

101,4 мл/мин, канальцевая реабсорбция 99,3%; диурез: суточный 550 мл, минутный 0,66 мл.

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, прозрачная, относительная плотность 1015, pH 6,0, белок отсутствует, 2—3 в п/зр., эр. 1—2 в п/зр., эпителий 2—3 в п/зр.

Протеинурия в суточной моче отрицательная, ее кратковременное исчезновение, полагаем, объясняется проводимой на тот момент терапией Вессел-Дуэ Ф, что согласуется с данными И. И. Дедова и М. В. Шестаковой (Диабетическая нефропатия, 2000). При проведенном амбулаторно через 1 мес контроле протеинурия в суточной моче составила 0,9 г/л.

Сахар в суточной моче 0,1%.

УЗИ внутренних органов: печень не увеличена (правая доля 122 мм, левая 70 мм), сохраняются признаки дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому типу на фоне перегиба тела желчного пузыря; почки без особенностей.

УЗИ щитовидной железы — объем 15,4 мл, структура без особенностей. Цветовое доплерокартирование в норме. Тиреоидный гормональный профиль: ТТГ 1,32 мкМЕ/мл (норма 0,3—3,7 мкМЕ/мл), св. Т₄ 17,4 пмоль/л (норма 11—26 пмоль/л), АТ к ТПО 10 МЕ/мл (норма до 30 МЕ/мл), что позволило обосновать диагноз: диффузный нетоксический зоб I степени, эутиреоз. Была рекомендована регулярная терапия препаратами калия йодида в возрастной дозировке.

Биохимический анализ крови: холестерин 5,4 ммоль/л; мочевина 7,1 ммоль/л; АЛТ 10 ЕД/л, АСТ 16 ЕД/л, билирубин общий 8,6 ммоль/л, β-липопротеины 520 мг%.

Консультация окулиста: диагноз диабетической ангиоретинопатии обоих глаз.

Общий анализ крови: л. $4,45 \cdot 10^9$ /л, эр. $3,97 \cdot 10^{12}$ /л, Hb 113 г/л, тр. $271,0 \cdot 10^9$ /л, Ht 36,7%, н. 52,2%, лимф. 38,4%, мон. 8,4, э. 1,1%, СОЭ 4 мм/ч.

ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 67—73 в 1 мин. Положение электрической оси сердца вертикальное. Нарушение внутрижелудочковой проводимости.

Рентгенограмма кистей и краниограмма в боковой проекции без динамики.

Таким образом, инсулинотерапия препаратом "Левемир" облегчила достижение компенсации сахарного диабета и улучшила исследуемые показатели:

1. Уровень HbA_{1c} с 9,72 до 7,23%.
2. До нормы гликемию натощак.
3. Показатели гликемического профиля.
4. Функцию почек.
5. Липидный профиль (нормализовался уровень β-липопротеинов и снизилось содержание холестерина).
6. Уменьшились масса тела на 10 кг, объем талии с 72 до 66 см, снизился ИМТ с 25,19 до 21,43.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М. Б. // Фармаатека. — 2006. — № 3 (118). — С. 42—46.
2. Дедов И. И., Петеркова В. А. Детская эндокринология. Руководство по детской эндокринологии. — М., 2006.
3. Дедов И. И., Кураева Т. Л., Петеркова В. А. Сахарный диабет у детей и подростков. — М., 2006.

Поступила 15.02.08

◆ ОБЗОРЫ

© В. ШВАРЦ, 2008

УДК 615.355.03:616.379-008.64-08].036.8

В. Шварц

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Бад Колберг, ГЕРМАНИЯ

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) характеризуется нарушениями секреции инсулина в β-клетках островков поджелудочной железы и снижением чувствительности тканей к этому гормону. Одной из причин недостаточности β-клеток является нарушение инсулиноотропных стимулов из желудочно-кишечного тракта. В последние годы получило развитие новое направление в лечении СД2, основывающееся на использовании инкретинового эффекта, суть которого сводится к стимуляции секреции инсулина гастроинтестинальными гормонами.

В начале прошлого века было обнаружено, что вытяжка из слизистой оболочки кишечника обладает способностью стимулировать секрецию инсулина [1, 2]. Предполагалось, что слизистая кишечника продуцирует инсулиноотропный гормон, и этот гипотетический гормон называли инкретином. Более поздние исследования показали, что в желудочно-кишечном тракте образуется ряд гормонов, которые выделяются в ответ на прием пищи и потенцируют глюкозостимулированную секрецию

инсулина [3]. Поиску инкретинов особенно способствовали наблюдения, показавшие, что оральное введение глюкозы стимулирует секрецию инсулина в большей степени, чем внутривенное [4, 5]. Этот эффект объясняется секрецией различных гастроинтестинальных гормонов, таких как секретин, холецистокинин, вазоактивный интестинальный полипептид. Однако важнейшими инкретинами являются глюкагоноподобный полипептид-1 (ГПП-1) и гастроингибирующий полипептид (ГИП) [6—8].

Эти гормоны синтезируются в энтероэндокринных клетках желудочно-кишечного тракта и выделяются в ответ на прием пищи [9—11]. Их важнейший физиологический эффект — способствовать потенцированию глюкозостимулированную секрецию инсулина [12]. Инсулиноотропный эффект ГПП-1 и ГИП проявляется только при повышенной концентрации глюкозы в крови.

Почему при низком и нормальном уровне глюкозы инкретины не оказывают инсулиноотропное

действие, остается неясным. Одна из гипотез сводится к следующему. Повышение концентрации глюкозы в ответ на прием пищи сопровождается уменьшением уровня АДФ. Только при недостатке АДФ активация протеинкиназы А ведет к стимуляции секреции инсулина путем угнетения АТФ-зависимого тока калия через мембрану, ее деполяризации и освобождению свободного кальция [13]. В условиях нормогликемии отношение АДФ/АТФ повышено. При этом активация протеинкиназы А стимулирует АТФ-зависимый ток калия, поляризация мембраны не меняется, соответственно секреция инсулина не претерпевает изменений [13].

