



Научно-практический журнал

Clinical Reviews in Endocrinology

Клинические
Обзоры в
Эндокринологии

1/2016

<http://logospress.ru>

Клинические Обзоры в Эндокринологии 1/2016

**Журнал
«Клинические обзоры
в эндокринологии»**

Главный редактор:
Фадеев В.В.

Редколлегия журнала

Бельцевич Д.Г. (Москва)
Ванушко В.Э. (Москва)
Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону)
Гринова Е.Н. (Санкт-Петербург)
Догодин С.А. (Красноярск)
Зилов А.В. (Москва)
Мельниченко Г.А. (Москва)
Петунина Н.А. (Москва)
Халимов Ю.Ш. (Санкт-Петербург)

Редакция журнала

Директор ИД:
Гейне М.В.

Руководитель проекта:
Шугурова И.М., к.б.н.

**Руководитель отдела
маркетинга:**
Лебедева Е.В.

Компьютерный дизайн:
Быстрова Я.В.

Выпускающий редактор:
Богданова Г.В.

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57778

Тираж: 3000 экз.

Адрес редакции:

127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2
e-mail: info@logospress.ru
http://logospress.ru

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

**Роль эмпаглифлозина в лечении пациентов
с сахарным диабетом 2 типа 2**

Расширенный реферат статьи Hedrington M.S., Davis S.N. The role of empagliflozin in the management of type 2 diabetes by patient profile // Ther Clin Risk Manag, 2015, 11, 739-49.

**Следующий шаг после метформина? Акцент на препаратах
сульфонилмочевины: добавление или комбинированная терапия . . . 10**

Расширенный реферат статьи Lim P.C., Chong C.P. What's next after metformin? Focus on sulphonylurea: add-on or combination therapy // Pharmacy Practice, 2015, 13 (3), 606. doi: 10.18549/PharmPract.2015.03.606.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Амиодарон и щитовидная железа 17

Расширенный реферат статьи A. Jabrocka-Hybel, T. Bednarczuk, L. Bartalena, D. Pach, M. Ruchala, G. Kamiński, M. Kostecka-Matyja, A. Hubalewska-Dydejczyk Amiodarone and the thyroid // Endokrynologia Polska 2015; 66 (2).

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Острая надпочечниковая недостаточность 28

Расширенный реферат статьи B. Allolio. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis // Eur J Endocrinol., 2015, Vol. 172 (3), R115-24.

НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Новые подходы к диагностике
и классификации аденом гипофиза 37**

Расширенный реферат статьи Syro L.V., Rotondo F., Ramirez A., et al. Progress in the Diagnosis and Classification of Pituitary Adenomas // Front Endocrinol (Lausanne), 2015, Vol. 6, Art. 97.

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Влияние ожирения на репродуктивное здоровье у женщин 44

Расширенный реферат статьи Dağ ZÖ, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women // J Turk Ger Gynecol Assoc., 2015, Jun 1, 16 (2), 111-7.

ОСТЕОПОРОЗ И ПАТОЛОГИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

**Когда, кому и в какой форме назначать витамин D
при хронической болезни почек? 51**

Расширенный реферат статьи Pavlovic D., Katicic D., Guljin T., Josipovic J. Vitamin d in the patients with chronic kidney disease: when, to whom and in which form? // Mater Sociomed., 2015, Apr, 27 (2), 122-4.

ОЖИРЕНИЕ И ПАТОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Сахарный диабет, ожирение и кишечная микробиота 54

Расширенный реферат статьи Everard A., Cani P.D. Diabetes, obesity and gut microbiota // Best Pract Res Clin Gastroenterol., 2013, Vol. 27, 73-83.

Роль эмпаглифлозина в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Расширенный реферат статьи Hedrington M.S., Davis S.N. The role of empagliflozin in the management of type 2 diabetes by patient profile // Ther Clin Risk Manag, 2015, 11, 739–49.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч.

Резюме. Существующие рекомендации по лечению сахарного диабета 2 типа (СД2) базируются на подходе, ориентированном на пациента, т.е. на обеспечении контроля гликемии исходя из характеристик пациента и течения его заболевания. К настоящему времени для лечения СД2 применяются 10 классов различных сахароснижающих препаратов, в том числе новый класс — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2). В мире зарегистрированы 4 представителя этого класса с примерно одинаковыми эффективностью и безопасностью. Этот обзор посвящен эмпаглифлозину. Препарат быстро всасывается при приеме внутрь, и его пиковые концентрации достигаются через два часа после приема, а время полувыведения составляет примерно 13 часов. Эмпаглифлозин в высокой степени селективно блокирует SGLT2, что приводит к дозозависимому усилению выведения глюкозы с мочой и снижению концентраций глюкозы в плазме крови. Эффективность и безопасность препарата доказана во многих клинических исследованиях в разных странах. Препарат продемонстрировал способность снижать HbA_{1c} (примерно на 0,8 %), глюкозу плазмы натощак (примерно на 2 ммоль/л), массы тела (примерно на 2 кг) и артериальное давление (систолическое — на 4 мм рт. ст. и диастолическое — на 2 мм рт. ст.). Аналогично другим представителям ингибиторов SGLT2 эмпаглифлозин не усиливает риск гипогликемий, и его наиболее частыми нежелательными эффектами являются инфекции мочеполового тракта. Хотя эмпаглифлозин может применяться в качестве терапии первой линии для лечения СД2, в настоящее время он больше используется в дополнение к другим пероральным сахароснижающим средствам и инсулину.

Лечение сахарного диабета 2 типа: современное состояние

Для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) в США разрешены к применению более 100 различных лекарственных форм. Однако в лечении этого заболевания остаются нерешенные проблемы, связанные с недостаточным контролем гликемии или развитием неблагоприятных побочных реакций проводимой терапии. На сегодняшний день по механизму действия можно выделить 7 групп сахароснижающих препаратов:

- 1) стимуляторы секреции инсулина (производные сульфонилмочевины и меглитиниды);
- 2) повышающие чувствительность к инсулину и снижающие образование глюкозы в печени (бигуаниды, тиазолидиндионы — ТЗД);
- 3) ингибиторы расщепления углеводов (ингибиторы альфа-глюкозидазы);
- 4) стимулирующие высвобождение инсулина и подавляющие образование глюкозы (ингибиторы дипептидил-пептидазы 4 типа);

- 5) ингибиторы реабсорбции глюкозы в почках (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа — SGLT2-ингибиторы);
- 6) модуляторы гипоталамического регулирования метаболизма, повышающие чувствительность к инсулину (агонисты дофамина-2);
- 7) с неизвестным основным механизмом действия (секвестранты желчных кислот).

Инъекционные препараты для лечения СД 2 типа включают в себя инсулин и его аналоги, амилин-миметики, замедляющие опорожнение желудка и подавляющие продукцию глюкагона, а также агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа (GLP-1), которые стимулируют высвобождение инсулина и подавляют синтез глюкагона [1, 2].

Основными нежелательными эффектами перечисленных препаратов являются гипогликемия у инсулина и производных сульфонилмочевины, желудочно-кишечные расстройства — у бигуанидов, ингибиторов α -глюкозидазы, аго-

нистов рецепторов GLP-1 и миметиков амилина, увеличение веса — у инсулина и производных сульфонилмочевины, меглитинидов и тиазолидиндионов [1, 3, 4].

Недостаточный контроль гликемии также ограничивает широкое применение ингибиторов α -глюкозидазы, миметиков амилина, секвестрантов желчных кислот и агонистов дофамина 2 типа [4].

Обзор основных профилей пациентов с СД2 для выбора терапии

Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD) призывают к переходу на пациент-центрический подход в лечении СД2 [1, 2], в частности, они рекомендуют индивидуальный выбор целевого уровня HbA_{1c}. Например, более жесткий гликемический контроль с целевым уровнем HbA_{1c} менее 6,5 % для пациентов с впервые выявленным заболеванием и большей ожидаемой продолжительностью жизни,

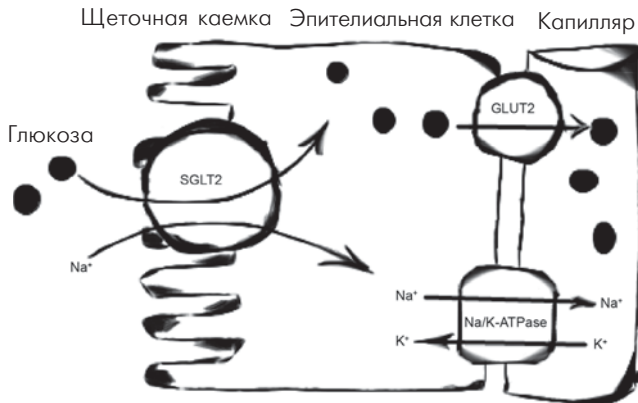


Рис. 1. Натрий-глюкозный котранспортер 2 типа. SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа; GLUT2 — переносчик глюкозы 2 типа

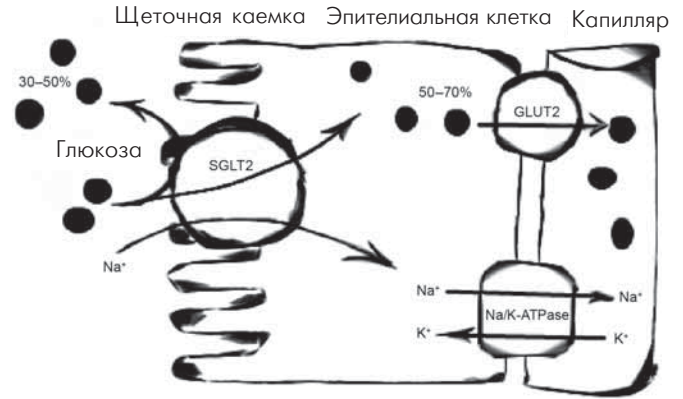


Рис. 2. Механизм действия натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа; GLUT2 — переносчик глюкозы 2 типа

без сосудистых осложнений и с низким риском гипогликемий и хорошо мотивированных. Для новых случаев СД2 препаратом выбора остаётся метформин и в отсутствие противопоказаний или непереносимости. Хотя ингибиторы SGLT2 также разрешены в качестве стартовой терапии, они обычно применяются как препараты 3 или 4 линии [5].

Предложен новый подход для пациентов с впервые выявленным СД2 и $HbA_{1c} \geq 9\%$. Поскольку у таких пациентов низка вероятность достижения адекватного контроля гликемии монотерапией, рекомендуется исходно сочетать метформин с любым препаратом второй линии, в том числе и инсулином [1].

Если в течение трех месяцев монотерапия метформином не обеспечивает достижения целевого HbA_{1c} , рекомендуется добавление второго препарата [2]. В 2015 г. ADA и EASD сочли возможным добавлять к метформину ингибиторы SGLT2 [1]. При необходимости в третьем препарате следует рассмотреть добавление инсулина; в противном случае необходимо использовать препараты с комплементарным механизмом действия, например метформин + ингибитор SGLT2 + тиазолидиндион [6] или сульфонилмочевина [7].

Поскольку более 80 % пациентов с СД2 имеют избыточный вес [8], предпочтительно использовать препараты с нейтральным действием на вес или способству-

ющие его снижению (метформин, ингибиторы SGLT2, агонисты GLP-1 и миметики амилина).

Обзор механизма действия и фармакокинетики эмпаглифлозина

Ингибиторы SGLT2

и их механизм действия

Ингибиторы SGLT2 — самый новый класс на рынке противодиабетических препаратов. Их действие направлено на подтип соединённого с натрием транспортера глюкозы (SGLT2), которые отвечает за обратное всасывание глюкозы в проксимальных канальцах почек (рис. 1) [9]. В результате из организма выводится избыток глюкозы, что позволяет снизить HbA_{1c} примерно на 1 % [10]. Хотя SGLT2 обычно транспортирует около 90 % профильтрованной глюкозы, его ингибирование приводит к экскреции только 30–50 % глюкозы (рис. 2), поэтому риск развития гипогликемии невелик. Важным преимуществом ингибиторов SGLT2 является независимое от инсулина действие, которое позволяет этому классу препаратов быть эффективными на любой стадии развития СД2. Другие благоприятные эффекты включают в себя снижение веса (примерно на 2 кг) и артериального давления (АД) [10, 11].

В настоящее время к применению разрешены 4 препарата из класса ингибиторов SGLT2: дапаглифлозин (FarxigaTM, ForxigaTM), ка-

наглифлозин (InvokanaTM), ипраглифлозин (SuglatTM), и эмпаглифлозин (JardianceTM). Последний разработан компанией Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals совместно с Eli Lilly. Эмпаглифлозин был зарегистрирован в США в августе 2014 г. для лечения СД2 у взрослых [12]. Рекомендуемая стартовая доза составляет 10 мг/сут и может быть увеличена до 25 мг/сут [13].

Химическая структура

Эмпаглифлозин ($C_{23}H_{27}ClO_7$) — высокоселективный ингибитор SGLT2, в отношении которого активность препарата в 2600 раз выше, чем в отношении SGLT1 [14].

Фармакодинамика

Эмпаглифлозин активно подавляет реабсорбцию глюкозы (максимальный эффект дозы в 100 мг: 50 % против 0,6 % у плацебо) и повышает её мочевую экскрецию (МЭГ) зависимым от дозы образом: от 20 г/сут при дозе в 1 мг до ~76 г/сут при приёме 100 мг [14, 15]. Глюкозурический эффект сохраняется до 72 часов [16]. Время до достижения максимальной МЭГ от дозы не зависит и составляет 5–7 часов.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях по фармакодинамике эмпаглифлозина (10 мг, 25 мг или 100 мг) после приёма первой дозы эмпаглифлозина средняя МЭГ увеличилась на 36 % (10 мг), 42 % (25 мг) и 45 % (100 мг). Эффект препарат сохранялся и через 4 недели. Уро-

вень глюкозы плазмы натощак (ГПН) при приёме 100 мг за 4 недели снизился на 1,6 ммоль/л, $p < 0,001$ (таблица) [17, 18].

Фармакокинетика

Эмпаглифлозин быстро всасывается при приёме внутрь (~2 часа) [16], его время полувыведения ($T_{1/2}$) составляет от 7,8 до 11,7 часов, а общий клиренс — от 140 до 172 мл/мин. Концентрации в крови зависят от дозы. Эмпаглифлозин определяется в моче через 72 часа после приёма, с мочой выводится примерно 22 % принятой дозы.

Фармакокинетические параметры препарата у пациентов с СД2 практически не отличаются от показателей у здоровых лиц [17]. Через 4 недели терапии (равновесные концентрации) фармакокинетические параметры лишь на 10 % отличались от показателей после однократного приёма препарата [17, 18]. Эмпаглифлозин не влияет на фармакокинетику других препаратов, применяющихся для лечения СД2, в частности метформина [15], ситаглиптина [19], линаглиптина [20], рамиприла, дигоксина, верапамила и диуретиков [21].

Клиническая эффективность

У пациентов с СД2 эмпаглифлозин изучался в монотерапии и в сочетании с другими сахароснижающими препаратами, в том числе с инсулином. Многие из этих исследований были пролонгированы и результаты пока не опубликованы.

Монотерапия

В исследованиях с монотерапией оценивались эффекты разных доз эмпаглифлозина в отношении контроля гликемии, снижении HbA_{1c} и ГПН, веса и артериального давления. В рандомизированном контролируемом исследовании у 547 пациентов с СД2 (таблица) [22] без сахароснижающей терапии, с исходным HbA_{1c} ~8 %, ГПН ~8,7 ммоль/л и ИМТ от 18 до 40 кг/м², при любой дозе эмпаглифлозина (5 мг, 10 мг, 25 мг,

50 мг) HbA_{1c} значимо в сравнении с плацебо снизился на 0,7 % — до 0,9 % ($p < 0,001$). К концу исследования большинство пациентов, получавших эмпаглифлозин, (28–35 %, $p < 0,001$), достигли уровня $HbA_{1c} < 7$ %. Эмпаглифлозин во всех дозах также снижал гликемию натощак, вес тела и систолическое АД.

Другое крупное открытое исследование у пациентов с СД2 ($n = 408$) со средним значением HbA_{1c} ~8 % и ИМТ 28 кг/м² сравнивало 5 мг, 10 мг и 25 мг эмпаглифлозина с плацебо или метформинном (таблица) [24]. Пациенты либо не получали сахароснижающих средств, либо получали один препарат, кроме тиазолидиндионов, агонистов GLP-1 или инсулина. Через 12 недель терапии HbA_{1c} снизился в зависимости от дозы препарата (5 мг: -0,4 %, 10 мг: -0,5 %, 25 мг: -0,6 %, $p < 0,0001$) и значимо в сравнении с плацебо (-0,09 %). В группе эмпаглифлозина 25 мг также отмечено значимое снижение ГПН и веса.

Аналогичные результаты терапии эмпаглифлозином были получены и в другом исследовании большей продолжительности, и они оказались не хуже, чем у препарата сравнения — ситаглиптина (таблица) [25]. У пациентов с СД2 эмпаглифлозин (дозы 10 мг и 25 мг) значимо, в среднем на 6,8 ммоль/л, уменьшал не только гликемию натощак, но и постпрандиальные значения гликемии (таблица) [26].

Комбинированная терапия

В сочетании с метформинном

При добавлении к недостаточно эффективной терапии метформинном у пациентов с СД2 со средним уровнем HbA_{1c} ~8 % и избыточной массой тела эмпаглифлозин в дозах и 10 мг, и 25 мг приводил к значимому снижению уровня HbA_{1c} , уменьшению ГПН и массы тела [27–29], систолическое давление менялось незначимо в сравнении с плацебо [28, 29].

Сочетание метформина и эмпаглифлозина обеспечивало более выраженное, чем при монотерапии эмпаглифлозином, снижение

ГПН, массы тела и величины окружности талии, а также больший процент пациентов с СД2, достигших уровня $HbA_{1c} < 7$ %.

Тройная комбинированная терапия

Было проведено два крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых слепых исследования по добавлению эмпаглифлозина к терапии двумя другими сахароснижающими препаратами. В первом, 24-недельном исследовании ($n = 666$) с эмпаглифлозином (10 мг или 25 мг), метформинном и производным сульфонилмочевины [7], которое было пролонгировано до 52 недель [29], уровень HbA_{1c} значимо снизился в обеих группах эмпаглифлозина (-0,8 %, $p < 0,001$) в сравнении с плацебо (-0,2 %) в сочетании с уменьшением как тощаковых, так и постпрандиальных показателей гликемии, массы тела, окружности талии и систолического артериального давления. Эти положительные эффекты терапии сохранились и в конце пролонгированного периода исследования [29].

В другом 24-недельном исследовании с добавлением 10 мг или 25 мг эмпаглифлозина к метформину и /или пиоглитазону (таблица) HbA_{1c} в группах эмпаглифлозина снизился на 6 % и 7 % ($p < 0,001$ в сравнении с плацебо) [6]. Эффекты по контролю гликемии оказались сопоставимы в группах двойной терапии (эмпаглифлозин + пиоглитазон) и тройной терапии (эмпаглифлозин + пиоглитазон + метформин). Как и в других исследованиях, отмечено положительное влияние эмпаглифлозина на вес и систолическое артериальное давление [30].

В сочетании с инсулином

Rosenstock с коллегами в двух исследованиях оценивали эффекты эмпаглифлозина в комбинации с инсулином (таблица) [31, 32]. В первом исследовании эмпаглифлозин (10 мг или 25 мг) добавлялся к базальному инсулину у 494 пациентов с СД2 [31], что сопровождалось значимым улучшением

Таблица. Клинические исследования с эмпаглифлозином

Исследование	Терапия	Длительность	Препарат/плацебо	HbA _{1c} (%)	HbA _{1c} < 7 % в конце терапии (%)	ГПН (ммоль/л)	Масса тела (кг)	Систолическое АД	Диастолическое АД
Heise [17]	1. Эмпаглифлозин 10 мг, 25 мг, 100 мг 2. Плацебо	28 дней	52/16	-0,4 ^{*,§}		-2,4 ^{**,§}	-1,5 [§]		
Heise [18]	1. Эмпаглифлозин 2,5 мг, 10 мг, 25 мг, 100 мг 2. Плацебо	8 дней	36/12			-2,2 ^{*,#}			
Kadowaki [22]	1. Эмпаглифлозин 5 мг, 10 мг, 25 мг, 50 мг 2. Плацебо	12 недель	438/109	-0,9 ^{*,1**}	35 [*]	-2 ^{*,1**}	-2,2 ^{*,1**}	-4 ^{*,1*}	-1,6 ^{*,1*}
Ferrannini [24]	1. Эмпаглифлозин 5 мг, 10 мг, 25 мг 2. Плацебо 3. Метформин	12 недель	324/82	-0,6 ^{***,§}	45 ^{*,#}	-1,7 ^{***,§}	-2 ^{***,§}		
Roden [25]	1. Эмпаглифлозин 10 мг, 25 мг 2. Ситаглиптин 100 мг 3. Эмпаглифлозин 25 мг (открыто)	24 недели	448/228	-0,9 ^{*,1**}	44 [*]	-2 ^{***,1}	2 ^{***,1}	-3 ^{*,1}	1,5 ^{*,1}
Nishimura [26]	1. Эмпаглифлозин 10 мг, 25 мг 2. Плацебо	4 недели	39/21	-0,6 ^{***,§}		2,2 [§]	-2 [§]	-6 [§]	-5 [§]
Haring [27]	1. Эмпаглифлозин 10 мг, 25 мг 2. Плацебо 3. Метформин	24 недели	430/207	-0,8 ^{***,§}	39 [*]	-1,2 ^{***,§}	-2 ^{***,§}	-5 ^{***,§}	-1,6 ^{***,§}
Rosenstock [11]	1. Эмпаглифлозин 1 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 50 мг 2. Плацебо 3. Ситаглиптин 100 мг 4. Метформин	12 недель	353/71	-0,6 ^{***,§}	37 ^{*,§}	1,6 ^{***,§}	-2,9 ^{***,§}	-3 [§]	-2 [§]
Kovacs [6]	1. Эмпаглифлозин 10 мг, 25 мг 2. Плацебо 3. Пиоглитазон 4. +/-Метформин	24 недели	333/165	0,7 ^{***,§}	48 [*]	-1,2 ^{***,§}	-1,6 ^{***,§}	-4 ^{***,§}	-2,2 ^{***,§}
Rosenstock [31]	1. Эмпаглифлозин 10 мг, 25 мг 2. Плацебо 3. Инсулин	52 недели	275/188	0,6 ^{***,§}		-2,5 ^{***,§}	-2 ^{***,§}	-4 ^{***,§}	

* P < 0,05 в сравнении с плацебо.
 ** P < 0,001 в сравнении с плацебо.
 *** P < 0,0001 в сравнении с плацебо.
 # Максимальный эффект.
 § Изменения от исходного уровня в конце терапии.
 1 Различия от исходного уровня в сравнении с плацебо.
 ГПН — глюкоза плазмы натощак; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

гликемического контроля и показателей по вторичным конечным точкам. К 78-й неделе исследования HbA_{1c} снизился на 0,5 % в группе 10 мг и на 0,6 % в группе 25 мг (p < 0,001 в сравнении с плацебо); ГПН уменьшилась на 0,6 ммоль/л (10 мг) и 2,5 ммоль/л (25 мг), а в группе плацебо увеличилась на 0,2 ммоль/л (p < 0,001). Эмпаглифлозин также способствовал умеренному снижению веса (от 2 до 2,2 кг) и систолического АД.

Во втором исследовании эмпаглифлозин (10 мг или 25 мг) добавлялся к интенсифицированной инсулинотерапии у 563 пациентов с сопутствующим ожирением и неадекватным контролем СД2 (HbA_{1c} ~8,3 %) [32]. За 52 недели в обеих группах терапии эмпаглифлозином произошло значимое снижение HbA_{1c} (на 1,2 % и 1,3 %) и уменьшение потребности в суточной дозе инсулина (от 9 до 11 ед/сут, p < 0,01), а также сниже-

ние веса (от 2,4 до 2,5 кг, p < 0,001 в сравнении с плацебо).

Обобщенные анализы

Обобщенный анализ эффективности 25 мг эмпаглифлозина при лечении СД2 по данным четырех клинических исследований третьей фазы (n = 2477) продемонстрировал снижение HbA_{1c} (в среднем на 0,8 % против 0,08 у плацебо), веса (2,3 кг против прибавки на 0,2 кг у плацебо) и АД (систолического на 4 мм рт. ст. и диастолического на 2 мм рт. ст. против 0,5 мм рт. ст. и 0,6 мм рт. ст. соответственно в группе плацебо) [33].

Клинические исследования третьей фазы изучали эмпаглифлозин в качестве монотерапии и комбинированного лечения более чем у 14 тыс. пациентов с СД2 [34]. Во всех этих исследованиях было продемонстрировано улучшение контроля гликемии при незначительном риске гипогликемии в сочетании со снижением ве-

са и АД. Аналогично другим ингибиторам SGLT2, эмпаглифлозин повышает риск развития лёгких и умеренных мочевых инфекций.

Сопутствующие состояния

Нарушения функции почек

Эмпаглифлозин (10 мг или 25 мг) изучался в качестве дополнения к существующей терапии СД2 у пациентов с хронической болезнью почек 2 стадии (СКФ (скорость клубочковой фильтрации) от 60 до 90 мл/мин/1,73 м²) или 3 стадии (СКФ от 30 до 60 мл/мин/1,73 м²) [35]. Через 24 недели в группе 25 мг HbA_{1c} снизился при обоих стадиях болезни почек соответственно на 0,7 и 0,4 % от исходного уровня (p < 0,0001).

Заболевания печени

Фармакокинетика и фармакодинамика 50 мг эмпаглифлозина изучалась у пациентов с СД2 с лёгким (класс А по классификации Чайлд-Пью, 5–6 баллов), уме-

ренным (класс В по классификации Чайлд-Пью, 7–9 баллов) или тяжёлым (класс С по классификации Чайлд-Пью, 10–15 баллов) нарушением функции печени в сравнении с пациентами с сохранной функцией печени [36]. У пациентов с печёночной недостаточностью отмечалось накопление эмпаглифлозина в организме, соразмерное степени недостаточности. Средние показатели МЭГ во всех группах при этом были сопоставимы между собой (норма — 43 г/сут, лёгкая — 36 г/сут, умеренная — 38 г/сут и тяжёлая печеночная недостаточность — 40 г/сут).

Безопасность и переносимость
В проведённых клинических исследованиях, в том числе систематическом обзоре и одном метаанализе данных, эмпаглифлозин продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность [15–20, 22–38]. Он не увеличивает риск гипогликемий. Только восемь человек из 3165 испытали тяжёлую гипогликемию, потребовавшую помощи третьих лиц, и все они дополнительно получали либо производное сульфонилмочевины, либо инсулин [31, 38]. По имеющимся данным, эмпаглифлозин не увеличивал риск мочевых инфекций, но при его приёме было отмечено увеличение в равнении с плацебо количества генитальных инфекций (в основном у мужчин) [38].

В ещё одном обзоре оценивалось влияние эмпаглифлозина на липидный спектр [33]. Было показано, что он повышает одновременно содержание липопротеидов низкой и высокой плотности, но снижает уровень триглицеридов. Клиническая значимость выявленных изменений пока не оценена.

Продолжающиеся исследования
В настоящее время проводятся несколько постмаркетинговых исследований с эмпаглифлозином. Исследование EMPA-REG OUT-COME™ — рандомизированное, плацебо-контролируемое, посвящено изучению отдалённой сер-

дечно-сосудистой безопасности эмпаглифлозина и его возможным благотворным макро- и микрососудистым эффектам (код исследования на сайте ClinicalTrials.gov: NCT01131676)*. В исследовании заняты 592 клинических центра и включено 7034 пациента с СД2, получающих 10 мг или 25 мг эмпаглифлозина или плацебо [39].

В настоящее время также изучается фармакокинетика и фармакодинамика эмпаглифлозина у детей и подростков в возрасте от 10 до 18 лет с СД2 с целью выбора оптимальной дозы в данной категории пациентов (код ClinicalTrials.gov: NCT02121483).

В рандомизированном контролируемом исследовании с двойным ослеплением идёт оценка эффективности и безопасности эмпаглифлозина (10 мг/сут или 25 мг/сут) в афроамериканской популяции пациентов с СД2 и артериальной гипертензией (код ClinicalTrials.gov: NCT02182830). Первичная конечная точка в этом исследовании — изменение HbA_{1c} на 24-й неделе, вторичные — изменение систолического и диастолического АД на 12-й и 24-й неделях терапии.

Эффективность и безопасность препарата изучается и среди пожилых жителей Японии с СД2 (в возрасте 65 лет и старше) (код ClinicalTrials.gov: NCT02367131).

Специфические типы пациентов — кандидатов для терапии эмпаглифлозином

Благодаря уникальному механизму действия, который не затрагивает инсулин, эмпаглифлозин может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими средствами у пациентов с

любой длительностью СД2. Ниже приводятся примеры пациентов, которым может быть назначен эмпаглифлозин.

Пациент № 1

Женщина 52 лет с 10-летним стажем СД2, рост — 160 см вес — 86,2 кг. Последний уровень HbA_{1c} — 9,1 %, АД 162/92 мм рт. ст. В настоящее время принимает 1000 мг два раза в сутки, глипизид 20 мг/сут и эналаприл 20 мг/сут для контроля артериальной гипертензии.

Пациент № 2

Пациент 62 лет с избыточным весом, афроамериканского происхождения. СД2 диагностирован 16 лет назад. Не соблюдает рекомендаций по питанию и физической нагрузке. Клинические и лабораторные параметры: АД 156/84 мм рт. ст., ИМТ 37 кг/м², HbA_{1c} 8,4 %, ГПН 132 мг/дл (7,3 ммоль/л). В течение двух лет получает терапию инсулином гларгином, в настоящее время — 48 ед/сут.

Пациент № 3

Мужчина 49 лет с СД2, установленным 5 лет назад. Два года назад начата терапия метформином, которая продолжается до настоящего времени в дозе 2000 мг/сут. Также принимает рамипил 5 мг/сут по поводу артериальной гипертензии. АД 138/82 мм рт. ст., ИМТ кг/м², HbA_{1c} 7,3 %, ГПН 129 мг/дл (7,2 ммоль/л), гликемия через два часа после еды 166 мг/дл (9,2 ммоль/л), альбумин в моче в пределах нормальных значений.

