

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(27)

2022 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.04.22
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 18,75. Уч.-изд. л. 12,45.
Зак. 170.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Бебяковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., доцент, отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2022

№ 1(27)

2022

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

А.В. Рожко
Опыт работы ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» по минимизации медицинских последствий катастрофы на ЧАЭС 6

В.Н. Беляковский, В.С. Волчек
Особенности вакцинации от COVID-19 у пациентов онкологического профиля 12

Д.В. Кравченко, К.В. Бронская, И.Г. Мацак, С.С. Кравченко, Д.К. Новик
Проведение клинических исследований: исторические аспекты и современное состояние 23

Медико-биологические проблемы

М.В. Кадука, Т.А. Бекяшева, С.А. Иванов, Н.В. Салазкина, В.В. Ступина
Оценка содержания техногенных радионуклидов в пищевых продуктах Дальневосточных территорий Российской Федерации после аварии на АЭС «Фукусима-1» и доз внутреннего облучения населения данных территорий 31

А.М. Островский, И.Н. Коляда
Анализ смертности населения трудоспособного возраста в Гомельской области за 2009-2019 гг. 42

И.Г. Савастеева, В.М. Мицура, П.В. Сачек
Состояние здоровья населения Республики Беларусь, проживающего на территориях, загрязненных вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС 47

Клиническая медицина

О.Н. Василькова, И.Ю. Пчелин, Я.А. Боровец, Я.Л. Навменова, Т.В. Мохорт
Нефропротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина 53

А.В. Величко, Е.М. Бредихин, А.А. Чулков
Клинико-лабораторные характеристики пациентов с субклиническим синдромом Кушинга 62

Reviews and problem articles

A.V. Rozhko
Experience of the State institution «The Republican research center for radiation medicine and human ecology» in minimizing the medical consequences of the Chernobyl accident 6

V. Belyakovsky, V. Volchek
Features of vaccination against COVID-19 in cancer patients 12

D.V. Kravchenko, K.V. Bronskaya, I.G. Mazak, S.S. Kravchenko, D.K. Novik
Conduction of clinical investigations: historic aspects and current state 23

Medical-biological problems

M.V. Kaduka, T.A. Bekjasheva, S.A. Ivanov, N.V. Salaskjina, V.V. Stupina
Estimation of artificial radionuclides content in the foodstuffs of Russian Federation Far East territories after the accident on the NPP «Fukushima-1» and internal exposure doses of the population of these territories 31

A.M. Ostrovsky, I.N. Koliada
Mortality analysis of working age population in Gomel region for 2009-2019 42

I.G. Savasteeva, V.M. Mitsura, P.V. Sachek
State of health of the population of the Republic of Belarus residing in the areas contaminating after the accident at the Chernobyl NPP 47

Clinical medicine

V.N. Vasilkova, I.Yu. Pchelin, Ya.A. Borovets, Ya.L. Navmenova, T.V. Mokhort
Nephroprotective effects of empagliflozin and vildagliptin 53

A.V. Velichko, E.M. Bredihin, A.A. Chulkov
Clinical and laboratory characteristics of patients with subclinical Cushing's syndrome 62