ГПП-1 и ГИП активируют накопление запасов инсулина в β -клетках, обеспечивая его секрецию в ответ на последующие стимулирующие сигналы. Эта реакция инициируется активацией транскрипции гена инсулина с последующим повышением биосинтеза и стабильности мРНК [14, 15].

ГПП-1 также тормозит секрецию глюкагона [16, 17] и стимулирует секрецию соматостатина [17]. Увеличение секреции соматостатина обусловлено прямым воздействием ГПП-1 на соматостатинпродуцирующие δ -клетки, а торможение образования глюкагона осуществляется как путем прямого влияния ГПП-1 на рецепторы α -клеток, так и через стимуляцию секреции инсулина и соматостатина, которые способны подавлять секрецию глюкагона [18].

Кроме модуляции секреции гормонов, ГПП-1 вызывает и другие изменения в островках поджелудочной железы, в частности повышает чувствительность к глюкозе глюкозорезистентных β -клеток [19]. Введение ГПП-1 индуцирует пролиферацию и неогенез островковых клеток. ГПП-1 стимулирует синтез ДНК [20] и дифференцировку плюропотентных панкреатических клеток в эндокринные инсулинсекретирующие [21, 22].

Как однократное, так и многократное регулярное введение ГПП-1 или его аналогов увеличивает массу β -клеток у здоровых и больных диабетом мышей [23–25]. Длительное введение ГПП-1 уменьшает возрастное снижение толерантности к глюкозе у крыс, коррелирующее с увеличением массы β -клеток [26]. Аналог ГПП-1 эксендин-4 предупреждает или затягивает развитие диабета у db/db-мышей и уменьшает тяжесть заболевания, вызванного стрептозотоцином или частичной панкреатэктомией [27–29]. Активация рецептора ГПП-1 также предупреждает или тормозит гибель β -клеток, индуцированную стрептозотоцином, цитокинами, жирными кислотами, пероксидами [30–32].

Введение эксендина-4 смягчает проявления апоптоза β -клеток, вызванного токсическим эффектом стрептозотоцина [30]. Индуцированный цитокинами апоптоз изолированных β -клеток также уменьшался под действием эксендина-4 [30]. Степень выживания изолированных островков поджелудочной железы человека повышалась под воздействием ГПП-1 за счет угнетения каспазы-3 и стимуляции антиапоптозного протеина Bcl-2 [33].

Влияние ГИП на островковый аппарат поджелудочной железы исследовано в меньшей степени. ГИП имеет как схожие, так и отличающиеся от ГПП-1 эффекты. Так же как и ГПП-1, ГИП уско-

ряет пролиферацию β -клеток и угнетает их апоптоз *in vitro* [34–36]. ГИП стимулирует транскрипцию и транслкацию гена проинсулина [37, 38], стимулирует рост, дифференцировку, пролиферацию и выживание β -клеток [36, 39]. В отличие от ГПП-1 ГИП оказывает глюкагонотропное действие у человека в условиях эугликемии [40].

Таким образом, ГПП-1 и ГИП ответственны за инкретиновый эффект. Его количественная величина определяется разницей инсулинового эффекта в ответ на оральное и внутривенное введение глюкозы при идентичной концентрации глюкозы в крови в условиях этих нагрузок [12, 41–43].

Физиологические эффекты инкретинов проявляются и вне островкового аппарата поджелудочной железы. ГПП-1 тормозит желудочную эвакуацию [44], замедляет транзит нутриентов из желудка в кишечник и тем самым влияет на повышение уровня глюкозы в крови в ответ на прием пищи. У больных СД внутривенное введение ГПП-1 достоверно уменьшает постпрандиальный рост гликемии без изменения секреции инсулина лишь за счет торможения эвакуации желудка [45]. Тормозное влияние ГПП-1 на желудочную эвакуацию блокировалось антагонистами этого инкретина [46].

Разовое внутримозговое введение ГПП-1 у грызунов ведет к временному прекращению приема пищи [47]. Длительное введение агониста рецептора ГПП-1 в периферическую кровь способствует появлению чувства сытости, снижению массы тела и угнетает прием энергетических субстратов у грызунов [48–50] и людей [51–53]. Тормозное действие ГПП-1 на прием пищи может реализовываться как путем прямого или опосредованного влияния на гипоталамический центр насыщения, так и за счет торможения желудочной эвакуации. Рецепторы ГПП-1 и ГПП-1-иммунореактивные волокна обнаруживаются в тех регионах мозга, которые контролируют энергетический гомеостаз [54, 55]. Тормозное действие ГПП-1 на прием пищи может быть также обусловлено негативным влиянием на вкусовые ощущения и активацией в центральной нервной системе соответствующих центров [56–58].

В отличие от ГПП-1 ГИП не угнетает желудочную эвакуацию у человека [59]. Он повышает интестинальный транспорт гексозы [60], тормозит продукцию глюкозы печеночными клетками [61], усиливает усвоение глюкозы в изолированной диафрагмальной мышце мышей [62]. Рецептор ГИП обнаружен в адипоцитах [63], в которых ГИП усиливает транспорт глюкозы [64], стимулирует синтез жирных кислот [65] и повышает активность липопротеиновой липазы [66]. Кроме того, ГИП способствует включению жирных кислот в жировую ткань [67]. В итоге перечисленные эффекты ведут к отложению жира в организме. Введение ГИП снижает уровень триглицеридов в крови собак [68], тормозит липолитический эффект глюкагона на адипоциты [69, 70].