Пациент № 4

Пациентка 59 лет с СД2, диагностированным в 1998 г., с артериальной гипертензией, дислипидемией и бронхиальной астмой. В дебюте

На момент выхода журнала результаты этого исследования уже опубликованы (Zinman B., et al. N Engl J Med, 2015). В результате было показано, что у пациентов, получавших эмпаглифлозин, значимо реже выявлялись: смерть от сердечно-сосудистых причин (3,7 %, vs 5,9 %) со снижением относительного риска на 38 %, госпитализации по поводу сердечной недостаточности (2,7 % vs 4,1 %, снижение относительного риска на 35 %), смерть от любых причин (5,7 % vs 8,3 %, снижение относительного риска на 32 %). В результате был сделан вывод о том, что у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском на фоне терапии эмпаглифлозином отмечена достоверно меньшая распространенность сердечно-сосудистых событий (СС-смерть, инфаркт, инсульт) и меньшая смертность от всех причин по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

СД2 проводилась терапия метформином, и примерно 5 лет назад пациентка переведена на инсулинотерапию. В настоящее время — Хумалог 75/25, 31 ед. перед завтраком и 27 ед. после обеда. Сопутствующая терапия: лизиноприл 30 мг/сут, флувастатин 20 мг на ночь, флутиказон MDI 4 вдоха в сутки, левалбутерол по две ингаляции каждые 5 часов. В связи с обострениями бронхиальной астмы нуждается в терапии преднизолоном. Вес — 135,6 кг, рост — 162 см, АД 131/81 мм рт. ст., HbA_{1c} 7,1 %, ГПН 131 мг/дл (7,3 ммоль/л), холестерин ЛНП 114 мг/дл, холестерин ЛВП 49 мг/дл.

Пациент № 5

Пациентка латиноамериканского происхождения, 44 лет, с ожирением и стажем СД2 7 лет. В настоящее время принимает метформин 1500 мг/сут и глимипирид 4 мг/сут. Последний показатель HbA_{1c} — 7,9 %, ГПН 131 мг/дл (7,3 ммоль/л), АД 129/78 мм рт. ст.

Заключение

У взрослых пациентов с СД2 эмпаглифлозин быстро всасывается при приеме внутрь и эффективно подавляет реабсорбцию глюкозы в почках, приводя к повышению МЭГ [15]. Эмпаглифлозин приводит к клинически значимому снижению HbA_{1c} и ГПН без повышения риска гипогликемий. Препарат также способствует снижению веса и систолического АД. Эмпаглифлозин может применяться в монотерапии, а также в комбинации с одним или двумя сахароснижающими препаратами, в том числе с инсулином. Хотя FDA одобрила эмпаглифлозин в качестве терапии первой линии, согласно рекомендациям ADA и EASD, ингибиторы SGLT2 лучше применять в комбинации с метформином и/или другими сахароснижающими препаратами [1].

По способности контролировать гликемию эмпаглифлозин сопоставим с другими представителями своего класса. Канаглифлозин снижает HbA_{1c} примерно на

0,9 % [40], дапаглифлозин — на 0,8 % [41] и ипраглифлозин — на 1 % [42]. Снижение веса для всех ингибиторов SGLT2 тоже примерно одинаково, от ~2 кг у ипраглифлозина до ~2,9 кг у канаглифлозина [40, 42, 43]. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными эффектами эмпаглифлозина были инфекции мочевыводящих и половых путей, которые также регистрировались в исследованиях с дапаглифлозином и канаглифлозином [44, 45].

Литература

- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2015; 38 (1): 140–149.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care*. 2012; 35 (6): 1364–1379.
- Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes // *Diabetes Care*. 2003; 26 (6): 1902–1912.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetologia*. 2009; 52 (1): 17–30.
- Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16 (5): 410–417.
- Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, et al. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial // *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16 (2): 147–158.
- Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al; EMPA-REG METSU Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes Care*. 2013; 36 (11): 3396–3404.
- Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. The relationship between glycemic control and falls in older adults // *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55 (12): 2041–2044.

- Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease // *J Intern Med*. 2007; 261 (1): 32–43.
- Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med*. 2013; 159 (4): 262–274.
- Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia // *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15 (12): 1154–1160.
- US Food and Drug Administration. FDA approves Jardiance to treat type 2 diabetes [press release]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2014 [August 1]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm407637.htm>. Accessed February 25, 2015.
- Jardiance® (эмпаглифлозин) [prescribing information]. Ingelheim: Licensed from: Boehringer Ingelheim International GmbH; 2014.
- Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, et al. Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors // *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14 (1): 83–90.
- Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. Empagliflozin (BI 10773), a potent and selective SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects // *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013; 2 (2): 152–161.
- Sarashina A, Koiwai K, Seman LJ, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in healthy Japanese subjects // *Drug Metab Pharmacokinet*. 2013; 28 (3): 213–219.
- Heise T, Seewaldt-Becker E, Macha S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics following 4 weeks' treatment with empagliflozin once daily in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15 (7): 613–621.
- Heise T, Seman L, Macha S, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Ther*. 2013; 4 (2): 331–345.
- Brand T, Macha S, Mattheus M, Pinnetti S, Woerle HJ. Pharmacokinetics of эмпаглифлозин, a sodium glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitor, coadministered with sitagliptin in healthy volunteers // *Adv Ther*. 2012; 29 (10): 889–899.
- Friedrich C, Metzmann K, Rose P, Mattheus M, Pinnetti S, Woerle HJ. A randomized, open-label, crossover study to evaluate the pharmacokinetics of empagliflozin and linagliptin after coadministration in healthy male volunteers // *Clin Ther*. 2013; 35 (1): A33–A42.

21. Scott LJ. Empagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (vol 74, pg 1769, 2014) // *Drugs*. 2015; 75 (1): 141–141.
22. Kadowaki T, Haneda M, Inagaki N, et al. Эмпаглифлозин monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 12-week, double-blind, placebo-controlled, phase II trial // *Adv Ther*. 2014; 31 (6): 621–638.
23. Woerle HJ, Kadowaki T, Haneda M, et al. Safety and efficacy of эмпаглифлозин monotherapy in a 52-week study in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Poster No. 930 presented at: 49th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; September 23–27, 2013; Barcelona.
24. Ferrannini E, Seman L, Seewaldt-Becker E, Hantel S, Pinnetti S, Woerle HJ. A phase IIb, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15 (8): 721–728.
25. Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al; EMPA-REG MONO Trial Investigators. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1 (3): 208–219.
26. Nishimura R, Tanaka Y, Koiwai K, et al. Effect of empagliflozin monotherapy on postprandial glucose and 24-hour glucose variability in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week study // *Cardiovasc Diabetol*. 2015; 14 (1): 11.
27. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes Care*. 2014; 37 (6): 1650–1659.
28. Ferrannini E, Berk A, Hantel S, et al. Long-term safety and efficacy of empagliflozin, sitagliptin, and metformin: an active-controlled, parallel-group, randomized, 78-week open-label extension study in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2013; 36 (12): 4015–4021.
29. Ridderstrale M, Svaerd R, Zeller C, et al. Empagliflozin (EMPA) for 76 weeks as add-on to metformin plus sulfonylurea (SU) in patients with type 2 diabetes (T2DM) // *Diabetes*. 2014; 63 (suppl 1): A280. [abstract no.1077-P].
30. Kovacs CS, Seshiah V, Merker L, et al. Empagliflozin (EMPA) for 76 weeks as add-on to pioglitazone with or without metformin in patients with type 2 diabetes (T2DM) // *Diabetes*. 2014; 63 (suppl 1): A273 [abstract no.1055-P].
31. Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycaemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes mellitus // *Diabetologia*. 2013; 56: S372–S372.
32. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2014; 37 (7): 1815–1823.
33. Hach T, Gerich J, Salsali A, et al. Empagliflozin improves glycaemic parameters and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: pooled data from four pivotal phase III trials. Poster No: 943 presented at: the European Association for the Study of Diabetes (EASD); September 23–27, 2013; Barcelona.
34. Dailey G. Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: an overview of safety and efficacy based on phase 3 trials // *J Diabetes*. Epub 2015 Feb 11.
35. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al; EMPA-REG RENAL Trial Investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2 (5): 369–384.
36. Macha S, Rose P, Mattheus M, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in patients with hepatic impairment // *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16 (2): 118–123.
37. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al; EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension // *Diabetes Care*. 2015; 38 (3): 420–428.
38. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16 (10): 984–993.
39. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME) // *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13: 102.
40. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise // *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15 (4): 372–382.
41. Kanai Y, Lee WS, You G, Brown D, Hediger MA. The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose // *J Clin Invest*. 1994; 93 (1): 397–404.
42. Hedrington MS, Davis SN. Ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treatment of type 2 diabetes // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015; 11 (4): 613–623.
43. Bailey CJ, Morales Villegas EC, Woo V, Tang W, Ptaszynska A, List JF. Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial // *Diabet Med*. 2015; 32 (4): 531–541.
44. Nyirjesy P, Zhao Y, Ways K, Usiskin K. Evaluation of vulvovaginal symptoms and Candida colonization in women with type 2 diabetes mellitus treated with canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor // *Curr Med Res Opin*. 2012; 28 (7): 1173–1178.
45. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2010; 375 (9733): 2223–2233.

Джардинс – легкое решение весомых проблем

Джардинс – инновационный препарат класса SGLT2[#] ингибиторов для терапии сахарного диабета 2 типа, который может быть назначен как в монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином¹

Джардинс

- значимое снижение HbA_{1c}²⁻⁵ и дополнительно снижение массы тела^{2-5*}
- эффективное дополнение к текущей сахароснижающей терапии, включая метформин, метформин + препараты СМ и инсулин²⁻⁵
- низкий риск развития гипогликемии, обусловленный инсулиннезависимым механизмом действия¹
- удобный прием – 1 раз в сутки¹

Джардинс
(эмпаглифлозин)



[#]SGLT2 – карбоглюкозный переносчик глюкозы 2 типа
Телитамический фермент
¹Джардинс не предназначен для снижения массы тела

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДЖАРДИНС

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Джардинс. Регистрационное удостоверение: ЛП-002735 от 28.11.2014. Торговое наименование: Джардинс. МНН: эмпаглифлозин. Лекарственная форма/состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка содержит активное вещество эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Фармакодинамика: эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках, уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови натощак и после приема пищи. Инсулиннезависимый механизм действия эмпаглифлозина способствует низкому риску развития гипогликемии. Эффективность эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния бета-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение которых метформин считается нецелесообразным ввиду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, СФР < 45 мл/мин^{1,73} м², беременность, период грудного вскармливания, возраст старше 85 лет, применение в комбинации с аналогами глюкокортикоидов пептида 1, детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). С осторожностью: пациентам с риском развития гиповолемии: при применении гипотензивных препаратов (со случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; у пациентов старше 75 лет; при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином из-за риска развития гипогликемии; при инфекции мочеполовой системы. Способ применения и дозы: монотерапия или комбинированная терапия: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в день, внутрь. Если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, она может быть увеличена до 25 мг 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Особые группы пациентов: при почечной недостаточности с СФР от 45 до 90 мл/мин^{1,73} м² коррекции дозы не требуется. Пациентам с почечной недостаточностью с СФР < 45 мл/мин^{1,73} м² применять препарат не рекомендуется в связи с неэффективностью. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. Побочное действие: общая частота нежелательных явлений у пациентов, получающих эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, сплечающаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдающиеся у пациентов, получающих эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, представлены ниже с указанием их абсолютной частоты. Частота нежелательных явлений представлена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/10 до <1/10), очень часто. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином); гиповолемия. Частые. Инфекционные и паразитарные заболевания: вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции; инфекции мочевыводящих путей. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: учащенное мочеиспускание. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной инструкции по применению препарата Джардинс. Особые указания: препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В рекомендуемой суточной дозе препарата ДЖАРДИНС содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь в ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел: +7 495 544 50 44

Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Джардинс, рег. уд. ЛП-002735 от 28.11.2014. 2. Roden M et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:208-219. 3. Haring HU et al. Diabetes Care. 2014;37:1650-1659. 4. Haring HU et al. Diabetes Care. 2013;36:3396-3404. 5. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2014;37:1815-1823.

Информация для специалистов здравоохранения

ООО «Берингер Ингельхайм»:
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingenheim.ru

 Boehringer
Ingelheim

Следующий шаг после метформина? Акцент на препаратах сульфонилмочевины: добавление или комбинированная терапия

Расширенный реферат статьи Lim P.C., Chong C.P. What's next after metformin? Focus on sulphonylurea: add-on or combination therapy // *Pharmacy Practice*, 2015, 13 (3), 606. doi: 10.18549/PharmPract.2015.03.606.

Реферат подготовлен И.В. Полубояриновой.

Введение. В течение последних десятилетий патофизиология сахарного диабета 2 типа (СД2) была главным образом сосредоточена на инсулинорезистентности и недостаточности инсулина. В настоящее время патофизиологические механизмы расширились до «зловещего октета», и принципы лечения были обновлены с учетом появления новых классов противодиабетических препаратов. Тем не менее многим пациентам еще только предстоит достичь своей цели в гликемическом контроле. Хотя все руководства предлагают метформин в качестве препарата первой линии, нет однозначного консенсуса в отношении второй линии медикаментозной терапии, поскольку рекомендовано большое разнообразие классов препаратов.

Цели: целью данного обзора была оценка сахароснижающих препаратов, применяемых после метформина, в особенности производных сульфонилмочевины, и вопросов, возникающих в отношении добавления к схеме, или фиксированных доз комбинированной терапии.

Методы: обширный литературный поиск статей на английском языке, клинических рекомендаций и других источников информации проводился с использованием электронных баз данных.

Результаты: добавление производных сульфонилмочевины к метформину нацелено как на инсулинорезистентность, так и на дефицит инсулина. Сульфонилмочевина эффективна и дешевле, чем применение тиазолидиндионов, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, аналога глюкагоноподобного пептида-1 и инсулина. Основным побочным эффектом производных сульфонилмочевины является гипогликемия, но не было отмечено никакого ее влияния на массу тела при сочетании с метформинном. Комбинация фиксированных доз производных сульфонилмочевины с метформинном была более эффективна в меньших дозах и, как сообщалось, имела меньше побочных эффектов при лучшей приверженности лечению. Кроме того, фиксированная комбинация была дешевле, чем добавление препарата к схеме терапии. Таким образом, производные сульфонилмочевины были оправданы в качестве второй линии терапии после метформина, поскольку нацелены на оба патофизиологических звена, результативны, экономически эффективны и имеют долгую историю безопасности. Комбинированный препарат с фиксированными дозами может улучшить приверженность пациента к лечению и предложить недорогой и более эффективный вариант независимо от того, оригинальный он или дженерик, по сравнению с добавлением дополнительного препарата к схеме терапии.

Введение

Сахарным диабетом страдают 382 млн человек во всем мире, и ожидается дальнейшее увеличение его распространенности [1]. Это в свою очередь приведет к повышению экономического бремени, особенно в развивающихся странах, которые не имеют национальной системы медицинского страхования [2]. В 2014 г. медицинские затраты на диабет во всем мире были оценены в 612 млрд долларов [3]. Кроме того, это хроническое заболевание, приводящее к осложнениям, которые повышают стоимость лечения [4–6], поэтому эффективные и недорогие лекарства необходимы при лечении сахарного диабета.

Понимание патофизиологии сахарного диабета 2 типа (СД2) имеет важное значение для эффективного лечения. На протяжении десятилетий основная причина развития СД2 была сведена к двум метаболическим дефектам, а именно дисфункции бета-клеток и инсулинорезистентности [7]. Действительно, бета-клетки поджелудочной железы начинают выходить из строя еще до постановки диагноза СД2 [8, 9]. Факторами риска для СД2 являются ожирение, малоподвижный образ жизни и генетическая предрасположенность [10]. Генетические факторы усиливают инсулинорезистентность, в то время как люди с ожирением живут в состоянии гиперинсулинемии, чтобы проти-

востоять инсулинорезистентности [11]. Со временем функция бета-клеток будет ухудшаться и приведет к нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ). Далее результатом недостаточности инсулина станет повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак и затем — манифестный сахарный диабет [9, 12].

У пациентов с СД2 выявлено нарушение секреции инсулина [13], и это может дополнительно усугубляться апоптозом бета-клеток [14]. Впоследствии меньше инсулина секретируется для регулирования продукции глюкозы печенью и усвоения глюкозы после приема пищи, содержащей углеводы, что приводит к гипергликемии. При СД2 глюкагон, производимый аль-

фа-клетками поджелудочной железы, был всё время повышен, даже после приема глюкозы, вызывающей повышение уровня гликемии [15, 16]. Кроме того, при СД2 был нарушен инкретиновый эффект, в который вовлечены регулирующие секрецию инсулина и глюкагона кишечные гормоны, а именно глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноподобный пептид (ГИП) [17].

Ежедневно приблизительно 180 г глюкозы фильтруется и далее реабсорбируется почками преимущественно (90 %) в проксимальных канальцах с помощью натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT), тогда как остальные 10 % реабсорбируются через SGLT-1 в прямом сегменте нисходящего проксимального канальца [18]. Кроме того, при СД2 повышенный липолиз, вторичный в отношении резистентности к антилипидическому эффекту инсулина, способствует высокой концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в плазме, что индуцирует глюконеогенез, нарушение секреции инсулина и повышение инсулинорезистентности. Отсутствие подавления аппетита после приема глюкозы, особенно у людей с ожирением, также может способствовать гипергликемии [9].

Произошла смена парадигмы в лечении СД2 от триумвирата недостаточности бета-клеток и инсулинорезистентности до «зловетского октета», расширившего патофизиологию заболевания до альфа-клеток, гастроинтестинальных гормонов, почек, жировых клеток и головного мозга [12]. Руководства по лечению СД2 были обновлены в соответствии с этими изменениями и доступностью новых классов лекарственных средств. Тем не менее во всех этих рекомендациях метформин указан как препарат первой линии терапии [19–24], поскольку он недорогой и существуют долгосрочные данные по его эффективности и безопасности, в частности надежные доказательства в отношении сердечно-сосудистой безо-

пасности [25, 26]. Например, Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) рекомендует метформин в качестве терапии первой линии при отсутствии противопоказаний со стороны почек [20]. Если целевое значение HbA_{1c} не было достигнуто после 3–6 месяцев лечения, руководство предлагает добавление препарата второй линии. Совместное руководство Американской и Европейской ассоциаций рекомендует присоединение производного сульфонилмочевины, ингибитора дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), агониста рецепторов ГПП-1 или инсулина [19]. Обновленные рекомендации по терапии Американской диабетической ассоциации (ADA) включили ингибиторы SGLT-2 в качестве препаратов второй линии [22]. ААСЕ предлагает более широкий выбор дополнительной терапии, включающей помимо прочего еще и колесевелам, бромокриптин мезилат или ингибиторы альфа-глюкозидазы [20]. Следующий шаг к тройной терапии рекомендуется, если целевое значение HbA_{1c} не достигается на фоне двойной терапии [20, 21, 23, 24].

Существует разница в рекомендуемых различными руководствами целевых уровнях HbA_{1c} : от < 6,5 % до < 7 % [19–24]. Однако цели гликемического контроля должны быть индивидуализированы во избежание гипогликемии. Ужесточение целевых значений до 6,0–6,5 % рекомендовано для более молодых и здоровых пациентов, тогда как более мягкие цели 7,5–8,0 % — для пожилых людей, пациентов с сопутствующими заболеваниями или подверженных гипогликемиям [27]. Тем не менее исследования, проведенные в развитых и развивающихся странах, показали, что у многих пациентов уровень HbA_{1c} далек от целевых значений [28–36].

Поскольку руководства предлагают гибкость в выборе следующего препарата после метформина, возникает вопрос, какой класс препаратов является наиболее подходящим в качестве второй линии терапии у большинства паци-

ентов, не достигших цели. Поэтому целью данного обзора была оценка классов препаратов второй линии, применяемых после метформина, в частности производных сульфонилмочевины. Кроме того, в обзоре проведена оценка использования этих препаратов в качестве дополнения к схеме или терапии комбинацией фиксированных доз.

Методы

Литературный поиск соответствующих англоязычных статей с 1984 по 2015 г. был проведен с использованием электронных баз данных ProQuest, Science Direct, Wiley Online Library и Pubmed. Тексты, термины медицинских предметных рубрик (MeSH) и ключевые слова для поиска включали: сахарный диабет, сахарный диабет 2-го типа, глибурид, глибенкламид, глибурид/метформин, глибенкламид/метформин, глимепирид/метформин, глипизид/метформин, метформин и глибенкламид, метформин и глибурид, метформин и гликлазид, метформин и глимепирид, метформин и глипизид, а также комбинированный препарат. В отношении приверженности пациента лечению для поиска были выбраны ключевые слова: сахарный диабет, приверженность, комплаентность и комбинированный препарат. Также был проведен дополнительный поиск по ссылкам статей.

Препарат второй линии после метформина

Британское проспективное исследование диабета (UKDS) показало, что лишь 25 % пациентов достигали уровня HbA_{1c} < 7 % на фоне монотерапии метформином, производным сульфонилмочевины или инсулином после девяти лет наблюдения [37]. Это позволяет предположить, что большинству пациентов требуется более одного лекарственного средства для достижения целевого гликемического контроля. Клинические руководства предусматривают гибкость в выборе класса пероральных сахароснижающих пре-

паратов (ПССП) или инсулина как второй линии терапии при отсутствии достижения цели на фоне метформина [19–23]. Однако, учитывая растущую распространенность заболевания и его влияние на экономическое бремя, в качестве терапии второй линии целесообразен выбор препарата, который бы был эффективен, безопасен и экономичен.

Самым новым классом сахароснижающих препаратов являются ингибиторы SGLT-2, которые подавляют реабсорбцию глюкозы в почках независимо от инсулина [18, 38]. Первый ингибитор SGLT-2, дапаглифлозин, был одобрен Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA) в конце 2012 г. Однако Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) разрешило маркетинг вначале канаглифлозина, а затем дапаглифлозина по причине обеспокоенности в отношении безопасности, связанной с повышенным риском развития рака мочевого пузыря и молочной железы [39, 40]. Сбор доказательств по безопасности этого класса препаратов еще продолжается [41]. Действительно, EMA и FDA следят за постмаркетинговым исследованием их сердечно-сосудистой, почечной безопасности и риска развития рака [39]. Хотя AACE и ADA рекомендуют добавление ингибитора SGLT-2 в качестве второй линии терапии, в то же время Международная федерация диабета не рекомендует использование ингибитора SGLT-2 [20, 22, 24].

Руководства предлагают агонисты ГПП-1 в качестве одного из вариантов второй линии терапии с момента одобрения FDA США в 2005 г. [19–24, 42]. Применение агонистов ГПП-1, таких как экзенатид и лираглутид, было ниже в связи с их инъекционной формой введения по сравнению с ингибиторами ДПП-4, которые принимались перорально [43]. Оба эти класса препаратов работают глюкозозависимым образом [44]. Тем не менее в Дании применение лираглутида было выше по сравне-

нию с экзенатидом [45]. Агонисты ГПП-1 способствуют значимому снижению массы тела, около 1,7 кг, однако долгосрочные данные по их безопасности отсутствуют. Существуют данные по связи применения агонистов ГПП-1 с развитием панкреатита, гиперплазии поджелудочной железы и рака щитовидной железы, но они были неубедительны [46–48]. Zhang и соавт. показали, что аналоги ГПП-1 были самыми дорогими препаратами по сравнению с производными сульфонилмочевины, инсулином и ингибиторами ДПП-4 [49].

Росиглитазон, инсулиновый сенситайзер, как и метформин [9], имеет ограниченное использование в связи с приостановкой применения содержащих росиглитазон препаратов в Европе [50] после публикации данных метаанализа, показавшего повышенный риск инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти [51]. Тем не менее FDA США отозвало ограничение после недавних результатов об отсутствии увеличения частоты сердечно-сосудистых событий на фоне приема розиглитазон-содержащих препаратов в нескольких знаковых исследованиях [52]. Поскольку метформин является сенситайзером инсулина, предпочтительнее было бы, если препарат второй линии мог быть нацелен на другие патофизиологические пути.

Препаратом выбора после метформина обычно был препарат из группы производных сульфонилмочевины, так как они недорогие и имеют длительную историю эффективности и безопасности [25]. Кроме того, комбинация метформина с производными сульфонилмочевины ориентирована как на резистентность к инсулину, так и на дефицит инсулина [8]. Все препараты внутри группы производных сульфонилмочевины, стимулирующих высвобождение инсулина, одинаково эффективны [53]. При добавлении к метформину они снижают уровень HbA_{1c} дополнительно на 0,8 % и увеличивают число пациентов, достигших целевого гликемического контро-

ля [47, 54]. Исследования показали, что комбинация препарата сульфонилмочевины и метформина была самым экономичным вариантом по сравнению с ингибитором ДПП-4, аналогом ГПП-1, инсулином и тиазолидиндионами [49, 55]. Кроме того, производные сульфонилмочевины ассоциированы с самым длительным временем до назначения инсулина и, следовательно, могут стать выбором для тех пациентов, кто сопротивляется началу инсулинотерапии на ранней стадии [49]. И наоборот, монотерапия глибенкламидом требовала более раннего назначения инсулина и имела более низкую стойкость сахароснижающего эффекта по сравнению с метформином и розиглитазоном [56]. Применение производных сульфонилмочевины было связано с повышенным риском гипогликемии и увеличением массы тела [47]. Тем не менее не было никакой разницы в частоте тяжелых гипогликемий при сравнении комбинаций производного сульфонилмочевины или аналога ГПП-1 с метформином и монотерапии метформином [47]. Другие свидетельства о безопасности сульфонилмочевины, такие как сердечно-сосудистые события и смертность, а также случаи рака, были неубедительными из-за различных результатов исследований [57, 58].

Консенсус ADA и EASD не рекомендует использование ингибиторов альфа-глюкозидазы в качестве второй линии терапии в отличие от национального руководства Австралии, рекомендаций IDF и AACE [19–24]. Этот класс препаратов снижает уровень HbA_{1c} на 0,8 % по сравнению с плацебо, но является менее эффективным по сравнению с производными сульфонилмочевины и метформином. Кроме того, их влияние на уровень HbA_{1c} не является дозозависимым, и повышение дозы способствует большему количеству побочных эффектов [59]. Хотя систематический обзор продемонстрировал, что добавление ингибитора альфа-глюкозидазы к метформину не увеличивает частоту гипогли-

кемий и массу тела, нет исследований, изучавших их долгосрочные побочные эффекты [47].

Подобно ингибиторам альфа-глюкозидазы, ингибиторы ДПП-4 снижают уровень HbA_{1c} примерно на 0,7 %, что оказалось несколько менее эффективным по сравнению с производными сульфонилмочевины [60]. Эта группа нейтральна в отношении массы тела и не повышает риска гипогликемии при добавлении к метформину [47]. Сердечно-сосудистые события на фоне терапии ингибиторами ДПП-4 были реже по сравнению с производными сульфонилмочевины [61]. Тем не менее недавние исследования сердечно-сосудистых исходов на фоне приема саксаглиптина показали увеличение частоты госпитализаций из-за сердечной недостаточности [62]. Кроме того, многочисленные исследования предоставили данные, служащие противопоказанием, по влиянию ингибиторов ДПП-4 на панкреатит. Исследования случай-контроль показали, что эксенатид и ситаглиптин в два раза повышают риск госпитализации из-за панкреатита [48], тогда как ретроспективное когортное исследование обнаружило отсутствие связи эксенатида или ситаглиптина с риском развития острого панкреатита по сравнению с метформином или глибенкламидом [63]. Кроме того, добавление ингибитора ДПП-4 к метформину было более дорогим, имело меньше преимуществ по сохраненным годам качественной жизни (QALY) и требовало более раннего назначения инсулинотерапии по сравнению с производными сульфонилмочевины [49]. Таким образом, ингибиторы ДПП-4 могут быть препаратом выбора второй линии терапии у пациентов, которые страдают ожирением или склонны к гипогликемиям.

Инсулин, так же как и производные сульфонилмочевины, вызывает дополнительное снижение уровня HbA_{1c} на 0,8 % при добавлении к метформину [37, 47]. Аналогично производным сульфонилмочевины, инсулин повышает риск развития гипоглике-

мии и увеличения массы тела. Однако инсулин был более дорогим и не имел дополнительного преимущества по индексу QALY по сравнению с препаратами сульфонилмочевины [49]. Поскольку инсулин доступен только в виде инъекций, до начала инсулинотерапии следует принять во внимание такие возможные препятствия, как неудобство режима лечения и факторы риска развития гипогликемий. Кроме того, исследования показали, что пациенты не желают начинать инсулинотерапию из-за страха инъекций и отсутствия знаний о важности введения инсулина [64, 65].

Таким образом, производные сульфонилмочевины могут быть наилучшим вариантом в качестве препарата второй линии при недостаточном гликемическом контроле на фоне метформина. Комбинация этих двух классов направлена против инсулинорезистентности и недостаточности инсулина. Кроме того, производные сульфонилмочевины эффективны, экономически выгодны и имеют пероральный путь введения. В настоящее время комбинация производных сульфонилмочевины и метформина доступна в виде препаратов с фиксированными дозами глибенкламида/метформина, глимепирида/метформина и глипизида/метформина. Тем не менее возникают вопросы, связанные с применением комбинации фиксированных доз по сравнению с совместным приемом отдельных препаратов с точки зрения их эффективности, безопасности, приверженности пациента лечению и стоимости.

Комбинация фиксированных доз против совместного приема препаратов

Эффективность

Ранее проведенные исследования показали, что более низкие дозы в фиксированной комбинации глибенкламида/метформина дают существенно большее снижение уровня HbA_{1c}, чем метформин при совместном приеме с производными сульфонилмочевины, будь то

глибенкламид, глипизид или гликлазид [66–68]. Кроме того, применение препарата с фиксированными дозами показало лучший гликемический контроль по сравнению с совместным приемом метформина с росиглитазоном [71]. При условии более высокого исходного HbA_{1c}, большее снижение уровня HbA_{1c} в диапазоне от примерно 1,3 до 2,4 % наблюдалось при терапии фиксированными дозами глибенкламида/метформина [66–68]. Комбинация фиксированных доз предоставляет дополнительные преимущества, так как более низкие дозы препарата глибенкламида/метформина показали более высокую эффективность, и это может снизить риск развития гипогликемии, вызванной действием глибенкламида [66]. Кроме того, это позволит проводить дальнейшее титрование дозы в сторону ее увеличения для достижения контроля, таким образом, задерживая переход к тройной терапии.

Фиксированные дозы глимепирида/метформина доступны в виде таблетки с обычным и замедленным высвобождением. Многоцентровое рандомизированное исследование показало сходную эффективность, частоту эпизодов гипогликемии и комплаентность между этими двумя формами выпуска. Средний HbA_{1c} снизился на 0,59 и 0,61 % соответственно в группах с замедленным и обычным высвобождением [70]. Кроме того, фиксированная комбинация глимепирида/метформин была столь же эффективна, как и глибенкламид/метформин в снижении уровня HbA_{1c}, однако большее число пациентов достигло уровня HbA_{1c} < 7 % в течение 12 месяцев лечения на фоне глимепирида/метформина (44,6 % против 26,8 %) [71].

Безопасность

Основной проблемой для производных сульфонилмочевины была гипогликемия. Многоцентровое ретроспективное исследование, включавшее 72 пациента, показало, что гипогликемии были зарегистрированы у трех пациентов

на фоне совместного приема глибенкламида или глипизида с метформином, тогда как после перехода на комбинированный препарат глибенкламида/метформина гипогликемия была отмечена у восьми пациентов [68]. Тем не менее три из этих восьми пациентов параллельно получали инсулин, и поэтому доза инсулина была снижена [68]. Исследования, сравнивавшие комбинации фиксированных доз глимепирида/метформина и глибенкламида/метформина, продемонстрировали сходные нежелательные явления между двумя группами, но при приеме глибенкламида/метформина легкие и умеренные гипогликемии возникали у большего числа пациентов (28,9 %) по сравнению с группой глимепирида/метформина (17,1 %) [71].