А.В. Жарикова, О.А. Кривошей, А.О. Жарикова, О.И. Ананченко Возможности диагностики синдрома обструктивного апноэ сна	69	A.V. Zharikova, O.A. Krivoshey, A.O. Zharikova, O.I. Ananchenko Possibilities of diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome
А.Ю. Захарко, Н.П. Митьковская, Т.В. Статкевич, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с абдоминальным ожирением и гипертензивными расстройствами беременности в анамнезе	81	A.Yu. Zaharko, N.P. Mitkovskaya, T.V. Statkevich, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko Features of the state of the cardiovascular system in women with abdominal obesity and hypertensive disorders of pregnancy in the history
Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, М.Ю. Жандаров, Ж.Н. Пугачева, С.П. Михно, А.В. Доманцевич, И.А. Искров, Н.Н. Климкович Роль гистохимических и биохимических маркеров при прогнозировании остеодеструктивного синдрома у пациентов с плазмоклеточными заболеваниями	88	Zh. M. Kozich, V.N. Martinkov, M.Yu. Zhandarov, J.N. Pugacheva, S.P. Mihno, A.V. Doman-tsevich, I.A. Iskrov, N.N. Klimkovich The role of histochemical and biochemical markers in predicting osteodestructive syndrome in patients with plasma cell dyscrasias
А.В. Коротаев, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева, С.П. Михно Динамика содержания биомаркеров фиброза, воспаления и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты одногодичного проспективного наблюдения	95	A.V. Korotaev, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva, S.P. Mikhno Dynamics of the content of biomarkers of fibrosis, inflammation and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with coronary heart disease: results of a one-year prospective follow-up
Е.С. Корсак, Е.В. Воропаев Препятствия на пути внедрения вакцинации против ВПЧ-инфекции	99	K.S. Korsak, E.V. Voropaev Difficulties on the way to introducing HPV vaccination
М.В. Линков, В.М. Мицура, Е.Ю. Зайцева, А.П. Саливончик Комплексная диагностика неврологических и психоэмоциональных нарушений у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19	105	M.V. Linkou, V.M. Mitsura, A.Y. Zaitsava, A.P. Salivonchik Comprehensive diagnosis of neurological and psychoemotional disorders in patients after COVID-19 infection
Я.Л. Навменова, И.Г. Савастеева, Н.Ф. Чернова, Т.И. Москвичева, Е.С. Махлина Результаты использования препарата деносумаб у женщин с постменопаузальным остеопорозом	111	Ya.L. Navmenova, I.G. Savasteeva, N. F. Chernova, T.I. Moskvicheva, E.S. Makhlina Results of denosumab used in postmenopausal women with osteoporosis
И.Г. Савастеева, В.Д. Селькина, Ю.И. Ярец, М.Г. Русаленко Основные индикаторы в оценке риска развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа	117	I. Savasteeva, V. Selkina, Y. Yarets, M. Rusalenska Major indicators of insulin resistance in risk assessment of diabetes mellitus development

В.С. Смирнов, Н.В. Галиновская
Клиническая характеристика пациен-
тов с рассеянным склерозом по дан-
ным регистра Гомельской области 124

V.S. Smirnov, N.V. Galinovskaya
Clinical characteristics of patients with
multiple sclerosis according to the regis-
try of the Gomel region

Обмен опытом

Experience exchange

Н.В. Карлович
Вторичный гиперпаратиреоз у паци-
ентов с хронической болезнью почек:
обоснование клинических рекоменда-
ций по диагностике и лечению 135

N.V. Karlovich
Secondary hyperparathyroidism in pa-
tients with chronic kidney disease: sub-
stantiation of clinical recommendations
for diagnosis and treatment

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ КУШИНГА

¹ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;

²Независимая государственная провинциальная больница, г. Хелме, Польша

В данной статье представлен сравнительный анализ клинико-лабораторных критериев 37 пациентов с подтвержденным субклиническим синдромом Кушинга (ССК). Пациенты с ССК чаще имели сопутствующие диагнозы: артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД) 2 типа, остеопения в сравнении с контрольной группой (ГК). Значимых различий при клинической оценке липидного обмена установлено не было. Размеры гормонально неактивных образований надпочечников значимо меньше (около 2 см), чем при аденомах. Уровень кортизола крови в 8:00 после проведения малой ночной дексаметазоновой пробы (МНДП) у пациентов с ССК был значимо выше и всегда превышал 138 нмоль/л. Концентрация кортизола крови в 23.00 при ССК значимо превышала нормальные значения, что подтверждает нарушение циркадного ритма секреции кортизола. Сравнительный анализ уровня суточного кортизола в моче показал значимое повышение концентрации последнего у пациентов с ССК. Комплексная оценка вышеперечисленных клинико-лабораторных критериев позволяет выявить ССК и выбрать в дальнейшем курс рационального лечения.