Значение ГИП для энергетического обмена убедительно показано в опытах на мышах с генетическим дефектом рецептора этого полипептида. При отсутствии рецепторов ГИП в организме стимули-

рующее действие глюкозы на секрецию инсулина, как и чувствительность тканей к инсулину, не менялось [71]. Однако у этих мышей, несмотря на пищу с высоким содержанием жира, ожирение не развивалось [72]. Более того, если мыши без рецептора ГИП скрещивались с популяцией мышей ob/ob с генетическим ожирением, то у потомков с двойным генетическим дефектом индуцированное кормлением ожирение выражено в меньшей степени, чем у ob/ob-мышей [72]. Эти данные свидетельствуют о том, что ГИП способствует ожирению.

Хотя рецепторы ГИП представлены в различных регионах мозга, его действие на центральную нервную систему неясно.

При СД2 нарушено инсулинстимулирующее действие инкретинов, и это может иметь патогенетическое значение в развитии СД-2. Дефект действия инкретинов может быть следствием нарушения как их секреции, так и инсулинстимулирующего действия на β -клетки. При сравнении секреции инсулина в ответ на оральную и внутривенную нагрузку глюкозы при условии одинаковой концентрации глюкозы в крови оказалось, что превышение секреции инсулина в ответ на пероральное введение у здоровых людей достоверно выше, чем у больных СД2 [73].

Данные о секреции инкретинов при СД2 весьма противоречивы. У больных с повышенным уровнем глюкозы в крови и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе выявляли повышенную [74, 75], пониженную [76] или неизмененную [77, 78] концентрацию ГПП-1 в плазме. При ожирении описаны как повышенная [79], так и пониженная [80, 81] секреция ГПП-1. Сообщалось, что у женщин она выше, чем у мужчин [76]. Подобный разброс данных связан с методами исследования. В более ранних работах наряду с ГПП-1 определялись также пептиды из поджелудочной железы, включая продукты панкреатического проглюкагона, который, как известно, продуцируется в повышенных количествах при СД2 [75]. В большинстве исследований использовались методы определения ГПП-1 и ГИП, которые не способны различать активную и инактивную формы гормона. Однако и более поздние методики определяют не только интактный ГПП-1, но и его неактивный метаболит — ГПП-1 амид [9—36]. Соответственно все выводы о секреции этих полипептидов в различных условиях следует принимать с определенной оговоркой.

В ответ на прием небольшой порции пищи (230 ккал) не выявлено повышения уровня ГПП-1, как при СД2, так и при СД 1-го типа [82]. В ответ на прием большей порции пищи (566 ккал) у больных СД2 обнаружено некоторое увеличение концентрации как суммарного, так и интактного (биологически активного) ГПП-1 в раннюю фазу (30—45 мин) и достоверное снижение в позднюю фазу (75—150 мин) по сравнению со здоровыми людьми [83]. Одним из объяснений снижения секреции ГПП-1 может быть угнетение желудочной эвакуации, в результате чего пища адсорбируется в проксимальных отделах и не достигает дистальных отделов кишечника, где преимущественно локализируются ГПП-1-продуцирующие L-клетки. Этот вывод подтверждается фактом повышения секреции

ГПП-1 при применении препаратов, активирующих желудочную эвакуацию, а также ингибиторов α -глюкозидазы, ведущих к повышенному поступлению углеводов в дистальные отделы кишечника [84, 85].

У лиц с ожирением усилена абсорбция нутриентов в проксимальном отделе кишечника [86], что может служить объяснением снижения у них секреции ГПП-1 [74, 81, 87], несмотря на преимущественную локализацию L-клеток в дистальных отделах. Вероятно, что при приеме малыми порциями пища усваивается в основном в проксимальных отделах и дистальные отделы стимулируются незначительно.

Почему при СД2 концентрация ГПП-1 в крови ниже, чем у здоровых, неясно. Возможно как снижение секреции ГПП-1 в L-клетках, так и ускорение разрушения и выведения из организма. Сравнение кривых выведения инкретина при внутривенном введении различных доз ГПП-1 (2,5 и 25 нмоль) не выявило различий между больными СД2 и здоровыми людьми [88]. Следовательно, уменьшение концентрации ГПП-1 после еды при СД2, скорее, результат нарушения секреции этого инкретина.

При сравнении секреции ГПП-1 у близнецов она была ниже у заболевших диабетом [76]. У ближайших кровных родственников больных СД2 секреция ГПП-1 не отличалась от таковой у здоровых людей, не имевших в семье диабетиков [89]. Следовательно, снижение секреции этого инкретина, скорее всего, развивается вследствие СД. Приведенные данные не позволяют рассматривать снижение секреции ГПП-1 как фактор, приводящий к развитию СД.

Секреция ГИП при СД не меняется. Базальный уровень как интактного (биологически активного), так и суммарного ГИП у здоровых лиц и больных СД2 одинаков [83]. Также одинакова концентрация этого инкретина в крови в течение 120 мин после приема пищи [83].

Введение ГИП здоровым людям в условиях гипергликемии сопровождается торможением секреции инсулина. У больных СД2 этот эффект ГИП не выявляется [90].

Таким образом, при СД2 нарушен инкретиновый эффект. Важно подчеркнуть, что при СД2 на 20—30% снижена секреция ГПП-1 и сохранено его инсулинстимулирующее действие. Секреция ГИП не меняется при СД, однако его стимулирующее действие на β -клетки снижено. Причины этих нарушений окончательно не выяснены. Нарушение секреции ГПП-1, по-видимому, является следствием СД2. Нарушение инсулиноотропного действия ГИП трактовалось как первичное изменение влияния ГИП на β -клетки [78, 91]. Однако это, скорее, проявление недостаточной реакции β -клеток на любые стимулирующие сигналы [92—94]. Другие инсулинстимулирующие субстанции, такие как глюкоза, сульфонилмочевина, аргинин, подобно ГИП, по сравнению со здоровыми людьми при СД2 проявляют себя как слабый стимулятор β -клеток [95—96].