Поскольку большинство пациентов с СД2 имеют избыточный вес и ожирение, увеличение массы тела при лечении также вызывало опасения. Следовательно, предпочтительной является терапия, которая нейтральна в отношении веса или способствует его снижению. Прибавка массы тела была одним из побочных эффектов производных сульфонилмочевины. Тем не менее метформин может противостоять эффекту увеличения веса на глибенкламиде при использовании в комбинации. Nermann и соавт. подтвердили отсутствие различий в массе тела пациентов при комбинированной терапии в сравнении с монотерапией метформином [72]. Действительно, вес пациентов не изменялся после перехода от совместного приема глибенкламида или глипизида с метформином к комбинации глибенкламид/метформин [68].

Приверженность терапии

Препарат с комбинацией фиксированных доз содержит по меньшей мере два лекарственных средства в одной таблетке [73]. Это обеспечит удобство для пациентов и повысит их приверженность терапии за счет уменьшения числа принимаемых таблеток [74, 75]. Исследования по-

казали, что соблюдение рекомендаций при приеме препаратов с фиксированными дозами глибенкламида/метформина и глипизида/метформина было лучше по сравнению с двойной терапией [66, 74, 76].

Ранее исследование продемонстрировало улучшение приверженности пациентов лечению на 16 % при переходе от совместного приема метформина и глибурида к таблетке с комбинацией фиксированных доз [77]. Кроме того, меньшее число побочных эффектов и более низкая стоимость препарата с фиксированными дозами глибенкламида/метформина может дополнительно улучшать соблюдение режима терапии [74].

Стоимость

Стоимость лечения комбинированным препаратом может быть дешевле, чем дополнение схемы терапии, поскольку более низкие дозы комбинированного средства были столь же эффективны, как и более высокие дозы совместно принимаемых препаратов. Cheong и соавт. сообщили о значительно более низком возмещении за комбинированный препарат по сравнению с двойной терапией независимо от того, оригинальный препарат или дженерик [74]. Еще одно исследование показало, что стоимость лекарств снижалась на 44 % при переходе на препарат с фиксированной комбинацией доз глибенкламида/метформина от совместного приема глипизида с метформином [67]. Удивительным образом исследование, проведенное во Франции, показало, что комбинированный препарат был более экономически эффективным, чем монотерапия как метформином, так и глибенкламидом [78]. При фиксированной комбинации доз глибенкламида/метформина 5/500 мг улучшался индекс QALY и уменьшались прямые медицинские затраты по сравнению с метформином и глибенкламидом. Это может быть связано с лучшим гликемическим контролем на фоне комбинированного препарата и последующим снижением относи-

тельных рисков осложнений и улучшением качества жизни пациентов [78].

Выводы

При отсутствии достижения целей гликемического контроля на фоне терапии метформином производные сульфонилмочевины могут быть наилучшим вариантом второй линии терапии ввиду их благоприятного профиля эффективности, безопасности и стоимости. Применение препарата с фиксированной комбинацией доз может улучшить приверженность пациента лечению и предложить недорогой и более эффективный вариант независимо от того, оригинальный он или дженерик, в сравнении с добавлением дополнительного препарата к схеме терапии.

Литература

1. Aguirre F, Brown A, Cho NH, et al. IDF diabetes atlas. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.
2. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD Health Data: Social protection. OECD Health Statistics database; 2014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1787/data-00544-en>.
3. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas sixth edition poster update 2014. Brussels: International Diabetes Federation; 2014. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014>.
4. Colagiuri S. DiabCoSt Australia: assessing the burden of type 2 diabetes in Australia, Canberra: Australian Centre for Diabetes Strategies; 2002.
5. Riewpaiboon A, Pornlertwadee P, Pongsawat K. Diabetes cost model of a hospital in Thailand // Value Health. 2007; 10 (4): 223–230.
6. Wang W, Fu CW, Pan CY, Chen W, Zhan S, Luan R, Tan A, Liu Z, Xu B. How do type 2 diabetes mellitus-related chronic complications impact direct medical cost in four major cities of urban China? // Value Health. 2009; 12 (6): 923–929.
7. Buchanan TA. Pancreatic beta-cell loss and preservation in type 2 diabetes // Clin Ther. 2003; 25 (Suppl B): B32–B46.
8. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus // Ann Intern Med. 1999; 131 (4): 281–303.
9. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Diabetes. 2009; 58 (4): 773–795.

10. Spellman CW. Islet cell dysfunction in progression to diabetes mellitus // *J Am Osteopath Assoc.* 2007; 107 (Suppl): S1–S5.
11. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects // *J Clin Invest.* 1988; 81 (2): 442–448.
12. DeFronzo RA. Overview of newer agents: where treatment is going // *Am J Med.* 2010; 123 (3 Suppl): S38–S48.
13. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus // *J Clin Invest.* 1999; 104 (6): 787–794.
14. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes // *Diabetes.* 2003; 52 (1): 102–110.
15. Unger R. Glucagon physiology and pathophysiology in the light of new advances // *Diabetologia.* 1985; 28 (8): 574–578.
16. Dunning B, Foley JE, Ahren B. Alpha cell function in health and disease: influence of glucagon-like peptide-1 // *Diabetologia.* 2005; 48 (9): 1700–1713.
17. Freeman JS. The pathophysiologic role of incretins // *J Am Osteopath Assoc.* 2007; 107 (Suppl): S6–S9.
18. Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus // *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (3): 671–681.
19. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* 2012; 35 (6): 1364–1379.
20. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, Dagogo-Jack S, Davidson MB, Einhorn D, Garvey WT, Grunberger G, Handelsman Y, Hirsch IB, Jellinger PS, McGill JB, Mechanick JI, Rosenblit PD, Umpierrez G, Davidson MH; American Association of Clinical Endocrinologists. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013 // *Endocr Pract.* 2013; 19 (2): 327–336.
21. Ministry of Health Malaysia. Clinical practice guidelines: management of type 2 diabetes mellitus. 4th ed. Putrajaya: Ministry of Health Malaysia; 2009.
22. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment // *Diabetes Care.* 2015; 38 (Suppl 1): S41–S48.
23. Colagiuri S, Dickinson S, Girgis S, Colagiuri R. National evidence based guideline for blood glucose control in type 2 diabetes. Canberra: Diabetes Australia and the NHMRC; 2009.
24. International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2013.
25. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N Engl J Med.* 2008; 359 (15): 1577–1589.
26. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, Feldman L, Vassy J, Wilson R, Bass EB, Brancati FL. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review // *Arch Intern Med.* 2008; 168 (19): 2070–2080.
27. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetologia.* 2012; 55 (6): 1577–1596.
28. Mafauzy M, Hussein Z, Chan SP. The status of diabetes control in Malaysia: results of DiabCare 2008 // *Med J Malaysia.* 2011; 66 (3): 175–181.
29. Mafauzy M. Diabetes control and complications in public hospitals in Malaysia // *Med J Malaysia.* 2006; 61 (4): 477–483.
30. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2011 // *Diabetes Care.* 2011; 34 (Suppl 1): S11–S61.
31. Mohan V, Shah SN, Joshi SR, Seshiah V, Sahay BK, Banerjee S, Wangnoo SK, Kumar A, Kalra S, Unnikrishnan AG, Sharma SK, Rao PV, Akhtar S, Shetty RV, Das AK; DiabCare India 2011 Study Group. Current status of management, control, complications and psychosocial aspects of patients with diabetes in India: results from the DiabCare India 2011 Study // *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18 (3): 370–388.
32. Pan C, Yang W, Jia W, Weng J, Tian H. Management of Chinese patients with type 2 diabetes, 1998–2006: the Diabcare-China surveys // *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (1): 39–45.
33. Liebl A, Mata M, Eschwege E; ODE-2 Advisory Board. Evaluation of risk factors for development of complications in type II diabetes in Europe // *Diabetologia.* 2002; 45 (7): S23–S28.
34. Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, Sham PC, Tso AW, Lam KS. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006 // *Am J Med.* 2009; 122 (5): 443–53.
35. Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among US adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report // *Diabetes Care.* 2004; 27 (1): 17–20.
36. Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, Saaddine JB. Is glycemic control improving in US adults? // *Diabetes Care.* 2008; 31 (1): 81–86.
37. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* 1998; 352 (9131): 837–853.
38. Brunton S, Reid TS. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, for the management of type 2 diabetes // *Hosp Pract (1995).* 2014; 42 (3): 96–108.
39. Haas B, Eckstein N, Pfeifer V, Mayer P, Haas MD. Efficacy, safety and regulatory status of SGLT2 inhibitors: focus on canagliflozin // *Nutr Diabetes.* 2014; 4: e143.
40. Burki TK. FDA rejects novel diabetes drug over safety fears // *Lancet.* 2012; 379 (9815): 507.
41. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Stein P, Desai M, Shaw W, Jiang J, Vercruyse F, Meininger G, Matthews D. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) — a randomized placebo-controlled trial // *Am Heart J.* 2013; 166 (2): 217–223.
42. Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: an overview // *Indian J Endocrinol Metab.* 2013; 17 (3): 413–421.
43. Montilla S, Marchesini G, Sammarco A, Trotta MP, Siviero PD, Tomino C, Melchiorri D, Pani L; AIFA Anti-diabetics Monitoring Group. Drug utilization, safety, and effectiveness of exenatide, sitagliptin, and vildagliptin for type 2 diabetes in the real world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014; 24 (12): 1346–1353.
44. Drucker DJ. Incretin-based therapies: a clinical need filled by unique metabolic effects // *Diabetes Educ.* 2006; 32 (Suppl 2): 65S–71S.
45. Pottegard A, Bjerregaard BK, Larsen MD, Larsen KS, Hallas J, Knop FK, Moreno SI. Use of exenatide and liraglutide in Denmark: a drug utilization study // *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70 (2): 205–214.
46. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors // *Diabetes.* 2013; 62 (7): 2595–2604.
47. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, Yu C, Ahuja T, Welton NJ, Dahl M. Second-line therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a sys-

- tematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis // *Open Med.* 2011; 5 (1): e35–48.
48. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study // *JAMA Intern Med.* 2013; 173 (7): 534–539.
 49. Zhang Y, McCoy RG, Mason JE, Smith SA, Shah ND, Denton BT. Second-line agents for glycemic control for type 2 diabetes: are newer agents better? // *Diabetes Care.* 2014; 37 (5): 1338–1345.
 50. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. 2010. London: EMA; 2010. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_detail_001119.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
 51. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N Engl J Med.* 2007; 356 (24): 2457–2471.
 52. U.S. Foods and Drug Administration (US FDA). FDA drug safety communications: FDA requires removal of some prescribing and dispensing restrictions for rosiglitazone-containing diabetes medicines. Rockville, MD: US FDA; 2011. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM381108.pdf>.
 53. Rendell M. The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus // *Drugs.* 2004; 64 (12): 1339–1358.
 54. Canadian Optimal Medication. Second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2010.
 55. Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin // *CMAJ.* 2011; 183 (16): E1213–E1220.
 56. Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, Haffner SM, Aftring RP, Paul G, Kravitz BG, Herman WH, Viberti G, Holman RR; ADOPT Study Group. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on β -cell function and insulin sensitivity in ADOPT // *Diabetes.* 2011; 60 (5): 1552–1560.
 57. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin // *Diabetes Care.* 2007; 30 (2): 389–394.
 58. Monami M, Balzi D, Lamanna C, Barchielli A, Masotti G, Buiatti E, Marchionni N, Mannucci E. Are sulphonylureas all the same? A cohort study on cardiovascular and cancer-related mortality // *Diabetes Metab Res Rev.* 2007; 23 (6): 479–484.
 59. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (2): CD003639.
 60. Dicker D. DPP-4 inhibitors impact on glycemic control and cardiovascular risk factors // *Diabetes Care.* 2011; 34 (Suppl 2): S276–S278.
 61. Singh AK. Deciding oral drugs after metformin in type 2 diabetes: an evidence-based approach // *Indian J Endocrinol Metab.* 2014; 18 (5): 617–623.
 62. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N Engl J Med.* 2013; 369 (14): 1317–1326.
 63. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide // *Curr Med Res Opin.* 2009; 25 (4): 1019–1027.
 64. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin // *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26 (Suppl 3): S18–S24.
 65. Meece J. Dispelling myths and removing barriers about insulin in type 2 diabetes // *Diabetes Educ.* 2006; 32 (1 Suppl): 9S–18S.
 66. Blonde L, Wogen J, Kreilick C, Seymour AA. Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide-metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin // *Diabetes Obes Metab.* 2003; 5 (6): 424–431.
 67. Lim PC, Lim SL, Oiyammaal C. Glycaemic control and cost analysis when changing from glizalide co-administered with metformin to pre-combined glibenclamide-metformin tablets in type 2 diabetes mellitus // *Med J Malaysia.* 2012; 67 (1): 21–24.
 68. Duckworth W, Marcelli M, Padden M, Kellick K, Duhancic T, Wilhardt M, Colgan K, Romie A. Improvements in glycemic control in type 2 diabetes patients switched from sulphonylurea co-administered with metformin to glyburide-metformin tablets // *J Manag Care Pharm.* 2003; 9 (3): 256–262.
 69. Garber A, Klein E, Bruce S, Sankoh S, Mohideen P. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy // *Diabetes Obes Metab.* 2006; 8 (2): 156–163.
 70. Hwang YC, Kang M, Ahn CW, Park JS, Baik SH, Chung DJ, Jang HC, Kim KA, Lee IK, Min KW, Nam M, Park TS, Son SM, Sung YA, Woo JT, Park KS, Lee MK. Efficacy and safety of glimepiride/metformin sustained release once daily vs. glimepiride/metformin twice daily in patients with type 2 diabetes // *Int J Clin Pract.* 2013; 67 (3): 236–243.
 71. Gonzalez-Ortiz M, Guerrero-Romero JF, Violante-Ortiz R, Wacher-Rodarte N, Martinez-Abundis E, Aguilar-Salinas C, Islas-Andrade S, Arechavaleta-Granell R, Gonzalez-Canudas J, Rodriguez-Moran M, Zavala-Suarez E, Ramos-Zavala MG, Metha R, Revilla-Monsalve C, Beltran-Jaramillo TJ. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus // *J Diabetes Complications.* 2009; 23 (6): 376–379.
 72. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellstrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations: a double-blind controlled study // *Diabetes Care.* 1994; 17 (10): 1100–1109.
 73. Feher MD, Munro N, Watters K. Fixed-dose combinations in diabetes — do they improve medication adherence? // *Diabet Med.* 2010; 27 (7): 735–736.
 74. Cheong C, Barner JC, Lawson KA, Johnsrud MT. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed dose combination products compared with dual therapy among texas medicaid recipients // *Clin Ther.* 2008; 30 (10): 1893–1907.
 75. Scherthaner G. Fixed-dose combination therapies in the management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: an opportunity to improve adherence and patient care // *Diabet Med.* 2010; 27 (7): 739–743.
 76. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy // *Clin Ther.* 2002; 24 (3): 460–467.
 77. Bartels D. Adherence to oral therapy for type 2 diabetes: opportunities for enhancing glycemic control // *J Am Acad Nurse Pract.* 2004; 16 (1): 8–16.
 78. Ray JA, Huet D, Valentine WJ, Palmer AJ, Cugnardey N, Renaudin C. Long-term costs and clinical outcomes associated with metformin-glibenclamide combination tablets (Glucoavance®) in patients with type 2 diabetes suboptimally controlled by metformin: a modelling study in the French setting // *Br J Diabetes Vasc Disease.* 2008; 8 (1): 39–44.

Амиодарон и щитовидная железа

Расширенный реферат статьи A. Jabrocka-Hybel, T. Bednarczuk, L. Bartalena, D. Pach, M. Ruchala, G. Kamiński, M. Kostecka-Matyja, A. Hubalewska-Dydejczyk Amiodarone and the thyroid // Endokrynologia Polska 2015; 66 (2).

DOI: 10.5603/EP.2015.0025

Реферат подготовлен Т.Б. Моргуновой.

Амиодарон — производное бензофурана, в состав которого входит большое количество йода, у 15–20 % пациентов приводит к развитию нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ). Амиодарон может вызвать развитие как гипотиреоза (АмиГ, амиодарон-индуцированный гипотиреоз), так и тиреотоксикоза (АмиТ, амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз). Лечение манифестного АмиГ подразумевает назначение заместительной терапии L-тироксином (L-T4) и, как правило, не требует отмены амиодарона. Есть два основных типа АмиТ: 1 тип, истинный йод-индуцированный гипертиреоз, и 2 тип, деструктивный тиреоидит. Вместе с тем выделяют АмиТ смешанного/неуточненного генеза, в развитии которого участвуют оба механизма. АмиТ 1 типа развивается, как правило, у пациентов с предшествующей патологией ЩЖ; АмиТ 2 типа — при исходно нормальной железе. Препаратами первого ряда при лечении пациентов с АмиТ 1 типа служат тиреостатики, а при лечении пациентов с АмиТ 2 типа — глюкокортикоиды. Эффективность терапии нередко зависит от объема щитовидной железы и тяжести тиреотоксикоза.

Амиодарон является наиболее часто используемым антиаритмическим препаратом в мире [1]. Амиодарон, антиаритмический препарат класса III, был разработан четыре десятилетия назад в качестве вазодилатирующего и антиангинального средства [1]. Его антиаритмические свойства были признаны в 1969 г., и в 1985 г. он был одобрен FDA как препарат для лечения рецидивирующих угрожающих жизни желудочковых аритмий [2, 3]. В настоящее время амиодарон используется для лечения различных наджелудочковых и желудочковых аритмий.

Влияние амиодарона на функцию ЩЖ и метаболизм тиреоидных гормонов

Избыток йода

Амиодарон — производное бензофурана, характеризующееся сложными фармакологическими свойствами, по структуре он похож на молекулы тиреоидных гормонов, содержит приблизительно 37 % йода [4, 5]. Таким образом, пациент, принимающий амиодарон в стандартной дозе 200 мг в день, получает около 75 мг органического йода каждый день, что значительно превышает рекомендуемую суточную дозу йода (150–200 мкг). Дальней-

шее дейодирование обеспечивает около 6 мг свободного йода в день [6, 7]. Остается неясным, что играет ключевую роль в изменении функции ЩЖ — сам амиодарон или его основной метаболит дезэтиламиодарон (ДЭА). Амиодарон метаболизируется с образованием ДЭА при участии цитохрома P4503A (CYP3A); и оба соединения характеризуются длительным периодом полувыведения — 40–58 дней и 36–61 день соответственно [8–10]. Длительные периоды полувыведения обусловлены накоплением препарата в различных тканях и органах, в том числе жировой ткани, печени, легких, и в меньшей степени — в почках, сердце, скелетных мышцах, ЩЖ [11]. В нормальной ЩЖ избыточное поступление йода сопровождается блокадой синтеза тиреоидных гормонов (эффект Вольфа-Чайкова). Затем, при нормальной ЩЖ, отмечается эффект ускользания.

Ингибирование конверсии T4 в T3

Хорошо известно, что влияние амиодарона на уровень тиреоидных гормонов в крови отчасти обусловлено воздействием на дейодиназу [12, 13]. Амиодарон ингибирует дейодирование T4 (активность дейодиназ D1 и D2). Это приводит к уменьшению перехода T4 в T3, снижению

клиренса реверсивного T3 (pT3) и, как следствие, повышению pT3 [14].

Сходство с T3

Амиодарон и ДЭА по структуре сходны с T3, и некоторые из их эффектов связывают с подавлением транспорта тиреоидных гормонов через плазматическую мембрану [15] и/или со связыванием с рецепторами тиреоидных гормонов [16, 17], а также, возможно, регуляцией транскрипции генов [18]. Кроме того, ДЭА является неконкурентным ингибитором связывания T3 с рецептором TRβ [19]. Эти эффекты терапии амиодароном приводят к ряду изменений у пациентов в эутиреозе, сходных с таковыми при гипотиреозе, например некоторому транзиторному повышению уровня ТТГ [20]. Лечение амиодароном приводит к уменьшению экспрессии генов, чувствительных к тиреоидным гормонам, и генов миокарда, в том числе кальциевой АТФазы-2 сарко/эндоплазматической сети (SERCA2a) и тяжелой цепи миозина (αMHC) и увеличению — βMHC. Все эти изменения характерны для гипотиреоза [21, 22]. Кроме того, понижающая регуляция рецепторов ЛПНП в печени приводит к увеличению уровня холесте-

на, что объясняется прямым влиянием амиодарона на экспрессию гена рецептора ЛПНП [23].

Деструкция тиреоцитов

Амиодарон и ДЭА оказывают прямое токсическое воздействие на тиреоциты, цитотоксичность может быть обусловлена также избыточным поступлением йода [24].

Динамика уровня тиреоидных гормонов на фоне терапии амиодароном

Первым изменяется уровень ТТГ — он начинает увеличиваться в первые 48 часов, возрастая примерно в 2,7 раза к 10-му дню терапии [25]. В начале терапии развивается эффект Вольфа-Чайкова; уровни Т3 и Т4 в крови снижаются, однако позже (примерно через две недели) отмечается феномен «ускользания» — происходит существенное повышение уровней Т4, рТ3 и свободного Т4 в крови, пик которых достигается через 10 недель терапии [11]. И наоборот, отмечается снижение уровня Т3 на ранних этапах лечения, примерно в тот же период. В течение трех месяцев достигается устойчивое состояние, характеризующееся поддержанием уровней общего и свободного Т4, рТ3 в верхнем диапазоне референсных значений или чуть выше. После трех месяцев тера-

пии уровень Т3 чаще остается в пределах нижних значений референсного диапазона, а ТТГ — у верхнего уровня нормальных значений. На фоне длительной терапии амиодароном может отмечаться снижение ТТГ [2] (табл. 1).

Нежелательные последствия длительной терапии амиодароном

Длительная терапия амиодароном сопровождается риском развития ряда нежелательных явлений (табл. 2), в том числе достаточно часто развивающимися нарушениями функции ЩЖ [26]. У большинства пациентов сохраняется эутиреоз, однако примерно у 15–20 % больных развиваются нарушения функции ЩЖ — от бессимптомных лабораторных изменений до явных нарушений, включая амиодарон-индуцированный гипотиреоз (АМИГ) или амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АМИТ) [27]. Нарушение функции ЩЖ на фоне терапии амиодароном может произойти в любое время [28]. Таким образом, периодический контроль функции ЩЖ оправдан перед началом терапии, на фоне лечения и даже спустя 6–12 месяцев после отмены амиодарона. Помимо нарушений функции ЩЖ, необходимо помнить о риске развития и других побочных эффектов терапии амиодароном (табл. 2) [29].

Оценка функции щитовидной железы на фоне терапии амиодароном

Исходно необходимо обследование, включающее:

- определение уровней ТТГ и свТ4 (при необходимости — свТ3);
- антитела к ткани щитовидной железы [антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО), антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ)];
- ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ). Большинство эндокринных обществ не рекомендует рутинное УЗИ щитовидной железы, однако проведение этого исследования целесообразно в странах с большой распространенностью узловых образований, оно может способствовать выявлению или подтверждению аутоиммунного заболевания щитовидной железы.

Пациентам со сниженным (подавленным) ТТГ необходимо провести дообследование: определение уровня АТ к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) и скинтиграфию ЩЖ [30]. У больных с субклиническим тиреотоксикозом (с функциональной автономией или болезнью Грейвса) целесообразно рассмотреть возможность радикальной терапии (терапии радиоактивным йодом или тиреоидэктомии), если это допустимо с учетом имеющейся сердечно-сосудистой патологии, до начала терапии амиодароном. На фоне терапии амиодароном оценку функции ЩЖ следует проводить каждые шесть месяцев, не реже. Рекомендован контроль функции ЩЖ исходно, до начала терапии, через один и три месяца после на-

Таблица 1. Изменения уровня тиреоидных гормонов и ТТГ у пациентов, длительно получающих амиодарон

	Ранние эффекты (< 3 месяцев)	Отсроченные эффекты (> 3 месяцев)
свТ4 и общийТ4	↑ 50 %	↑ на 20–40 % от исходных значений (возможно чуть выше референсных значений)
Т3	↓ 15–20 %	Остается в пределах низких/низко-нормальных значений
ТТГ	↑ 20–50 %, транзиторно	В норме

Таблица 2. Нежелательные последствия терапии амиодароном

Система органов	Частота развития	Нежелательное явление
Щитовидная железа	15–20 %	Нарушение функции щитовидной железы, гипотиреоз и тиреотоксикоз
Сердечно-сосудистая система	< 10 %	Брадикардия (5 %), удлинение QT и редко — двунаправленная тахикардия (< 1 %)
Органы дыхания	1–17 %	Липоидная пневмония (обычно протекает бессимптомно), токсическое действие амиодарона проявляется как пневмонит (0,1–1,6 %) (хронический кашель, одышка и интерстициальные инфильтраты на рентгенограмме грудной клетки), легочный фиброз и очень редко — респираторный дистресс-синдром
Кожа	≤ 75 %	Фотосенсибилизация (25–75 %), сероватая пигментация кожи (< 10 %), алопеция (< 10 %)
Печень	≤ 30 %	Отклонения лабораторных показателей функции печени (< 30 %), гепатит и цирроз (< 3 %)
Нервная система	3–35 %	Тремор, нарушения походки и когнитивные нарушения. Сенсомоторная полинейропатия (≤ 1 %), неврит зрительного нерва и нейропатия (≤ 1 %)
Глаза	≤ 100 %	Глаза (≤ 100 %): микроотложения в роговице (100 %) — обратимые при отмене препарата. Оптическая нейропатия и неврит зрительного нерва

Таблица 3. Дифференциальная диагностика АИТ 1 и 2 типов		
	АИТ 1 типа	АИТ 2 типа
Предшествующая патология щитовидной железы	Есть	Нет (может быть небольшое увеличение объема щитовидной железы)
Механизм	Избыточная продукция тиреоидных гормонов (истинный гипертиреоз)	Деструктивный тиреотоксикоз
Распространенность	Чаще встречается в регионах йодного дефицита	Чаще встречается в регионах достаточного йодного потребления
Длительность приема амиодарона	Обычно короткий период (менее 1–2 лет)	Обычно длительно (более двух лет)
Морфология щитовидной железы	Многоузловой или диффузный зоб	Может быть небольшое увеличение объема щитовидной железы
Захват йода	Низкий/нормальный/повышенный	Низкий/отсутствует
МИБИ	Диффузное накопление	Отсутствие захвата
Соотношение Т4/Т3	Обычно < 4	Обычно > 4
Антитела к ткани щитовидной/АТ к рецТТГ	Присутствуют при болезни Грейвса	Обычно отсутствуют
Спонтанная ремиссия	Невозможна	Возможна
Ультразвуковое исследование	Диффузный или узловой зоб	Нормальная (гипоэхогенность ткани) ЩЖ (зоб небольших размеров)
Допплерография	Усиление кровотока	Кровоток снижен
Предпочтительная медикаментозная терапия	Тиреостатики	Глюкокортикоиды
Гипотиреоз в исходе	Не характерен	Возможен

чала лечения, а в дальнейшем — с интервалом 3–6 месяцев.

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз

АМИТ чаще развивается у мужчин, соотношение мужчин и женщин составляет 3:1 [31]. Обычно АМИТ развивается спустя несколько месяцев терапии амиодароном, но может развиваться в течение первых нескольких недель применения [32]. Время развития АМИТ определяется его типом: АМИТ 1 типа развивается в более краткие сроки по сравнению с АМИТ 2 типа (см. далее) [33]. Объем ЩЖ также определяет время возникновения АМИТ [33]. Кроме того, из-за длительного периода полувыведения амиодарона АМИТ также может развиваться спустя несколько месяцев после отмены препарата [34]. Выделяют два основных типа АМИТ. АМИТ 1 типа обычно возникает у пациентов с предшествующей патологией ЩЖ, такой как болезнь Грейвса или узловой зоб. У этих пациентов поступление избыточной дозы йода в составе амиодарона приводит к увеличению синтеза тиреоидных гормонов и появлению истинного гипертиреоза (феномен йод-Базедова) [26].

АМИТ 2 типа развивается при исходно нормальной (возможно, несколько увеличенной) ЩЖ, когда прямое токсическое воз-

действие амиодарона (или йода) приводит к деструктивному тиреотоксикозу [24]. Гистопатологические исследования ЩЖ подтверждают наличие воспалительной реакции, о чем свидетельствует инфильтрация гистиоцитами, фолликулярный отёк и фиброз [35]. В ряде случаев сложно отличить эти два варианта АМИТ. И причиной тиреотоксикоза может служить смешанный или неустановленный вариант (табл. 3).

В настоящее время наиболее часто развивается АМИТ 2 типа, на который приходится около 90 % случаев, с изменением тенденции на протяжении последних 20 лет. Причина не ясна, но можно предполагать, что в последнее время пациентам перед назначением амиодарона чаще, чем раньше, проводят обследование для диагностики тиреопатий [35].

Клинические проявления АМИТ

Многие из симптомов АМИТ аналогичны проявлениям тиреотоксикоза другой этиологии, к типичным проявлениям относятся снижение веса, непереносимость жары, усталость, мышечная слабость, олигоменорея, нервозность, раздражительность и тахикардия. Вместе с тем есть особенности АМИТ:

- АМИТ часто развивается в пожилом возрасте, может протекать со стертой клинической

картиной и проявляться снижением аппетита, депрессией [36]. Более чем у 50 % пациентов старше 60 лет может быть лишь несколько симптомов тиреотоксикоза, среди которых наиболее распространенный — снижение веса;

- рецидивирование или утяжеление кардиальной патологии на фоне терапии амиодароном у пациента с ранее стабильным состоянием сердечно-сосудистой системы может быть первым признаком тиреотоксикоза [37, 38];
- многие пациенты с мерцательной аритмией принимают варфарин, который оказывает свое антикоагулянтное действие путем ингибирования витамин-К-зависимых факторов свертывания крови II, VII, IX и X. Фармакокинетика варфарина при развитии тиреотоксикоза не меняется, однако скорость деградации факторов свертывания, зависящих от витамина К, в этой ситуации возрастает, что приводит к потенцированию эффекта варфарина. Поэтому при необъяснимом изменении чувствительности к варфарину, требующем уменьшения дозировки препарата, необходимо исключить гипертиреоз [39, 40]. Амиодарон может повлиять на метаболизм варфарина независимо от тиреотоксикоза; наличие сопутствующих генети-

- ческих мутаций, влияющих на метаболизм варфарина (CYP2C9*3/*3, VKORC1*3/*3), может повысить риск передозировки [41]. Таким образом, у пациентов с АМИТ терапия варфарином начинается с малых доз с постепенным увеличением;
- несмотря на высокий уровень тиреоидных гормонов, течение АМИТ может быть малосимптомным, особенно в начале. Бессимптомное течение АМИТ может служить причиной ошибочного диагноза;
 - с другой стороны, АМИТ может протекать с яркой клинической картиной, особенно у молодых пациентов, у которых клинические проявления будут сходны с проявлениями спонтанного гипертиреоза [25, 31, 42].