Ключевые слова: субклинический синдром Кушинга (ССК), инциденталомы, малая ночная дексаметазоновая проба (МНДП)

Введение

Опухоли надпочечников занимают одну из лидирующих позиций по частоте встречаемости при аутопсиях [1]. Во многом рост встречаемости данной патологии связан с доступностью визуализирующих методов диагностики (УЗИ, РКТ, МРТ). Инциденталомы (образования надпочечников, выявляемые «случайно» при обследовании по поводу другой патологии) представляют довольно серьезную клиническую проблему [2]. Инциденталомы – это преимущественно доброкачественные, гормонально неактивные образования (60-65%). Вторая большая группа инциденталом – это образования, для которых характерны автономная, АКТГ-независимая, гиперпродукция кортизола без явных клинических симптомов гиперкортицизма – т.н. субклиническим синдромом Кушинга. Частота встречаемости ССК колеблется от 5 до 30% среди всех инциденталом [3].

Так как клиника ССК неспецифична, что следует из названия, диагностика последнего основывается на выявлении АКТГ-независимого гиперкортицизма и/или нарушений его циркадного ритма секреции.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных критериев у пациентов с субклиническим синдромом Кушинга.

Материал и методы исследования

Настоящая работа выполнена на базе хирургического отделения (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» г. Гомель. Был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных критериев у 37 пациентов (мужчин – 6, женщин – 31, возраст от 21 до 79 лет, средний возраст – 58,32

[ДИ 95% – 54,31; 62,33] лет) с подтвержденным субклиническим синдромом Кушинга, находившихся на лечении в хирургическом отделении (трансплантации, эндокринной и реконструктивной хирургии) ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» с 2020 по 2021 год.

Лабораторные исследования выполнялись на автоматических анализаторах с использованием диагностических наборов оригинального производства. Иммунохимические тесты – мозговой натрийуретический гормон (NT-proBNP), гомоцистеин, С-пептид, инсулин, кортизол, дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С) проводились на анализаторе Architect i2000 SR (ABBOTT Laboratories, США) методом хемилюминесценции на микрочастицах. Уровни адренкортикотропного гормона (АКТГ), альдостерона определялись на анализаторе Liaison (Diasorin S.p.A., Италия) методом хемилюминесценции. Для выполнения биохимических исследований в сыворотке крови пациентов – общего холестерина крови, триглицеридов, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), расчет коэффициента атерогенности (КА), общего кальция, фосфора использовали автоматический анализатор Architect c8000, (ABBOTT Laboratories). Гликозилированный гемоглобин определяли в гемолизате венозной крови, полученной с антикоагулянтом K_2 ЭДТА. Постановку тестов стандартной коагулограммы (АЧТВ, МНО, ТВ) проводили на автоматическом анализаторе гемостаза «ACL Elite Pro» (Instrumentation Laboratory Co., США). Определение уровней метанефрина и норметанефрина выполняли иммуноферментным методом. В качестве референтных значений использовались таковые, указанные в инструкциях с соответствующим диагностическим набором.

Статистическую обработку полученных данных проводили на ПЭВМ-IBM с использованием пакета STATISTICA (data analysis software system), version 12 (StatSoft, Inc. (2014)). Статистический анализ осуществ-

ляли с использованием параметрических и непараметрических методов. Нормальность полученных данных определяли, используя Shapiro-Wilk's test. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1 ; Q_3). Были использованы непараметрические методы статистического исследования: критерий Mann-Whitney U-test (для анализа различий двух независимых групп по количественному признаку). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным и менее 0,05. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. В качестве контрольной группы (ГК) – 60 пациентов (мужчин – 17, женщин – 43, возраст от 24 до 74 лет, средний возраст – 52,66 [ДИ 95% 49,76; 55,56] лет) с гормонально неактивными инциденталомиями надпочечников.

Результаты исследования

По данным литературы размеры инциденталомии зависят от типа: при аденоме коры надпочечника – небольшой, обычно менее 3 см, при адренкортикальном раке и феохромоцитоме – большой, более 3-4 см. Неконтрастная КТ-плотность при аденоме менее либо равна 10 ед. Hounsfield, в остальных случаях плотность обычно более 25 ед. Hounsfield [4]. Согласно результатам нашего исследования, медиана размера аденомы равнялась 3 см, а гормонально неактивной инциденталомии – 2 см, что имело существенное значение ($z=-2,539$; $p=0,011$) и может использоваться в качестве дополнительного критерия при дифференциальной диагностике инциденталомии.