ГПП-1 и ГИП очень быстро, в течение всего нескольких минут, разрушаются и инактивируются в

организме. В основном, эта инактивация происходит путем отщепления аминокислоты аланина под действием дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) [98—101]. ДПП-4 обнаружена на щеточной кайме кишечных клеток, мембранах печеночных клеток, в капиллярах, а также в растворимой форме в плазме крови [102]. Ингибиторы ДПП-4 существенно продлевают период полусуществования инкретинов [103—106], соответственно усиливают описанные выше физиологические эффекты. Именно на этом базируется их терапевтическое применение.

Большинство ингибиторов ДПП-4, которые уже используются для лечения СД2 или находятся в клиническом испытании, относятся к пирролидинам и ведут к необратимому энзиматическому разрушению ДПП-4 [103]. За счет этого в ответ на прием пищи или раствора глюкозы концентрация ГПП-1 и ГИП в плазме крови растет в большей степени (у людей в среднем в 2—3 раза) и на более длительный срок, чем без приема ингибиторов ДПП-4. Под влиянием ингибитора ДПП-4 концентрация активного ГПП-1 после приема смешанной пищи сохраняется в течение примерно 1 ч на уровне 15—30 пмоль/л [107]. Следует отметить, что эффективность ингибитора ДПП-4 лимитируется способностью эндокринных интестинальных клеток секретировать ГПП-1 и ГИП.

ДПП-4 весьма распространенный в организме энзим, который инактивирует не только ГПП-1 и ГИП, но и многочисленные другие пептидные гормоны, у которых на N-терминальном конце в позиции 2 расположены аминокислоты аланин или пролин [108].

ДПП-4 относятся к семейству серин-пептидаз, которое также включает ДПП-8 и ДПП-9. Функция двух последних неясна. Введение ингибиторов ДПП-8 и ДПП-9 крысам приводило к алопеции, тромбоцитопении и ретикулоцитопении, увеличению селезенки, гистологическим изменениям в разных органах, а также к повышенной смертности. У собак ингибиторы ДПП-8 и ДПП-9 давали гастроинтестинальные побочные эффекты. В сравнительных сериях вышеперечисленных исследований побочное действие ингибитора ДПП-4 не обнаружено [109, 110]. В экспериментальных и клинических исследованиях ингибиторы ДПП-4 показали себя эффективными и надежными препаратами, не оказывающими побочного действия [111—114].

В октябре 2006 г. в США был допущен для лечения СД2 первый ингибитор ДПП-4 ситаглиптин (фирма "Мерк") под названием "Янувия". В 2007 г. для применения разрешен вилдаглиптин (фирма "Новартис"), товарное название "Гальвус". 3-ю стадию клинических испытаний проходит саксаглиптин (фирма "Бристоль-Майерс-Сквибб"). Ситаглиптин допущен для монотерапии, а также в комбинации с метформином или одним из глитазонов; вилдаглиптин, кроме того, в комбинации с препаратами сульфонилмочевины.

Поскольку ингибиторы ДПП-4 применяются сравнительно недавно, имеется лишь небольшое число публикаций, позволяющих сделать первые выводы об их эффективности и преимуществах.

В 4 исследованиях сравнивался эффект применения ситаглиптина (100 мг в день) с плацебо

[115—118]. У наблюдавшихся больных длительность СД2 была от 4,4 до 6,2 года. До лечения уровень HbA_{1c} составлял 8,0—8,1%, в результате 24-недельного применения ситаглиптина (в одной работе [117] — 18 нед) он снижался на 0,48—0,85%. Масса тела больных не менялась.

Эффект вилдаглиптина по сравнению с плацебо был подобным. Он исследован в двух работах [119, 120]. Длительность СД2 5,8 и 2,1 года. Исходный уровень HbA_{1c} составлял 8,4 и 8,3%. Спустя 24 нед применения вилдаглиптина в дозе 100 мг в день он снижался на 0,9 и 0,8%. Масса тела больных, как и при приеме ситаглиптина, не менялась.

В другой работе сравнивались результаты 52-недельного применения ситаглиптина и препарата сульфонилмочевины — глипицида [121]. Для исследования отбирали больных, у которых монотерапия метформином не дала удовлетворительных результатов. Метформин на период наблюдения отменяли. Глипицид снижал изначальный уровень HbA_{1c} с 7,7 на 0,51%, ситаглиптин — с 7,6 на 0,56% (различия недостоверны). При применении ситаглиптина желаемый уровень HbA_{1c} 7% и меньше достигнут у 63% больных, при применении глипицида — у 59%. Ситаглиптин снижал уровень глюкозы в крови утром натощак на 10 мг/дл, глипицид — на 7,5 мг/дл. Достоверные различия найдены лишь в отношении частоты гипогликемии и массы тела. Ситаглиптин не способствовал развитию гипогликемии и не влиял на массу тела; при применении глипицида гипогликемии наблюдались у 12% больных, а масса тела увеличивалась в среднем на 2,5 кг.

Проведено и сопоставление эффектов вилдаглиптина и розиглитазона [122]. Длительность диабета в сравнивавшихся группах составляла 2,3 и 2,7 года, медикаментозное лечение до исследования не проводилось. Исходный уровень HbA_{1c} в группах пациентов был одинаковым и составлял 8,7%. Спустя 24 нед лечения он снизился у больных, принимавших розиглитазон на 1,3%, вилдаглиптин — на 1,1% (различия недостоверны). Розиглитазон в большей степени, чем вилдаглиптин, снижал уровень глюкозы в крови натощак. Однако при приеме розиглитазона масса тела пациентов нарастала, а при применении вилдаглиптина не менялась.