Дифференциальная диагностика АМИТ

Большинство авторов рекомендуют проводить дифференциальную диагностику двух типов АМИТ, так как подходы к лечению и эффективность проводимой терапии будут отличаться [42]. Ряд центров предполагают единый алгоритм лечения всех пациентов с АМИТ (начиная с тиамазола или с глюкокортикоидов). Подавленный ТТГ и повышенные уровни свТ4 и свТ3 характерны для обоих типов АМИТ. Повышение соотношения Т4/Т3 (> 4) характерно для деструктивного тиреоидита [43], но это незначимо для отдельных пациентов в силу того, что уровень свТ4 в крови может возрастать значительно, чем уровень свТ3 за счет ингибирования D1 [35]. Определение антител к ткани ЩЖ (особенно антител к рецептору ТТГ) имеет значение в основном у пациентов с предшествующей патологией ЩЖ, в частности с болезнью Грейвса [2]. Только у 8 % пациентов с АМИТ 2 типа обнаруживают повышение антител к ткани ЩЖ. У пациентов с эутиреоидной фазой хронического аутоиммунного тиреоидита амиодарон может спровоцировать процесс деструкции, что приведет к развитию АМИТ 2 типа. Та-

ким образом, обнаружение антител к ткани ЩЖ не всегда подтверждает АМИТ 1 типа [35, 44]. Использование других параметров, таких как интерлейкин-6, С-реактивный белок, тиреоглобулин, нецелесообразно [45].

Недавно в качестве метода диагностики была предложена сцинтиграфия щитовидной железы с [^{99m}Tc] 2-метоксиизобутилизонитрилом (МИБИ) [46]. В проведенном исследовании было показано диффузное накопление МИБИ у всех пациентов с АИТ 1 типа, что свидетельствует о гиперфункционирующей ткани, и отсутствие захвата, что позволяет предположить наличие деструктивного процесса, при АМИТ 2 типа; у четырех пациентов с неопределенным типом АМИТ было отмечено небольшое повышение захвата МИБИ или его быстрое вымывание [46]. Данный метод является достаточно перспективным, но его диагностическая ценность должна быть подтверждена в более крупных исследованиях, и пока он не используется в клинической практике. По данным УЗИ при АМИТ 1 типа часто выявляют увеличение объема ЩЖ, гипоэхогенность паренхимы и/или наличие узловых образований; при АМИТ 2 типа патологии ЩЖ, как правило, не выявляют, за исключением возможно небольшого увеличения объема. Вместе с тем УЗИ ЩЖ во многих случаях не позволяет поставить диагноз, так как увеличение объема/наличие узлов не позволяет определить тип АМИТ. При проведении доплерографии может отмечаться нормальная/повышенная васкуляризация (свидетельствующая о гиперфункции ЩЖ) в большинстве случаев АМИТ 1 типа или снижение/отсутствие васкуляризации (деструкция ЩЖ) при АМИТ 2 типа [47, 48]. Дифференциальная диагностика типов АМИТ имеет очень важное значение, так как определяет подходы к лечению. Сочетание нескольких методов позволяет повысить точность диагностики.

Лечение амиодарон-

индуцированного тиреотоксикоза
Развитие АМИТ сопровождается трехкратным увеличением риска крупных нежелательных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами в эутиреозе, поэтому так важно своевременное лечение [38, 49, 50]. Вопрос о продолжении или прекращении терапии амиодароном достаточно сложный и решается индивидуально. Необходимо учитывать эффективность амиодарона в лечении жизнеугрожающих аритмий, тот факт, что у амиодарона длительный период полувыведения (и, следовательно, отмена препарата не повлияет сразу на функцию щитовидной железы), а также то, что амиодарон уменьшает конверсию Т4 в Т3, и сразу после отмены амиодарона может отмечаться утяжеление симптомов тиреотоксикоза [38, 51]. Также следует отметить, что ДЭА связывается с внутриклеточными рецепторами Т3 и действует в качестве антагониста Т3; следовательно, у ряда пациентов будет целесообразно продолжить терапию амиодароном и назначить тиреостатические препараты [19].

АМИТ 1 типа

В основе терапии АМИТ 1 типа лежит назначение тиреостатических препаратов, в первую очередь тиамазола [14, 50, 52]. У пациентов, получающих амиодарон, ЩЖ содержит огромное количество йода и, как следствие, резистентна к действию тиреостатиков. Соответственно, могут потребоваться очень высокие стартовые дозы тиамазола, до 60 мг в сутки. Ранее отдавали предпочтение пропилтиоурацилу (ПТУ), так как он дополнительно снижает периферическую активность 5' дейодиназы. Однако недавно было опубликовано сообщение FDA о возможной гепатотоксичности ПТУ [53]. Пациентов, получающих высокие дозы тиамазола, необходимо информировать о возможности развития побочных эффектов, в частности

угнетения костного мозга. С целью повышения восприимчивости ЩЖ к действию тиреостатиков назначают перхлорат калия, который уменьшает поглощение йода ЩЖ, на период 2–6 недель. Не рекомендуется применять дозы, превышающие 1 г в сутки, что является достаточным для большинства пациентов, чтобы минимизировать неблагоприятные события, особенно в плане влияния на почки и костный мозг. Перхлорат уменьшает интратиреоидный запас йода за счет снижения поступления йода в ЩЖ и конкурентного ингибирования поглощения йода [7]. Глюкокортикоиды играют важную роль при тяжелых или смешанных формах.

После достижения эутиреоза при АМИТ 1 типа рекомендуется радикальная терапия — оперативное лечение или радиоiodтерапия. Сроки лечения будут зависеть от тяжести тиреотоксикоза, эффекта от тиреостатической терапии, степени поглощения радиофармпрепарата. Радикальная терапия основного заболевания ЩЖ обеспечивает возможность возобновления приема амиодарона при необходимости, без риска рецидива тиреотоксикоза.

АМИТ 2 типа

При отмене амиодарона у части пациентов с АМИТ 2 типа в течение 3–5 месяцев после прекращения приема препарата восстанавливается и сохраняется эутиреоидное состояние [44, 54]. У некоторых пациентов в исходе может развиваться гипотиреоз [54]. Течение АМИТ 2 типа может быть самолимитирующимся, и, по мнению ряда авторов, продолжение терапии амиодароном не повлияет на эффективность лечения глюкокортикоидами [55]. Глюкокортикоиды показаны большинству пациентов с манифестным тиреотоксикозом. Начальная доза преднизолона составляет около 0,5–0,7 мг/кг массы тела в сутки с постепенным уменьшением дозы и отменой через три месяца [2]. Ответ на лечение часто достаточно быстрый, и половина пациен-

тов излечиваются в течение примерно четырех недель [56]. Однако возможен замедленный ответ на терапию, что может быть обусловлено смешанным генезом АМИТ. Методом математического моделирования было рассчитано, что эутиреоз в среднем должен достигаться после 40 дней терапии [56]. Тионамиды не являются терапией первой линии при лечении АМИТ 2 типа, так как в патогенезе нет избыточного синтеза тиреоидных гормонов. Согласно результатам недавно проведенного ретроспективного исследования, спустя примерно шесть недель терапии тиреостатиками более 85 % пациентов с АМИТ 2 типа оставались в состоянии тиреотоксикоза и только 24 % больных — на фоне терапии преднизолоном [57]. Необходимо наблюдение этих пациентов в дальнейшем, поскольку возможен рецидив тиреотоксикоза, требующий повторной терапии [14, 50]. У части пациентов (до 17 %) в исходе может развиваться гипотиреоз, что будет зависеть от тяжести деструктивного процесса [44]. В большинстве случаев биохимические и клинические проявления тиреотоксикоза уменьшаются уже через несколько дней терапии глюкокортикоидами и полностью разрешаются в течение первого месяца [52]. Иопановая кислота — это йодсодержащий препарат для холецистографии; он ингибирует активность дейодиназы 2 типа и иногда используется в течение короткого периода для лечения тиреотоксикоза [58]. Вместе с тем, в связи с развитием эффекта «ускользания» и возможностью рецидива тиреотоксикоза, длительное лечение этим препаратом или другими йодсодержащими контрастными препаратами не рекомендуется.

АМИТ смешанного/неуточненного генеза

В случае смешанного/неуточненного типа АМИТ целесообразно начать лечение сразу с комбинации тиамазола в дозе 40–60 мг в сутки и преднизолона 40–50 мг в сутки для достижения эутиреоза в более короткие сроки. Быстрый

ответ на терапию свидетельствует о преобладании АМИТ 2 типа, и можно рассмотреть вариант отмены тиамазола. Недостаточный ответ на терапию будет свидетельствовать о преобладании АМИТ 1 типа. В этом случае может потребоваться постепенное снижение дозы преднизолона и продолжение тиреостатической терапии. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов. При неэффективности проводимой терапии целесообразно рассмотреть возможность назначения перхлората, проведения радиоiodтерапии или оперативного лечения [59]. Амиодарон-индуцированный деструктивный тиреоидит может развиваться у пациентов с имеющимся зобом, что существенно затрудняет дифференциальную диагностику АМИТ 1 типа и АМИТ смешанного генеза. В этих случаях многие специалисты начинают терапию сразу с комбинации глюкокортикоидов и тиреостатиков [60]. По мнению ряда экспертов, терапия глюкокортикоидами у пациентов с кардиальной патологией сопряжена с определенными трудностями; соответственно, по их мнению, в случае АМИТ неуточненного генеза терапию целесообразно начать с тионамидов в течение месяца и в случае недостаточной эффективности добавить глюкокортикоиды [61]. На наш взгляд, такая в некоторой степени выжидательная тактика может быть опасной для пациентов с тяжелой кардиальной патологией, у которых тиреотоксикоз должен быть купирован в кратчайшие сроки.

Терапевтические возможности для пациентов с АМИТ тяжелого течения

Плазмаферез

Эффективность плазмафереза является по меньшей мере спорной [1]. Данный метод используется редко в силу кратковременного эффекта и высокой стоимости. Было высказано предположение, что проведение плазмафереза целесообразно при неэффективности медикаментозной терапии ти-

реотоксикоза. Плазмаферез позволяет быстро вывести йод и избыток тиреоидных гормонов ЩЖ из кровотока. Плазмаферез может играть роль у пациентов с АмИТ тяжелого течения, резистентных к медикаментозной терапии, перед проведением тиреоидэктомии и, возможно, у пациентов, которые нуждаются в постоянном применении амиодарона [62, 63]. По нашему мнению, у больных с нестабильной гемодинамикой плохой прогноз, связанный с проведением плазмафереза, особенно при утяжелении сердечной недостаточности на фоне длительного избытка тиреоидных гормонов и других побочных эффектов амиодарона. В Центре эндокринологии г. Кракова пациент с тяжелой формой АИТ после проведения плазмафереза умер из-за дыхательной недостаточности [64].

Тиреоидэктомия

Тиреоидэктомия не является методом первой линии при лечении АмИТ, особенно у пациентов с тяжелой кардиальной патологией. Однако тиреоидэктомия может быть необходима при неэффективности других методов лечения [65–67]. По результатам недавно проведенных исследований было показано, что тиреоидэктомия может быть выполнена пациентам с АмИТ без тяжелых осложнений [68–71]. Вместе с тем это достаточно трудное решение, и оно должно приниматься опытными хирургами, кардиологами и эндокринологами. На наш взгляд, не стоит откладывать с проведением операции при ухудшении показателей гемодинамики [72]. Тиреоидэктомия обеспечивает быстрое восстановление эутиреоза, может способствовать улучшению сердечной функции и уменьшению риска смертности у пациентов с АмИТ и тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка [73].

Для уменьшения выраженности тиреотоксикоза перед операцией может быть проведен короткий курс лечения иопаноевой кислотой (в сочетании с тиреостатиками) [58] или плазмаферез.

Для предотвращения повышения уровня Т3 в крови после отмены иопаноевой кислоты целесообразно продолжить ее прием в течение 7–10 дней после операции. Также при подготовке пациентов к тиреоидэктомии целесообразно назначение бета-блокаторов и глюкокортикоидов [65]. На наш взгляд, оперативное лечение является более эффективным и безопасным, чем плазмаферез. Хирургическое вмешательство может быть необходимо даже на ранних стадиях заболевания, особенно при тиреотоксическом кризе, когда быстрое достижение эутиреоза жизненно необходимо. В Клинике эндокринологии в г. Кракове успешно была выполнена тиреоидэктомия нескольким пациентам с тяжелым, жизнеугрожающим АмИТ при неэффективности медикаментозной терапии. Предоперационная подготовка включала внутривенное введение тиамазола, глюкокортикоидов, применение перхлората и бета-блокаторов [64]. Оперативное лечение также показано при подозрении на злокачественное новообразование, при больших размерах зоба или наличии симптомов компрессии.

Терапия радиоактивным йодом

Терапия радиоактивным йодом, как правило, не проводится в связи с низким захватом радиоактивного йода при АмИТ [2, 74]. Однако, по данным открытого исследования, терапия радиоактивным йодом эффективна у пациентов с преобладанием АмИТ 1 типа [75]. Кроме того, по результатам еще одной работы, проведение РИТ высокими дозами (29–80 мКи) у четырех пациентов с АмИТ 2 типа и низким захватом радиофармпрепарата (< 4 %) привела к восстановлению эутиреоза или развитию гипотиреоза [76]. При АмИТ 1 типа введение рекомбинантного человеческого ТТГ может способствовать увеличению поглощения радиоактивного йода щитовидной железой [77]. Это рискованный подход, так как введение рекомбинантного человеческого ТТГ у

этих больных может привести к длительному повышению уровня тиреоидных гормонов [78].

Эмболизация артерий щитовидной железы при АмИТ

У отдельных пациентов эмболизацию артерий ЩЖ можно рассматривать как альтернативный метод лечения, однако данные об эффективности и безопасности этого метода у пациентов с АИТ ограничены [79].

Спорные вопросы, связанные с АмИТ

Необходимо ли отменять или продолжать терапию амиодароном у пациентов с АмИТ?

Решение о возможности прекращения терапии амиодароном принимается совместно кардиологом и эндокринологом. С учетом состояния сердечно-сосудистой системы нередко отмена амиодарона невозможна. Поскольку амиодарон (и/или йод) является причиной развития тиреотоксикоза при АмИТ 2 типа, то отмена амиодарона может быть целесообразной. С другой стороны, из-за длительного периода полувыведения препарата [80] прекращение приема амиодарона может оказаться бесполезным, по крайней мере, в ближайшей перспективе. По данным ряда небольших исследований, продолжение приема амиодарона пациентами с АмИТ не повлияет на эффективность терапии тиреостатиками, глюкокортикоидами или комбинацией этих препаратов [59, 80, 81]. Также еще в одном исследовании было показано, что продолжение приема амиодарона не влияет на время нормализации уровня тиреоидных гормонов у пациентов с АмИТ 2 типа, получающих глюкокортикоиды [82]. Однако время достижения стойкого эутиреоза было значительно больше, и коэффициент выздоровления был ниже у пациентов, продолживших прием амиодарона, хотя отличия не были статистически значимыми, вероятно, из-за небольшого размера выборки [82]. Тот факт, что у пациентов, продолживших прием амиодарона,

эутиреоз был достигнут позже, чем у пациентов, прекративших терапию амиодароном, противоречит идее, что продолжение терапии не влияет на исход лечения АмИТ. Ещё одним аргументом служит тот факт, что частота рецидивов тиреотоксикоза была значимо выше у пациентов с АмИТ, продолжавших прием амиодарона [82]. Кроме того, у большинства пациентов, продолживших прием амиодарона, сердечно-сосудистая патология была более тяжелой по сравнению с пациентами, прекратившими прием препарата. Таким образом, продолжение терапии амиодароном у пациентов с АмИТ 2 типа сопровождается более длительным временем восстановления эутиреоза [82]. Если состояние сердечно-сосудистой системы стабильное и достижение эутиреоза ожидается в короткие сроки (ориентировочно менее 40 дней), терапия амиодароном может быть прекращена и впоследствии, после восстановления эутиреоза, возобновлена. Если состояние сердечно-сосудистой системы нестабильно, то при необходимости прием амиодарона может быть продолжен. В последнем случае необходимо учитывать факт воздействия длительного избытка тиреоидных гормонов на сердце и возможность проведения тиреоидэктомии для быстрого купирования тиреотоксикоза [65, 69, 83]. Ситуация более сложная у пациентов с АмИТ 1 типа и с АмИТ смешанного/неуточненного генеза.

Возобновление приема амиодарона после перенесенного АмИТ

В настоящее время данных о влиянии возобновления приема амиодарона на ЩЖ у пациентов, ранее перенесших АмИТ, недостаточно. Согласно имеющимся данным, после перенесенного АмИТ 2 типа может развиваться гипотиреоз как спонтанно, так и под воздействием избытка йода [84, 85]. Спонтанное развитие гипотиреоза в отдаленной перспективе гораздо чаще отмечается у пациентов после АмИТ 2 типа,

чем после подострого тиреоидита [86]. Если после возобновления приема амиодарона развивается гипотиреоз, то терапия амиодароном продолжается и назначается заместительная терапия L-T4.

Новые препараты: альтернатива амиодарону?

Разработано несколько препаратов, сходных по структуре с амиодароном, но только дронедазон зарегистрирован для лечения нарушений сердечного ритма. Дронедазон — производное бензофурана, имеющее структуру молекулы, сходную с амиодароном, но в состав молекулы не входит йод. Следовательно, дронедазон характеризуется меньшей липофильностью, чем амиодарон, и гораздо более коротким периодом полувыведения (24 часа) [87]. Применение дронедазона не сопровождается риском развития нежелательных явлений со стороны ЩЖ, легких и нервной системы, характерных для амиодарона. Было проведено семь рандомизированных контролируемых клинических исследований II/III фазы по оценке эффективности дронедазона с участием более 7000 пациентов [87, 88]. Было показано, что препарат эффективнее плацебо в отношении контроля ритма у пациентов с ФП (фибрилляцией предсердий) и в профилактике рецидивов ФП после кардиоверсии. Однако в прямом сравнительном исследовании с амиодароном с участием 504 пациентов было показано, что амиодарон эффективнее дронедазона в предупреждении рецидивов ФП [89]. Тем не менее дронедазон был одобрен FDA 2 июля 2009 г., так же как и National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) в 2010 г. [90]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2012 г., применение дронедазона не рекомендовано у пациентов с симптомами сердечной недостаточности и/или фракцией выброса менее 35 %, а также у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Еще два препарата, сходные по структуре

с амиодароном, Celivarone и Budiodarone, не зарегистрированы. Сведений о влиянии этих препаратов на функцию щитовидной железы недостаточно.

Амиодарон-индуцированный гипотиреоз

Амиодарон-индуцированный гипотиреоз (АмИГ) в регионах с достаточным йодным потреблением встречается гораздо чаще, чем АмИТ [91]. По данным исследования SAFE-Trial, субклинический гипотиреоз (уровень ТТГ 4,5–10 мЕд/л и нормальный уровень тиреоидных гормонов) был диагностирован у 25,8 % пациентов, получающих амиодарон, а манифестный гипотиреоз (ТТГ > 10 мЕд/л) — у 5 % пациентов [28]. По-видимому, нет четкой зависимости между суточной или суммарной дозой амиодарона и риском развития АмИГ [92], хотя, по данным ряда исследователей, заболеваемость АмИГ уменьшается до 5–10 % после длительного приема амиодарона (от года и более) [91, 92]. Хронический аутоиммунный тиреоидит является основным фактором риска для развития АмИГ и объясняет более частое развитие АмИГ у женщин (соотношение женщин к мужчинам — 1,5:1) [92]. Амиодарон может привести к прогрессированию хронического аутоиммунного тиреоидита за счет повреждения тиреоцитов [43]. Риск развития АмИГ в 14 раз выше при сочетании предшествующих антител к ткани ЩЖ и женского пола по сравнению с мужчинами без признаков аутоиммунной патологии ЩЖ [26, 92]. Вместе с тем АмИГ может спонтанно разрешиться, особенно у пациентов без предшествующей аутоиммунной патологии [93]. По данным клинических исследований, предикторами развития АмИГ являются уровень ТТГ > 1,4 мЕд/л исходно, фракция выброса левого желудочка менее 45 %, сахарный диабет [94, 95]. Следует помнить, что сама терапия амиодароном, даже в отсутствие гипотиреоза, ассоциирована с повышением уровня ТТГ и более низкими зна-

чениями свТ3, брадикардией, а также повышением уровней общего холестерина и ЛПНП.

Клинические проявления
Симптомы АмИГ сходны с таковыми при гипотиреозе, не связанном с приемом амиодарона, к ним относятся сухость кожи, усталость, вялость, слабость, запоры, меноррагии, зябкость. Реже АмИГ ассоциирован с развитием почечной недостаточности, обратимой на фоне терапии L-T4 и отмены амиодарона [27]. Гипотиреоз может развиваться как через две недели, так и через 39 месяцев после начала приема амиодарона [96].

Диагностика
Диагноз гипотиреоза обычно не вызывает трудностей и основан на выявлении повышенного уровня ТТГ (> 10 мЕд/л) в сочетании с нормальным уровнем свТ4 (субклинический гипотиреоз) или сниженным уровнем (манифестный гипотиреоз) [44, 92]. Низкий уровень общего или свободного Т3 имеет гораздо меньшее значение, поскольку снижение Т3 может отмечаться у пациентов с эутиреозом на фоне терапии амиодароном [26]. Иногда постановка диагноза вызывает затруднения, так как повышение уровня ТТГ в сочетании со сниженным свТ4, и особенно свТ3, может быть характерно для нетиреоидной патологии у пациентов с тяжелыми кардиальными или другими заболеваниями [44].

Лечение
Терапия амиодароном может быть продолжена, отмена амиодарона при АмИГ играет гораздо меньшую роль, чем при АмИТ. Если принято решение об отмене амиодарона, то решение вопроса о назначении L-T4 может быть отложено [2]. При назначении заместительной терапии L-T4 доза корректируется под контролем ТТГ [97, 98]. У многих пациентов без предшествующей патологии ЩЖ спустя 2–4 месяца после прекращения приема амиодарона восстанавливается эутиреоз. Известно, что амиодарон влияет на метаболизм

тиреоидных гормонов, в связи с чем могут потребоваться более высокие дозы L-T4 для достижения компенсации [99, 100]. L-T4 не оказывает влияния на антиаритмические свойства амиодарона [101]. Решение о назначении заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе принимается индивидуально для каждого пациента.

Амиодарон и беременность
Согласно решению FDA, амиодарон отнесен к препаратам категории D. Результаты контролируемых исследований при беременности по препарату нет. Амиодарон может быть назначен во время беременности только в том случае, если нет альтернативы и польза превышает риск. Амиодарон и его метаболиты проникают через плаценту, поэтому в тяжелых случаях нарушений сердечного ритма у плода амиодарон может быть использован. В среднем соотношение концентрации препарата в пуповинной крови к концентрации в плазме крови матери составляет от 0,1 до 0,6. Имеются многочисленные сообщения, описывающие безопасность амиодарона во время беременности, однако описаны случаи развития врожденного зоба, гипотиреоза и гипертиреоза, брадикардии у плода, задержки роста и психомоторного развития [102–104]. Новорожденным, чьи матери принимали амиодарон во время беременности, необходимо провести полную оценку функции щитовидной железы. Кроме того, целесообразно проведение эхокардиографии плода всем беременным, получающим амиодарон. В обзоре 64 беременностей, при которых назначали амиодарон матери, было описано 11 случаев гипотиреоза, и только у двоих новорожденных была транзиторная гипотироксинемия [104]. Оценка развития нервной системы у детей с гипотиреозом выявила слабые аномалии, чаще напоминающие синдром нарушения невербальных способностей к обучению; однако эти особенности были также отмечены у

некоторых младенцев с эутиреозом, подвергавшихся воздействию амиодарона, что позволяет предположить наличие прямого нейротоксического воздействия амиодарона в период эмбрионального развития [105]. В Канаде было описано 12 случаев применения амиодарона в период беременности: из шести новорожденных, матери которых получали амиодарон в первом триместре, у одного был выявлен врожденный нистагм с синхронным дрожанием головы, у одного младенца — транзиторный неонатальный гипотиреоз (9 %) и у одного — транзиторный неонатальный гипертиреоз (9 %). Еще у одного ребенка, мать которого получала амиодарон начиная с 20-й недели беременности, была диагностирована задержка развития, гипотония, гипертелоризм и микрогнатия [106]. Амиодарон поступает в грудное молоко, поэтому необходимо отказаться от грудного вскармливания, если матери назначен амиодарон.

Выводы

1. Амиодарон — широко используемый антиаритмический препарат, характеризующийся высокой эффективностью и безопасностью у пациентов с сердечной недостаточностью и снижением фракции выброса.
2. Применение недавно разработанных препаратов, сходных по строению с амиодароном, сопровождается меньшей частотой нарушений функции щитовидной железы, но и меньшей эффективностью.
3. Возможное развитие нарушений функции щитовидной железы на фоне применения амиодарона не должно служить противопоказанием к его использованию, если требуется его назначение.
4. Разумный подход к оценке состояния ЩЖ перед началом терапии амиодароном (если терапия назначается не по экстренным показаниям) и в динамике позволяет выявить пациентов с повышенным риском нарушения функции щитовидной же-

- лесты и способствует ее своевременному выявлению и лечению.
5. До начала терапии амиодароном необходимо провести следующее обследование: определение уровней ТТГ, свободного Т4, АТ к ТПО, ультразвуковое исследование щитовидной железы. Пациентам с исходно сниженным уровнем ТТГ целесообразно провести дообследование до начала терапии амиодароном: определение уровня свободного Т3, АТ к рецТТГ, скинтиграфии щитовидной железы. ТТГ необходимо контролировать не реже одного раза в 6 месяцев на фоне терапии амиодароном и спустя 6–12 месяцев после прекращения терапии.
 6. АМИТ остается диагностически и терапевтически трудной задачей для врача. Определение типа АМИТ в ряде случаев бывает затруднительным, что осложняет выбор метода лечения.
 7. В большинстве случаев первой линией АМИТ является медикаментозная терапия. При подтверждении АМИТ 1 типа препаратом выбора служат тионамиды; при АМИТ 2 типа — глюкокортикоиды. В случаях АМИТ смешанного/неуточненного генеза может быть начата комбинированная терапия. Однако если необходимо быстрое восстановление эутиреоза и состояние пациента может ухудшиться на фоне тиреотоксикоза, как вариант лечения может быть выполнена тиреоидэктомия.
 8. Вопрос о возможности продолжения или отмены амиодарона является достаточно сложным. Необходимо учитывать эффективность амиодарона в лечении жизненно опасных аритмий и возможное отрицательное воздействие длительного избытка тиреоидных гормонов.
 9. Диагностика гипотиреоза обычно не вызывает затруднений, но необходимо учитывать возможность гормональных изменений, обусловленных тяжелой нетиреоидной патологией (синдром низкого Т3). Развитие АМИГ не требует отмены амиодарона.

Литература

1. Singh BN. Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation // *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52: 300–305.
2. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F et al. The effects of amiodarone on the thyroid // *Endocrine Reviews* 2001; 22: 240–254.
3. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: An evidence-based review of clinical indications // *JAMA* 2007; 298: 1312–1322.
4. Narayana SK, Woods DR, Boos CJ. Management of amiodarone-related thyroid problems // *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2: 115–126.
5. Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment // *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 563–568.
6. Zosin I, Balas M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data // *Pol J Endocrinol* 2012; 63: 2–9.
7. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid // *Am J Med* 2005; 118: 706–714.
8. Rosene ML, Wittmann G, Arrojo e Drigo R et al. Inhibition of the Type 2 Iodothyronine Deiodinase Underlies the Elevated Plasma TSH Associated with Amiodarone Treatment // *Endocrinology* 2010; 151: 5961–5970.
9. Holt DW, Tucker GT, Jackson PR et al. Amiodarone pharmacokinetics // *Am Heart J* 1983; 106: 840–847.
10. Nattel S, Talajic M, Fermini B et al. Amiodarone: pharmacology, clinical actions and relationships between them // *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992; 3: 266–280.
11. Melmed S, Nademanee K, Reed AW et al. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration // *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 997–1001.
12. Koenig RJ. Regulation of type 1 iodothyronine deiodinase in health and disease // *Thyroid* 2005; 15: 835–840.
13. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling // *Endocr Rev* 2008; 29: 898–938.
14. Harjai KJ, Licata AA. Amiodarone induced hyperthyroidism: A case series and brief review of literature // *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1548–1554.
15. Krenning EP, Docter R, Bernard B et al. Decreased transport of thyroxine (T4), 3,3',5-triiodothyronine (T3) and 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) into rat hepatocytes in primary culture due to a decrease of cellular ATP content and various drugs // *FEBS Lett* 1982; 140: 229–233.
16. Bakker O, van Beeren HC, Wiersinga WM. Desethylamiodarone is a noncompetitive inhibitor of the binding of thyroid hormone to the thyroid hormone beta 1-receptor protein // *Endocrinology* 1994; 134: 1665–1670.
17. van Beeren HC, Bakker O, Wiersinga WM. Desethylamiodarone is a competitive inhibitor of the binding of thyroid hormone to the thyroid hormone alpha 1-receptor protein // *Mol Cell Endocrinol* 1995; 112: 15–19.
18. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S et al. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level // *Eur J Endocrinol* 2001; 145:59–64.
19. Honegger UE, Zuehlke RD, Scuntaro I et al. Cellular accumulation of amiodarone and desethylamiodarone in cultured human cells. Consequences of drug accumulation on cellular lipid metabolism and plasma membrane properties of chronically exposed cells // *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 349–356.
20. Goldschlager N, Epstein A, Naccarelli G et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone // *Arch Intern Med* 2000; 160: 1741–1748.
21. Stoykov I, van Beeren HC, Moorman AF et al. Effect of amiodarone and dronedarone administration in rats on thyroid hormone-dependent gene expression in different cardiac components // *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 695–702.
22. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart // *Endocr Rev* 2005; 26: 704–728.
23. Hudig F, Bakker O, Wiersinga WM. Amiodarone decreases gene expression of low density lipoprotein receptor at both the mRNA and the protein level // *Metabolism* 1998; 47: 1052–1057.
24. Chiovato L, Martino E, Tonacchera M et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone // *Endocrinology* 1994; 134: 2277–2282.
25. Fiorini A. Monitoring thyroid function status in elderly patients on amiodarone // *Malta Med J* 2006; 18: 19–24.
26. Newman CM, Price A, Davies DW et al. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy // *Heart* 1998; 79: 121–127.
27. Harjai K, Licata A. Effects of amiodarone on thyroid function // *Ann Intern Med* 1997; 126: 63–73.
28. Batcher EL, Tang XC, Singh BN et al., SAFE-T Investigators. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation // *Am J Med* 2007; 120: 880–885.
29. Grabczak EM, Zielonka TM, Wiwala J et al. Amiodarone induced pneumonitis and hyperthyroidism: case report // *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 524–529.
30. Zach M, Kryjan K, Ambroziak U et al. Nadczynosc tarczycy po podaniu srodkow cieniujacych zawierajacych jod // *Kardiologia* 2013; 71: 752–756.

31. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function // *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 34–41.
32. Newnham HH, Topliss DJ, Le Grand BA et al. Amiodarone-induced hyperthyroidism: Assessment of the predictive value of biochemical testing and response to combined therapy with propyluracil and perchlorate // *Aust NZ J Med* 1988; 18: 37–44.
33. Tomisti L, Rossi G, Bartalena L et al. The onset time of Amiodarone induced thyrotoxicosis (AIT) depends on AIT type // *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 363–368. doi: 10.1530/EJE-14-0267.
34. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S et al. Amiodarone: A common source of iodine-induced thyrotoxicosis // *Horm Res* 1987; 26: 158–171.
35. Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E et al. Proportion of the type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 533–537.
36. Mulligan DC, McHenry CR, Kinney W et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Clinical presentation and expanded indications for thyroidectomy // *Surgery* 1993; 114: 1114–1119.
37. Conen D, Melly L, Kaufmann C et al. Amiodarone induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome // *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2350–2355.
38. Keidar S, Grenadier E, Palant A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: four cases and the review of the literature // *Postgrad Med J* 1980; 56: 356–358.
39. Lu Y, Won KA, Nelson BJ et al. Characteristic of the amiodarone-warfarin interaction during long-term follow-up // *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 947–952.
40. Kurnik D, Loebstein R, Farfel Z et al. Complex-drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland // *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 107–113.
41. Tomisti L, Del Re M, Bartalena L et al. Effects of amiodarone, thyroid hormones and CYP2C9 and VKORC1 polymorphisms on warfarin metabolism: a review of the literature // *Endocr Pract* 2013; 19: 1043–1049.
42. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the Patient with Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis // *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2529–2535.
43. Eaton SE, Euinton HA, Newman CM et al. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour flow-Doppler sonography // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 33–38.
44. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L et al. Amiodarone and the thyroid: A 2012 update // *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 340–348.
45. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E et al. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease // *Thyroid* 2003; 13: 643–648.
46. Piga M, Cocco MC, Serra A et al. The usefulness of ^{99m}Tc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 423–429.
47. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E et al. Thyroid color flow Doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Eur J Endocrinol Invest* 2003; 26: 635–640.
48. Bogazzi F, Bartalena L, Vitti P et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone induced thyrotoxicosis // *Thyroid* 1997; 7: 541–545.
49. Yiu KH, Jim MH, Siu CW et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome // *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 154: 533.
50. Leung PM, Quinn ND, Belchetz PE. Amiodarone induced thyrotoxicosis: not a benign condition // *Int J Clin Pract* 2002; 56: 44–46.
51. Leger AF, Massin JP, Laurent MF et al. Iodine-induced thyrotoxicosis: analysis of eighty-five consecutive cases // *Eur J Clin Invest* 1994; 14: 449–455.
52. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study // *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2930–2933.
53. Food and Drug Administration (2010). Propylthiouracil tablets. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm209256.htm>.
54. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M et al. The various effects of amiodarone on thyroid function // *Thyroid* 2001; 11: 511–519.
55. Franklyn JA, Gammage MD. Treatment of amiodarone-associated thyrotoxicosis // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 662–666.
56. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations // *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 556–562.
57. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G et al. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study // *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3757–3762.
58. Bogazzi F, Miccoli P, Berti P et al. Preparation with iopanoic acid rapidly controls thyrotoxicosis in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis before thyroidectomy // *Surgery* 2002; 132: 1114–1117.
59. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC et al. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Circulation* 2002; 105: 1275–1277.
60. Tanda ML, Piantanida E, Lai A et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 812–818.
61. Vanderpump MP. Thyroid gland: use of glucocorticoids in amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 650–651.
62. Diamond TH, Rajagopal R, Ganda K et al. Plasmapheresis as a potential treatment option for amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Intern Med J.* 2004; 34: 369–370.
63. Babic BK, Ljubic D, Brnic D et al. The Role of Plasmapheresis in the Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis // *Dialys Transplant* 2007; 36: 227–229.
64. Kostecka-Matyja M, Motyka M, Hubalewska-Dydejczyk A et al. Urgent thyreoidectomy in a patient with severe amiodarone-induced hyperthyroidism // *Eur. Thyroid J* 2011; 0. Launching issue: 174, abstr. P245.
65. Meurisse M, Hamoir E, D'Silva M et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Is there a place for surgery? // *World J Surg* 1993; 17: 622–626.
66. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience // *World J Surg* 2004; 28: 1083–1087.
67. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease // *World J Surg* 2006; 30: 1957–1961.
68. Lorberboym M, Schachter P. Drug-induced thyrotoxicosis: the surgical option // *Isr Med Assoc J* 2007; 9: 79–82.
69. Hamoir E, Meurisse M, Defechereux T et al. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: too risky or too effective? // *World J Surg* 1998; 22: 537–542.
70. Franzese CB, Fan CY, Stack BC Jr. Surgical management of amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 565–570.
71. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease // *World J Surg* 2006; 30: 1957–1961.
72. Pierret C, Tourtier JP, Pons Y et al. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis: should surgery always be delayed for preoperative medical preparation? // *J Laryngol Otol* 2012; 126: 701–705.
73. Tomisti L, Materazzi G, Bartalena L et al. Total thyroidectomy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and severe left ventricular systolic dysfunction // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3515–3521.
74. Diehl LA, Romaldini JH, Graf H et al. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Latin America: an electronic survey // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 433–438.

75. Czarnywojtek A, Czepczynski R, Ruchala M et al. Radioiodine therapy in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) // *Neuroendocrinol Lett* 2009; 30: 209–214.
76. Gursoy A, Tutunacu NB, Gencoglu A et al. Radioactive iodine in the treatment of type 2 amiodarone induced thyrotoxicosis // *J Natl Med Assoc* 2008; 100: 716–719.
77. Albino CC, Paz-Filho G, Graf H. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone induced thyrotoxicosis (AIT) // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 810–811.
78. Bogazzi F, Tomisti L, Ceccarelli C et al. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a cautionary note // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72:133–134.
79. Kaminski G, Jaroszuk A, Zybek A et al. The calcium-phosphate balance, modulation of thyroid autoimmune processes and other adverse effects connected with thyroid arterial embolization // *Endocrine*. 2013; 46: 292–299.
80. Uzan L, Guignat L, Meune C et al. Continuation of amiodarone therapy despite type II amiodarone-induced thyrotoxicosis // *Drug Saf* 2006; 29: 231–236.
81. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 735–751.
82. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L et al. Continuation of Amiodarone Delays Restoration of Euthyroidism in Patients with Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Treated with Prednisone: A Pilot Study // *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3374–3380.
83. Farwell AP, Abend SL, Huang SK et al. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis // *JAMA* 1990; 263: 1526–1528.
84. Roti E, Minelli R, Gardini E et al. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone // *Arch Internal Med* 1993; 153: 886–892.
85. Roti E, Minelli R, Gardini E et al. Iodine-induced subclinical hypothyroidism in euthyroid subjects with a previous episode of amiodarone-induced thyrotoxicosis // *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1273–1277.
86. Bogazzi F, Dell'Unto E, Tanda ML et al. Long-term outcome of thyroid function after amiodarone induced thyrotoxicosis, as compared to subacute thyroiditis // *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 694–699.
87. Kozłowski D, Budrejko S, Lip GY et al. Dronedaron: an overview // *Ann Med* 2012; 44: 60–72.
88. Christiansen CB, Torp-Pedersen C, Kober L. Efficacy and safety of dronedarone: a review of randomized trials // *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 189–199.
89. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study // *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 597–605.
90. NICE (2010) Dronedaron for the treatment of nonpermanent atrial fibrillation. NICE technology appraisal 197. Available at: www.nice.org.uk/guidance/TA197.
91. Martino E, Aghini LF, Bartalena L et al. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease // *Arch Intern Med* 1994; 154: 2722–2726.
92. Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism // *Am J Med* 1991; 91: 507–511.
93. Hawthorne GC, Campbell NP, Geddes JS et al. Amiodarone-induced hypothyroidism. A common complication of prolonged therapy: a report of eight cases // *Arch Intern Med* 1985; 145: 1016–1019.
94. Ahmed S, Van Gelder IC, Weisfeld AC et al. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75: 388–394.
95. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: Risk factors and follow-up in 28 cases // *Clin Endocrinol* 1987; 26: 227–237.
96. Nademanee K, Singh BN, Callahan B et al. Amiodarone, thyroid hormone indexes, and altered thyroid function: Long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias // *Am J Cardiol* 1986; 58: 981–986.
97. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart // *Circulation* 2007; 116: 1725–1735.
98. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system // *N. Engl. J. Med* 2001; 344: 501–509.
99. Siddoway LA. Amiodarone: Guidelines for use and monitoring // *Am Fam Phys* 2003; 68: 2189–2196.
100. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy // *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 175–184.
101. Polikar R, Goy JJ, Schlapfer J et al. Effect of oral triiodothyronine during amiodarone treatment for ventricular premature complexes // *Am J Cardiol* 1986; 58: 987–991.
102. Pavan-Senn CC, Nesi-Franca S, Pelaez J et al. Transient neonatal hypothyroidism due to amiodarone administration during pregnancy — two cases report and review of literature // *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52: 126–30.
103. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism // *J Perinatol* 2004; 24: 397–399.
104. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE et al. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment // *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 116–130.
105. Magee LA, Nulman I, Rovet JF et al. Neurodevelopment after in utero amiodarone exposure // *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 261–265.
106. Magee LA, Downar E, Sermer M et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada // *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1307–1311.

Острая надпочечниковая недостаточность

Расширенный реферат статьи B. Allolio. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis // Eur J Endocrinol., 2015, Vol. 172 (3), R115–24.

Реферат подготовлен Ю.А. Мануйловой.

Адреналовый криз является жизнеугрожающим состоянием и сопровождается высокой смертностью пациентов с надпочечниковой недостаточностью. Частота адреналовых кризов у пациентов, получающих заместительную терапию, составляет 5–10 на 100 пациенто-лет, а уровень смертности вследствие адреналового криза — 0,5 на 100 пациенто-лет. В большинстве случаев при этом состоянии наблюдаются выраженное ухудшение самочувствия, гипотония, тошнота, рвота и лихорадка, все эти симптомы быстро купируются парентеральным введением гидрокортизона. Основной причиной адреналового криза являются инфекционные заболевания. В этом случае вследствие недостаточного повышения уровня кортизола выделяются провоспалительные цитокины (например, фактор некроза опухоли альфа) и увеличивается чувствительность к их токсическому эффекту. Кроме того, провоспалительные цитокины могут ослаблять функцию глюкокортикоидных рецепторов, что усугубляет выраженность надпочечниковой недостаточности. Терапия адреналового криза проста и эффективна, заключается во внутривенном введении гидрокортизона (исходно болюсно 100 мг с последующим введением 200 мг в течение 24 часов в виде непрерывной инфузии) и физиологического раствора (1000 мл в течение первого часа). С целью предупреждения возникновения адреналового криза требуется увеличение дозы гидрокортизона в ряде случаев (например, при хирургическом вмешательстве или инфекционном заболевании). Обучение пациента является ключевым фактором для самостоятельной коррекции дозы глюкокортикоидов, однако современные методы обучения недостаточно эффективны. Возникает вопрос о необходимости усовершенствования образовательной стратегии. Каждый пациент должен иметь при себе паспорт пациента с надпочечниковой недостаточностью и быть обеспечен всем необходимым для самостоятельного парентерального введения гидрокортизона. Гидрокортизон в шприц-ручке позволяет преодолеть трудности как психологического, так и медицинского плана, возникающие у пациентов при самостоятельном введении гидрокортизона. Ожидается, что улучшение качества образования пациентов и меры по упрощению самостоятельного парентерального введения гидрокортизона будут способствовать значительному снижению заболеваемости и смертности вследствие уменьшения частоты развития адреналового криза.

Введение

Этот обзор основан как на персональном опыте исследователей, так и на анализе литературных данных. Он преследует цель установить наиболее эффективные методы, способствующие уменьшению заболеваемости и смертности вследствие адреналового криза. Эндокринолог обычно является первым специалистом, который диагностирует и начинает лечение надпочечниковой недостаточности у пациентов, в течение многих месяцев подвергавшихся бесполезным и многочисленным обследованиям. Обычно через 24 часа после начала терапии отмечается значительное улучшение самочувствия, часто воспринимаемое пациентами как «чудо». Такая быстрая компенсация и достижение клинического результата долгие десятилетия вводило в заблуждение специалистов, полагающих, что у пациентов, получающих заместительную терапию, отсутствуют ограничения в жизнедеятельности и

их продолжительность жизни приравнивается к среднестатистической [1–3]. И только в последние годы стало очевидным, что улучшение самочувствия у таких пациентов происходит не в полном объеме, несмотря на современную заместительную терапию [4–9]. Причины этого явления остаются не до конца понятными и, помимо всего прочего, включают нефизиологическую заместительную терапию глюкокортикоидами без учета циркадного ритма кортизола [10–14], дефицит ЭДГА [15–17] и снижение секреции адреналина мозговым слоем надпочечников [18, 19]. Не так давно было показано, что уровень смертности повышен также и у пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью, получающих стандартную заместительную терапию [20, 21]. Это наблюдение справедливо и для пациентов с вторичной надпочечниковой недостаточностью [22–24]. Более чем двукратное превышение среднес-

татистического уровня смертности при первичной надпочечниковой недостаточности обусловлено в основном сердечно-сосудистыми причинами и инфекционными заболеваниями [20, 21].

Следует отметить, что адреналовый криз также вносит вклад в увеличение уровня смертности среди пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью. В норвежском исследовании 130 умерших пациентов с болезнью Аддисона причиной смерти в 15 % случаев явилась надпочечниковая недостаточность, чаще всего — вследствие аддисонического криза [25]. При анализе двух шведских регистров пациентов с болезнью Аддисона «эндокринные причины» смерти указывались в 12,6 и 8,3 % соответственно, также с акцентом на роли адреналового криза [20, 21]. Сходные данные получены при анализе причин смерти 1286 шведских пациентов с гипопитуитаризмом: основной причиной являлся адреналовый

Таблица 1. Определение и степени адреналового криза

<p>Определение: (А): выраженное ухудшение самочувствия, сопровождающееся по меньшей мере двумя следующими состояниями:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гипотонией (систолическое АД < 100 мм рт. ст.); • тошнотой или рвотой; • выраженной усталостью; • лихорадкой; • сонливостью; • гипонатриемией (≤ 132 ммоль/л) или гиперкалиемией; • гипогликемией. <p>(В): парентеральное введение глюкокортикоидов (гидрокортизон) улучшает клиническую картину</p>
<p>Степени:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 — только амбулаторная помощь; • 2 — госпитализация в отделение общей терапии; • 3 — госпитализация в реанимационное отделение; • 4 — смерть вследствие адреналового криза (с/без парентерального введения глюкокортикоидов)

криз, возникший на фоне острого стресса или интеркуррентных заболеваний [24].

У пациентов, получающих стандартную заместительную терапию, адреналовый криз возникает с частотой 5–10 на 100 пациенто-лет. Частота развития аддисонического криза, по данным различных исследований, сходна: так, в ретроспективном анализе 444 пациентов с первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью эта цифра составила 6,3 на 100 пациенто-лет [26], в другом исследовании [27] взрослых пациентов с врожденной надпочечниковой гиперплазией — 5,7 на 100 пациенто-лет, при изучении Ritzel с коллегами [28] пациентов после двусторонней адреналэктомии по поводу синдрома Кушинга — 9,3 на 100 пациенто-лет. В настоящее время наиболее масштабным является анализ, который проводился группой поддержки пациентов с болезнью Аддисона посредством почтовой службы и включил 841 пациента из Великобритании, Канады, Австралии и Новой Зеландии: выявлена сходная частота адреналовых кризов — 8 на 100 пациенто-лет [29]. Однако все ретроспективные исследования имеют некоторые ограничения. В первом проспективном исследовании [30] выявлено 64 адреналовых криза у 767,5 пациенто-лет (8,3 на 100 пациенто-лет). Таким образом, примерно у каждого двенадцатого пациента развивалось жизнеугрожающее состояние в течение года, что указывает на достаточно высокую его распространен-

ность. Хорошо известен тот факт, что адреналовые кризы возникают с различной частотой у разных пациентов: в то время как одни подвержены рецидивирующим кризам, другие в течение десятилетий могут не перенести ни единого [26, 29]. Причины этой варибельности неизвестны.

Следует отметить, что в первом проспективном исследовании четыре пациента умерли вследствие адреналового криза в течение двух лет (таким образом, смертность составила 0,5 на 100 пациенто-лет). Если эти данные получают подтверждение в последующих исследованиях, это будет означать неприемлемо высокий уровень смертности, учитывая, что адреналовый криз поддается лечению. Популяция Евросоюза составляет 507 млн человек, а распространенность надпочечниковой недостаточности — 2,18–4,20 на 10 тыс. [31], таким образом, в Евросоюзе от 110 526 до 212 940 пациентов с надпочечниковой недостаточностью, что предполагает при сложившейся ситуации от 5526 до 10 647 смертей вследствие адреналового криза на протяжении 10 лет.

Клинический случай

У 40-летнего мужчины с болезнью Аддисона, получавшего заместительную терапию около 20 лет, возникли диарея и рвота. Его дочери недавно перенесли гастроэнтерит, вызванный норовирусом. Пациент увеличил дозу перорального гидрокортизона, но его состояние прогрессивно ухудшалось. Жена предложила обра-

титься за квалифицированной помощью, однако пациент отклонил это предложение, решив, что сможет справиться самостоятельно. Он вновь увеличил дозу перорального гидрокортизона. На следующий день возникли симптомы сердечно-сосудистой недостаточности, пациент был экстренно госпитализирован. По прибытии в госпиталь немедленно начаты реанимационные мероприятия одновременно с внутривенной инфузией гидрокортизона и регидратацией. Несмотря на кратковременную стабилизацию состояния, сердечно-легочная реанимация оказалась неэффективной, и пациент умер вследствие адреналового криза. По имеющимся сообщениям, одна из его дочерей позже говорила своим ровесникам, что она несёт ответственность за смерть отца, так как была источником инфекции.

Анализ этого клинического случая позволяет сделать следующие выводы: гастроэнтерит может индуцировать адреналовый криз; приём гидрокортизона *per os*, даже при увеличении дозы, часто оказывается недостаточно эффективным для предупреждения криза; обучение пациентов в настоящее время не даёт ожидаемых результатов; нежелание обратиться за квалифицированной медицинской помощью сопровождается огромным риском для жизни пациента.

Умерший больной неоднократно проходил обучение на амбулаторном приеме, обеспечивался буклетами с детальной информацией о своем заболевании, что, однако, не позволило ему избежать опасного осложнения. Таким образом, требуются более эффективные меры для предотвращения смерти вследствие адреналового криза.

Клиническая картина

Адреналовый криз сопровождается выраженной гипотонией и клиническими признаками гиповолемии. При исследовании сердечно-сосудистой системы выявляются изменения на электрокардиограмме и признаки кар-

диомиопатии [32–35]. Пациенты часто предъявляют жалобы на усталость, утомляемость и депрессию, в большом проценте случаев возникают анорексия, тошнота и рвота [26, 29], которые зачастую ошибочно интерпретируются как проявления желудочно-кишечного заболевания [36]. Помимо этого, пациенты могут предъявлять жалобы на абдоминальную боль, расценивающиеся как перитонит [37]. Повышение температуры связано с наличием инфекционного заболевания, спровоцировавшего аддисонический криз, но иногда гипертермия рассматривается как лихорадка неясного генеза [38]. В более поздней стадии у пациентов может возникнуть ухудшение когнитивных способностей и выраженная сонливость [36].

При длительно существующей недиагностированной надпочечниковой недостаточности прогрессивно ухудшается общее самочувствие больных в течение недель, месяцев и даже лет с усугублением усталости, анорексии и снижения веса. Характерным признаком первичной надпочечниковой недостаточности является гиперпигментация, связанная с гиперсекрецией проопимеланокортина, что помогает в диагностическом поиске [31]. В начале заболевания значительной доле пациентов устанавливается психиатрический диагноз, например нервная анорексия [36, 39], назначаются дорогостоящие и многочисленные, часто повторяющиеся обследования, включающие эндоскопические и визуализирующие методы. Однако в конце концов острая декомпенсация заболевания в виде аддисонического криза провоцируется стрессовыми ситуациями (например, хирургическим лечением или инфекционным заболеванием).

Многочисленные исследования изучали причины адреналового криза у пациентов с уже диагностированной хронической надпочечниковой недостаточностью [26–29, 40]. Наиболее частым провоцирующим фактором являются

инфекционные заболевания, в частности гастроэнтериты, помимо этого, хирургическое лечение, чрезмерная физическая активность, эмоциональный стресс и несчастные случаи вносят вклад в декомпенсацию надпочечниковой недостаточности [29, 30]. Следует отметить, что прекращение глюкокортикоидной терапии (самостоятельно пациентом или по рекомендации лечащего врача) также способствует возникновению адреналового криза. Однако, как показало недавнее исследование, примерно в 10 % случаев этиологический фактор декомпенсации остается невыясненным [30].

По опыту авторов этой статьи, развитие адреналового криза обычно занимает несколько часов. Однако существуют глобальные вариации временного интервала, например у детей аддисонический криз развивается крайне быстро. Кроме того, симптомы гипогликемии более характерны для детей, чем для взрослых [41, 42]. При опросе 37 пациентов в рамках проспективного исследования [43], имевших в анамнезе криз, выяснилось, что медиана времени от первых симптомов до контакта с врачом составляла 135 минут (интервал от 5 мин до 7 дней) [неопубликованные данные].

Определение адреналового криза

При планировании проспективного исследования частоты адреналового криза у пациентов с уже диагностированной надпочечниковой недостаточностью, возникла необходимость в четкой дефиниции этого состояния. Отсутствие информации в книгах, буклетах и другой печатной продукции сподвигло авторов на создание их собственного определения: адреналовый криз — выраженное ухудшение общего состояния здоровья с наличием по меньшей мере двух компонентов: гипотонии (систолическое артериальное давление < 100 мм рт. ст.), тошноты или рвоты, тяжелой лихорадки, гипонатриемии, гипогликемии и гиперкалиемии, тре-

бующее парентерального введения глюкокортикоидов. Однако, по данным ряда авторов, гипонатриемия и гиперкалиемия имеют небольшое диагностическое значение.

Помимо дефиниции адреналового криза, была разработана система градации в зависимости от необходимого лечения (1 степень — амбулаторная помощь, 2 степень — госпитализация в общее отделение, 3 степень — госпитализация в отделение интенсивной терапии) и исходов заболевания (4 степень — смерть вследствие адреналового криза).

Возможно внесение дополнений и изменений в это определение. В частности, следует рассмотреть необходимость включения в него обратимости/необратимости симптомов на фоне терапии глюкокортикоидами. Как показывает практика, не всегда лечение способствует улучшению самочувствия. Так, у пациента после адреналэктомии по поводу метастазов АКТГ-секретирующей опухоли отсутствовал эффект от внутривенного введения глюкокортикоидов. Позже у него было диагностировано прободение кишечника.

Модифицированное определение представлено в табл. 1. Предполагается, что оно будет иметь клиническую ценность и служить практическим инструментом для будущих проспективных исследований.

Патофизиология адреналового криза

Патофизиология адреналового криза изучена недостаточно. Наличие гипотензии может быть объяснено снижением пермиссивного эффекта глюкокортикоидов на адренергические рецепторы [44–47] и уменьшением объема циркулирующей жидкости вследствие дефицита натрия на фоне нарушения минералокортикоидной активности [31, 48]. Уменьшение объема усугубляется рвотой и диареей. Хорошо известно, что лихорадка и инфекционные заболевания сопровождаются увеличением уровня цир-

Таблица 2. Терапия адреналового криза (модификация [49])	
Терапия	Доза/мероприятия
Гидрокортизон	100 мг болюсно с последующим введением 200 мг в день в виде непрерывной инфузии или частых в/в (или в/м) болюсов (50 мг) каждые 6 часов
Внутривенная регидратация	1000 мл 0,9 % раствора NaCl в течение первых 60 минут с дальнейшим приростом жидкости (0,9 % р-р NaCl) в соответствии с индивидуальными требованиями пациента (клиника или центральное венозное давление), частый гемодинамический мониторинг с целью предотвращения перегрузки жидкостью, исследование сывороточных электролитов
В зависимости от тяжести криза и наличия/отсутствия интеркуррентных заболеваний	Резаниационные мероприятия, небольшие дозы гепарина, антибиотикотерапия

кулирующего кортизола у здорового человека, в связи с чем абсолютно логично рекомендовать увеличение дозы кортизола в стрессовых ситуациях у пациентов с надпочечниковой недостаточностью [31, 49]. Несмотря на то что эта рекомендация хорошо известна и является стандартной для пациентов с надпочечниковой недостаточностью, механизм действия, лежащий в её основе, не до конца понятен. Предполагается, что глюкокортикоиды обладают перmissiveм, супрессивным, стимулирующим и подготовительным эффектами в стрессовой ситуации [47]. Неадекватный подготовительный эффект глюкокортикоидов у пациентов с недиагностированной надпочечниковой недостаточностью сопровождается ухудшением активности и реактивной способности сердечно-сосудистой системы, что предполагает восстановление активности глюкокортикоидов при назначении заместительной терапии, обеспечивая, например, удовлетворительную чувствительность к катехоламинам во время стресса [50, 51]. Таким образом, у пациентов с установленным диагнозом надпочечниковой недостаточности, получающих заместительную терапию, недостаток подготовительного эффекта менее выражен, а супрессивная активность глюкокортикоидов уменьшена при адреналовом кризе. Этот механизм предотвращает неблагоприятный эффект неадекватно функционирующей иммунной системы [52, 53], возможно, посредством провоспалительных цитокинов [47]. Инфекционные заболевания индуцируют высвобождение цитокинов, таких как интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) и

интерлейкин-6 (ИЛ-6), которые оказывают стимулирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГН), приводя к повышению концентрации кортизола [54, 55]. С другой стороны, гиперпродукция глюкокортикоидов уменьшает секрецию цитокинов, тем самым предупреждая их неблагоприятный эффект [56, 57]. Соответственно, повышенный уровень цитокинов у животных с экспериментальной адреналэктомией подтверждает их возможное фатальное действие при надпочечниковой недостаточности [58]. Как было показано на примере искусственно вызванного адреналового криза у мышей [59], адреналэктомия значительно увеличивала летальный эффект ФНО α . Рецептор ФНО α Ia- и Ib-нулевые мыши, подвергшиеся адреналэктомии, были резистентны к летальному эффекту липополисахаридов, так же как и мыши, получавшие терапию сывороткой с антиФНО [59]. Надпочечниковая недостаточность сопровождается повышением и секреции ФНО α и чувствительности к нему. Более того, в экспериментальных моделях было показано, что ФНО α ингибирует активность глюкокортикоидных рецепторов, тем самым приводя к возникновению резистентности к глюкокортикоидам [60, 61]. Таким образом, недостаточный супрессивный эффект глюкокортикоидов может индуцировать адреналовый криз посредством усиления чувствительности к ФНО α и возникновения резистентности к глюкокортикоидам (рисунок). Механизм развития аддисонического криза в других случаях (например, на фоне эмоционального стресса или хирургического лечения) может быть сходен, но гораздо ме-

нее изучен. Во время оперативного вмешательства возникает гиперсекреция ФНО α [62] и других цитокинов [63], а эмоциональный стресс, вероятно, вызывает резистентность к глюкокортикоидам [64].

Лечение адреналового криза

Подозрение на развитие адреналового криза требует немедленных терапевтических мероприятий, и при недиагностированной надпочечниковой недостаточности лечение зачастую предшествует биохимическому подтверждению диагноза. Лечение аддисонического криза достаточно простое. Оно включает парентеральное введение гидрокортизона (100 мг гидрокортизона внутривенно болюсно) и коррекцию гиповолемии изотоническим раствором (1000 мл в первый час) [31, 36, 48, 49] (табл. 2). Только в случае отсутствия гидрокортизона может использоваться преднизолон или другой синтетический глюкокортикоид в эквивалентной дозе. В зависимости от интеркуррентного заболевания, которое сопутствует адреналовому кризу, требуются дополнительные терапевтические мероприятия (например, антибиотикотерапия или профилактика тромбоза) [49]. Эта схема стандартна и практически всегда эффективна, способствует улучшению самочувствия в течение 24 часов. При отсутствии положительной динамики в течение суток диагностическая концепция должна быть пересмотрена. В описании клинического случая было показано существование «точки невозврата», когда даже оптимальная помощь неспособна предотвратить смерть вследствие адреналового криза. Более

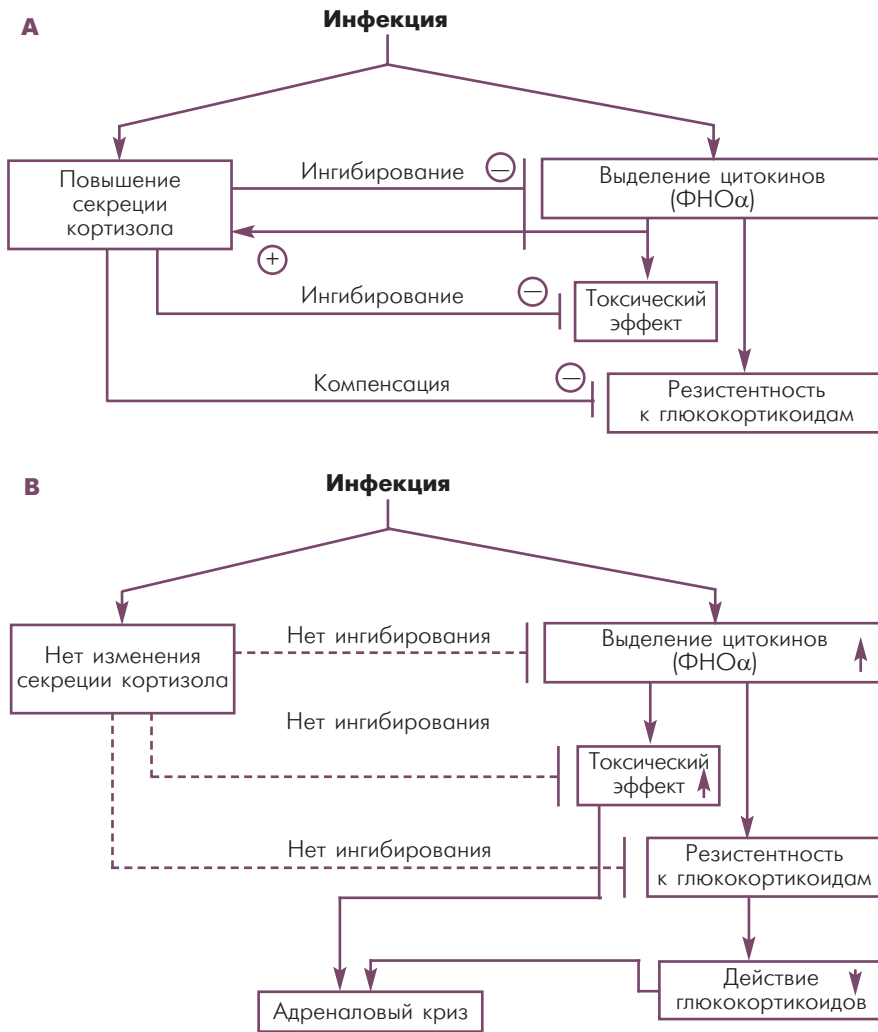


Рисунок. Взаимодействие глюкокортикоидов и цитокинов на фоне инфекционного заболевания у пациентов с интактными надпочечниками (А) и пациентов с надпочечниковой недостаточностью, получающих заместительную терапию, при неадекватной коррекции дозы гидрокортизона (В)

того, в случае длительного отсутствия заместительной терапии полное восстановление пациента может занимать около недели.

