2007;48(6):896-901. DOI:10.2967/jnumed.106.039024
12. Quervain F. Über acute, nichteitrige thyroiditis. *Arch Für Klin Chir*. 1902;67:706-14.
13. Mangaraj S. Subacute thyroiditis complicating dengue fever – case report and brief review of literature. *Trop Doct*. 2021;51(2):254-6. DOI:10.1177/0049475520977821
14. Zornitzki T, Mildner S, Schiller T, et al. Subacute thyroiditis-still a diagnostic challenge: Data from an observational study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(15):9388. DOI:10.3390/ijerph19159388
15. Volpe The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. *Thyroid*. 1993;3(3):253-5.
16. Xu C, Jiang R, Liu JY. Emerging trends and hot spots in subacute thyroiditis research from 2001 to 2022: A bibliometric analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1144465. DOI:10.3389/fendo.2023.1144465
17. Kong M, La Porte S. Case Report: De Quervain's Thyroiditis as a Long-Term Sequelae Complication to SARS-CoV-2 Infection. *Case Rep Acute Med*. 2021;4(2):64-70. DOI:10.1159/000517705
18. Brancatella A, Ricci D, Viola N, et al. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):dgaa276. DOI:10.1210/clinem/dgaa276
19. Pipitone G, Rindi LV, Petrosillo N, et al. Vaccine-Induced Subacute Thyroiditis (De Quervain's) after mRNA Vaccine against SARS-CoV-2: A Case Report and Systematic Review. *Infect Dis Rep*. 2022;14(1):142-54. DOI:10.3390/idr14010018
20. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2646-55. DOI:10.1056/NEJMra021194
21. Park JY, Choi W, Hong AR, et al. Early thyroid volume reduction in subacute thyroiditis can be a potential indicator for hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:888018. DOI:10.3389/fendo.2022.888018
22. Stasiak M, Michalak R, Stasiak B, Lewiński A. Time-lag between symptom onset and diagnosis of subacute thyroiditis – how to avoid the delay of diagnosis and unnecessary overuse of antibiotics. *Horm Metab Res*. 2020;52(1):32-8. DOI:10.1055/a-1033-7524
23. Park SY, Kim EK, Kim MJ, et al. Ultrasonographic characteristics of subacute granulomatous thyroiditis. *Korean J Radiol*. 2006;7:229-34.
24. Saydam BO, Adiyaman SC, Demir T, et al. The use of low dose prednisolone in patients with subacute thyroiditis and its effect on impaired life and sleep quality. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2022;18(1):64-73. DOI:10.4183/aeb.2022.64
25. Arai T, Okada Y, Torimoto K, et al. Prednisolone Dosing Regimen for Treatment of Subacute Thyroiditis. *J UOEH*. 2015;37:103-10.
26. Iitaka M, Momotani N, Ishii J, et al. Incidence of subacute thyroiditis recurrences after a prolonged latency: 24-year survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:466-9.
27. Huo J, Chen C, Gao D, et al. Ultrasound-guided capsular thyroid injection therapy with dexamethasone and lidocaine mixture for subacute thyroiditis: A single-center study. *J Ultrasound Med*. 2022;42(3):613-21. DOI:10.1002/jum.16054

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.07.2023

Тактика ведения пациентов с инциденталомой надпочечников. Серия клинических случаев

Д.О. Ладыгина^{✉1}, А.А. Зорина¹, М.А. Берковская¹, А. Шевэ², Д.Г. Бельцевич², В.В. Фадеев¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Образования надпочечников зачастую обнаруживаются случайно при проведении инструментальных методов обследования брюшной полости и забрюшинного пространства, выполняемых по каким-либо другим причинам. За последние 2 десятилетия частота выявления образований надпочечников увеличилась в 10 раз, причем большинство из них диагностируется в пожилом возрасте. Тактика наблюдения и лечения зависит как от гормональной активности, так и от злокачественного потенциала выявленного образования. До 5–8% пациентов с инциденталомой надпочечников имеют злокачественную их природу, при этом более высокий риск отмечен у молодых пациентов при размерах образования более 4 см, а также при наличии в анамнезе других злокачественных новообразований. Частота выявления классической клинической и лабораторной картины гиперкортицизма, гиперальдостеронизма или катехоламин-продуцирующей опухоли составляет менее 15%, однако феномен функционально автономной продукции кортизола по результатам исследований, проведенных в последние несколько лет, встречается значительно чаще – до 30–50% пациентов. Несмотря на отсутствие в ряде случаев яркой клинической симптоматики, автономная секреция кортизола связана с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и метаболическими нарушениями, поэтому всем пациентам с инциденталомой надпочечников требуется исключение данного состояния. В данной статье представлены клинические случаи пациентов с образованиями надпочечников, подробно описаны алгоритм обследования и выбор тактики лечения с учетом результатов исследований, проведенных с момента выхода последних клинических рекомендаций по ведению пациентов с инциденталомой надпочечников в 2016 г.

Ключевые слова: инциденталомы, надпочечники, феохромоцитома, альдостерома, аденокортикальный рак, синдром Кушинга, субклинический гиперкортицизм

Для цитирования: Ладыгина Д.О., Зорина А.А., Берковская М.А., Шевэ А., Бельцевич Д.Г., Фадеев В.В. Тактика ведения пациентов с инциденталомой надпочечников. Серия клинических случаев. Consilium Medicum. 2023;25(4):278–286. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202306

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Approach to the patient with adrenal incidentaloma. Case series

Daria O. Ladygina^{✉1}, Anastasia A. Zorina¹, Marina A. Berkovskaya¹, Anastassia Chevais², Dmitry G. Beltsevich², Valentin V. Fadeev¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

The formations of the adrenal glands are often detected accidentally during instrumental methods of examination of the abdominal cavity and retroperitoneal space, performed for some other reasons. Over the past 2 decades, the frequency of detection of adrenal gland formations has increased 10-fold, and most of them are diagnosed in old age. The tactics of observation and treatment depend both on hormonal activity and on the malignant potential of the detected formation. Up to 5–8% of patients with adrenal incidentalomas have a malignant nature, with a higher risk in young patients, with a size of more than 4 cm, as well as with a history of other malignant neoplasms. The frequency of detection of the classical clinical and laboratory picture of hypercorticism, hyperaldosteronism or catecholamine-producing tumor is less than 15%, however, the phenomenon of functionally autonomous cortisol production according to the results of studies conducted in the last few years is much more common – up to 30–50% of patients. Despite the absence of vivid clinical symptoms in some cases, autonomous cortisol secretion is associated with increased cardiovascular morbidity and metabolic disorders, therefore, all patients with adrenal incidentalomas need to exclude this condition. This article presents clinical cases of patients with adrenal gland formations, describes in detail the examination algorithm and the choice of treatment tactics, taking into account the results of studies conducted since the release of the latest clinical recommendations for the management of patients with adrenal gland incidentalomas in 2016.