Для ССК характерны неспецифические нарушения, схожие с метаболическим синдромом: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, дислиппротеинемия, ожирение, остеопороз. Кортизол-индуцированная гипертензия отмечена в ряде исследований [5, 6]. По сведениям некоторых авторов, при направленном скрининге и своевременной диагностике субклиническая гиперкортизолемика была выявлена у

5,7% пациентов с артериальной гипертензией [7]. По данным многих авторов отмечено, что для ССК характерна длительно текущая, стойкая, трудно поддающаяся консервативной терапии артериальная гипертензия. В нашем исследовании артериальная гипертензия была установлена у 86% пациентов исследуемой группы и только у 33% контрольной (рисунки 1, 2).

Также одним из неспецифических проявлений ССК является развитие хронической сердечной недостаточности на фоне артериальной гипертензии и метаболических нарушений, в том числе и в миокарде. К клиническим проявлениям ХСН относят: отеки нижних конечностей, одышка при физической нагрузке, повышенная утомляемость, сердцебиение и др. Симптомокомплекс ХСН у пациентов с ССК выявлялся чаще, чем в контрольной группе. Первая стадия ХСН установлена у 76% пациентов с субклиническим синдромом Кушинга, что в 6 раз выше, чем в контрольной группе (рисунок 3).

Для оценки степени тяжести хронической сердечной недостаточности в качестве лабораторного критерия мы определяли концентрацию мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP). По результатам нашего исследования медиана в контрольной группе равнялась 10,0 [10,0; 15,65] пг/мл, в исследуемой – 28,0 [19,0; 33,0] пг/мл. Уровень NT-proBNP значительно различался ($z=-5,354$; $p<0,001$) и был выше в 2,8 раза у пациентов с ССК по сравнению с ГК. Из этого можно сделать вывод, что у пациентов с субклиническим синдромом Кушинга повышен риск развития хронической сердечной недостаточности.

По данным литературы, связь ССК и сахарного диабета 2 типа или нарушения толерантности к глюкозе установлена в 5-69% случаев [8]. Это объясняется влиянием кортизола на углеводный обмен, в частности на процесс глюконеогенеза. В нашем исследовании заболеваемость сахарным диабетом 2 типа у пациентов с ССК была выше, чем в ГК. При сравнительном анализе обеих групп СД 2 типа установлен у 57%, нарушение толерантности к глюко-

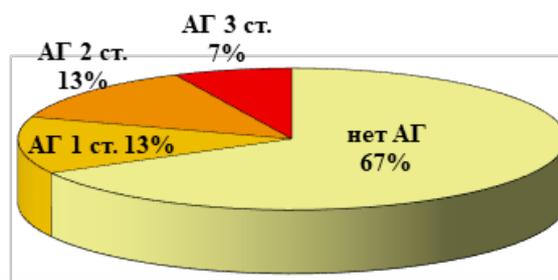


Рисунок 1 – Заболеваемость артериальной гипертензией у пациентов ГК

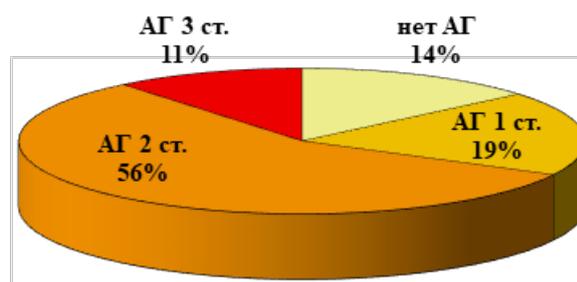


Рисунок 2 – Заболеваемость артериальной гипертензией у пациентов с ССК



Рисунок 3 – Степень ХСН у пациентов исследуемой (ССК) и контрольной группы

зе у 16% пациентов с ССК, по сравнению с ГК: 10% и 2% соответственно (рисунок 4).

Медиана гликированного гемоглобина равнялась 5,6 [5,35; 5,75] % в контрольной и 6,2 [5,7; 6,7] % в исследуемой группах. По результатам анализа выявлены значимые статистические различия между пациентами анализируемых групп: ($z=-4,693$; $p<0,001$).