Предотвращение адреналового криза

Физиологическая эндогенная секреция глюкокортикоидов отличается быстрой реакцией на все неожиданные изменения в организме. В обозримом будущем заместительная терапия окажется способной полностью имитировать этот ошеломляющий адаптивный потенциал гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Большое количество стрессорных ситуаций можно спрогнозировать (например, пла-

новое хирургическое лечение) и соответствующе откорректировать дозу глюкокортикоидов, таким образом предотвращая ухудшение состояния здоровья и возникновение адреналового криза. **Таблица 3** даёт общее представление о коррекции терапии при медицинских вмешательствах, основанное на рекомендациях группы поддержки пациентов с болезнью Аддисона [49]. Увеличение дозы глюкокортикоидов рекомендуется не с целью имитации повышения уровня кортизола у здоровых людей во время вышеназванных процедур. Коррекция проводится для имитации максимальной гиперсекреции кортизола, которая возникает у пациентов с сохранён-

ной функцией надпочечников при непредвиденных обстоятельствах (например, послеоперационное кровотечение). У пациентов с интактной адреналовой функцией повышение продукции кортизола в стрессорных ситуациях происходит незамедлительно. При надпочечниковой недостаточности дополнительная доза глюкокортикоидов принимается только тогда, когда ухудшение состояния здоровья становится очевидным. В результате драгоценное время может быть упущено. В соответствии с вышеназванными причинами целью коррекции дозы глюкокортикоидов является достижение значения кортизола от высоконормального до уровня, необходимого для адаптации в чрезвычайных ситуациях. Кратковременный избыток глюкокортикоидов у большинства пациентов не сопровождается значимыми рисками [50, 51, 65].

При эмоциональном стрессе и тяжёлой нагрузке рекомендуется незначительное повышение дозы (например, 10 мг в качестве дополнительного приёма). В случаях письменного/устного экзамена или выступления в суде необходим факультативный приём глюкокортикоидов за час до события. Некоторые пациенты упоминают о необходимости увеличения дозы при активной физической нагрузке, у пациентов же, ведущих малоподвижный образ жизни, такое увеличение обязательно перед чрезвычайными физическими нагрузками (например, поход в горы на несколько часов без предварительной подготовки). Автор статьи достаточно либерален в отношении коррекции дозы препарата при эмоциональной и физической нагрузке, гораздо важнее предотвратить хроническую передозировку глюкокортикоидов при проведении заместительной терапии (например, более 30 мг гидрокортизона). Некоторые препараты ускоряют (митотан, карбамазепин, рифампицин) или замедляют (грейпфрутовый сок, ритонавир) метаболизм кортизола вследствие индукции или ингибирования CYP3A4 соответственно.

Таблица 3. Коррекция дозы гидрокортизона при различных медицинских вмешательствах (модификация [49])

Медицинское вмешательство	На предоперационном этапе	В послеоперационном периоде
Большой объем оперативного вмешательства	Инфузия гидрокортизона (100 мг в течение 12 часов) до проведения анестезии	Продолжение инфузии гидрокортизона (100 мг в течение 12 часов) до возобновления энтерального питания. Затем пероральный прием глюкокортикоидов в удвоенной дозе в течение 48 часов с возвратом к обычной дозе
Роды	Инфузия гидрокортизона (100 мг в течение 12 часов) до наступления родов	Продолжение инфузии гидрокортизона до родоразрешения (100 мг каждые 12 часов). Затем пероральный прием глюкокортикоидов в удвоенной дозе в течение 24–48 часов с возвратом к обычной дозе
Небольшой объем хирургического вмешательства или большой объем стоматологического лечения	100 мг гидрокортизона до проведения анестезии в виде в/м или п/к болюса или в виде инфузии во время операции	Пероральный прием глюкокортикоидов в удвоенной дозе в течение 24 часов с возвратом к обычной дозе
Оперативное лечение кишечника, требующее приема слабительных	Накануне операции в/м или п/к введение 100 мг гидрокортизона и регидратация (изотонический р-р), перед началом операции — повторное введение	Пероральный прием глюкокортикоидов в удвоенной дозе в течение 24 часов с возвратом к обычной дозе
Стоматологическое лечение	Дополнительный прием утренней дозы глюкокортикоидов за час до операции	Пероральный прием глюкокортикоидов в удвоенной дозе в течение 24 часов с возвратом к обычной дозе
Незначительные вмешательства	Обычно не требуется	Дополнительный прием (20 мг гидрокортизона) при сохраняющихся симптомах

Таблица 4. Коррекция дозы при стрессорных событиях, не связанных с медицинскими вмешательствами

Лихорадка > 38 °С	Удвоение ежедневной дозы гидрокортизона до выздоровления, затем возврат к стандартной дозе в течение 1–2 дней
Лихорадка > 39 °С	Тройная доза гидрокортизона до выздоровления, затем возврат к стандартной дозе в течение 2 дней
Гастроэнтерит с рвотой и/или диареей	Раннее парентеральное введение гидрокортизона (100 мг п/к или в/м) с повтором каждые 6–12 часов
Тяжелая инфекция (например, пневмония с нарушением когнитивных функций)	Раннее парентеральное введение гидрокортизона (100 мг п/к или в/м) до выздоровления с повтором каждые 6–12 часов
Значимый эмоциональный или умственный стресс (например, смерть близких родственников, университетские экзамены)	Дополнительно 10–20 мг гидрокортизона к стандартной заместительной дозе
Чрезмерная физическая активность	Дополнительно 10 мг гидрокортизона за 30–60 минут до нагрузки

В связи с тем что инфекционные заболевания являются наиболее частой причиной адреналового криза [24, 26, 29, 69], рекомендуется удвоение дозы гидрокортизона при повышении температуры тела выше 38 °С и тройная доза — при температуре тела выше 39 °С. Эта доза остаётся на всё время лихорадки, а затем быстро (за 1–2 дня) снижается до обычной заместительной. Гастроэнтерит сопровождается крайне высоким риском развития адреналового криза [26, 29], что требует коррекции дозы глюкокортикоидов, особенно при возникновении диареи и рвоты. Таким образом, необходимо как можно раньше начинать парентеральное введение гидрокортизона (100 мг подкожно) или самостоятельно пациентом, или с помощью медперсонала. Возможно, потребуется повторный приём препарата, поэтому врачи должны оценивать клиническую картину ещё на ранней стадии заболевания. При тяжёлых инфекциях (например, пневмонии), сопровождающихся нарушением сознания, правомочно раннее парентеральное введение гидрокортизона (табл. 4).

Иногда причиной адреналового криза является самостоятельная отмена заместительной терапии (или по рекомендации врача!). Поэтому обучение пациентов и их родственников является неотъемлемой частью лечения. Пациенты с низким комплаенсом должны подвергаться освидетельствованию на наличие психиатрического заболевания.

Предположительно, в настоящее время пациенты имеют больший риск возникновения адреналового криза вследствие меньшего уровня циркулирующего кортизола на фоне заместительной терапии (20 мг гидрокортизона в соответствии с современными рекомендациями по сравнению с 30 мг, использовавшимися ранее) [29]. Однако научного обоснования такого протективного воздействия нет. Более того, хроническое превышение заместительной дозы может повышать чувствительность к инфекционным заболеваниям и, таким образом, увеличивать риск развития адреналового криза. [69].

Обучение пациентов

Очевидно, что обучение пациентов считается неотъемлемой

частью профилактики криза, несмотря на не до конца изученную его эффективность. Стандартизованное обучение в качестве помощи пациентам с надпочечниковой недостаточностью хотя и не является рутинной практикой, однако способствует пополнению знаний о своём заболевании [70].

В связи с тем что большинство врачей в своей ежедневной работе редко наблюдают адреналовый криз, они оказываются неспособными предпринять адекватные действия. Существуют многочисленные заявления пациентов [71] об игнорировании врачами паспорта пациента с надпочечниковой недостаточностью и о рекомендации заведомо неадекватной дозы парентерального гидрокортизона, несмотря на наличие у пациента средств скорой помощи. Необходимо, чтобы пациент сообщал о возможном возникновении криза, предъявлял паспорт пациента и средства неотложной помощи. Тем самым врач ставится в известность о вероятности развития осложнений, что делает невозможным отмену терапии глюко-

кортикоидами, в противном случае расцениваемую как халатность.

Учитывая распространённость и актуальность этой ситуации, правило профилактики криза может быть сформулировано так: хорошо информировать пациента (или его/ее родственников) для наставления недостаточно подготовленного специалиста в сфере здравоохранения.

Вот почему обязательным является высокий уровень знаний пациентов: давать рекомендации некомпетентному в этой области медицинскому персоналу. Однако, несмотря на неоднократное вербальное обучение, пациенты в большом проценте случаев (46 %) неспособны принять адекватные меры в стрессовой ситуации [72]. Эти данные оказались сходными с таковыми, полученными в недавнем исследовании 338 пациентов с надпочечниковой недостаточностью [73]. Однократного ежегодного визита пациента к врачу недостаточно для успешного обучения. Таким образом, усовершенствование образовательной концепции остаётся главным способом профилактики аддисонического криза.

Каждый пациент должен быть обеспечен карточкой экстренной помощи [31, 48, 49], предполагается, что особую ценность будет иметь новый дизайн Европейской билингвальной карточки [74]. Помимо этого, у каждого пациента должны храниться один или два комплекта неотложной помощи, состоящие из 100 мг гидрокортизона для парентерального введения. Пациент и его близкие родственники обязаны уметь самостоятельно парентерально вводить гидрокортизон [29, 70]. Однако обеспечение гидрокортизоном в инъекционной форме недостаточное [29, 30], кроме того, многие пациенты неправильно используют препарат [29, 75]. Поэтому важной составляющей обучения пациентов является тренинг по технике введения и коррекции дозы гидрокортизона. Не так давно было продемонстрировано, что начало действия гидрокортизона,

введённого п/к, имеет незначительное временное различие по сравнению с в/м введением [76]. Предпочтение пациенты отдавали препарату для п/к инъекций. Когда речь заходит об уменьшении психологических и медицинских барьеров при самостоятельном введении гидрокортизона, отсутствие болевых ощущений от п/к инъекций перевешивает кратковременную отсрочку (около 11 минут) в достижении концентрации препарата свыше 1000 нмоль/л (22 минуты по сравнению с 11 минутами после в/м введения) [76]. В настоящее время существует огромная проблема в комплектации средств неотложной помощи, заключающаяся в сложности их использования. Некоторые пациенты сообщали о неожиданно быстром развитии криза, не позволившем подготовиться к инъекции тогда, когда была осознана её необходимость [29]. Таким образом, только доступность шприц-ручек с гидрокортизоном решит проблему запаздывающего парентерального его введения. Промышленность не заинтересована в производстве таких девайсов, возможно привлечение средств общественного фонда. Успешность этого подхода очевидна на примере аутоинъектора с адреналином для купирования анафилаксии.

Таким образом, снижение заболеваемости и устранение смертности вследствие адrenaлового криза является приоритетной задачей для эндокринологов, в ближайшие 10 лет планируется уменьшить смертность на 50 %. Необходимо изучить патофизиологию адrenaлового криза для возможности оптимальной коррекции дозы глюкокортикоидов. Кроме того, обучение пациентов должно быть усовершенствовано, структурировано с оценкой качества у каждого пациента. Необходимо обеспечение больных гидрокортизоном в шприц-ручках для самостоятельного введения. Реализация этих ключевых моментов несомненно поможет достичь значительного снижения уровня смертности вследствие адrenaлового криза.

Литература

1. Bondy P. Disorders of the adrenal cortex. In Williams' Textbook of Endocrinology, 7th edn, pp 816–890. Eds J Wilson & DW Foster. 1985.
2. Nelson D. Diagnosis and treatment of Addison's disease. In Endocrinology, pp 1193–1201. Eds L Degroot, GF Cahill & L Martini, New York, NY: Grune and Stratton, 1979.
3. Mason AS, Meade TW, Lee JA & Morris JN. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. *Lancet* 1968 2 744–747. (doi: 10.1016/S0140-6736(68)90948-3)
4. Lovas K, Loge JH & Husebye ES. Subjective health status in Norwegian patients with Addison's disease // *Clinical Endocrinology* 2002 56 581–588. (doi: 10.1046/j.1365-2265.2002.01466.x)
5. Thomsen AF, Kvist TK, Andersen PK & Kessing LV. The risk of affective disorders in patients with adrenocortical insufficiency // *Psychoneuroendocrinology* 2006 31 614–622. (doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.01.003)
6. Hahner S, Loeffler M, Fassnacht M, Weismann D, Koschker AC, Quinkler M, Decker O, Arlt W & Allolio B. Impaired subjective health status in 256 patients with adrenal insufficiency on standard therapy based on cross-sectional analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 3912–3922. (doi: 10.1210/jc.2007-0685)
7. Erichsen MM, Lovas K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, Fougner KJ, Berg TJ, Bollerslev J, Mella B et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 4882–4890. (doi: 10.1210/jc.2009-1368)
8. Oksnes M, Bensing S, Hulting AL, Kampe O, Hackemann A, Meyer G, Badenhoop K, Betterle C, Parolo A, Giordano R et al. Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the diseasespecific questionnaire AddiQoL // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 568–576. (doi: 10.1210/jc.2011-1901)
9. Tiemensma J, Andela CD, Kaptein AA, Romijn JA, van der Mast RC, Biermasz NR & Pereira AM. Psychological morbidity and impaired quality of life in patients with stable treatment for primary adrenal insufficiency: cross-sectional study and review of the literature // *European Journal of Endocrinology* 2014 171 171–182. (doi: 10.1530/EJE-14-0023)
10. Newell-Price J, Whiteman M, Rostami-Hodjegan A, Darzy K, Shalet S, Tucker GT & Ross RJ. Modified-release hydrocortisone for circadian therapy: a proof-of-principle study in dexamethasone-suppressed normal volunteers // *Clinical Endocrinology* 2008 68 130–135. (doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03011.x)

11. Debono M, Ross RJ & Newell-Price J. Inadequacies of glucocorticoid replacement and improvements by physiological circadian therapy // *European Journal of Endocrinology* 2009 160 719–729. (doi: 10.1530/EJE-08-0874)
12. Hahner S & Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. Best Practice & Research // *Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009 23 167–179. (doi: 10.1016/j.beem.2008.09)
13. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, Dahlqvist P, Ekman B, Engstrom BE, Olsson T, Ragnarsson O, Ryberg M et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 473–481.
14. Oksnes M, Bjornsdottir S, Isaksson M, Methlie P, Carlsen S, Nilsen RM, Bromann JE, Triebner K, Kampe O, Hulting AL et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of Addison's disease: a randomized clinical trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 1665–1674.
15. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, Huebler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency // *New England Journal of Medicine* 1999 341 1013–1020. (doi: 10.1056/NEJM199909303411401)
16. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, Herbert J & Chatterjee VK. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 85 4650–4656.
17. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, Compston JE, Herbert J & Chatterjee VK. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 400–409. (doi: 10.1210/jc.2007-1134)
18. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol AD, Van Wyk JJ & Bornstein SR. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency // *New England Journal of Medicine* 2000 343 1362–1368. (doi: 10.1056/NEJM200011093431903)
19. Zuckerman-Levin N, Tiosano D, Eisenhofer G, Bornstein S & Hochberg Z. The importance of adrenocortical glucocorticoids for adrenomedullary and physiological response to stress: a study in isolated glucocorticoid deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 5920–5924. (doi: 10.1210/jcem.86.12.8106)
20. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Oden A & Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease // *European Journal of Endocrinology and Metabolism* 2006 91 4849–4853. (doi: 10.1210/jc.2006-0076)
21. Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, Sjoberg O, Nilsson B, Ekblom A, Blomqvist P & Kampe O. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency // *Clinical Endocrinology* 2008 69 697–704. (doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03340.x)
22. Rosen T & Bengtsson BA. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet* 1990 336 285–288. (doi: 10.1016/0140-6736(90)91812-O)
23. Bates AS, Van't Hoff W, Jones PJ & Clayton RN. The effect of hypopituitarism on life expectancy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996 81 1169–1172.
24. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, Hoybye C, Holmer H, Dahlqvist P, Berinder K, Engstrom BE, Ekman B, Erfurth EM et al. Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 1466–1475. (doi: 10.1210/jc.2012-4059)
25. Erichsen MM, Lovas K, Fougner KJ, Svartberg J, Hauge ER, Bollerslev J, Berg JP, Mella B & Husebye ES. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death // *European Journal of Endocrinology* 2009 160 233–237. (doi: 10.1530/EJE-08-0550)
26. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, Ventz M, Quinkler M & Allolio B. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies // *European Journal of Endocrinology* 2010 162 597–602. (doi: 10.1530/EJE-09-0884)
27. Reisch N, Willige M, Kohn D, Schwarz HP, Allolio B, Reincke M, Quinkler M, Hahner S & Beuschlein F. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency // *European Journal of Endocrinology* 2012 167 35–42. (doi: 10.1530/EJE-12-0161)
28. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J & Reincke M. Clinical review: outcome of bilateral adrenalectomy in Cushing's syndrome: a systematic review // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 3939–3948. (doi: 10.1210/jc.2013-1470)
29. White K & Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event // *European Journal of Endocrinology* 2010 162 115–120. (doi: 10.1530/EJE-09-0559)
30. Hahner S, Spinner C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, Beuschlein F, Wiltenberg HS, Quinkler M & Allolio B. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency — a prospective study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014 (under review).
31. Arlt W & Allolio B. Adrenal insufficiency // *Lancet* 2003 361 1881–1893. (doi: 10.1016/S0140-6736(03)13492-7)
32. Sherlock M, Gittoes NJ & Arlt W. Adrenal crisis causing critical illness related reversible myocardial dysfunction // *Clinical Endocrinology* 2008 68 667–669. (doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03061.x)
33. Afzal A & Khaja F. Reversible cardiomyopathy associated with Addison's disease // *Canadian Journal of Cardiology* 2000 16 377–379.
34. Knowlton AI & Baer L. Cardiac failure in Addison's disease // *American Journal of Medicine* 1983 74 829–836. (doi: 10.1016/0002-9343(83)91074-4)
35. Conwell LS, Gray LM, Delbridge RG, Thomsett MJ & Batch JA. Reversible cardiomyopathy in paediatric Addison's disease — a cautionary tale // *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2003 16 1191–1195. (doi: 10.1515/JPEM.2003.16.8.1191)
36. Allolio B, Lang K & Hahner S. Addisonian crisis in a young man with atypical anorexia nervosa. *Nature Reviews // Endocrinology* 2011 7 115–121. (doi: 10.1038/nrendo.2010.211)
37. Elasha HM, Anjum F & Almalki MH. A young man with a dizzy spell and acute abdominal pain // *Clinical Medicine* 2013 13 520–521. (doi: 10.7861/clinmedicine.13-5-520)
38. Mulder AH, Nauta S, Pieters GF & Hermus AR. Addisonian crisis in patients with known adrenal insufficiency: the importance of early intervention // *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 2008 152 1497–1500.
39. Tobin MV & Morris AI. Addison's disease presenting as anorexia nervosa in a young man // *Postgraduate Medical Journal* 1988 64 953–955. (doi: 10.1136/pgmj.64.758.953)
40. Omori K, Nomura K, Shimizu S, Omori N & Takano K. Risk factors for adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency // *Endocrine Journal* 2003 50 745–752. (doi: 10.1507/endocrj.50.745)
41. Fischer JE, Stallmach T & Fanconi S. Adrenal crisis presenting as hypoglycemic coma // *Intensive Care Medicine* 2000 26 105–108. (doi: 10.1007/s001340050021)
42. DeVile CJ & Stanhope R. Hydrocortisone

- replacement therapy in children and adolescents with hypopituitarism // *Clinical Endocrinology* 1997 47 37–41. (doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2101025.x)
43. Hahner S, Hemmelmann N, Quinkler M, Beuschlein F, Spinnler C & Allolio B. Time lines in the management of adrenal crisis — targets, limits and reality // *Clinical Endocrinology*, 2014.
 44. Kalsner S. Mechanism of hydrocortisone potentiation of responses to epinephrine and norepinephrine in rabbit aorta // *Circulation Research* 1969 24 383–395. (doi: 10.1161/01.RES.24.3.383)
 45. Besse JC & Bass AD. Potentiation by hydrocortisone of responses to catecholamines in vascular smooth muscle // *Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics* 1966 154 224–238.
 46. Allolio B, Ehses W, Steffen HM & Muller R. Reduced lymphocyte beta 2-adrenoceptor density and impaired diastolic left ventricular function in patients with glucocorticoid deficiency // *Clinical Endocrinology* 1994 40 769–775. (doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02511.x)
 47. Sapolsky RM, Romero LM & Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions // *Endocrine Reviews* 2000 21 55–89.
 48. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J & Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency // *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2014.
 49. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhop K, Bensing S, Betterle C, Falorni A, Gan EH, Hulting AL, Kasperlik-Zaluska A et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency // *Journal of Internal Medicine* 2014 275 104–115. (doi: 10.1111/joim.12162)
 50. Udelsman R, Ramp J, Gallucci WT, Gordon A, Lipford E, Norton JA, Loriaux DL & Chrousos GP. Adaptation during surgical stress. A reevaluation of the role of glucocorticoids // *Journal of Clinical Investigation* 1986 77 1377–1381. (doi: 10.1172/JCI112443)
 51. Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, Loriaux DL & Chernow B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem // *Annals of Surgery* 1994 219 416–425. (doi: 10.1097/0000658-199404000-00013)
 52. Tausk M. Hat die Nebenniere tatsachliche Verteidigungsfunktion? // *Das Hormon* 1951 3 1–24.
 53. Munck A, Guyre PM & Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions // *Endocrine Reviews* 1984 5 25–44. (doi: 10.1210/edrv-5-1-25)
 54. Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E & Dinarello CA. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. Science 1986 233 652–654. (doi: 10.1126/science.3014662)
 55. Mealy K, van Lanschot JJ, Robinson BG, Rounds J & Wilmore DW. Are the catabolic effects of tumor necrosis factor mediated by glucocorticoids? // *Archives of Surgery* 1990 125 42–47 discussion 47–48. (doi: 10.1001/archsurg.1990.01410130044006)
 56. Barber AE, Coyle SM, Marano MA, Fischer E, Calvano SE, Fong Y, Moldawer LL & Lowry SF. Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man // *Journal of Immunology* 1993 150 1999–2006.
 57. Morrow LE, McClellan JL, Conn CA & Kluger MJ. Glucocorticoids alter fever and IL-6 responses to psychological stress and to lipopolysaccharide // *American Journal of Physiology* 1993 264 R1010–R1016.
 58. Bertini R, Bianchi M & Ghezzi P. Adrenalectomy sensitizes mice to the lethal effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor // *Journal of Experimental Medicine* 1988 167 1708–1712. (doi: 10.1084/jem.167.5.1708)
 59. Koniaris LG, Wand G & Wright TM. TNF mediates a murine model of Addison's crisis // *Shock* 2001 15 29–34.
 60. Webster JC, Oakley RH, Jewell CM & Cidlowski JA. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance // *PNAS* 2001 98 6865–6870. (doi: 10.1073/pnas.121455098)
 61. Van Bogaert T, Vandevyver S, Dejager L, Van Hauwermeiren F, Pinheiro I, Petta I, Engblom D, Kleyman A, Schutz G, Tuckermann J et al. Tumor necrosis factor inhibits glucocorticoid receptor function in mice: a strong signal toward lethal shock // *Journal of Biological Chemistry* 2011 286 26555–26567. (doi: 10.1074/jbc.M110.212365)
 62. Matsumoto ED, Margulis V, Tunc L, Taylor GD, Duchene D, Johnson DB, Pearle MS & Cadeddu JA. Cytokine response to surgical stress: comparison of pure laparoscopic, hand-assisted laparoscopic, and open nephrectomy // *Journal of Endourology* 2005 19 1140–1145. (doi: 10.1089/end.2005.19.1140)
 63. Naito Y, Tamai S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa H, Nakai Y & Mori K. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery // *Anesthesiology* 1992 77 426–431. (doi: 10.1097/00000542-199209000-00004)
 64. Miller GE, Cohen S & Ritchey AK. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoidresistance model // *Health Psychology* 2002 21 531–541. (doi: 10.1037/0278-6133.21.6.531)
 65. Zaghiyan KN, Murrell Z, Melmed GY & Fleshner PR. High-dose perioperative corticosteroids in steroid-treated patients undergoing major colorectal surgery: necessary or overkill? // *American Journal of Surgery* 2012 204 481–486. (doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.09.036)
 66. Kroiss M, Quinkler M, Lutz WK, Allolio B & Fassnacht M. Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma // *Clinical Endocrinology* 2011 75 585–591. (doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04214.x)
 67. Chortis V, Taylor AE, Schneider P, Tomlinson JW, Hughes BA, O'Neil DM, Libe R, Allolio B, Bertagna X, Bertherat J et al. Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 α -reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 161–171.
 68. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 1059–1067.
 69. Smans LC, Souverein PC, Leufkens HG, Hoepelman AI & Zelissen PM. Increased use of antimicrobial agents and hospital admission for infections in patients with primary adrenal insufficiency: a cohort study // *European Journal of Endocrinology* 2013 168 609–614.
 70. Repping-Wuts HJ, Stikkelbroeck NM, Noordzij A, Kerstens M & Hermus AR. A glucocorticoid education group meeting: an effectiveness strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis // *European Journal of Endocrinology* 2013 169 17–22.
 71. Wass JA & Arlt W. How to avoid precipitating an acute adrenal crisis // *BMJ* 2012 345 e6333. (doi: 10.1136/bmj.e6333)
 72. Flemming TG & Kristensen LO. Quality of self-care in patients on replacement therapy with hydrocortisone // *Journal of Internal Medicine* 1999 246 497–501. (doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00538.x)
 73. Harsch IA, Schuller A, Hahn EG & Hensen J. Cortisone replacement therapy in endocrine disorders — quality of self-care // *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2010 16 492–498.
 74. Grossman A, Johannsson G, Quinkler M & Zelissen P. Perspectives on the management of adrenal insufficiency: clinical insights from across Europe // *European Journal of Endocrinology* 2013 169 R165–R175. (doi: 10.1530/EJE-13-0450)
 75. Braatvedt GD, Newrick PG & Corral RJ. Patients' self administration of hydrocortisone // *BMJ* 1990 301 1312. (doi: 10.1136/bmj.301.6764.1312)
 76. Hahner S, Burger-Stritt S & Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency // *European Journal of Endocrinology* 2013 169 147–154. (doi: 10.1530/EJE-12-1057)

Новые подходы к диагностике и классификации аденом гипофиза

Расширенный реферат статьи Syro L.V., Rotondo F., Ramirez A., et al. Progress in the Diagnosis and Classification of Pituitary Adenomas // Front Endocrinol (Lausanne), 2015, Vol. 6, Art. 97.

Реферат подготовлен О.И. Виноградской.

Аденомы гипофиза встречаются в практике врачей довольно часто. Классификация аденом основана на их размере, инвазии в рядом расположенные структуры, гормональной активности, клинической манифестации, морфологических характеристиках, ответе на лечение и частоте рецидивов. Также аденомы делятся на спорадические и семейные. В большинстве случаев аденомы являются доброкачественными, однако некоторые из них склонны к рецидивированию, несмотря на проводимое лечение. Другой проблемой является гормональная активность аденом гипофиза. Новые способы ранней диагностики и пересмотр классификации аденом позволяют определить подгруппы пациентов со схожими характеристиками, что даст возможность найти индивидуальный подход в лечении каждого пациента. В данной статье мы рассмотрим новые подходы к диагностике и классификации подгрупп пациентов с аденомами гипофиза, лечение которых будет зависеть от подтипа аденомы.

Введение

Аденомы гипофиза относятся к доброкачественным образованиям и составляют примерно 15–20 % от всех интракраниальных опухолей [1]. Клинические проявления заболевания представлены нарушением функции гипофиза, неврологическим дефицитом (особенно нарушением зрения) и/или инвазией параселлярно и/или в сфеноидальные синусы. Нормализация уровня гормонов при гормонально активных аденомах гипофиза представляет собой непростую задачу [2]. Морфологически аденомы гипофиза представляют собой гетерогенную группу опухолей [4]. Изначально их считали только спорадическими опухолями, однако постепенно стали появляться данные, что некоторые из них ассоциированы с семейными синдромами [3].