Keywords: incidentaloma, adrenal gland, pheochromocytoma, aldosteroma, adrenocortical cancer, Cushing's syndrome, subclinical hypercorticism

For citation: Ladygina DO, Zorina AA, Berkovskaya MA, Chevais A, Beltsevich DG, Fadeev VV. Approach to the patient with adrenal incidentaloma. Case series. Consilium Medicum. 2023;25(4):278–286. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202306

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ладыгина Дарья Олеговна** – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ladygina.do@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6418-7060; SPIN-код: 7958-9435

Зорина Анастасия Александровна – клин. ординатор каф. эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: azorina97@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2234-5283; SPIN-код: 5670-4957

Берковская Марина Ароновна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: abaitamar@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4974-7765; SPIN-код: 4251-7117

✉ **Daria O. Ladygina** – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ladygina.do@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6418-7060; SPIN code: 7958-9435

Anastasia A. Zorina – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: azorina97@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2234-5283; SPIN code: 5670-4957

Marina A. Berkovskaya – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: abaitamar@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4974-7765; SPIN code: 4251-7117

Введение

Образования надпочечников (ОН) обнаруживаются при проведении визуализирующих исследований органов брюшной полости (компьютерная томография – КТ или магнитно-резонансная томография – МРТ) у 5–7% пациентов [1]. За последние 2 десятилетия частота выявления ОН увеличилась в 10 раз параллельно с увеличением частоты проведения КТ и МРТ брюшной полости. Этот рост произошел в первую очередь за счет обнаружения небольших аденом надпочечников в возрастной группе старше 65 лет [2].

Все ОН можно в целом разделить на 5 категорий:

- 1) аденомы надпочечников и узелковая гиперплазия;
- 2) другие доброкачественные ОН (миелолипомы, кисты, гематомы и прочее);
- 3) карциномы коры надпочечников (адренокортикальный рак – АКР);
- 4) другие злокачественные ОН (метастазы, саркомы, лимфомы);
- 5) феохромоцитомы.

Популяционные данные показали, что злокачественные ОН диагностируются в 8,6% случаев, причем большинство из них представляют собой метастазы в надпочечники, и только 0,3% являются АКР [2].

Из доброкачественных ОН чаще всего выявляются аденомы коры надпочечников, составляющие 85% всех образований [2]. Адренокортикальные аденомы сопровождаются биохимическими признаками избытка гормонов примерно в 30–50% случаев, чаще всего выявляется функционально автономная продукция кортизола (ФАПК) [1]. Как продемонстрировало недавнее популяционное исследование, лишь незначительной части пациентов с ОН проводится полноценное исключение гормональной активности выявленных образований, особенно это касается пациентов с ФАПК, первичным гиперальдостеронизмом (ПГА) и более легкими формами синдрома Кушинга (СК) [2]. Длительное влияние даже относительно незначительной гиперсекреции кортизола и/или альдостерона может оказывать значимое влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, развитие метаболических расстройств [3–5]. В метаанализе Y. Elhassan и соавт. отмечается повышенный кардиоваскулярный риск у пациентов с ФАПК. Также прибавка в массу тела и развитие сахарного диабета 2-го типа (СД 2) наблюдались в 2 раза чаще у пациентов с ФАПК, чем у пациентов с гормонально неактивными образованиями [3]. Таким образом, исключение гормональной активности и злокачественности ОН одинаково важно для выбора верной тактики наблюдения и лечения.

Этиология инциденталом надпочечников

Аденома

Аденомы надпочечников (рис. 1, g) составляют большинство случайно выявленных ОН (81–88%) [6, 7]. На момент постановки диагноза средний размер аденомы надпочечника составляет 1,5–2,5 см, при этом 95–98% из них имеют размер <4 см [2, 3, 7]. Двусторонние аденомы выявляются примерно у 15% пациентов. При визуализации около 60% аденом богаты жировой тканью и имеют нативную плотность <10 единиц Хаунсфилда (НУ), в 25% случаев плотность находится в диапазоне от 10 до 19 НУ и в 15% – >20 НУ.

ФАПК диагностируется у 35–50% пациентов (табл. 1) [1, 2]. Следует отметить, что гормонально активные аденомы зачастую выявляются случайно после проведения радиологических исследований, а не по причине наличия симптомов гиперкортицизма или гиперальдостеронизма [6, 8].

Миелолипомы и другие доброкачественные ОН

Миелолипомы надпочечников (рис. 1, f) диагностируются у 3,3–6,2% пациентов с инциденталомами (см. табл. 1). Средний размер миелолипом от 2 до 2,5 см; однако он может значительно варьировать от 0,5 до 15 см и более. Двусторонние миелолипомы встречаются у 5% от общего количества миелолипом и в 20% случаев – среди инциденталом размером >6 см [9].

Доброкачественные некортикальные ОН, отличные от миелолипом, встречаются редко, составляя в общей сложности 1–2%, и включают ганглионевромы, кисты (рис. 1, h), гемангиомы, лимфомы (рис. 1, c) и шванномы [2, 6, 7]. КТ- и МРТ-семиотика этих образований не специфична, диагноз часто ставится на основании гистологического исследования после проведения адреналэктомии.

Феохромоцитома

В популяционных исследованиях феохромоцитомы диагностируют у 1,1% пациентов с ОН, частота выявления увеличивается до 4–8,5%, если анализ проводился в учреждении эндокринологического профиля (см. табл. 1) [2, 6]. На сегодняшний день патогномоничная клиническая симптоматика является первоначальной причиной обследования пациента на наличие хромаффинной опухоли только в 27% случаев, подавляющее же большинство случаев выявляется при обследовании пациентов с инциденталомами надпочечников (61%). Генетическое тестирование при отягощенном семейном анамнезе является первопричиной выявления заболевания у 12% [10].

Имеющие клинические проявления феохромоцитомы представляют собой крупные опухоли со средним размером от 4 до 5 см, которые в 4–10% случаев имеют двустороннюю локализацию [10]. Подавляющее количество феохромоцитом при проведении КТ (рис. 1, a) имеет плотность >20 НУ (92%), при этом только у 7,5% плотность образования находится в диапазоне от 10 до 20 НУ, а у 0,5% пациентов равна 10 НУ.

Около 4% гистологически подтвержденных феохромоцитом не выявляются при проведении гормонального исследования [10]. Это чаще всего связано с небольшими размерами образований или с относительно низкой продукцией катехоламинов. Недооценка наличия катехоламин-секретирующей опухоли несет риск периоперационного развития высокоамплитудных гипертензивных кризов, отека легких, фатальных аритмий, синдрома «неуправляемой гемодинамики» и внезапной сердечной смерти [11].

АКР

АКР (рис. 1, e) является редким злокачественным ОН и составляет примерно 0,3% всех ОН и 3,6% злокачественных ОН в популяционной выборке [2]. В то же время АКР является наиболее часто диагностируемым злокачественным ОН в эндокринологической клинике и выявляется примерно у 5% пациентов, наблюдаемых эндокринологом (см. табл. 1) [7].