На большой группе больных проведено сравнение 4 вариантов 24-недельного лечения: а) вилдаглиптин 100 мг в день; б) пиоглитазон 30 мг в день; в) вилдаглиптин 50 мг + пиоглитазон 15 мг в день; г) вилдаглиптин 100 мг + пиоглитазон 30 мг в день [123]. Продолжительность заболевания у пациентов колебалась от 1,9 до 2,2 года, медикаментозное лечение до включения в исследование им не проводилось. Исходный уровень HbA_{1c} составлял в среднем от 8,6 до 8,8%. Под влиянием вилдаглиптина уровень HbA_{1c} снизился на 1,1%, пиоглитазона — на 1,4%, комбинации низких доз этих препаратов — на 1,7%, высоких доз — на 1,9%. Комбинация вилдаглиптина и пиоглитазона была достоверно эффективнее монотерапии; различия применения разных доз недостоверны. Монотерапия обоими препаратами недостоверно повышала массу тела.

Высокий эффект применения комбинации вилдаглиптина и пиоглитазона, показанный в этой работе, не следует переоценивать: он был ожидаем у больных, не получавших до того медикаментозного антидиабетического лечения и имевших высокий исходный уровень HbA_{1c} .

Вилдаглиптин в комбинации с метформином дополнительно снижал HbA_{1c} примерно на 1% [124]. Как и ГПП-1-миметики, ингибиторы ДПП-4 не вызывают гипогликемических состояний [105, 113, 125].

Применение ингибитора ДПП-1 в течение 1 года сопровождалось ростом эффективности препарата [107, 126, 127]. Объясняют этот феномен возможным увеличением числа β -клеток под действием ГПП-1 [107].

Исходя из многочисленных внепанкреатических эффектов инкретинов, можно ожидать, что ингибитор ДПП-4 также проявляет подобное действие. Результаты клинических исследований этого не подтверждают. По-видимому, применяемые дозы ингибиторов ДПП-4 не способны настолько увеличивать концентрацию инкретинов в организме, как непосредственное введение ГПП-1 и ГИП.

Однако появились первые сообщения о системном действии ингибитора ДПП-4, которое, возможно, реализуется вне инкретинового эффекта. В экспериментах на крысах продемонстрировано, что ингибитор ДПП-4 повышает артериальное давление [128]. У людей этот эффект не наблюдался. Также не найдено вызываемых ГПП-1 изменений моторики желудочно-кишечного тракта под действием ингибиторов ДПП-4 [129].

При применении ситаглиптина и вилдаглиптина не наблюдается выраженных побочных эффектов [130–132]. Чаше, чем в контрольной группе, описываются инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит, при применении как ситаглиптина [115–118, 121], так и вилдаглиптина [119]. Эти побочные эффекты отмечались не более чем у 5% больных, быстро проходили и ни в одном случае не требовали отмены препарата.

Исходя из механизма действия ингибиторов ДПП-4, они рекомендуются преимущественно для лечения начальных стадий СД2 [133], когда способность β -клеток секретировать инсулин еще мало нарушена. Однако сравнительных исследований применения этих препаратов при различной длительности СД2 пока нет. Также нельзя говорить о преимуществе ингибиторов ДПП-4 по сравнению с таблетированными противодиабетическими препаратами в отношении параметров углеводного обмена.

Ингибиторы ДПП-4 не повышают массу тела больных, что выгодно отличает их от глитазонов и препаратов сульфонилмочевины. По сравнению с последними ингибиторы ДПП-4 не приводят к гипогликемии, что является серьезным аргументом в их пользу.

Таким образом, диабетология обогатилась новой группой препаратов. В основе механизма действия ингибиторов ДПП-4 лежит стимуляция инкретинового эффекта. В отношении нормализующего действия на углеводный обмен они примерно

аналогичны другим таблетированным противодиабетическим препаратам. Ингибиторы ДПП-4 отличаются хорошей переносимостью, отсутствием существенных неблагоприятных побочных эффектов, особенно гипогликемии и повышения массы тела. Вилдаглиптин и ситаглиптин назначают в дозе 100 мг 1 раз в день. Преимущественно их используют в сочетании с метформином и/или глитазонами. Насколько оправданно и возможно их одновременное применение с инсулином должны показать будущие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moore B., Edie E. S., Abram J. H. // *Biochem. J.* — 1906. — N 1. — P. 28–38.
2. Zinz E. // *Arch. Int. Physiol.* — 1929. — Vol. 31. — P. 20–44.
3. Creutzfeldt W. // *Diabetologia.* — 1979. — Vol. 16. — P. 75–85.
4. Elrick H., Stimmler L., Hlad C. J. Jr., Arai Y. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1964. — Vol. 46. — P. 1076–1082.
5. Perley M. J., Kipnis D. M. // *J. Clin. Invest.* — 1967. — Vol. 46. — P. 1954–1962.
6. Dupre J., Ross S. A., Watson D., Brown J. C. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1973. — Vol. 37. — P. 826–828.
7. Andersen D. K., Elahi D., Brown L. C. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1978. — Vol. 62. — P. 152–161.
8. Elahi D., Andersen D. K., Brown J. C. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1979. — Vol. 237. — P. E185–E191.
9. Elliott R. M., Morgan L. M., Tredger J. A. et al. // *J. Endocrinol.* — 1993. — Vol. 138. — P. 159–166.
10. Orskov C., Wettergren A., Holst J. J. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1966. — Vol. 31. — P. 665–670.
11. Laver P., Holst J. J., Grandt D., Goebel H. // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 1074–1082.
12. Creutzfeldt W., Nauck M. // *Diabet. Metab. Rev.* — 1992. — Vol. 8. — P. 149–177.
13. Light P. E., Manning Fox J. E., Riedel M. J., Wheeler M. B. // *Mol. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 16. — P. 2135–2144.
14. Drucker D. J., Philippe J., Mojsov S. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1987. — Vol. 84. — P. 3434–3438.
15. Fehmann H. C., Habener J. F. // *Endocrinology.* — 1992. — Vol. 130. — P. 159–166.
16. Komatsu R., Matsuyama T., Namba M. et al. // *Diabetes.* — 1989. — Vol. 38. — P. 902–905.
17. D'Alessio D. A., Fujimoto W. Y., Ensink J. W. // *Diabetes.* — 1989. — Vol. 38. — P. 1534–1538.
18. Samols E., Bonner-Weir S., Weir G. C. // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 15. — P. 33–58.
19. Holz G. G., Kuhlreiber W. M., Habener J. F. // *Nature.* — 1993. — Vol. 361. — P. 362–365.
20. Buteau J., Roduit R., Susini S., Prentki M. // *Diabetologia.* — 1999. — Vol. 42. — P. 856–864.
21. Zhou J., Wang X., Pineyro M. A., Egan J. M. // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. — P. 2358–2366.
22. Zhou J., Pineyro M. A., Wang X. et al. // *J. Cell. Physiol.* — 2002. — Vol. 192. — P. 304–314.
23. Kim J. G., Baggio L. L., Bridon D. P. et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52. — P. 751–759.
24. Stoffers D. A., Kiefer T. J., Hussain M. A. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49. — P. 741–748.
25. Rolin B., Larsen M. O., Gotfredsen C. F. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 283. — P. E745–E752.
26. Perfetti R., Zhou J., Doyle M. E., Egan J. M. // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141. — P. 4600–4605.
27. Wang Q., Brubaker P. L. // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. 263–273.
28. Xu G., Stoffers D. A., Habener J. F., Bonner-Weir S. // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48. — P. 2270–2276.
29. Tourrel C., Bailbe D., Meile M. J. et al. // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50. — P. 1562–1570.
30. Li Y., Hansotia T., Yusta B. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2003. — Vol. 278. — P. 471–478.
31. Hui H., Nourparvar A., Zhao X., Perfetti R. // *Endocrinology.* — 2003. — Vol. 144. — P. 1444–1455.