В работе Debono et al. [9], видно, что у пациентов с ССК частота висцерального ожирения значительно выше, чем у пациентов с гормонально неактивными образованиями

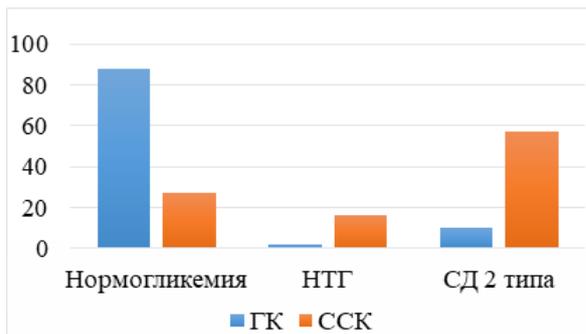


Рисунок 4 – Сравнительная оценка углеводного обмена

надпочечников, найденными при помощи компьютерной томографии. Papanastasiou et al. показали рост частоты встречаемости неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с субклиническим синдромом Кушинга [10]. При клинической оценке нарушений липидного обмена мы рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Статистических различий по данному показателю выявлено не было. В исследуемой группе медиана ИМТ равнялась 31,23 [25,41; 35,24] кг/м², в контрольной – 30,58 [25,41; 35,24] кг/м². При лабораторной диагностике нарушений липидного обмена исследовали уровень общего холестерина крови, триглицеридов, определялся липидный спектр и рассчитывался коэффициент атерогенности (таблица 1).

Значимые статистические различия нами выявлены только по уровню триглицеридов ($z=-2,38$; $p=0,017$).

Влияние глюкокортикоидов на метаболизм костной ткани также хорошо изучено. Соответственно при изучении ССК многие исследователи уделяли большое внимание костному метаболизму. В работах была отмечена связь субклинического гиперкортицизма и остеопороза, в частности увеличение

частоты переломов позвоночника по сравнению с группами пациентов с гормонально неактивными инциденталомами и группами контроля [10]. Для оценки нарушений костного метаболизма в нашем исследовании мы определяли и сравнивали концентрацию общего кальция и фосфора в периферической крови, а также проводили денситометрию. По результатам лабораторных анализов нами не были выявлены значимые различия у пациентов ГК и ССК, но, в то же время, денситометрия выявила остеопению у 92% пациентов исследуемой группы по сравнению с 17% в контрольной (рисунок 5).

В установлении собственно диагноза субклинического синдрома Кушинга на первый план выходит лабораторная диагностика. С целью дифференцирования инциденталом на амбулаторном этапе определялся уровень метанефрина, норметанефрина, ренина, альдостерона и кортизола крови в 8:00 (до МНДП). Медианы вышеперечисленных показателей в обеих группах соответствовали референсным значениям (таблица 2), в пределах которых были выявлены значимые различия по уровню альдостерона ($z=-2,369$; $p=0,017$), ренина ($z=-2,554$; $p=0,010$) и кортизола крови в 8:00 (до МНДП) ($z=-5,982$; $p<0,001$).

У пациентов с гиперкортицизмом циркадный ритм кортизола нарушен: ночью последний повышается в отличие от физиологической нормы, что подтверждается и в нашем исследовании. Нами выявлен значимый рост уровня кортизола в крови в 23:00 у пациентов с ССК (Ме=234,0 [168,0; 340,0] нмоль/л) по сравнению с контрольной (Ме=68,35 [51,2; 83,5] нмоль/л) группой ($z=-8,240$; $p<0,001$) (рисунок 6). Уро-

Таблица 1 – Лабораторные показатели липидного обмена (Ме (Q₁; Q₃))