Шевэ Анастасия – врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: anastassia93@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5592-4794; SPIN-код: 2459-0540

Бельцевич Дмитрий Германович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: belts67@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7098-4584; SPIN-код: 4475-6327

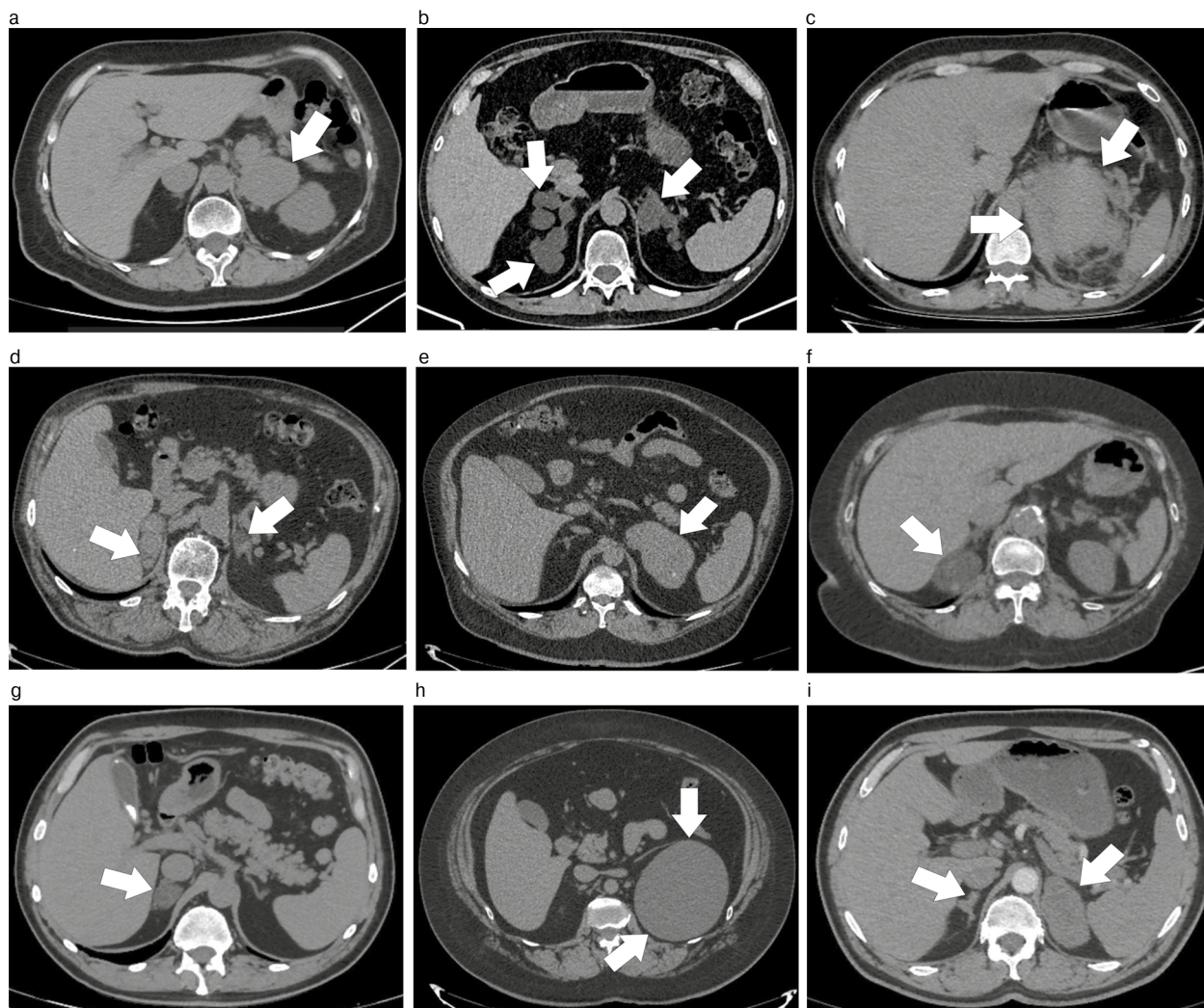
Фадеев Валентин Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. клиники эндокринологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: walfad@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2504-7468; SPIN-код: 6825-8417

Anastassia Chevais – Endocrinologist, National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: anastassia93@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5592-4794; SPIN code: 2459-0540

Dmitry G. Beltsevich – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Endocrinology. E-mail: belts67@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7098-4584; SPIN code: 4475-6327

Valentin V. Fadeev – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: walfad@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2504-7468; SPIN code: 6825-8417

Рис. 1. КТ-изображения инциденталом надпочечников: *a* – феохромоцитома левого надпочечника размером 69×57×45 мм высокой нативной плотности (25–35 HU); *b* – двусторонняя макронодулярная гиперплазия надпочечников: правый надпочечник от 14 до 26 мм, с точечными кальцинатами в наиболее крупном из образований. Левый надпочечник – от 10 до 52 мм; плотность – 0–10 HU; *c* – лимфома левого надпочечника размером 80×64×53 мм с без четких контуров, высокой нативной плотности (от 40–50 HU); *d* – двусторонние метастазы светлоклеточного рака почки в надпочечники. В правом надпочечнике образования овальной формы, с четкими и ровными контурами, максимальным размером 36×29×32 мм, плотностью от 23–48 HU (при комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской КТ SUV 4). В левом надпочечнике образование округлой формы, с четкими и ровными контурами, размерами 21×20×25 мм, плотностью от 29 HU (при комбинированной позитронно-эмиссионной и рентгеновской КТ SUV 3,2); *e* – АКР левого надпочечника с неровными контурами, вытянутой овальной формы, размерами 48×91×61 мм, плотностью до 35 HU; *f* – миелипиома правого надпочечника с четкими, ровными контурами размером 49×34×41 мм, плотностью 30 HU; *g* – аденома (альдостерома) правого надпочечника с ровными четкими контурами, размерами 22,5×18,3×28,6 мм, плотностью 10 HU; *h* – киста левого надпочечника размерами 113×105×115 мм, плотностью во все фазы исследования 20 HU; *i* – объемные ОН на фоне длительной декомпенсации врожденной дисфункции коры надпочечников. В правом надпочечнике узелки максимальным размером 10×12 мм, плотностью 33 HU. В левом надпочечнике структура с четкими и неровными контурами, максимальным размером 66×34×42 мм, плотностью до 37 HU.



АКР обнаруживается случайно при проведении визуализирующих обследований по другим причинам в 42–44% случаев [7, 8], несмотря на то, что при обследовании эти образования оказываются гормонально активными. АКР представляет собой одностороннее образование, при этом большинство карцином на момент обнаружения имеют средний размер 10 см [7, 8]. При визуализации карциномы являются либо гетерогенными опухолями, либо имеют плотность >20 HU по данным КТ, медиана плотности составляет 35 HU [7, 8]. Только 2% АКР обнаруживаются при размере опухоли <4 см, и только у 1% плотность составляет от 10 до 20 HU [7].