32. Buteau J., El-Assaad W., Rhodes C. J. et al. // *Diabetologia*. — 2004. — Vol. 45. — P. 1124—1135.
33. Farilla L., Bulotta A., Hirshberg B. et al. // *Endocrinology*. — 2003. — Vol. 144. — P. 5149—5158.
34. Ehses J. A., Casilla V. R., Doty T. et al. // *Endocrinology*. — 2003. — Vol. 144. — P. 4433—4445.
35. Trumper A., Trumper K., Trusheim H. et al. // *Mol. Endocrinol.* — 2001. — Vol. 15. — P. 1559—1570.
36. Trumper A., Trumper K., Horsch D. // *J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 174. — P. 233—246.
37. Fehmann H. C., Goke R. // *Peptides*. — 1995. — Vol. 16. — P. 1149—1152.
38. Wang Y., Montrose-Rafizadeh C., Adams L. et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 116. — P. 81—87.
39. Pospisilik J. A., Martin J., Doty J. et al. // *Diabetes*. — 2003. — Vol. 52. — P. 741—750.
40. Meier J. J., Galwitz B., Siepmann N. et al. // *Diabetologia*. — 2003. — Vol. 46. — P. 798—801.
41. Cruetfeldt W., Ebert R. // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28. — P. 565—573.
42. Kreyman B., Williams G., Ghatei M. A., Bloom S. R. // *Lancet*. — 1987. — Vol. 2. — P. 1300—1304.
43. Perley M. J., Kipnis D. M. // *J. Clin. Invest.* — 1967. — Vol. 46. — P. 1954—1962.
44. Wettergren A., Schjoldager B., Mortensen P. E. et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 665—673.
45. Meier J. J., Galwitz B., Salmen S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 2719—2725.
46. Imeryuz N., Yeegen B. C., Bozkurt A. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273. — P. G920—G927.
47. Turton M. D., O'Shea D., Gunn I. et al. // *Nature*. — 1996. — Vol. 379. — P. 69—72.
48. Larsen P. J., Fledelius C., Knudsen L. B. et al. // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 2530—2539.
49. Meeran K., O'Shea D., Edwards C. M. et al. // *Endocrinology*. — 1999. — Vol. 140. — P. 244—250.
50. Szayna M., Doyle M. E., Betkey J. A. et al. // *Endocrinology*. — 2000. — Vol. 141. — P. 1936—1941.
51. Gutzwiller J. P., Goke B., Drewe J. et al. // *Gut*. — 1999. — Vol. 44. — P. 81—86.
52. Gutzwiller J. P., Drewe J., Goke B. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 276. — P. R1541—R1544.
53. Flint A., Raben A., Astrup A., Holst J. J. // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 101. — P. 515—520.
54. Alvarez E., Roncero I., Chowen J. A. et al. // *J. Neurochem.* — 1996. — Vol. 66. — P. 920—927.
55. Merchenthaler I., Lane M., Shughrue P. // *J. Comp. Neurol.* — 1999. — Vol. 403. — P. 261—280.
56. Donahay J. C., van Dijk G., Woods S. C., Seeley R. J. // *Brain Res.* — 1998. — Vol. 779. — P. 75—83.
57. Kinzig K. P., D'Allesio D. A., Seeley R. J. // *J. Neurosci.* — 2002. — Vol. 22. — P. 10470—10476.
58. Seeley R. J., Blake K., Rushing P. A. et al. // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1616—1621.
59. Meier J. J., Goetze O., Anstipp J. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 286. — P. E621—E625.
60. Cheeseman C. I., Tsang R. // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 271. — P. G477—G482.
61. Elahi D., Meneilly G. S., Minaker K. L. et al. // Abstracts Presented at the Sixth International Symposium on Gastrointestinal Hormones. Vancouver, British Columbia, Canada // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 65. — P. 18.
62. O'Harte F. P. M., Gray A. M., Flatt P. R. // *J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 156. — P. 237—243.
63. Yip R. G., Boylan M. O., Kieffer T. J., Wolfe M. M. // *Endocrinology*. — 1998. — Vol. 139. — P. 4004—4007.
64. Eckel R. H., Fujimoto W. Y., Brunzell J. D. // *Diabetes*. — 1979. — Vol. 28. — P. 1141—1142.
65. Oben J., Morgan L. M., Fletcher J., Maarks V. // *J. Endocrinol.* — 1991. — Vol. 130. — P. 267—272.
66. Knapper J. M., Puddicombe S. M., Morgan L. M., Fletcher J. M. // *J. Nutr.* — 1995. — Vol. 125. — P. 183—188.
67. Beck B., Max J. P. // *Regul. Pept.* — 1983. — Vol. 7. — P. 3—8.
68. Wasada T., McCorkle K., Harris V. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1981. — Vol. 68. — P. 1106—1107.
69. Hauner H., Glatting G., Kaminska D., Pfeiffer E. F. // *Ann. Nutr. Metab.* — 1988. — Vol. 32. — P. 282—288.
70. Dupre J., Greenidge N., McDonald T. J. et al. // *Metabolism*. — 1976. — Vol. 25. — P. 1197—1199.
71. Pamir N., Lynn F. C., Buchan A. M. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 284. — P. E931—E939.
72. Miyawaki K., Yamada Y., Ban N. et al. // *Nat. Med.* — 2002. — Vol. 8. — P. 738—742.
73. Nauck M. A., Homberger E., Siegel E. G. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1986. — Vol. 63. — P. 492—498.
74. Naslund E., Hellstrom P. M. // *Drug News Perspect.* — 1998. — Vol. 11. — P. 92—97.
75. Orskov C., Jeppesen J., Madsbad S., Holst J. J. // *J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 87. — P. 415—423.
76. Vaag A. A., Holst J. J., Volund A., Beck N. H. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 135. — P. 425—432.
77. Ahren B., Larsson H., Holst J. J. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 137. — P. 127—131.
78. Nauck M. A., Heimesaat M. M., Orskov C. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 91. — P. 301—307.
79. Fukase N., Igarashi M., Takahashi H. et al. // *Diabet. Med.* — 1993. — Vol. 10. — P. 44—49.
80. Fukase N., Manaka H., Sugiyama K. et al. // *Acta Diabetol.* — 1995. — Vol. 32. — P. 165—169.
81. Ranganath L. R., Beety J. M., Morgan L. M. et al. // *Gut*. — 1996. — Vol. 38. — P. 916—919.
82. Lugari R., Dell Anna C., Ugoletti D. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 2000. — Vol. 32. — P. 424—428.
83. Vilsboll T., Krarup T., Deacon C. F. et al. // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 609—613.
84. Miholic J., Orskov C., Holst J. J. et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — Vol. 36. — P. 1361—1370.
85. Qualmann C., Nauck M. A., Holst J. J. et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 30. — P. 892—896.
86. Wisen O., Johansson C. // *Metabolism*. — 1992. — Vol. 41. — P. 390—395.
87. Toft-Nielsen M. B., Damholt M. B., Madsbad S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 3717—3723.
88. Vilsboll T., Agerso H., Krarup T., Holst J. J. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 220—224.
89. Nyholm B., Walker M., Gravholt C. H. et al. // *Diabetologia*. — 1999. — Vol. 42. — P. 1314—1323.
90. Meier J. J., Hücking K., Holst J. J. et al. // *Diabetes*. — 2001. — Vol. 50. — P. 2497—2504.
91. Holst J. J., Gromada J., Nauck M. A. // *Diabetologia*. — 1997. — Vol. 40. — P. 984—986.
92. Vilsboll T., Krarup T., Madsbad S., Holst J. J. // *Diabetologia*. — 2002. — Vol. 45. — P. 1111—1119.
93. Vilsboll T., Knop F. K., Krarup T. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 4897—4903.
94. Nauck M. A., El-Ouaghli A., Gabrys B. et al. // *Regul. Pept.* — 2004. — Vol. 45. — P. 246—261.
95. Kipnis D. M. // *Ann. Intern. Med.* — 1968. — Vol. 69. — P. 891—901.
96. Ward W. K., Bolgiano D. C., McKnight B. et al. // *J. Clin. Invest.* — 1984. — Vol. 74. — P. 1318—1328.
97. Van Haevten T. W., Gerich J. E., Van der Veen E. A. // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1991. — Vol. 21. — P. 168—174.
98. Deacon C. F., Nauck M. A., Toft-Nielsen M. B. et al. // *Diabetes*. — 1995. — Vol. 44. — P. 1126—1131.
99. Deacon C. F., Nauck M. A., Meier J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 3575—3581.
100. Pederson R. A., Kieffer T. J., Pauly R. et al. // *Metabolism*. — 1996. — Vol. 45. — P. 1335—1341.
101. Kieffer T. J., McIntosh C. H. S., Pederson R. A. // *Endocrinology*. — 1995. — Vol. 136. — P. 3585—3596.
102. Mentlein R. // *Regul. Pept.* — 1999. — Vol. 85. — P. 9—24.
103. Deacon C. F. // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 2181—2189.
104. Deacon C. F. // *Regul. Pept.* — 2005. — Vol. 128. — P. 117—124.
105. Mest H. J., Mentlein R. // *Diabetologia*. — 2005. — Vol. 48. — P. 616—620.
106. McIntosh C. H., Demuth H. U., Kim S. J. et al. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2006. — Vol. 38. — P. 860—872.
107. Ahren B., Simonsson E., Larsson H. et al. // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — P. 869—875.
108. Mentlein R. // *Regul. Pept.* — 1999. — Vol. 85. — P. 9—24.
109. Lankas G. R., Leiting B., Roy R. S. et al. // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54. — P. 2988—2994.
110. Meier J. J. // *Diabet. Stoffwechsel*. — 2004. — Bd 13. — S. 303—316.
111. Ahren B., Holst J. J., Martensson H., Balkan B. // *Eur. J. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 404. — P. 239—245.