Показатели, единица измерения	Группы	
	ГК	ССК
Общий холестерин крови, Ммоль/л	5,05 [4,2; 5,65]	5,3 [4,4; 5,9]
ЛПНП, Ммоль/л	3,11 [2,3; 3,91]	3,11 [2,4; 3,54]
ЛПВП, Ммоль/л	1,37 [1,11; 1,66]	1,26 [1,16; 1,58]
ЛПОНП, Ммоль/л	0,8 [0,58; 0,91]	0,75 [0,51; 1,2]
Триглицериды, Ммоль/л	1,14 [0,89; 1,46]	1,43 [1,0; 2,66]
Коэффициент атерогенности	2,5 [2,2; 3,05]	3,1 [2,2; 3,6]

Таблица 2 – Показатели крови пациентов на амбулаторном этапе исследования (Me (Q₁; Q₃))

Показатели, единица измерения	Группы	
	ГК	ССК
Метанефрин, пг/мл	32,0 [19,0; 47,0]	39,0 [26,0; 50,0]
Норметанефрин, пг/мл	56,1 [40,0; 107,0]	48,0 [36,0; 70,0]
Ренин, мкМЕ/мл	11,95 [6,85; 30,0]	29,0 [13,0; 50,0]
Альдостерон, пг/мл	14,1 [6,71; 28,2]	24,6 [10,0; 41,0]
Кортизола крови в 8:00 (до МНДП), нмоль/л	347,0 [270,0; 450,5]	592,0 [448,0; 690,0]

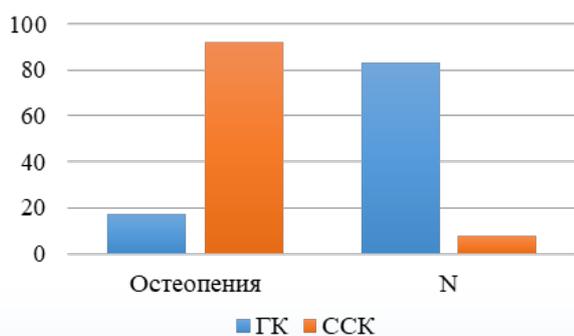


Рисунок 5 – Нарушение костного метаболизма

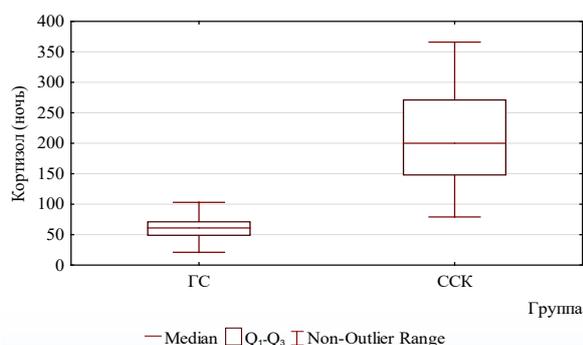


Рисунок 6 – Уровень кортизола в крови в 23:00 у пациентов ГК и с ССК

вень кортизола в крови в 23:00 является специфичным тестом для оценки нарушения циркадного ритма секреции кортизола, что, в свою очередь, служит ранним маркером диагностики ССК.

Еще одним специфическим и важным тестом является малая ночная дексаметазоновая проба. Преимуществом данного исследования является отсутствие потребности в предварительной подготовке пациента. МНДП показывает снижение чувствительности цепи обратной связи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы к глюкокортикоидам у пациентов с гиперкортицизмом [11-14]. У здоровых людей введение экзогенного глюкокортикоида (1 мг дексаметазона) приводит к подавлению секреции адренокортикотроп-

ного гормона (АКТГ) и кортикотропин-рилизинг-гормона, что приводит к супрессии секреции эндогенного кортизола и дегидроэпандростерона-сульфата (ДГЭА-С). Уровень кортизола крови в 08:00 менее 50 нмоль/л позволяет исключить гиперкортицизм. При отсутствии супрессии кортизола и показателе свыше 138 нмоль/л можно говорить о наличии АКТГ-независимого гиперкортицизма, т.е. ССК. По результатам нашего исследования выявлено значимое различие по концентрациям кортизола крови в 08:00 после МНДП. Уровень последнего был выше на 159,5 нмоль/л в исследуемой группе по сравнению с контрольной и превышал верхнюю границу нормы (>138 нмоль/л) в 100% случаев ($z = -8,240$; $p < 0,001$) (таблица 3, рисунок 7).