Надлежащая классификация аденом гипофиза, наряду с их ранней диагностикой, имеет первостепенное значение для лечения и определения прогноза [5]. Аденомы гипофиза классифицируют по клиническим, радиологическим и эндокринологическим характеристикам, по размеру и степени инвазии. До недавнего времени аденомы гипофиза подразделялись в зависимости от окраски гематоксилин-эозином на базофильные, ацидофильные, амфифильные и

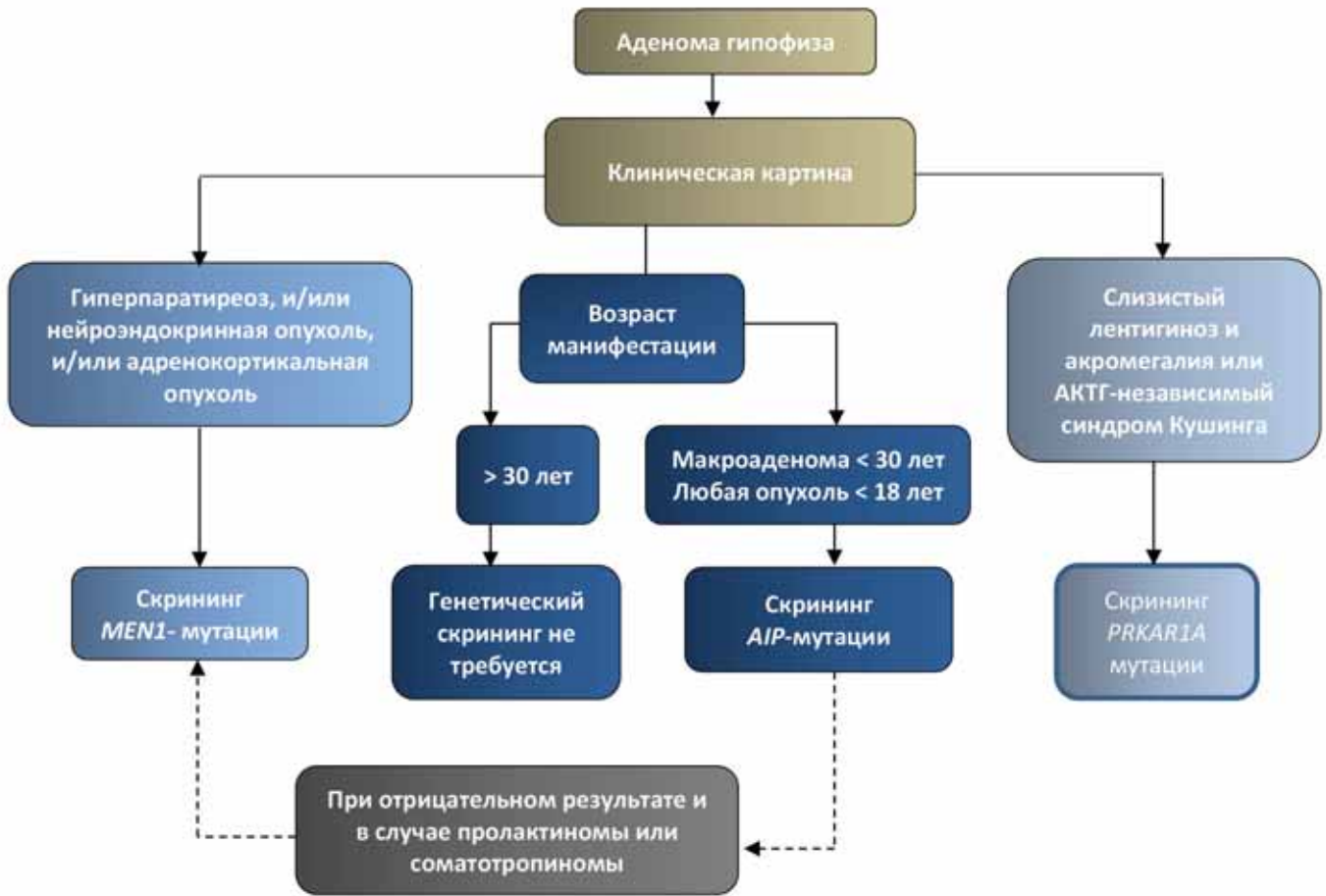
хромофобные. По мере накопления новых данных, особенно результатов иммуногистохимических исследований, возникла новая классификация, основанная на способности аденом продуцировать гормоны. Электронная микроскопия принесла новые данные о типе клеток аденом и их ультраструктуре.

Несмотря на используемые протоколы в лечении аденом гипофиза, некоторые из них имеют агрессивное течение с тенденцией к выраженному росту, инвазией в окружающие ткани и склонностью к рецидивированию [6]. В настоящее время у нас нет признаков или биомаркеров, на основании которых можно было бы определить агрессивность аденом на раннем этапе диагностики [7]. В некоторой степени определить агрессивность аденомы помогает гистологическое исследование. В данной статье обсуждаются новые подходы к диагностике акромегалии и других подтипов аденом гипофиза, которые, по мнению авторов, заслуживают особого внимания в связи с их характерным течением, специфической диагностикой, лечением и наблюдением.

Новые подходы к диагностике

Ранняя диагностика акромегалии
Несмотря на то что для акромегалии характерна типичная клини-

ческая картина, постановка диагноза запаздывает на несколько лет. Постепенные изменения внешности, как правило, не заметны ни для самого пациента, ни для членов его семьи, друзей, врачей. Даже в настоящее время с учетом имеющихся чувствительных лабораторных тестов время постановки диагноза от момента манифестации заболевания существенно не сократилось. Наблюдение за 324 пациентами с акромегалией в одной клинике, но в разные периоды времени не показало различий между этими двумя группами по клиническим симптомам, размерам аденом и времени запаздывания постановки диагноза [8]. За последние 25 лет диагностика акромегалии на основании клинической картины практически не улучшилась, поэтому были предложены новые подходы для ранней диагностики заболевания. Так, используя фотографии пациентов с диагностированной акромегалией, Miller провел интересный эксперимент. Для оценки фотографий были привлечены врачи общей практики, эти же фотографии были загружены в компьютерную программу. Диагностическая точность компьютерной программы составила 86 %, а врачей общей практики — только 26 % [9]. Похожее исследование было



Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа	
Аденома гипофиза	<ul style="list-style-type: none"> Распространенность 40 % В 15 % случаев является первым признаком заболевания Пролактин 60 % Гормон роста 25 %
Комментарии	<ul style="list-style-type: none"> Обычно макроаденома Часто имеется резистентность к медикаментозной терапии Высокая частота рецидивов Редко удается добиться нормализации уровня гормонов

Семейные изолированные аденомы гипофиза	
Аденома гипофиза	<p>AIP-мутация</p> <ul style="list-style-type: none"> ГР или ГР/пролактин 78–84 % Пролактин 11–13 % Гормонально неактивная аденома 5–7 % <p>AIP-мутация не обнаружена</p> <ul style="list-style-type: none"> ГР или ГР/пролактин 59 % Пролактин 25 % Гормонально неактивная аденома 15 %
Комментарии	<p>У пациентов с AIP-мутацией</p> <ul style="list-style-type: none"> Обычно макроаденомы Инвазивный рост на момент постановки диагноза Выраженная продукция гормона роста

Карни-комплекс	
Аденома гипофиза	<ul style="list-style-type: none"> Гиперплазия соматотрофов Соматотропинома 10–15 %
Комментарии	<ul style="list-style-type: none"> Активный поиск Карни-комплекса необходимо проводить у пациентов с лентигинозом и синдромом Кушинга или акромегалией

AIP — арилуглеводородный рецептор взаимодействующего белка; PRKAR1A — регуляторная субъединица 1-α протеинкиназы; ГР — гормон роста; АКТГ — аденокортикотропный гормон [3, 11, 21–23].

Рисунок. Характеристика спорадических и семейных аденом гипофиза

проведено и Schneider [10], в котором точность диагностики акромегалии по изменению черт лица на фотографиях пациентов для компьютерной программы составила 71,9 %, для экспертов — 63,2 % и для интернов — 42,1 %. Получается, что в обоих исследованиях компьютерная программа оказалась точнее врачей. Таким образом, оценка фотографий с помощью специальной компьютер-

ной программы позволяет диагностировать акромегалию на ранней стадии даже у пациентов, не попадающих на первый взгляд под подозрение. Этот инновационный подход открывает возможность того, что в ближайшем будущем, используя специализированное программное обеспечение, мобильные приложения, диагноз акромегалии будет устанавливаться на самой ранней стадии.

Новые подходы к классификации

Семейные аденомы гипофиза

Новые исследования показали, что некоторые аденомы гипофиза ассоциированы с семейными синдромами [3, 11], представляющими группу заболеваний с различными генетическими дефектами и разными фенотипами. Семейные формы аденом гипофиза встречаются в рамках синдрома множественных

эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1), изолированных семейных аденом гипофиза (FIPA) и Карни-комплекса (рисунк). Реже в рамках семейных форм встречаются соматотропиномы/параганглиомы [12], бластома гипофиза [13] и X-связанный акрогигантизм [14, 15]. Обсуждение этих заболеваний останется за рамками данной статьи.

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) представляет собой аутосомно-доминантное заболевание и характеризуется сочетанием опухолей гипофиза, паращитовидных желёз, эндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и коры надпочечников [16]. В основе заболевания лежит инактивация локализованного на хромосоме 11 (регион 11q13) гена *MEN1*, ответственного за синтез менина. Менин является классическим опухолевым супрессором, регулирующим транскрипцию, стабильность генома, пролиферацию. Отсутствие менина приводит к опухолевой трансформации клеток. У 5–10 % пациентов с синдромом МЭН-1 мутации гена *MEN1* не обнаруживаются. У совсем небольшого числа пациентов была обнаружена мутация гена *CDKN1B*. Обусловленный этой мутацией синдром был назван МЭН-4 [17]. Мутация гена *MEN1* обнаруживается у 70–95 % пациентов с синдромом МЭН-1. Также у большинства таких пациентов имеются указания на наличие ближайших родственников с синдромом МЭН-1 [16]. Диагноз устанавливается при наличии хотя бы двух эндокринных опухолей, характерных для синдрома, или в случае сочетания одной опухоли, типичной локализации и указаний в анамнезе на наличие родственника первой линии с синдромом МЭН-1. Аденомы гипофиза обнаруживаются у 10–60 % пациентов с МЭН-1. Именно аденомы гипофиза в 15 % случаев являются первым проявлением данного синдрома, при этом аденомы гипофиза, ассоциированные с синдромом МЭН-1, отличаются от спорадических аденом [18]. Для них характерна манифестация в более раннем возрасте, высокая частота макроаденом, часто

резистентных к медикаментозной терапии, с высокой частотой рецидива [18]. В основном аденомы представлены пролактиномой и соматотропиномой [19]. Другие виды аденом встречаются реже. В 90 % случаев при МЭН-1 встречается первичный гиперпаратиреоз, поэтому во всех случаях кажущихся на первый взгляд спорадических аденом гипофиза необходимо исключать гиперплазию/аденому/карциному паращитовидных желёз. Именно такой подход позволяет своевременно выявить пациентов с МЭН-1 (рисунк). При иммуногистохимическом исследовании удаленной ткани аденомы гипофиза при МЭН-1 в ядре клеток можно обнаружить менин [20].

Изолированные семейные аденомы гипофиза (FIPA) характеризуются наличием аденом гипофиза у двух или более членов одной семьи. До сих пор распространенность FIPA остается неизвестной, но, вероятно, является такой же, как и у МЭН-1 [21]. У 20 % семей с FIPA обнаружена мутация гена в регионе кодирования арилуглеводородного рецептора — взаимодействующего белка (*AIP*). При этом у 20 % пациентов младше 18 лет со спорадическими аденомами гипофиза также обнаруживается мутация *AIP* [11]. Для FIPA характерен аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью и большой вариабельностью между семьями. Семьи с FIPA разделяются на семьи с *AIP*-мутацией и без *AIP*-мутации, а в зависимости от фенотипа — на гомогенные, когда у членов семьи встречается один и тот же тип аденомы гипофиза, и гетерогенные, когда у членов семьи встречаются аденомы гипофиза разных типов. Между пациентами с *AIP*-мутацией и без *AIP*-мутации имеются некоторые различия (рисунк). Так, у пациентов с *AIP*-мутацией манифестация заболевания возникает достаточно рано (в 20–24 года), в основном заболевают мужчины (63,5 %), и в большинстве случаев (85 %) аденомы гипофиза представлены соматотропиномой или соматопролактиномой. У таких пациентов соматотропиномы достигают огромных размеров и часто склонны к инвазии

[22] (рисунк). В настоящее время недостаточно данных для оценки поведения аденом у пациентов, не имеющих *AIP*-мутацию. Диагноз FIPA, обусловленной мутацией *AIP*, выставляется на основании тщательного изучения секреторной активности аденомы гипофиза, данных визуализирующих методов исследования и гистологического описания. У пациентов с *AIP*-мутацией обнаруживается снижение экспрессии белка ядерного транслокатора арилуглеводородного рецептора (*ARNT*) и увеличение числа арилуглеводородных рецепторов (*AHR*) в ядрах клеток аденомы [23, 24]. Такое увеличение ядерных рецепторов *AHR* свидетельствует о потере сигнала от фосфодиэстеразы 2 типа, которая в норме регулирует циклический аденозин монофосфат (*cAMP*). Потеря сигнала сопровождается повышением концентрации *cAMP*, что в последующем приводит к образованию аденомы гипофиза [25].

Карни-комплекс представляет собой аутосомно-доминантный синдром, характеризующийся поражением кожных покровов (голубые невусы, пятнистая пигментация кожи, лентигиноз), развитием миксомы сердца, акромегалии, псаммоматозных меланотических шванном, злокачественных новообразований щитовидной железы, множественных гипозоогенных узловых образований щитовидной железы и пигментной узелковой гиперплазией надпочечников, проявляющейся синдромом Кушинга [26]. У большинства лиц с Карни-комплексом была выявлена инактивирующая мутация в гене *PRKAR1A*. Этот ген кодирует регуляторную субъединицу 1- α протеинкиназы А. Диагноз устанавливается на основании сочетания двух из вышеперечисленных проявлений или при наличии одного проявления в комбинации с инактивирующей *PRKAR1A* мутацией или с указанием в анамнезе на родственника первой линии с Карни-комплексом. Клиническая манифестация достаточно вариабельна даже среди членов одной семьи. В 1/3 случаев течение заболевания похоже на спорадическую форму аденом гипофиза. Самым частым проявлением Карни-комплекса (70 %) являются лен-

тигиноз, представляющий собой небольшие (2–10 мм) коричневаточерные пятна на губах, веках, ушах, наружных половых органах. Их можно обнаружить как при рождении, так и в период пубертата [26]. В большинстве случаев (60 %) эндокринным проявлением является АКТТ-независимый синдром Кушинга, обусловленный пигментной узелковой гиперплазией надпочечников, на втором месте — акромегалия как следствие соматотропиномы или гиперплазии передней доли гипофиза.

Во всех случаях обнаружения на первый взгляд спорадических аденом гипофиза необходимо провести дообследование для исключения семейной формы, поскольку течение и ответ на терапию у наследственных аденом хуже [18]. Необходимо исключить первичный гиперпаратиреоз, который встречается у 90 % пациентов с МЭН-1. Если имеются подозрения на наличие МЭН-1, то необходимо провести исследование по выявлению мутации *MEN1*. У пациентов младше 18 лет с аденомой гипофиза или у пациентов моложе 30 лет с макроаденомой необходимо провести скрининг на *AIP* и/или *MEN1* мутации [27]. У пациентов с лентигиномом в сочетании с синдромом Кушинга или акромегалией имеется высокая вероятность наличия Карни-комплекса (рисунок) [28].

Новые подходы к морфологической классификации

Соматотропиномы

Соматотропиномы составляют примерно 10–15 % от всех опухолей гипофиза и делятся на два типа: густогранулированные и слабогранулированные. Густогранулированные аденомы являются ацидофильными опухолями с высокой секрецией гормона роста [5, 29]. При иммуногистохимическом исследовании в перинуклеарном пространстве клеток таких аденом обнаруживается низкомолекулярный кератин. Слабогранулированные аденомы состоят из хромофобных и умеренно ацидофильных клеток с менее активной секрецией гормона роста. В цитоплазме содержатся парануклеарные

сферические зоны с выраженной экспрессией кератина. Присутствие таких фиброзных тел является очень характерным признаком для этого типа аденом [30]. Недавно проведенные исследования показали связь между этими подтипами опухолей и течением заболевания [31, 32]. Доктор Cuevas-Ramos с помощью кластерного анализа провел оценку клинических, гистологических и радиологических характеристик пациентов с акромегалией [31]. Все пациенты с акромегалией были разделены на три группы в зависимости от морфологических характеристик и агрессивности опухоли, ответа на лечение, экспрессии соматостатиновых рецепторов, маркеров клеточного старения и исхода заболевания. В группу 1 вошли пациенты с макроили микросоматотропиномами, состоящими из густогранулированных клеток. Для таких аденом характерна высокая экспрессия соматостатиновых рецепторов 2 подтипа и p21, ингибитора циклин-зависимой киназы [33, 34]. Вторую группу составили пациенты с соматотропиномами со смешанной грануляцией: густо- и слабогранулированными. В третью группу вошли пациенты со слабогранулированными соматотропиномами. Оказалось, что именно у пациентов третьей группы преобладали макроаденомы с агрессивным течением. Исход у таких пациентов был крайне неблагоприятным, несмотря на применение различных способов лечения. Такое разделение на густо- и слабогранулированные соматотропиномы позволяет определить их агрессивность и прогноз заболевания, что может быть полезным при наборе пациентов в клинические исследования [5, 35, 36]. Оценка экспрессии соматостатиновых рецепторов 2 и 5 подтипов помогает прогнозировать эффективность лечения [37–39].

Аденомы из клеток Crooke

АКТТ-секретирующие аденомы составляют примерно 10–15 % от всех опухолей гипофиза и представлены тремя морфологическими типами. Самым часто встречаемым типом являются густогранулированные аденомы, состоящие из базофильных или амфифильных, PAS-позитивных клеток, иммунопозитивных

по АКТТ и низкомолекулярному кератину в перинуклеарном пространстве. При электронной микроскопии вокруг ядер обнаруживаются многочисленные секреторные гранулы и пучки нитей кератина. Такой тип аденом характерен для пациентов с болезнью Кушинга и синдромом Нельсона. Второй тип кортикотропином — слабогранулированные аденомы, он встречается довольно редко. При иммуногистохимическом исследовании обнаруживается низкомолекулярный кератин и различная активность в отношении секреции АКТТ.

Аденомы из клеток Crooke относятся к третьему типу АКТТ-секретирующих опухолей [40]. В 1935 г. Crooke впервые описал гистологические характеристики аденогипофиза у пациентов с синдромом Кушинга. Он заметил, что в присутствии АКТТ-секретирующей аденомы в неопухолевых кортикотрофах образуется интрацитоплазматическое гиалиновое кольцо. Это и есть клетки Crooke, т.е. кортикотрофы, которые при избытке глюкокортикоидов активно начинают накапливать перинуклеарный кератин. При иммуногистохимическом исследовании с помощью Cam5.2 вокруг ядер визуализируется плотное гиалиновое кольцо со сдвигом процесса синтеза АКТТ ближе к клеточной мембране. У ряда пациентов с АКТТ-секретирующими аденомами в большинстве клеток обнаруживаются массивные скопления гиалина, как в клетках Crooke при избытке глюкокортикоидов [40]. Причины, по которым клетки продолжают продуцировать АКТТ, при этом имея выраженные скопления гиалина, до сих пор остаются неизвестными. Аденомы, в которых более 50 % всех клеток являются клетками Crooke, называются аденомами из клеток Crooke [40, 41]. Как уже говорилось, эти клетки способны продуцировать АКТТ, что приводит к развитию болезни Кушинга в 75 % случаев. Также эти клетки могут быть гормонально неактивными. Для этих аденом характерно агрессивное течение с инвазией и высокой частотой рецидивов [41]. Такие пациенты требуют более тщательного наблюдения и комбинированного лечения.

Агрессивные аденомы гипофиза

По классификации ВОЗ опухоли гипофиза делятся на типичные, атипичные аденомы и карциномы [42]. Чаще всего встречаются типичные аденомы гипофиза, для которых характерен медленный неинвазивный рост, отсутствие клеточного и ядерного полиморфизма. Митозы выявляются очень редко, пролиферативный индекс Ki-67 < 3 %. Атипичная аденома представляет собой инвазивную опухоль с повышенным митотическим индексом, высоким пролиферативным индексом Ki-67 (> 3 %) и высоким содержанием в ядрах опухолевых клеток протеина p53. Как правило, диагноз карциномы гипофиза выставляется при цереброспинальном или системном метастазировании. Карциномы могут образовываться уже из существующих аденом или появляться *de novo* из неопухолевых клеток аденогипофиза. В большинстве случаев они относятся к АКТП- и пролактин-секретирующим опухолям [43]. Также карциномы могут продуцировать ГР, ТТГ, ФСГ, ЛГ, альфа-субъединицу или могут быть гормонально неактивными.

Разделение аденом на типичные и атипичные не отражает их поведение. Так, не все типичные аденомы являются доброкачественными и не все атипичные аденомы характеризуются тенденцией к рецидивированию и инвазивному росту. Для некоторых опухолей характерен высокий риск рецидивирования, резистентность к традиционному лечению, инвазия параселлярно и/или в сфеноидальные синусы, что часто требует повторных хирургических вмешательств. Такие опухоли представляют отдельный подтип и могут рассматриваться как агрессивные аденомы [6, 44, 45]. Морфологически они являются плеоморфными опухолями с высоким митозом и скоростью пролиферации. В таких случаях полезной может оказаться оценка индекса Ki-67 nuclear labeling с использованием антител MIB-1. Если индекс Ki-67 nuclear labeling выше 10 %, то опухоль относится к агрессивным аденомам. Однако такой подход пока окончательно не утвержден [7, 43]. Недавно по результатам исследова-

ния была предложена клиничко-патологическая классификация, основанная на маркерах пролиферации, инвазии в кавернозный и сфеноидальный синусы, размере опухоли [46]. Критериями инвазии служили данные гистологического и/или радиологического исследования, подтверждающие инвазию в кавернозный или сфеноидальный синус. Для оценки активности клеточной пролиферации оценивались два из трех следующих критериев: Ki-67 ≥ 3 %, два или более митоза на 10 полей зрения при большом увеличении и наличие p53 по данным иммуногистохимического исследования.

Аденомы гипофиза делились на 5 типов в зависимости от инвазии, пролиферации и метастазирования. После 8 лет наблюдения, в случае инвазивных и пролиферативных опухолей частота рецидивов и прогрессирования была выше. Более того, основываясь на том, что 6 из 8 карцином в этом наблюдении были классифицированы как инвазивные и пролиферативные, авторы предположили, что эти аденомы являются злокачественными, но без метастазирования, и предложили дать им название «*аденомы, подозрительные на злокачественность*» [47]. Другие авторы предлагают термин «*карцинома in situ*» или «*преметастатическая карцинома гипофиза, ограниченная турецким седлом*» [43, 48].

Агрессивные аденомы могут продуцировать ГР, пролактин, АКТП, ТТГ, ФСГ, ЛГ, альфа-субъединицу. Некоторые агрессивные аденомы могут быть гормонально неактивными и, соответственно, не иметь клинических проявлений, связанных с избытком гормонов. Возникает вопрос, обладают ли агрессивные аденомы злокачественным потенциалом. Вполне вероятно, что да, поскольку некоторые из них действительно являются карциномами без доказанного метастазирования. Это действительно важный вопрос, и ответ имеет решающее значение. Очевидно, необходим поиск новых маркеров, показывающих поведение агрессивных аденом и карцином. Карциномы могут развиваться двумя путями: *de novo* из нормальных неопухолевых клеток аденогипофиза или постепенной

трансформацией из простой аденомы в агрессивную аденому и карциному [1, 49]. Необходимы дальнейшие исследования для раннего выявления агрессивных опухолей гипофиза.

Гипофизарные факторы транскрипции

Процессы клеточной пролиферации находятся под влиянием специфических факторов транскрипции. Они также играют некоторую роль при цитодифференцировке и продукции гормонов клетками аденом. Их использование может помочь в классификации аденом. Аденомы гипофиза — это моноклональные доброкачественные образования, секретирующие определенные гормоны, что может указать на происхождение их дифференцированных клеток. Гипофизарный фактор транскрипции-1 (Pit-1) определяет продукцию ГР, пролактина и/или ТТГ. T-box фактор транскрипции TBX19 (Tpit) обнаруживается в кортикотрофах. Со-экспрессия альфа-рецептора эстрогенов (ER-α) и Pit-1 характерна для лактотрофов, что и запускает продукцию пролактина. Гуанин-аденин-тиамин-аденин-связывающий протеин 2 (GATA-2) играет важную роль в развитии тиротрофов. Одновременная экспрессия стероидогенного фактора 1, ER-α и GATA-2 характерна для гонадотрофов. Иммуногистохимическое исследование позволяет выявить различные транскрипционные факторы, что может помочь в классификации аденом гипофиза (таблица), особенно в случае низкой гормональной активности аденомы или при гормонально неактивных аденомах [4, 50].

Понимание пластичности клеток аденогипофиза изменило наши взгляды на классификацию аденом гипофиза [51]. Ранее считалось, что клетки гипофиза продуцируют только один гормон и не могут изменить свою морфологию и трансформироваться в другой тип клеток. Однако недавно эта концепция была признана неправильной благодаря новым данным, совершенно изменившим наш взгляд. В настоящее время было убедительно показано, что клетки аденогипофиза могут трансформироваться в дру-

Таблица. Классификация аденом гипофиза

Аденома	Гормоны	Фактор транскрипции
<i>Аденомы, продуцирующие гормон роста</i>		
Соматотропиномы:	ГР, α-субъединица	Pit-1
• густогранулированные		
• слабогранулированные		
Маммосоматотропиномы		
Соматопролактиномы		
Плюригормональные соматотропиномы	ГР, пролактин, α-субъединица, β-ТТГ	
<i>Аденомы, продуцирующие пролактин</i>		
Пролактиномы:	Пролактин, α-субъединица	Pit-1
• слабогранулированные		
• густогранулированные		
Аденомы, состоящие из ацидофильных створчатых клеток	Пролактин, ГР	
<i>Аденомы, продуцирующие ТТГ</i>		
Тиреотропиномы	β-ТТГ, α-субъединица	Pit-1, GATA-2
<i>Аденомы, продуцирующие АКТГ</i>		
Густогранулированные	АКТГ	Tpit
Слабогранулированные		
Аденомы из клеток Crooke		
<i>Аденомы, продуцирующие ФСГ, ЛГ</i>		
Гонадотропиномы	β-ФСГ, β-ЛГ, α-субъединица	SF-1, ER-α, GATA-2
<i>Плюригормональные аденомы</i>		
Молчащие аденомы 3 типа	Большое количество	Большое количество
<i>Гормонально неактивные аденомы</i>		
Нуль-клеточные аденомы гипофиза	Не продуцируют	Отсутствуют

Литература

- Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors // *Nat Rev Endocrinol* (2011) 7 (5): 257–66. doi: 10.1038/nrendo.2011.40
- Melmed S. Medical progress: acromegaly // *N Engl J Med* (2006) 355 (24): 2558–73. doi: 10.1056/NEJMra062453
- Gadella MR, Trivellin G, Hernandez Ramirez LC, Korbonits M. Genetics of pituitary adenomas // *Front Horm Res* (2013) 41: 111–40. doi: 10.1159/000345673
- Mete O, Asa SL. Therapeutic implications of accurate classification of pituitary adenomas // *Semin Diagn Pathol* (2013) 30 (3): 158–64. doi: 10.1053/j.semcp.2013.06.002
- Beatriz M, Lopes S. Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology // *Neurosurg Focus* (2010) 29 (4): E2. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10169
- Colao A, Grasso LF, Pivonello R, Lombardi G. Therapy of aggressive pituitary tumors // *Expert Opin Pharmacother* (2011) 12 (10): 1561–70. doi: 10.1517/14656566.2011.568478
- Heaney A. Management of aggressive pituitary adenomas and pituitary carcinomas // *J Neurooncol* (2014) 117 (3): 459–68. doi: 10.1007/s11060-014-1413-6
- Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed // *Clin Endocrinol* (2010) 72 (2): 203–8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03626.x
- Miller RE, Learned-Miller EG, Trainer P, Paisley A, Blanz V. Early diagnosis of acromegaly: computers vs clinicians // *Clin Endocrinol* (2011) 75 (2): 226–31. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04020.x
- Schneider HJ, Kosilek RP, Gunther M, Roemmler J, Stalla GK, Sievers C, et al. A novel approach to the detection of acromegaly: accuracy of diagnosis by automatic face classification // *J Clin Endocrinol Metab* (2011) 96 (7): 2074–80. doi: 10.1210/jc.2011-0237
- Lecoq AL, Kamenicky P, Guiochon-Mantel A, Chanson P. Genetic mutations in sporadic pituitary adenomas—what to screen for? // *Nat Rev Endocrinol* (2015) 11 (1): 43–54. doi: 10.1038/nrendo.2014.181
- Xekouki P, Szarek E, Bullova P, Giubellino A, Quezada M, Mastroiannis SA, et al. Pituitary adenoma with paraganglioma/pheochromocytoma (3PAs) and succinate dehydrogenase defects in human and mice // *J Clin Endocrinol Metab* (2015) 100 (5): E710–9. doi: 10.1210/jc.2014-4297
- de Kock L, Sabbaghian N, Plourde F, Srivastava A, Weber E, Bouron-Dal Soglio D, et al. Pituitary blastoma: a pathognomonic feature of germ-line DICER1 mutations // *Acta Neuropathol* (2014) 128 (1): 111–22. doi: 10.1007/s00401-014-1285-z
- Beckers A, Lodish M, Giampaolo T, Rostomyan L, Lee M, Faucz FR, et al. X-linked acrogigantism (XLAG) syndrome: clinical profile and therapeutic responses // *Endocr Relat Cancer* (2015) 22 (3): 353–67. doi: 10.1530/ERC-15-0038
- Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, et al. Gigantism and acromegaly due to

гой тип клеток и могут продуцировать несколько гормонов, и даже могут изменять свою морфологию и фенотип. Факторы, влияющие на трансформацию клеток гипофиза, до сих пор неизвестны. Пластичность клеток аденогипофиза также меняет наши представления и об аденомах гипофиза. Процесс изменения морфологии и фенотипа клеток аденом гипофиза и их трансформация в другой тип клеток называется трансдифференцировкой. Более того, некоторые работы показали, что доброкачественные, медленно растущие аденомы могут трансформироваться в агрессивные аденомы или карциномы [52].

Маркеры трансформации аденом гипофиза

Поиск новых, надежных маркеров, которые позволили бы предсказать поведение опухоли гипофиза, продолжается [1]. Некоторые найденные маркеры являются многообещающими. Однако их ценность в отношении прогноза трансформации опухоли гипофиза является спорной. В ранних исследованиях, изучавших такие маркеры, как галектин-3 и циклооксигеназа II (ЦОГ-2), были

получены противоречивые результаты. Продолжают изучаться и другие маркеры, например металлопротеиназы матрикса (MMP), p27, p21, эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF), CD34, индуцированный гипоксией фактор 1 альфа и ген, ответственный за трансформацию аденом гипофиза (PTTG).

Заключение

Точная классификация опухолей гипофиза является важным вопросом для исследований. Новые подходы к ранней диагностике, а также различные точки зрения на их классификацию может помочь определить подгруппы пациентов, имеющих сходные характеристики [31]. Выделение этих подгрупп даст возможность подобрать персонализированный вариант лечения. В подгруппах пациентов, обсуждаемых в данной статье, некоторые специфические характеристики позволяют предсказать клиническое течение заболевания и ответ на лечение. Новые методы помогут нам разработать более точную классификацию и персонализированные варианты лечения для пациентов с аденомами гипофиза [53].