112. Pospisilik J. A., Stafford S. G., Demuth H. U. et al. // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. 2677–2683.
113. Burkey B. F., Li X., Bolognese L. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2005. — Vol. 315. — P. 688–695.
114. Aschner P., Kipnes M. S., Luncefort J. K. et al. // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 2632–2637.
115. Charbonnel B., Karasik A., Liu J. et al. // *Diabetes Care*. — 2006. — Vol. 29. — P. 2638–2643.
116. Raz I., Hanefeld M., Xu L., Caria C. et al. // *Diabetologia*. — 2006. — Vol. 49. — P. 2564–2571.
117. Rosenstock J., Brazg R., Andryuk P. J. et al. // *Clin. Ther.* — 2006. — Vol. 28. — P. 1556–1568.
118. Bosi E., Camisasca R. P., Collober C. et al. // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 890–895.
119. Pi-Sunyer F. X., Schweizer A., Mills D. et al. // *Diabet. Res. Clin. Pract.* — 2007. — Vol. 76. — P. 132–138.
120. Nauck M. A., Meininger G., Sheng D. et al. // *Diabet. Obes. Metab.* — 2007. — Vol. 9. — P. 194–205.
121. Rosenstock J., Baron M. A., Dejager S. et al. // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30. — P. 217–223.
122. Rosenstock J., Baron M. A., Camisasca R. P. et al. // *Diabet. Obes. Metab.* — 2007. — Vol. 9. — P. 175–185.
123. Ahren B., Pacini G., Foley J. F. et al. // *Diabetes Care*. — 2005. — Vol. 28. — P. 1936–1940.
124. Mari A., Sallas W. M., He Y. L. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 4888–4894.
125. Burkey B. F., Li X., Bolognese L. et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2005. — Vol. 315. — P. 688–695.
126. Demuth H. U., McIntosh C. H., Pederson R. A. // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2005. — Vol. 1751. — P. 33–44.
127. Jeckson E. K., Dubinion J. H., Mi Z. // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 2008. — Vol. 35. — P. 29–34.
128. Deacon C. F., Carr R. D., Holst J. J. // *Front Biosci.* — 2008. — Vol. 130. — P. 1780–1794.
129. Barnett A. // *Int. J. Clin. Pract.* — 2006. — Vol. 60. — P. 1454–1470.
130. Drucker D. J., Nauck M. A. // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368. — P. 1696–1705.
131. Gallwitz B. // *Minerva Endocrinol.* — 2006. — Vol. 31. — P. 133–147.
132. Bachmann O. P., Kazda C., Gallwitz B. // *Diabetol. Stoffwechsel.* — 2007. — Bd 5. — S. 315–320.