Таблица 3 – Показатели крови и мочи пациентов на стационарном этапе исследования (Me (Q₁; Q₃))

Показатели, единица измерения	Группы	
	ГК	ССК
АКТГ, пг/мл	10,0 [6,2; 16,5]	5,6 [2,2; 10,85]
ДГЭА-С, мкг/дл	189,5 [83,5; 260,5]	50,0 [39,2; 90,0]
Кортизол крови в 08:00 после МНДП, нмоль/л	40,5 [21,2; 52,0]	200,0 [150,0; 329,0]
Кортизол в крови в 23:00, нмоль/л	68,35 [51,2; 83,5]	234,0 [168,0; 340,0]
Суточный кортизол мочи, нмоль/24ч	117,5 [65,3; 162,5]	567,0 [393,0; 771,0]

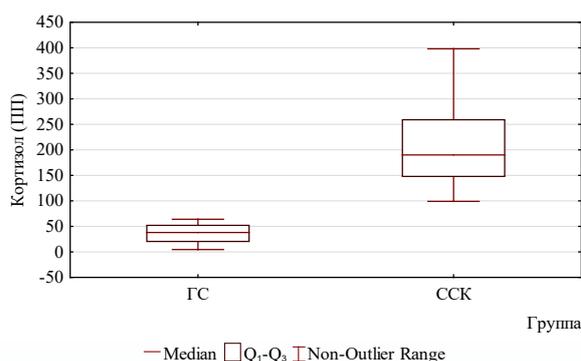


Рисунок 7 – Уровень кортизола крови в 08:00 после МНДП у пациентов ГС и с ССК

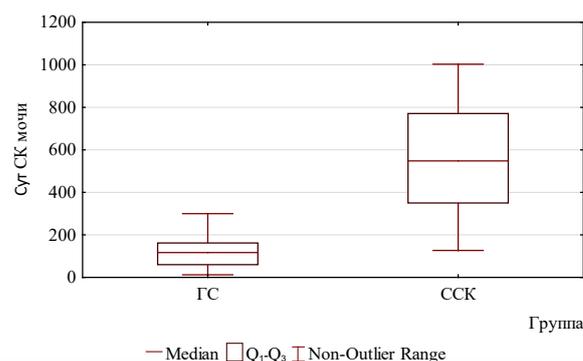


Рисунок 8 – Уровень суточного кортизола в моче у пациентов ГС и с ССК

Адренкортикотропный гормон (АКТГ) – гормон передней доли гипофиза, который секретируется под влиянием выделяемого гипоталамусом кортикотропин-рилизинг-гормона и стимулирует биосинтез и секрецию кортизола в коре надпочечников. Также АКТГ обеспечивает синтез андрогенов и в физиологических концентрациях практически не влияет на выработку альдостерона. Уровень АКТГ и ДГЭА-С в периферической крови пациентов с ССК по результатам нашего исследования был ниже по сравнению с группой сравнения ($z=3,511$; $p<0,001$ и $z=5,495$; $p<0,001$ соответственно), что подтверждает автономную гиперсекрецию кортизола (таблица 3).

Кроме того, для диагностики ССК используют определение суточного кортизола мочи. Тест проводят среди пациентов, результаты которых после МНДП расположились в диапазоне от 51 до 138 нмоль/л. Тест имеет высокую чувствительность (95%), но низкую специфичность. По нашим результатам уровень суточного кортизола в моче имел значимые статистические различия между контрольной и исследуемой ($z= -7,705$; $p<0,001$) группой и был выше у пациентов с ССК на 449,5 нмоль/24 ч (таблица 3, рисунок 8).

Заключение

Результаты исследования показали, что у пациентов с ССК выше риск развития артериальной гипертензии, ХСН, СД 2 типа, остеопении. Следовательно, ССК

требует своевременной диагностики и лечения в зависимости от тяжести течения коморбидных заболеваний. Установлено, что у пациентов с субклиническим синдромом Кушинга лабораторные критерии (уровень кортизола крови в 08:00 (до и после МНДП), уровень АКТГ, ДГЭА-С, уровень кортизола крови в 23:00 и суточного кортизола в моче) значительно отличаются от таковых значений у пациентов с гормонально неактивными инциденталомами. Комплексная оценка вышеперечисленных клиничко-лабораторных критериев позволяет выявить ССК и выбрать в дальнейшем курс рационального лечения.