Метастазы в надпочечниках или другие злокачественные образования

Метастазы (рис. 1, *d*) являются наиболее распространенным злокачественным ОН, на долю которых приходится 7,5% всех ОН и 86% всех злокачественных новообразований надпочечников в популяции [2]. Однако метастазы в

надпочечники гораздо реже встречаются в практике эндокринолога, и только 1 из 4 пациентов с метастазами в надпочечники проводится исключение гормональной активности выявленного образования [2, 12, 13]. Несмотря на то что большинство метастазов в надпочечники обнаруживаются при проведении динамического наблюдения за пациентами с онкологическими заболеваниями, 36% выявляются случайно [12]. Средний размер образований составляет 3 см, варьируя от 0,5 до 20 см (см. табл. 1) [12]. Нередко встречается двустороннее метастазирование в надпочечники [12]. У 12% пациентов с двусторонними метастазами в надпочечники диагностируется первичная надпочечниковая недостаточность [12]. Редко встречающимися злокачественными ОН являются лимфомы, саркомы и нейробластомы [2, 7, 8].

Размеры и расположение образований

Риск злокачественности образования прямо пропорционален его размеру. В популяционном исследовании, вклю-

Таблица 1. Клиническая, биохимическая и КТ-семиотика ОН

	Аденома	Другие доброкачественные ОН	АКР	Другие злокачественные ОН	Феохромоцитома
<i>Распространенность, %</i>					
Популяция	84	7	0,3	8	1
Эндокринологическая клиника	85–90	3–7	1–5	1–3	1–8
<i>Первоначальная диагностика, %</i>					
Инциденталомы	85	90	40	35	60
Наблюдение при наличии рака других органов	7	4	<1	50	<1
Симптомы избытка гормонов	7	<1	40	<1 (надпочечниковая недостаточность)	30
Масс-эффект	<1	5	15	5	<1
Другие	<1	1	5	10	10 (генетическое исследование)
<i>КТ-семиотика</i>					
Размер опухоли					
Медиана, см	1,5–2,5	2–3	10	3	4–5
<4 см, %	95	60–70	1–2	60	45
Расположение	15–20% двустороннее	5–10% двустороннее	<0,1% двустороннее	24–43% двустороннее	5–10% двустороннее
Рост	<1 см/год	<1 см/год	>1 см/3–6 мес	>1 см/3–6 мес	<1 см/год
Плотность КТ (НУ)	HU<10: 50–60%	HU: различная	HU<10: 0%	HU<10: 0%	HU<10: 0%
	HU 10–20: 20–30%	HU<0: миелелипомы	HU 10–20: 1–2%	HU 10–20: 1–4%	HU 10–20: 1–3%
	HU>20: 10–20%	HU>100: кальцинаты	HU>20: 98–99%	HU>20: 96–98%	HU>20: 97–99%
<i>МРТ, %</i>					
Химический сдвиг присутствует	60–80 ¹	Различно, в зависимости от этиологии	0 ¹	0 ²	0 ²
Химический сдвиг отсутствует	20–40 ¹		100 ¹	100 ²	100 ²
<i>Гормональная активность, %</i>					
Неактивные	50–60	100 ²	У 20–50% при рутинном биохимическом исследовании не выявлено избытка гормонов (выявляется лишь у 5% при исследовании метаболитов стероидов в моче)	100	5–10
Избыток глюкокортикоидов	40–50 – ФАПК; 1–3 – СК	–		–	–
Избыток альдостерона	5–10	–		–	–
Избыток катехоламинов	–	–		–	90–95

¹Данные о точности МРТ в диагностике злокачественных новообразований и феохромоцитомы ограничены; определения химического сдвига могут различаться. Учитывая эти ограничения, образование, богатое липидами (присутствует химический сдвиг), исключает злокачественность образования и феохромоцитому; ²редко избыток гормонов надпочечников может быть обнаружен у пациента с миелелипомой (ФАПК, ПГА). В таких ситуациях обычно диагностируется сопутствующая аденома или гиперплазия надпочечника.

чавшем 1287 пациентов, 6% ОН размером <2 см и 9% ОН размерами от 2 до 4 см оказались злокачественными, в то время как среди ОН размером >4 см – 34% [2]. В исследовании, в которое вошли 705 пациентов с крупными ОН>4 см, обследованных в специализированном центре, распространенность злокачественных новообразований оказалась аналогична показателям популяции (31%) [8]. Поскольку средний размер карциномы надпочечника на момент выявления составляет 10 см, больший размер образования увеличивает вероятность его злокачественности; однако оценка размера образования не несет такой диагностической ценности при метастазах в надпочечники (средний размер при постановке диагноза – 3 см) [7, 8, 12]. АКР почти всегда представляет собой одностороннее ОН, в то время как 24–43% метастазов в надпочечники являются двусторонними [8, 12]. Таким образом, в популяции, в которой большинство злокачественных ОН являлись метастазами, двустороннее расположение ассоциировано с более высоким риском злокачественности – в 2,3 раза выше по сравнению с односторонними ОН [2].

Рост опухоли

При наличии изображений ОН, выполненных ранее, анализ динамики их роста дает ценную информацию для

определения риска злокачественности. Как сообщалось в большом систематическом обзоре и метаанализе, средняя динамика роста аденом надпочечников за период наблюдения 50 мес составила 2 мм в год, при этом только в 2,5% случаев суммарный рост составил более 1 см [3]. Также отмечено, что изначально аденомы меньшего размера (<2,5 см) росли относительно быстрее в ходе наблюдения, чем более крупные аденомы (>2,5 см) [3]. Ни в одном случае первоначально классифицируемого на основании КТ-семиотики доброкачественного образования не зарегистрировано злокачественной трансформации при наблюдении [3, 9].

Феохромоцитомы растут медленно, примерно на 3–5 мм в год [14]. Однако данных о динамике роста феохромоцитом накоплено мало, поскольку стандартом лечения любого пациента с феохромоцитомой является адреналэктомия.

Динамика роста злокачественных ОН варьирует. Исследования, в которых сообщается о скорости роста злокачественных новообразований, трудно интерпретировать из-за сопутствующей терапии, которая может влиять на темп роста образования, непродолжительности наблюдения из-за проведения адреналэктомии. В одном небольшом исследовании сообщалось о среднем росте опухоли на 60 мм/год [15]. В другом исследовании отмечено, что абсо-

лютный рост на 8 мм за 2–12 мес имел чувствительность 72% и специфичность 81% при диагностике злокачественных новообразований [16].

Исключение гормональной активности

Первым шагом при оценке гормональной активности выявленного ОН является подробный сбор анамнеза, включающий наследственность, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний как возможных проявлений гормональных нарушений. Важно уточнить все лекарственные препараты, биологически активные добавки, которые получает пациент, применение глюкокортикоидов в настоящее время и в анамнезе вне зависимости от способа применения (перорально, перкутанно, инъекционно, на слизистые). До 3% взрослого населения получают глюкокортикоиды по различным причинам, что может приводить к развитию ятрогенного СК и влияет на результаты лабораторных исследований.

Относительно редко ОН могут быть проявлением генетических синдромов: до 5–10% случаев АКР, 25% макронодулярной двусторонней гиперплазии надпочечников и гораздо чаще – до 40% – феохромоцитом [17–19]. При осмотре пациента и сборе анамнеза важно обращать внимание на наличие патологий, которые могут указывать на лежащее в основе генетическое заболевание [17–19]. Важными факторами, которые указывают на наличие генетического синдрома, являются молодой возраст,отягощенный семейный анамнез и двусторонняя локализация образований.