Поступила 10.01.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.45-006.03-07

А. В. Устюгова, М. Ф. Калашникова, Д. Г. Бельцевич

СКРИНИНГОВОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ИНЦИДЕНТАЛОМ НАДПОЧЕЧНИКА

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН и РАМН проф. И. И. Дедов) Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Широкое внедрение в практику неинвазивных визуализирующих диагностических методов привело к прогрессивному увеличению числа инциденталом — случайно выявляемых образований различной локализации, без клинических признаков заболевания. Инциденталомы надпочечников, гипопиза, легких, печени и других локализаций относят к так называемым болезням современных технологий. Выбор между активной и выжидательной тактикой в отношении пациентов с инциденталомой становится общемедицинской проблемой [4].

Инциденталома надпочечника — образование размеров более 10 мм, случайно обнаруженное при проведении визуализирующего исследования по показаниям, не связанным с подозрением на наличие патологии надпочечников [12, 13]. Впервые инциденталома надпочечника была описана в 1981 г. G. Geelhoed и C. Spiegel и, независимо, R. Prinz 1982 г. [10], к настоящему времени опухоли надпочечников стали одними из самых распространенных новообразований у человека. Так, при проведении ультразвукового исследования брюшной полости у здоровых людей инциденталомы надпочечника обнаруживаются в 0,1–0,42% случаев [10]. Если в качестве метода визуализации используются компьютерная или магнитно-резонансная томография, выявление инциденталомы возрастает до 7% [3, 7].

Ряд исследователей отмечает закономерное увеличение распространенности инциденталом надпочечников с возрастом: в возрастной группе младше 30 лет они встречаются менее чем у 1%, в возрасте от 30 до 70 лет — у 3%, а в старшей возрастной

группе — почти у 10% [2]. Около 60% всех инциденталом надпочечников приходится на возрастную группу — $56 \pm 12,9$ года (F. Mantero, G. Arnaldi, 2000) [13].

Данные о структуре инциденталом надпочечников отличаются значительной вариабельностью. В литературе описано более 44 нозологий, идентифицированных при дальнейшем обследовании пациентов с инциденталомой надпочечника [10]. По мнению G. Mansmann и соавт. [10], большинство этих образований являются доброкачественными и гормонально-неактивными. По данным J. Kievit и соавт. [7], проанализировавших 16 публикаций (общее число обследованных 2770 пациентов), 83,4% инциденталом являются доброкачественными и гормонально-неактивными, в то же время первичный адренокортикальный рак составляет 4,6% (рис. 1).

По данным F. Mantero [10], при обследовании 380 пациентов с инциденталомой надпочечника только 75% инциденталом доброкачественны и гормонально-неактивны, доля адренокортикального рака составляет 12%.

Существенные различия в структуре инциденталом обусловлены разными критериями включения пациентов в исследования, а также объемом проводимого обследования.

Под скрининговым обследованием понимают применение диагностических методов у лиц, не имеющих на момент обследования клинических признаков выявляемого заболевания. Скрининговые обследования позволяют обнаружить явные и субклинические нарушения функции. Однако вопрос о необходимости проведения биохимического