Библиографический список

1. Commons, R.R. Adenomas of the adrenal cortex / R.R. Commons, C.P. Callaway // Archives of internal medicine (Chicago). – 1948. – №81. – P. 37-41.
2. Кузнецов, Н.С. Субклинический синдром Кушинга, обусловленный одно- и двусторонними образованиями надпочечников. Проблемы диагностики и показаний к хирургическому лечению. Обзор литературы / Н.С. Кузнецов, О.В. Тихонова. // Эндокринная хирургия. – 2015. – №1. – P. 22-35.
3. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal «incidentalomas»: Comparison with adrenal Cushing's syndrome / M. Reincke [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1992. – №75(3). – P. 826-832.
4. Бельцевич, Д.Г. Инциденталома надпочечников / Д.Г. Бельцевич, Н.С. Кузнецов, Т.В. Солдатова, В. Э. Ванушко // Эндокринная хирургия. – 2009. – № 1(4). – С. 19-23.
5. Subclinical hypercortisolism and CT appearance in adrenal incidentalomas: a multicenter study from Southern Sweden / H. Olsen [et al.] // Endocrine. – 2012. – №42. – P. 164-173.

6. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study / V. Morelli [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2014. – №99. – P. 827-834.
7. Третьяк, Е.Э. Скрининг субклинического синдрома Кушинга у пациентов с артериальной гипертензией / Е.Э. Третьяк, С.М. Черненко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2018. – №1(61). – P. 25-32.
8. Progressively increased patterns of subclinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study / G. Di Dalmazi [et al.] // The European Journal of Endocrinology. – 2005. – № 166. – P. 669-677.
9. Visceral fat accumulation and postdexamethasone serum cortisol levels in patients with adrenal incidentaloma / M. Debono [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2013. – №98. – P. 2383-2391.
10. Nonalcoholic fatty liver disease in subjects with adrenal incidentaloma / L. Papanastasiou [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2012. – №42. – P. 1165-1172.
11. AACE/AAES Adrenal Incidentaloma guidelines / A. Martha [et al.] // Endocrine Practice. – 2009. – №15. – Suppl 1.
12. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors / M. Fassnacht [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2016. – №175. – P. G1-G34.
13. Six controversial issues on subclinical Cushing's syndrome / I. Chiodini [et al.] // Endocrine. – 2017. – №56(2). – P. 262-266.
14. New diagnostic criteria of adrenal subclinical Cushing's syndrome: Opinion from the Japan Endocrine Society / T. Yanase [et al.] // Endocrine Journal. – 2018. – №1. – P. 206-217.

A.V. Velichko, E.M. Bredihin, A.A. Chulkov

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH SUBCLINICAL CUSHING'S SYNDROME

This article presents a comparative analysis of clinical and laboratory criteria of 37 patients with confirmed subclinical Cushing's syndrome (SCS). Patients with SCS more frequently had underlying diagnoses: arterial hypertension (AH), chronic heart failure (CHF), type 2 diabetes mellitus (DM), osteopenia compared with the control group (CG). There were no significant differences in the clinical assessment of lipid metabolism. The sizes of hormonally inactive formations of the adrenal glands are significantly smaller (about 2 cm) than the ones in patients with adenomas. Cortisol level at 8:00 after the overnight dexamethasone suppression test (overnight DST) in patients with SCS was significantly higher and always exceeded 138 nmol/l. Cortisol concentration in blood at 23.00 in SCS patients significantly exceeded normal values, which confirms the circadian dysregulation of cortisol secretion. A comparative analysis of daily cortisol level in the urine showed a significant increase in the concentration of the latter in patients with SCS. A comprehensive assessment of the above-mentioned clinical and laboratory criteria allows us to identify SCS and choose a sustainable treatment course further on.

Key words: *subclinical Cushing's syndrome (SCS), incidentaloma, overnight dexamethasone suppression test (overnight DST)*

Поступила 28.03.22