Лабораторная диагностика

Всем пациентам с инциденталомами надпочечников следует проводить ночной подавляющий тест (НПТ) с 1 мг дексаметазона (табл. 2) [20]. Остальная часть первичного лабораторного обследования определяется индивидуаль-

но, исходя из клинических данных и результатов радиологического исследования:

- 1) при наличии артериальной гипертензии и/или необъяснимой гипокалиемии ПГА должен быть исключен на основании исследования утреннего ренина и альдостерона в плазме [21, 22];
- 2) если по результатам КТ плотность образования >10 НУ, то следует провести исследование уровня метанефринов плазмы крови или мочи [23];
- 3) при подозрении на АКР повышенный уровень половых гормонов и предшественников стероидов может помочь подтвердить диагноз до проведения адреналэктомии [20] (см. табл. 2). При проявлениях надпочечниковой недостаточности вследствие двустороннего инфильтративного заболевания (чаще при метастазах в надпочечники) следует измерить утренний уровень адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола (см. табл. 2) [20].

Лабораторная оценка избытка кортизола

НПТ с 1 мг дексаметазона является лучшим тестом для исключения ФАПК. Наличие ФАПК высоковероятно, если уровень кортизола в сыворотке крови в ходе пробы >1,8 мкг/дл (50 нмоль/л; см. табл. 2) [20]. При получении ложноположительных результатов, обусловленных нарушением метаболизма или всасывания препарата, с целью оценки его биодоступности возможно параллельное исследование концентрации дексаметазона в сыворотке крови (см. табл. 2) [24, 25]. Дополнительные тесты, такие как исследование уровня дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА-С) и АКТГ, необходимы для подтверждения АКТГ-независимой автономной гиперпродукции кортизола, о чем будет свидетельствовать низконормальный или подавленный их уровень. При подозрении на СК исследование кортизола в суточной моче и исследование

Таблица 2. Гормональные исследования у пациентов с ОН

Гормональные нарушения	Показания для проведения исследования	Тест 1-й линии	Тест 2-й линии или подтверждающие тесты	Примечания
Избыток кортизола	Независимо от наличия симптомов, любой пациент с ОН	НПТ с 1 мг дексаметазона. <i>Подтверждение автономной гиперпродукции (ФАПК либо СК):</i> кортизол сыворотки >1,8 мкг/дл. <i>Возможные причины ложноположительных результатов:</i> • прием пероральных эстрогенов • прием препаратов, индукторов CYP3A4 • экзогенные глюкокортикоиды • неконтролируемая гипергликемия – алкоголизм • психические расстройства • выраженное ожирение – беременность • хронический гепатит • почечная недостаточность • пожилой возраст • деменция	• АКТГ • ДГЭА-С • Исследование свободного кортизола в суточной моче • Кортизол слюны • В отдельных случаях: повторить НПТ с 1 мг дексаметазона; провести тест с 8 мг дексаметазона; тест Лиддла; тест с КРГ	• АКТГ-независимый генез автономной гиперпродукции кортизола должен быть подтвержден до рассмотрения вопроса о проведении адреналэктомии • Об АКТГ-независимом генезе автономной гиперпродукции кортизола говорит подавленный уровень АКТГ и ДГЭА-С • Уровень свободного кортизола суточной мочи при ФАПК обычно в пределах нормы • Диагностическая ценность кортизола слюны при ФАПК низкая
Избыток альдостерона	Любой пациент с артериальной гипертензией вне зависимости от степени повышения артериального давления, со спонтанной гипокалиемией или без нее	Утренний альдостерон + ренин (прямой ренин либо активность ренина). <i>Подтверждение автономной продукции:</i> альдостерон >10 нг/дл (277 пмоль/л; 100 пг/мл) и подавленный ренин. <i>Возможные причины ложноположительных результатов*:</i> • прием β-блокаторов, α-метилдопы, НПВП, пероральных эстрогенов (при измерении прямого ренина) • тестирование во время лютеиновой фазы менструального цикла • нарушение функции почек с гиперкалиемией. <i>Возможные причины ложноотрицательных результатов*:</i> • прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, блокаторов рецепторов ангиотензина II, СИОЗС, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа	Не требуется при положительном результате теста 1-й линии и спонтанной гипокалиемии при значении альдостерона более 20 нг/дл. В остальных случаях: тест с внутривенным введением физиологического раствора, тест с солевой нагрузкой, тест с каптоприлом или флудрокортизоном	• Пациентам с подтвержденным ПГА требуется определение типа гиперсекреции при помощи инструментальных методов (КТ/МРТ) и СВЗК • Точность определения источника ПГА на основании КТ/МРТ – 60%, что требует обязательного проведения СВЗК • При альдостерон-продуцирующей аденоме до 22% пациентов имеют ФАПК, что требует обязательного исключения до оперативного вмешательства**

Таблица 2. Гормональные исследования у пациентов с ОН (Окончание)

Гормональные нарушения	Показания для проведения исследования	Тест 1-й линии	Тест 2-й линии или подтверждающие тесты	Примечания
Избыток катехоламинов	При плотности образования >10 HU, с симптомами или без них	Общий метанефрин, норметанефрин в суточной моче либо свободный метанефрин, норметанефрин плазмы. <i>Подтверждает диагноз: 2-кратное превышение. Возможные причины ложноположительных результатов:</i> • Нарушение техники забора анализа • Прием лекарственных препаратов: трициклических антидепрессантов, психоактивных веществ, прохлорперазина, L-допы, агонистов адренергических рецепторов, феноксифенамина • Физический стресс или серьезное заболевание, требующее госпитализации; застойная сердечная недостаточность; панические атаки; субарахноидальное кровоизлияние; обструктивное апноэ сна • Отмена после длительного приема алкоголя, клофелина и др. <i>Возможные причины ложноотрицательных результатов:</i> • небольшие размеры феохромоцитомы (размер <2 см)***	• Обычно не требуется**** • Дофамин в моче или плазме крови либо метокситирамин в плазме крови являются возможными дополнительными тестами для выявления образований с гиперсекрецией дофамина (имеют повышенный риск метастазирования)	• Фракционированные общие метанефрины суточной мочи обладают высокой чувствительностью и специфичностью • Фракционированные свободные метанефрины плазмы обладают превосходной чувствительностью, но субоптимальной специфичностью, при несоблюдении правил забора. Последний необходимо проводить после 30-минутного положения лежа на спине • У пациентов с подозрением на феохромоцитому необходимо обращать особое внимание на возможные проявления наследственных синдромов
Предполагаемый избыток предшественников стероидогенеза, андрогенов или эстрогенов	Любой пациент с подозрением на АКТГ с симптомами или без них. У всех пациентов с двусторонними аденомами/миелопиломами необходимо исключить врожденную дисфункцию коры надпочечников	ДГЭА-С, прогестерон, 17-ОН-прогестерон, 17-ОН-прегненолон, 11-деоксикортизол, андростедион, тестостерон (у женщин), эстрадиол (у мужчин, женщин в постменопаузе). При возможности выполнить мультистероидный профиль мочи. Исследование 17-ОН-прогестерона ранним утром (в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла)	Исследование кортизола и 17-ОН-прогестерона после стимуляции тетракозактидом	- Избегать биопсии надпочечников • Обычно рекомендуется открытая адrenaлэктомия • Опытный хирург – залог успеха! Генетическое тестирование
Надпочечниковая недостаточность	Наличие двусторонних образований (чаще метастазы)	Утренний АКТГ и кортизол. При гипонатриемии – исследование альдостерона и ренина	При необходимости повторить в динамике либо проведение стимуляционных тестов	

Примечание. КРГ – кортикотропин-релизинг-гормон, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, СВЗК – селективный венозный забор крови; *при первичном обследовании пациента с недавно выявленным ОН не рекомендуется проводить отмену потенциально влияющих препаратов; **одновременная продукция кортизола важна по причине риска развития надпочечниковой недостаточности после адrenaлэктомии; ***небольшие образования, секретирующие катехоламины, могут иметь отрицательные результаты лабораторных исследований. Целесообразен повторный контроль при увеличении размеров или появлении характерных симптомов; ****прием трициклических антидепрессантов и других психоактивных средств следует уменьшить и прекратить за 2 нед до повторного тестирования. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) не оказывают существенного влияния.

вечернего кортизола слюны должны быть использованы для подтверждения диагноза [26]. При ФАПК уровень кортизола в суточной моче и в вечерней слюне – часто в пределах референсных значений [27–30].

Лабораторная оценка избытка альдостерона

Первичная диагностика ПГА включает определение уровня альдостерона, ренина и калия в сыворотке крови. Забор крови осуществляют до 10 ч утра на фоне либерализованной по соли диеты, при этом пациенту не обязательно приходиться натощак. В течение 2 ч до анализа желательно нахождение пациента в вертикальном положении, а непосредственное взятие крови проводится в положении сидя. Многочисленные классы антигипертензивных и других лекарственных препаратов могут влиять на показатели ренина и альдостерона; это следует принимать во внимание при интерпретации результатов (см. табл. 2) [22, 31]. Несмотря на то, что антигипертензивные препараты потенциально могут вызывать ложноотрицательные результаты тестирования у пациентов с легкой формой ПГА, ни один препарат не может вызывать ложноположительный результат при первичном тестировании, если использовать определенный cut-off для уровня альдостерона и ренина плазмы [32]. Положительным первичным тестом на ПГА, требующим проведения подтверждающих проб, можно считать сочетание уровня альдостерона в верхней половине референса (>10 нг/дл/100 пг/мл/277 пмоль/л) и активности ренина <1 нг/мл/ч (или прямого ренина ниже референсного значения) [22].

Лабораторная оценка избытка катехоламинов

Исследование уровня метанефринов в плазме крови или суточной моче является тестом выбора для диагностики феохромоцитомы [11]. Оба теста обладают превосходной диагностической чувствительностью [33], при этом специфичность выше при исследовании метанефринов в моче. Некоторые лекарства, заболевания и преаналитические факторы могут привести к ложноположительным результатам и должны приниматься во внимание при тестировании пациентов. Двукратное повышение уровня норметанефринов и метанефринов подтверждает наличие у пациента феохромоцитомы/параганглиомы и не требует других подтверждающих тестов [11, 34].

Лечение инциденталом надпочечников

Тактика лечения инциденталом надпочечников основывается на анализе результатов клинического, лабораторного и инструментального исследований. При неоднозначных результатах исследований принятие окончательного решения оптимально проводить на междисциплинарном консилиуме [20].

Лечение гормонально неактивных доброкачественных ОН: наблюдаем или нет?

Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов проводить повторную визуализацию при гомогенных низкоплотностях инциденталом надпочечников размером менее 4 см и плотностью ≤10 HU не ре-

комендуется [20]. По результатам систематического обзора и метаанализа, объединивших более 2800 пациентов с инциденталом надпочечников, случаев злокачественной трансформации при первичном определении опухоли как доброкачественной не выявлено [3]. Тем не менее следует подчеркнуть: мнение ряда ведущих экспертов не совпадает с тактикой, озвученной в клинических рекомендациях о снятии с наблюдения пациентов с низкоплотными образованиями, настаивающих на однократном инструментальном контроле (КТ или МРТ) через 1 год [35].

В случае гормонально неактивного ОН промежуточной и высокой плотности (>10 HU) размером менее 4 см дальнейшая тактика может быть следующей:

- 1) проведение повторной визуализации через 3–12 мес;
- 2) проведение альтернативного радиологического исследования (позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой или КТ с контрастированием) либо исследование стероидного профиля;
- 3) проведение адреналэктомии.

Выбор зависит от предварительной оценки вероятности наличия злокачественного новообразования и должен определяться мультидисциплинарной командой.

Среди пациентов с доброкачественными гормонально неактивными ОН распространенность кардиометаболических нарушений, включая предиабет, СД 2, артериальную гипертензию, выше, чем среди пациентов без объемных образований [1, 3, 36]. Не исключено, что это связано с автономной гиперсекрецией кортизола и предшественников стероидогенеза, не выявляемой рутинными методами [37].

Риск возникновения развернутой картины гиперкортицизма при длительном наблюдении пациентов с ранее диагностированными гормонально неактивными ОН или ФАПК практически нулевой ($<0,1\%$) [3]. Однако от 4 до 12% инциденталом надпочечников, которые первоначально расценены как гормонально неактивные, могут впоследствии перейти в группу ФАПК на основании повторно проведенной пробы с 1 мг дексаметазона [3, 27, 36]. Проведение НПТ в динамике оправдано при манифестации или ухудшении течения артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, ожирения, остеопороза; исключение ПГА также необходимо провести повторно при впервые возникшей гипокалиемии, изменении характера и тяжести повышения артериального давления [3, 20].

Лечение ФАПК

ФАПК все чаще расценивается как клинически значимое кардиометаболическое заболевание. Систематический обзор и метаанализ более 4 тыс. пациентов с доброкачественными опухолями надпочечников выявили высокую распространенность артериальной гипертензии (64%), ожирения (41%), дислипидемии (34%), СД 2 (28%) и сердечно-сосудистых осложнений (6%) у пациентов с ФАПК, что значительно выше, чем в популяции. Опубликованы данные о более высоком риске сердечно-сосудистых событий и смертности при наличии ФАПК [3, 38–42]. Частота остеопороза и переломов позвонков, зачастую бессимптомных, в этой группе составила 46–82% по сравнению с 13–23% у пациентов с гормонально неактивными ОН [43, 44]. Полученные данные относительно повышенного риска переломов и остеопороза получили подтверждение и в популяционном исследовании [45].

Обнаружение ФАПК ставит врачей перед дилеммой, следует ли наблюдать и продолжать медикаментозное лечение сопутствующих метаболических заболеваний или отправить пациента на адреналэктомию. Метаанализ небольших, в основном ретроспективных исследований показал, что у пациентов с ФАПК, перенесших адреналэктомию, наблюдается нормализация артериального давления, улучшается контроль гликемии и дислипидемии, а также отмечается снижение массы тела [46]. Есть доказательства

Таблица 3. Биохимические исследования пациентов

Биохимический показатель	Пациентка №1	Пациентка №2	Пациентка №3	Референсный интервал
Кортизол в ходе НПТ с 1 мг дексаметазона, мкг/дл	2,9	3,3	22	$<1,8$
АКТГ, пг/мл	<5	14	<5	7,2–63
ДГЭА-С, мкг/дл	26	485	<15	15–200 (1-й случай) 44–332 (2-й случай) 18–284 (3-й случай)
Альдостерон, нг/дл	8	5	4	<21
Активность ренина плазмы, нг/мл/ч	4,1	1,7	$<0,6$	$\leq 0,6$ –3
Метанефрин в моче, мкг/сут	–	227	–	<400
Норметанефрин в моче, мкг/сут	–	356	–	<900
Свободный кортизол в моче, мкг/сут	27	38	389	3,5–45

снижения частоты развития переломов позвонков после адреналэктомии в этой группе [47].

В настоящее время решение о выборе тактики ведения должно приниматься в индивидуальном порядке с учетом тяжести клинических проявлений, результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также предпочтений пациента. Молодые пациенты с наличием коморбидных состояний с большей вероятностью получат пользу от проведения адреналэктомии. Исследование уровня АКТГ и ДГЭА-С сыворотки крови помогает не только определить АКТГ-независимый характер гиперпродукции кортизола, но и дает дополнительную информацию о выраженности автономной секреции [48]. При планировании оперативного лечения следует обязательно повторить тест с 1 мг дексаметазона для уменьшения вероятности ложноположительных результатов.

В случае выбора консервативной тактики лечения ФАПК крайне важно обеспечить длительное наблюдение за пациентом и оптимизировать терапию сопутствующих заболеваний, вызванных избыточной продукцией кортизола (артериальная гипертензия, СД 2, дислипидемия и снижение костной массы). При ежегодном осмотре следует анализировать эффективность проводимой терапии, манифестацию новых проявлений и при необходимости повторно обсуждать показания к радикальному лечению.

Клинические случаи

Клинический случай №1

Пациентка 60 лет обратилась с жалобами на увеличение массы тела на 20 кг в течение 5–7 лет. Менее года назад диагностирован СД 2 (гликированный гемоглобин – HbA_{1c} – 7,1%, сахароснижающую терапию не получала). Наблюдается по поводу артериальной гипертензии, принимает лизиноприл 10 мг в день и амлодипин 5 мг в день. Два года назад по данным рентгеноденситометрии диагностирован остеопороз (принимала содержащие кальций и витамин D биодобавки, антирезорбтивная терапия не проводилась). За несколько месяцев до этого у пациентки случайно выявили образование левого надпочечника размером 2,2 см. При осмотре: ожирение 3-й степени, индекс массы тела (ИМТ) $41,3 \text{ кг/м}^2$, с распределением подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу. Кожные покровы – без особенностей. Артериальное давление – 138/86 мм рт. ст., пульс – 72 уд/мин.

По данным КТ брюшной полости – образование левого надпочечника с высоким содержанием жира (-12 HU), размером 2,2 см в наибольшем диаметре. Правый надпочеч-

ник – без изменений. Исходные результаты лабораторных тестов приведены в табл. 3.

Злокачественность образования исключена на основании фенотипа изображения (плотность образования <10 HU). ФАПК диагностирована на основании результата теста с 1 мг дексаметазона (кортизол >1,8 мкг/дл), а также низкого уровня АКГТ и ДГЭА-С. Пациентка проинформирована о возможной взаимосвязи ФАПК и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (гипертония, диабет, ожирение). Обсуждалось консервативное лечение в сравнении с адреналэктомией. Больная сделала выбор в пользу адреналэктомии, которая выполнена лапароскопически. При гистологическом исследовании выявлена аденома коры надпочечников.

После операции диагностирована надпочечниковая недостаточность (уровень кортизола 2,1 мкг/дл наутро после операции), назначена терапия гидрокортизоном. Через 6 мес наблюдения прием гидрокортизона прекращен. Клинически пациентка отметила улучшение самочувствия, похудела на 7 кг. Достигнуты целевые значения артериального давления на прежней антигипертензивной терапии, уровень HbA_{1c} снизился до 6,5% через 6 мес после операции.

Клинический случай №2

Пациентка 24 лет обратилась в клинику для оценки случайно обнаруженного на КТ ОН. КТ проведена несколькими месяцами ранее с целью диагностики острого аппендицита. В дальнейшем пациентка прооперирована, последние несколько месяцев лекарств и пищевых добавок не получала, жалоб не предъявляет.

По данным физикального обследования ИМТ – 23,6 кг/м², артериальное давление – 115/64 мм рт. ст. Выполнено повторное КТ, по результатам которого определяется образование левого надпочечника размером 6,8 см, нативной плотностью HU 36 (см. рис. 1, е). В сравнении с предыдущим исследованием отмечен рост образования на 1 см. Результаты лабораторных анализов представлены в табл. 3.

Пациентке сообщено, что наиболее вероятным диагнозом является АКР (из-за значительного роста опухоли, большого размера образования, высокой нативной плотности при визуализации и сочетанного избытка глюкокортикоидов и андрогенов). Проведена открытая левосторонняя адреналэктомия. Размер образования составлял 5,5×7,5×6,9 см. При гистологическом исследовании подтверждено наличие АКР с учетом 5 баллов по Weiss-шкале, а K167 – 10%. Пациентка выписана на заместительной терапии глюкокортикоидами, через 4 нед после операции инициирована терапия митотаном. Терапия митотаном прекращена из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта через 15 мес. Через 5 лет после адреналэктомии пациентка продолжала находиться в стадии ремиссии и чувствовала себя хорошо.

Клинический случай №3

По поводу выявленных двусторонних ОН обратилась 47-летняя женщина. За последние 3 года отмечает постепенное увеличение массы тела на 12 кг, появление надключичных жировых «подушечек» и климактерического горбика, стрий на внутренней поверхности бедер и животе, бесплодие и бессонницу. Кроме того, 8 мес назад у нее диагностировали артериальную гипертензию и СД 2 (HbA_{1c} 7,8%). На момент обследования пациентка получала следующую терапию: лизиноприл, амлодипин, гидрохлоротиазид и метформин. При физикальном осмотре: артериальное давление 163/97 мм рт. ст., ИМТ – 31,7 кг/м², стрии на животе и внутренней поверхности бедер, лунообразное лицо, матронизм, дорсоцервикальные и надключичные жировые «подушечки». Заподозрен СК, проведены соответствующие лабораторные анализы (см. табл. 3). При повторной оценке результатов КТ выявлены двусторонние

ОН 1,4×2,6 см справа и 1,0×5,2 см слева, сходной нативной плотности 5 HU (рис. 1, б).

Учитывая большой размер образования слева, проведение лапароскопическое удаление левого надпочечника, при гистологическом исследовании подтверждено наличие аденомы. В послеоперационном периоде развилась надпочечниковая недостаточность, в связи с чем инициирована терапия глюкокортикоидами. Пациентка отметила нормализацию эмоционального фона, вес снизился на 7 кг за 6 месяцев, на фоне отмены антигипертензивной и сахароснижающей терапии показатели артериального давления и углеводного обмена в пределах нормы.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

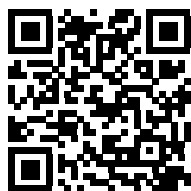
Литература/References

- Reimondo G, Castellano E, Grosso M, et al. Adrenal incidentalomas are tied to increased risk of diabetes: findings from a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e973-81.
- Ebbelohj A, Li D, Kaur RJ, et al. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(11):894-902.
- Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019;171(2):107-16. DOI:10.7326/M18-3630
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2807-31. DOI:10.1210/jc.2015-1818
- Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2002;147(4):489-94. DOI:10.1530/eje.0.1470489
- Ichijo T, Ueshiba H, Nawata H, Yanase T. A nationwide survey of adrenal incidentalomas in Japan: the first report of clinical and epidemiological features. *Endocr J.* 2020;67(2):141-52.
- Bancos I, Taylor AE, Chortis V, et al; ENSAT EURINE-ACT Investigators. Urine steroid metabolomics for the differential diagnosis of adrenal incidentalomas in the EURINE-ACT study: a prospective test validation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):773-781.
- Iniguez-Ariza NM, Kohlenberg JD, Delivannis DA, et al. Clinical, biochemical, and radiological characteristics of a single-center retrospective cohort of 705 large adrenal tumors. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2018;2(1):30-9.
- Hamidi O, Raman R, Lazik N, et al. Clinical course of adrenal myelolipoma: a long-term longitudinal follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93(1):11-8.
- Gruber LM, Hartman RP, Thompson GB, et al. Pheochromocytoma characteristics and behavior differ depending on method of discovery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1386-93.
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-42. DOI:10.1210/jc.2014-1498

12. Mao JJ, Dages KN, Suresh M, Bancos I. Presentation, disease progression and outcomes of adrenal gland metastases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(5):546-54.
13. Delivanis DA, Erickson D, Atwell TD, et al. Procedural and clinical outcomes of percutaneous adrenal biopsy in a high-risk population for adrenal malignancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(5):710-6.
14. Sanford T, Gomella PT, Siddiqui R, et al. Long term outcomes for patients with von Hippel-Lindau and pheochromocytoma: defining the role of active surveillance. *Urol Oncol*. 2021;39(2):134.e1-8.
15. Corwin MT, Navarro SM, Malik DG, et al. Differences in growth rate on CT of adrenal adenomas and malignant adrenal nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;213(3):632-6.
16. Pantalone KM, Gopan T, Remer EM, et al. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. *Endocr Pract*. 2010;16(4):577-87.
17. Bouys L, Chiodini I, Arlt W, et al. Update on primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH). *Endocrine*. 2021;71(3):595-603.
18. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(2):108-19.
19. Petr EJ, Else T. Adrenocortical carcinoma (ACC): when and why should we consider germline testing? *Presse Med*. 2018;47(7-8 Pt 2):e119-25.
20. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-34.
21. Vaidya A, Carey RM. Evolution of the primary aldosteronism syndrome: updating the approach. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):3771-83.
22. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-916.
23. Buitenwerf E, Berends AMA, van Asselt ADI, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography to exclude pheochromocytoma: a systematic review, meta-analysis, and cost analysis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(10):2040-52.
24. Ceccato F, Artusi C, Barbot M, et al. Dexamethasone measurement during low-dose suppression test for suspected hypercortisolism: threshold development with and validation. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1105-13.
25. Vogg N, Kurlbaum M, Deutschbein T, et al. Method-specific cortisol and dexamethasone thresholds increase clinical specificity of the dexamethasone suppression test for Cushing syndrome. *Clin Chem*. 2021;67(7):998-1007.
26. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526-40.
27. Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R, et al. Long-term morphological, hormonal, and clinical follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(4):779-85.
28. Ueland GA, Grinde T, Methlie P, et al. Diagnostic testing of autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas. *Endocr Connect*. 2020;9(10):963-70.
29. Ceccato F, Barbot M, Albiger N, et al. Daily salivary cortisol and cortisone rhythm in patients with adrenal incidentaloma. *Endocrine*. 2018;59(3):510-9.
30. Delivanis DA, Iñiguez-Ariza NM, Zeb MH, et al. Impact of hypercortisolism on skeletal muscle mass and adipose tissue mass in patients with adrenal adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(2):209-16.
31. O'Shea PM, Griffin TP, Denieffe S, Fitzgibbon MC. The aldosterone to renin ratio in the diagnosis of primary aldosteronism: promises and challenges. *Int J Clin Pract*. 2019;73(7):e13353. DOI:10.1111/ijcp.13353
32. Young WF Jr. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism: practical clinical perspectives. *J Intern Med*. 2019;285(2):126-48. DOI:10.1111/joim.12831
33. Därr R, Kuhn M, Bode C, et al. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Endocrine*. 2017;56(3):495-503.
34. Sbardella E, Grossman AB. Pheochromocytoma: An approach to diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(2):101346. DOI:10.1016/j.beem.2019.101346
35. Young WF, Bancos I. Adrenal disorders 100 cases from the adrenal clinic. Elsevier, 2022.
36. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):396-405.
37. Lopez D, Luque-Fernandez MA, Steele A, et al. "Nonfunctional" adrenal tumors and the risk for incident diabetes and cardiovascular outcomes: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2016;165(8):533-42.
38. Di Dalmazi G, Vicennati V, Pizzi C, et al. Prevalence and incidence of atrial fibrillation in a large cohort of adrenal incidentalomas: a long-term study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):e2770-7.
39. Morelli V, Palmieri S, Lania A, et al. Cardiovascular events in patients with mild autonomous cortisol secretion: analysis with artificial neural networks. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):73-83.
40. Singh S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, et al. Frailty in patients with mild autonomous cortisol secretion is higher than in patients with nonfunctioning adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):e3307-15.
41. Kjellbom A, Lindgren O, Puvaneswaralingam S, et al. Association between mortality and levels of autonomous cortisol secretion by adrenal incidentalomas: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2021;42(1):164-73.
42. Zhang CD, Li D, Kaur RJ, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in patients with adrenal adenomas: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):3320-30.
43. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3207-14.
44. Chiodini I, Viti R, Coletti F, et al. Eugonadal male patients with adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism have increased rate of vertebral fractures. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(2):208-13.
45. Li D, Kaur RJ, Zhang CD, et al. Risk of bone fractures after the diagnosis of adrenal adenomas: a population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(4):597-606.
46. Bancos I, Alahdab F, Crowley RK, et al. Therapy of endocrine disease: improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(6):R283-95.
47. Salcuni AS, Morelli V, Eller Vainicher C, et al. Adrenalectomy reduces the risk of vertebral fractures in patients with monolateral adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(3):261-9.
48. Denny MC, Annamalai AK, Prankerd-Smith O, et al. Low DHEAS: a sensitive and specific test for the detection of subclinical hypercortisolism in adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):786-92.

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.02.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.07.2023



OMNIDOCTOR.RU