- Xq26 microduplications and GPR101 mutation // *N Engl J Med* (2014) 371 (25): 2363–74. doi: 10.1056/NEJMoa1408028
16. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* (2010) 24 (3): 355–70. doi: 10.1016/j.beem.2010.07.003
 17. Scherthner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. MEN1, MEN4, and carney complex: pathology and molecular genetics // *Neuroendocrinology* (2015). doi: 10.1159/000371819
 18. Toledo SP, Lourenco DM Jr, Toledo RA. A differential diagnosis of inherited endocrine tumors and their tumor counterparts // *Clinics (Sao Paulo)* (2013) 68 (7): 1039–56. doi: 10.6061/clinics/2013 (07)24
 19. Trouillas J, Labat-Moleur F, Sturm N, Kujas M, Heymann MF, Figarella-Branger D, et al. Pituitary tumors and hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome (MEN1): a case-control study in a series of 77 patients versus 2509 non-MEN1 patients // *Am J Surg Pathol* (2008) 32 (4): 534–43. doi: 10.1097/PAS.0b013e31815ade45
 20. Theodoropoulou M, Cavallari I, Barzon L, D'Agostino DM, Ferro T, Arzberger T, et al. Differential expression of menin in sporadic pituitary adenomas // *Endocr Relat Cancer* (2004) 11 (2): 333–44. doi: 10.1677/erc.0.0110333
 21. Martucci F, Trivellin G, Korbonits M. Familial isolated pituitary adenomas: an emerging clinical entity // *J Endocrinol Invest* (2012) 35 (11): 1003–14. doi: 10.1007/BF03346742
 22. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliovaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study // *J Clin Endocrinol Metab* (2010) 95 (11): E373–83. doi: 10.1210/jc.2009-2556
 23. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas // *J Clin Endocrinol Metab* (2008) 93 (6): 2390–401. doi: 10.1210/jc.2007-2611
 24. Boikos SA, Stratakis CA. Molecular genetics of the cAMP-dependent protein kinase pathway and of sporadic pituitary tumorigenesis // *Hum Mol Genet* (2007) 16 (Spec No 1): R80–7. doi: 10.1093/hmg/ddm019
 25. Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use // *Pharmacol Rev* (2006) 58 (3): 488–520. doi: 10.1124/pr.58.3.5
 26. Salpea P, Stratakis CA. Carney complex and McCune Albright syndrome: an overview of clinical manifestations and human molecular genetics // *Mol Cell Endocrinol* (2014) 386 (1–2): 85–91. doi: 10.1016/j.mce.2013.08.022
 27. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene // *Endocr Rev* (2013) 34 (2): 239–77. doi: 10.1210/er.2012-1013
 28. Syro LV, Builes CE, Di Ieva A, Sav A, Rotonondo F, Kovacs K. Improving differential diagnosis of pituitary adenomas // *Expert Rev Endocrinol Metab* (2014) 9 (4): 377–86. doi: 10.1586/17446651.2014.922412
 29. Yamada S, Aiba T, Sano T, Kovacs K, Shishiba Y, Sawano S, et al. Growth hormone-producing pituitary adenomas: correlations between clinical characteristics and morphology // *Neurosurgery* (1993) 33 (1): 20–7. doi: 10.1227/00006123-199307000-00003
 30. Obari A, Sano T, Ohyama K, Kudo E, Qian ZR, Yoneda A, et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas: difference among various types defined by cytokeratin distribution pattern including a transitional form // *Endocr Pathol* (2008) 19 (2): 82–91. doi: 10.1007/s12022-008-9029-z
 31. Cuevas-Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, Bonert VS, Gertych A, Mamelak AN, et al. A structural and functional acromegaly classification // *J Clin Endocrinol Metab* (2015) 100 (1): 122–31. doi: 10.1210/jc.2014-2468
 32. Kiseljak-Vassiliades K, Carlson N, Borges M, Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei K, Kerr J, et al. Growth hormone tumor histological subtypes predict response to surgical and medical therapy // *Endocrine* (2014) 49 (1): 1–11. doi: 10.1007/s12020-014-0383-y
 33. Chesnokova V, Melmed S. Pituitary senescence: the evolving role of Pttg // *Mol Cell Endocrinol* (2010) 326 (1–2): 55–9. doi: 10.1016/j.mce.2010.02.012
 34. Chesnokova V, Zonis S, Kovacs K, Ben-Shlomo A, Wawrowsky K, Bannykh S, et al. p21 (Cip1) restrains pituitary tumor growth // *Proc Natl Acad Sci USA* (2008) 105 (45): 17498–503. doi: 10.1073/pnas.0804810105
 35. Fougner SL, Casar-Borota O, Heck A, Berg JP, Bollerslev J. Adenoma granulation pattern correlates with clinical variables and effect of somatostatin analogue treatment in a large series of patients with acromegaly // *Clin Endocrinol* (2012) 76 (1): 96–102. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04163.x
 36. Mori R, Inoshita N, Takahashi-Fujigasaki J, Joki T, Nishioka H, Abe T, et al. Clinicopathological features of growth hormone-producing pituitary adenomas in 242 acromegaly patients: classification according to hormone production and cytokeratin distribution // *ISRN Endocrinol* (2013) 2013: 723432. doi: 10.1155/2013/723432
 37. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice // *Front Neuroendocrinol* (2013) 34 (3): 228–52. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.07.005
 38. Chinezu L, Vasiljevic A, Jouanneau E, Francois P, Borda A, Trouillas J, et al. Expression of somatostatin receptors, SSTR2A and SSTR5, in 108 endocrine pituitary tumors using immunohistochemical detection with new specific monoclonal antibodies // *Hum Pathol* (2014) 45 (1): 71–7. doi: 10.1016/j.humpath.2013.08.007
 39. Cuevas-Ramos D, Fleseriu M. Somatostatin receptor ligands and resistance to treatment in pituitary adenomas // *J Mol Endocrinol* (2014) 52 (3): R223–40. doi: 10.1530/JME-14-0011
 40. Felix IA, Horvath E, Kovacs K. Massive Crooke's hyalinization in corticotroph cell adenomas of the human pituitary. A histological, immunocytochemical, and electron microscopic study of three cases // *Acta Neurochir (Wien)* (1981) 58 (3–4): 235–43.
 41. Di Ieva A, Davidson JM, Syro LV, Rotonondo F, Montoya JF, Horvath E, et al. Crooke's cell tumors of the pituitary // *Neurosurgery* (2015) 76 (5): 616–22. doi: 10.1227/NEU.0000000000000657
 42. Lloyd RV, Kovacs K, Young WF Jr, Farrell W, Asa SL, Trouillas J, et al. Pituitary tumors: introduction. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. Lyon: IARC Press (2004). p. 10–3.
 43. Heaney AP. Pituitary carcinoma: difficult diagnosis and treatment // *J Clin Endocrinol Metab* (2011) 96 (12): 3649–60. doi: 10.1210/jc.2011-2031
 44. Di Ieva A, Rotonondo F, Syro LV, Cusimano MD, Kovacs K. Aggressive pituitary adenomas – diagnosis and emerging treatments // *Nat Rev Endocrinol* (2014) 10 (7): 423–35. doi: 10.1038/nrendo.2014.64
 45. Buchfelder M. Management of aggressive pituitary adenomas: current treatment strategies // *Pituitary* (2009) 12 (3): 256–60. doi: 10.1007/s11102-008-0153-z
 46. Trouillas J, Roy P, Sturm N, Dantony E, Cortet-Rudelli C, Viennet G, et al. A new prognostic clinicopathological classification of pituitary adenomas: a multicentric case-control study of 410 patients with 8 years post-operative follow-up // *Acta Neuropathol* (2013) 126 (1): 123–35. doi: 10.1007/s00401-013-1084-y
 47. Trouillas J. In search of a prognostic classification of endocrine pituitary tumors // *Endocr Pathol* (2014) 25 (2): 124–32. doi: 10.1007/s12022-014-9322-y
 48. Pasquel FJ, Vincentelli C, Brat DJ, Oyesiku NM, Ioachimescu AG. Pituitary carcinoma in situ // *Endocr Pract* (2013) 19 (3): e69–73. doi: 10.4158/EP12351.CR
 49. Sav A, Rotonondo F, Syro LV, Di Ieva A, Cusimano MD, Kovacs K. Invasive, atypical and aggressive pituitary adenomas and carcinomas // *Endocrinol Metab Clin North Am* (2015) 44 (1): 99–104. doi: 10.1016/j.ecl.2014.10.008
 50. Al-Brahim NY, Asa SL. My approach to pathology of the pituitary gland // *J Clin Pathol* (2006) 59 (12): 1245–53. doi: 10.1136/jcp.2005.031187
 51. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumors // *Annu Rev Pathol* (2009) 4: 97–126. doi: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092259
 52. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs KT, Horvath E, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas // *Neurosurgery* (2006) 59 (2): 341–53. doi: 10.1227/01.NEU.0000223437.51435.6E
 53. Puig Domingo M. Treatment of acromegaly in the era of personalized and predictive medicine // *Clin Endocrinol* (2015). doi: 10.1111/cen.12731

Влияние ожирения на репродуктивное здоровье у женщин

Расширенный реферат статьи Dağ ZÖ, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women // J Turk Ger Gynecol Assoc., 2015, Jun 1, 16 (2), 111–7.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

Введение

Ожирение, являющееся значимой медицинской проблемой, часто встречается среди женщин репродуктивного возраста. В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) избыточная масса тела диагностируется при индексе массы тела (ИМТ) от 25 кг/м² и более, при ИМТ от 30 кг/м² и выше диагностируется ожирение [1].

Ожирение приводит к нарушениям в социальной сфере, психологическим сложностям и проблемам физического и репродуктивного здоровья. При ожирении повышены риски развития сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, болезней суставов, злокачественных новообразований, в особенности рака эндометрия, молочной железы и толстой кишки. Также распространены репродуктивные расстройства, такие как ановуляция, нарушения менструального цикла, бесплодие, сложности при проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), преждевременное прерывание и неблагоприятные исходы беременности. У пациенток с ожирением наблюдается нарушение секреции гонадотропинов в связи с повышением периферической ароматизации андрогенов в эстрогены. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия у женщин с ожирением приводят к гиперандрогении. При ожирении наблюдается снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), гормона роста (ГР), белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста связывающего белка-1 (ИФРСВ-1)

и повышение уровня лептина. Таким образом, нарушается нейрорегуляция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [2].

У больных ожирением наблюдается снижение шансов рождения здорового ребенка в связи с меньшей вероятностью имплантации и беременности, большей частотой преждевременного прерывания беременности и осложнениями для матери и плода во время беременности [3–6]. Этот обзор литературы посвящен влиянию ожирения на фертильность и лечению бесплодия у пациенток с ожирением и избыточной массой тела.

Эпидемиология ожирения

Распространенность ожирения значительно увеличивается во всем мире. По сведениям Международной группы по изучению ожирения, 1,1 млрд человек во всем мире имеют избыточный вес, 312 млн из них страдают ожирением [7]. Приблизительно 3,4 млн человек ежегодно умирает из-за заболеваний, связанных с ожирением и избыточным весом. В структуре заболеваний, ассоциированных с ожирением, на сахарный диабет приходится 44 %, ИБС составляет 23 %, от 7 до 41 % приходится на различные новообразования. Распространенность ожирения в большей степени увеличилась в развитых странах из-за изменений в образе жизни, в том числе снижения физической активности и избыточной калорийности питания [8]. На развитие ожирения также влияют такие факторы, как эндокринные заболевания, расстройства в психической сфере, использование

некоторых лекарственных средств (глюкокортикостероидов, антидепрессантов) [9]. По оценкам ВОЗ, в США и Европе 60 % женщин имеют избыточный вес (≥ 25 кг/м²), 30 % страдают ожирением (≥ 30 кг/м²), при этом у 6 % ИМТ ≥ 35 кг/м² [1, 7, 8].

Ожирение и репродуктивная функция

Исследование зависимости между ожирением и репродуктивной функцией продолжается в течение длительного времени [10–12]. Хорошо изучены негативные последствия ожирения на репродуктивное здоровье. Тем не менее трудно выделить конкретный механизм влияния ожирения на репродуктивную систему в связи с многофакторностью задействованных нарушений. В снижении фертильности при ожирении принимает участие инсулинорезистентность, лептинорезистентность, гиперандрогения, ановуляция, нарушения в уровне адипокинов и гипоталамо-гипофизарной-яичниковой оси, изменения в синтезе стероидных гормонов [13–15].

Ожирение приводит к нарушению репродуктивной функции за счет влияния как на яичники, так и на эндометрий [15]. При ожирении наблюдается повышение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), андростендиона, эстрогена, инсулина, триглицеридов, липопротеинов очень низкой плотности и снижение уровня липопротеинов высокой плотности.

Жировая ткань и адипокины

Помимо основной роли — депонирования запасов энергии —

белая жировая ткань обеспечивает регуляцию сосудистого, метаболического и иммунного гомеостаза, а также репродуктивную функцию путем продукции большого количества различных адипокинов. Одними из самых известных адипокинов являются лептин, адипонектин, резистин, висфатин, оментин и грелин. Адипокины являются сигнальными молекулами, отклонения в их уровне могут привести к воспалительным изменениям, нарушениям клеточного метаболизма и функционирования органов [12]. Дефицит или избыток белой жировой ткани приводит к нарушениям созревания, полового развития, пубертата и фертильности [16]. Запасы энергии необходимы для нормального функционирования репродуктивной системы, в том числе полового развития, производства половых гормонов и клеток, поддержания беременности и лактации. Хотя жировая ткань необходима для нормального репродуктивного здоровья, избыток жировой ткани может привести к расстройствам репродукции.

Избыток жировой ткани у женщин усугубляет риск развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), ановуляции и гипогонадизма [17]. У больных с СПКЯ наблюдается повышение уровня таких адипокинов, как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), и снижение уровня адипонектина, что может сопровождаться инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа [18].

По мере увеличения показателя ИМТ, в крови и фолликулярной жидкости отмечается повышение уровня лептина [19, 20].

Лептин оказывает стимулирующее действие на систему гипоталамус-гипофиз-яичники путем инициации полового созревания. У подопытных грызунов линии DBA/2J на фоне рациона с высоким содержанием жира развивалась инсулинорезистентность и нарушение углеводного обмена, но только у женских особей наблюдалось ожирение и гиперлеп-

тинемия, сопровождавшиеся снижением частоты наступления спонтанной беременности на 60 % [21]. Восстановление овуляции и частоты наступления беременности после стимуляции экзогенным гонадотропином у этих крыс указывает на дефект в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, связанный с повышением уровня лептина. Лептин ингибирует вызванную инсулином секрецию стероидов яичниками, действуя на рецепторы клеток теки и гранулезы. Лептин также подавляет стимулированную ЛГ продукцию эстрадиола клетками гранулезы. Лептин регулирует раннее дробление яйцеклетки и развитие эмбриона, что частично может объяснить нарушение репродуктивного здоровья у женщин с ожирением [22].

Адипонектин является еще одним адипокином, уровень которого, в отличие от других гормонов жировой ткани, снижается при ожирении [19, 20] и увеличивается при потере веса. Адипонектин стимулирует захват глюкозы печенью и мышцами, а также снижает глюконеогенез в печени, улучшая чувствительность к инсулину. Адипонектин также влияет на синтез липидов, энергетический гомеостаз, вазодилатацию и атерогенез [23, 24]. В отсутствие адипонектина у женщин с ожирением повышается уровень инсулина в плазме крови, усугубляя гиперандрогению.

Влияние других адипокинов, таких как резистин и грелин, на репродуктивную функцию изучено не до конца.

Резистин представляет собой белок, продуцируемый жировой тканью. Steppan С.М. и соавт. (2001) показали, что после 48-часового голодания у мышей уровень резистина снижается и увеличивается после кормления. У мышей с ожирением резистин способствует развитию инсулинорезистентности, а введение антител к резистину повышает чувствительность тканей к инсулину.

Другой адипокин, **висфатин**, секретируется многими типами клеток и тканей, в том числе ади-

поцитами, клетками костного мозга, лимфоцитами, мышечной тканью, печенью, трофобластами и мембранами плода [26]. Связь между висфатином, ожирением и действием инсулина до конца не изучена. Имеются данные, свидетельствующие о том, что висфатин оказывает инсулиноподобное действие, повышая захват глюкозы адипоцитами и мышечными клетками и снижая гликолиз в гепатоцитах [26].

Хемерин — относительно недавно описанный адипокин, влияющий на адипоциты и метаболизм глюкозы. Уровень хемерина увеличивается на фоне метаболического синдрома [27]. Хемерин также может нарушать синтез стероидов фолликулами яичников, индуцированный ФСГ, принимая участие в патогенезе СПКЯ [28]. Жировая ткань оказывает воздействие на развитие фолликулов путем ингибирования секреции гонадотропинов. Таким образом, практически все адипокины обладают способностью влиять на репродуктивную систему в основном за счет развития инсулинорезистентности.

Ожирение, гиперандрогения и СПКЯ

Не все пациентки с ожирением имеют бесплодие и гиперандрогению, тем не менее гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, развивающиеся параллельно ожирению, сопровождаются гиперандрогенией и нарушением синтеза стероидных гормонов. В экспериментальных работах было показано, что инсулин имеет различные эффекты на стероидогенез. В исследованиях *in vitro* инсулин стимулирует продукцию эстрогенов, андрогенов и прогестерона яичниками. Также инсулин усиливает секрецию андрогенов в тека-клетках [29, 30].

Другим механизмом, приводящим к гиперандрогении на фоне гиперинсулинемии, является продукция **инсулиноподобного фактора роста-1** (ИФР-1). ИФР-1 секретируется яичниками, и его рецепторы также расположены в яичниках. Инсулин, помимо сво-

их собственных рецепторов, может связываться с рецепторами ИФР-1. Инсулин также снижает синтез ИФРСБ-1 в печени, тем самым увеличивая количество биодоступного ИФР-1. ИФР-1 увеличивает продукцию андрогенов интерстициальными и стромальными клетками теки [31]. Инсулин снижает образование ГСПГ в печени, вследствие чего у женщин с ожирением повышается уровень андрогенов сыворотки крови [32].

При СПКЯ, помимо гиперандрогении, наблюдаются метаболические нарушения, такие как инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе и ожирение [33]. На фоне снижения массы тела у женщин с СПКЯ наблюдается уменьшение продукции андрогенов и инсулинорезистентности [34].

Гиперинсулинемия и гиперандрогения нарушают функцию яичников у женщин с ожирением и нормальной массой тела. Тем не менее механизм развития ановуляции на фоне гиперандрогении и/или гиперинсулинемии изучен не полностью.

Ановуляция и нарушения менструального цикла

Механизм развития ановуляции при ожирении остается неясным. Инсулинорезистентность и гиперандрогения характерны для женщин с ожирением, особенно для пациенток с абдоминальным ожирением. Гиперандрогения на фоне гиперинсулинемии у больных ожирением приводит к апоптозу клеток гранулезы, нарушая функционирование яичников. Имеются данные, свидетельствующие, что продукция эстрогенов в клетках гранулезы стимулируется инсулином [35].

У женщин с СПКЯ и инсулинорезистентностью инсулин усиливает секрецию эстрадиола и прогестерона, вызванную ФСГ. Таким образом, увеличивается уровень эстрогена в растущем фолликуле. ФСГ увеличивает синтез андрогенов, создавая относительный дефицит эстрогенов в созревающем фолликуле. Инсулин также сти-

мулирует продукцию стероидных гормонов, усиливая эффекты ЛГ на клетки гранулезы. ЛГ стимулирует стероидогенез, ингибирует митоз и окончательную дифференцировку клеток гранулезы в преовуляторном фолликуле [36].

Усиленный стероидогенез препятствует нормальному росту и созреванию фолликулов. Таким образом, преждевременная лютеинизация и подавление созревания фолликулов приводят к расстройствам менструального цикла [37]. Избыток эстрогенов за счет периферической конверсии нарушает функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси.

Ожирение и невынашивание беременности

Связь между ожирением и невынашиванием беременности в общей популяции [38] и у пациенток, у которых применялись вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), продемонстрирована в большом количестве исследований [39, 40]. В большинстве работ наблюдалось увеличение распространенности выкидышей при ожирении [38, 41–43]; тем не менее в некоторых исследованиях не было получено зависимости между ожирением и невынашиванием [40, 44]. Связь между ожирением и невынашиванием наблюдалась при естественном зачатии и в случае ВРТ. Bellver J. и соавт. (2003) обнаружили увеличение частоты самопроизвольных выкидышей по мере увеличения ИМТ у пациенток, у которых применялись различные вспомогательные репродуктивные технологии, в том числе перенос эмбрионов с использованием донорских ооцитов. Риск прерывания беременности у женщин с ожирением составлял 38,1 %, в то время как этот же показатель составил 13,3 % у пациенток с нормальным ИМТ. В другом исследовании, куда были включены 1644 пациентки с ожирением и 3288 женщин с нормальным ИМТ, Metvally M. и соавт. (2007) показали более высокий риск вы-

кидыша на ранних и поздних сроках гестации, а также привычного невынашивания в группе больных ожирением [45].

Несмотря на то что во многих работах продемонстрирована связь между ожирением и большей частотой невынашивания беременности, отсутствует понимание механизмов, приводящих к прерыванию беременности у женщин с ожирением. Возможно, что ожирение может влиять как на эмбрион, так и на эндометрий [45].

Одна из возможных причин невынашивания является нарушение структуры эндометрия, вызванное ожирением, в большей степени влияющее на процесс имплантации, чем на оплодотворение и раннее развитие. Частота хромосомных аномалий — наиболее частая причина невынашивания беременности в первом триместре — не повышена у пациенток с ожирением [46].

Некоторые эндокринные заболевания, такие как СПКЯ, гипотиреоз и инсулинорезистентность, распространены среди женщин с избыточным весом, также хорошо известно, что для этих заболеваний характерна большая распространенность невынашивания. Хотя СПКЯ тесно связан с ожирением, не исключено, что ожирение само по себе может приводить к преждевременному прерыванию беременности. В исследовании Landres I.V. и соавт. (2011) продемонстрировано увеличение количества зуплоидных выкидышей у женщин с ожирением независимо от перечисленных заболеваний. Таким образом, изменения гормонального фона, качество эмбрионов или структура эндометрия могут способствовать увеличению частоты невынашивания беременности [48].

Ожирение и бесплодие

Бесплодием считается отсутствие наступления беременности на фоне регулярных незащищенных половых контактов или инсеминации донорской спермой в течение года у женщин младше 35 лет и полугода (6 месяцев) — у

женщин старше 35 лет [49]. Существует высокая распространенность бесплодия у женщин, страдающих ожирением. Vahrati A. и Smith Y.R. (2009) выявили, что большинство женщин, обратившихся за медицинской помощью по поводу бесплодия, имели ожирение [50]. Пациенткам с ожирением требуется больше времени для наступления беременности, и частота наступления беременности снижена у женщин с ожирением, включая женщин с регулярными овуляторными циклами [51, 52]. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что риск бесплодия втрое выше у пациенток с ожирением по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела [53], при этом снижение фертильности наблюдалось при естественном оплодотворении и при использовании ВРТ [54, 55]. Вероятность беременности снижается на 5 % на каждую единицу ИМТ, превышающую значение 29 кг/м² [56].

В большом количестве исследований продемонстрирована связь между ожирением и снижением фертильности, а также нарушение репродуктивной функции у молодых пациенток на фоне ожирения. У молодых тучных женщин наблюдается нарушение менструального цикла и снижение фертильности [57]. Ожирение является частой причиной бесплодия в связи с нарушением созревания фолликулов, качеством и количеством развитием ооцитов, оплодотворения, развития эмбриона и имплантации [58]. Бесспорной причиной бесплодия при ожирении является длительно существующая ановуляция на фоне гиперандрогении.

Grodstein F. и соавт. (1994) показали, что бесплодие на фоне ановуляции встречается чаще у пациенток с ИМТ более 26,9 кг/м². Гиперэстрогения при ожирении вызывает уменьшение секреции ГнРГ по механизму отрицательной обратной связи. Таким образом, нарушается работа системы гипоталамус-гипофиз-яичники, приводя к нерегулярным или ано-

вуляторным циклам. В исследовании Rogers J. и Mitchell D.J. (1952) нарушения менструального цикла у пациенток с ожирением встречались в 4 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела. В ряде других работ также была продемонстрирована зависимость между бесплодием на фоне ановуляции и ожирения [60–63].

Ановуляция является следствием гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и гиперандрогении. Также существует прямая зависимость между СПКЯ, ановуляцией и ожирением; 35–60 % больных с синдромом поликистозных яичников страдают ожирением. Нарушения менструального цикла, ановуляция и бесплодие чаще встречаются у пациенток с ожирением и СПКЯ, чем у больных с синдромом ПКЯ без ожирения [64]. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность наблюдается у большинства пациенток с СПКЯ с ожирением или без ожирения. Тем не менее в некоторых работах отмечено снижение фертильности у пациенток с избыточным весом, ожирением и регулярным менструальным циклом [65]. Объяснением может служить наличие ановуляции на фоне регулярного менструального цикла или комбинация возможных негативных последствий гиперандрогении на эндометрий, развитие ооцитов и влияние лептина на клетки гранулезы и клетки теки.

Ожирение и вспомогательные репродуктивные технологии

В связи с эпидемией ожирения во всем мире и его влиянием на бесплодие большому числу женщин с избыточной массой тела и ожирением требуется проведение ВРТ для достижения желанной беременности.

Rittenberg V. и соавт. (2011) продемонстрировали, что у женщин с избыточной массой тела или ожирением отмечается меньшая эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по сравнению с пациентками, имеющими нормальный вес.

Metwally M. и соавт. (2007) выявили зависимость между ожирением и плохим качеством эмбрионов у женщин моложе 35 лет, а также показали, что молодые пациентки с ожирением нуждаются в более высокой дозе гонадотропинов и имеют меньше шансов на криоконсервацию эмбрионов. Bellver J. и соавт. (2010) сообщили о неудовлетворительных результатах ВРТ у пациенток с ожирением вне зависимости от качества эмбрионов.

Женщины с ожирением, у которых применялись ВРТ, сталкивались с целым рядом сложностей во время лечения. В нескольких работах наблюдался сниженный овариальный ответ на стимуляцию яичников у больных ожирением в программах ЭКО. Другие нежелательные явления стимуляции яичников заключались в сниженном количестве ооцитов при аспирации, плохом качестве яйцеклеток и эмбрионов, сниженной концентрации интрафолликулярного хорионического гонадотропина человека, снижении пиковой секреции эстрадиола, меньшем количестве зрелых ооцитов, меньшей частоте переноса эмбрионов и уменьшении числа перенесенных эмбрионов [68].

Ожирение также может влиять на структуру эндометрия. Bellver J. и соавт. (2007) исследовали в донорских яйцеклетках потенциальную роль эндометрия в развитии бесплодия при ожирении. Ооциты от здоровых, молодых, не страдающих ожирением доноров подсаживались реципиенткам с различными значениями ИМТ. У женщин с ожирением частота наступления беременности была значительно ниже по сравнению с женщинами, имевшими нормальную массу тела [15]. Rittenberg V. и соавт. (2011) проанализировали 33 работы, где было получено значительное снижение частоты беременностей и рождения живого плода, а также большая частота выкидышей у женщин с ожирением и избыточным весом. Maheshvari A. и соавт. (2007) после оценки 37 исследова-

ний получили аналогичные результаты, а также выявили, что при ЭКО у женщин с ожирением и избыточным весом требуются более высокие дозы гонадотропинов. Тем не менее причина необходимости назначения высоких доз гонадотропинов остается неизвестной. В метаанализе 27 работ, проведенном Koning A.M. и соавт. (2012), продемонстрировано снижение эффективности ЭКО на 10 % у пациенток с ожирением. Souter I. и соавт. (2011) обнаружили, что ИМТ имеет отрицательную обратную зависимость с уровнем эстрадиола, продуцируемым преовуляторным фолликулом. В ряде исследований показано, что ожирение связано с высокой потребностью в гонадотропинах, отсутствием развития фолликулов и уменьшением числа ооцитов [72–75]. Резистентность к эффектам гонадотропинов может быть обусловлена высоким уровнем лептина, способного снижать секрецию эстрадиола клетками гранулезы и регулировать стероидогенез в яичниках [76]. Необходимость увеличения дозы гонадотропинов также связана с различиями в поглощении, распределении и скорости клиренса гонадотропинов избытком жировой ткани [71]. Акринар F. и соавт. (2014) также продемонстрировали увеличение потребности в гонадотропинах и уменьшение количества полученных ооцитов при ожирении. Тем не менее частота имплантации и частота наступления беременности при использовании метода ИКСИ не отличалась у женщин с ожирением/избыточным весом и нормальной массой тела.

Результаты недавних исследований и метаанализов свидетельствуют о том, что ожирение оказывает неблагоприятное воздействие при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе индукции овуляции и лечения при помощи ЭКО/ИКСИ, уменьшая частоту наступления беременности, снижая рождаемость и увеличивая частоту выкидышей.

Ожирение и лечение бесплодия

Ановуляторное бесплодие у женщин с ожирением трудно поддается лечению, так как при ожирении снижена вероятность зачатия на фоне применения ВРТ в связи с тем, что пациентки с ожирением плохо отвечают на стимуляцию яичников и имеют более высокий риск невынашивания беременности.

Снижение массы тела при избыточном весе и ожирении приводит к улучшению репродуктивной функции, в том числе фертильности. Clark A.M. и соавт. (1998) показали, что даже незначительное снижение массы тела у женщин с ожирением и ановуляторным бесплодием приводит к улучшению овуляции, увеличению частоты наступления беременности и улучшению исходов беременности. Снижение массы тела в первую очередь необходимо рекомендовать женщинам с ановуляцией и избыточным весом/ожирением. Тем не менее значимость снижения веса у пациенток с регулярным менструальным циклом остается неясной. Важно выделить пациенток, у которых снижение веса будет сопровождаться принципиальными улучшениями в состоянии здоровья, и определить время выжидания между снижением массы тела и началом программы ВРТ. Тем не менее необходимо помнить, что возраст является фактором, существенно влияющим на бесплодие, таким образом, откладывание проведения ВРТ на период снижения веса может негативно повлиять на фертильность в связи с увеличением возраста больной.

Кроме того, у большинства женщин с избыточным весом и ожирением половой партнер также имеет избыточный вес или ожирение. Ожирение у мужчины является фактором риска увеличения времени, требующегося для зачатия [78]. Снижение веса у мужчин с ожирением увеличивает общее количество сперматозоидов и количество сперматозоидов с нормальной морфологией [79].

Заключение

Пациенты с избыточным весом и ожирением должны быть информированы о рисках, сопутствующих ожирению при планировании беременности, вынашивании и родах; им целесообразно рекомендовать снижение веса до начала лечения с целью снижения риска акушерских патологий.

Хотя снижение веса является золотым стандартом в лечении пациенток с ожирением, проведение ВРТ не следует откладывать на слишком долгий срок в связи с увеличением возраста женщины. В большинстве центров репродукции имеются протоколы по проведению ВРТ, однако отсутствуют научно обоснованные рекомендации по лечению бесплодия у пациенток с избыточным весом и ожирением. Зависимость между высоким ИМТ и снижением фертильности не вызывает сомнений, тем не менее точные патофизиологические механизмы остаются неизученными.

Литература

1. World Health Organization. Preventing and managing the global epidemic. Report of the World Health Organization on obesity. Geneva: World Health Organization, 1997.
2. Parihar M. Obesity and infertility // Reviews in Gynecological Practice 2003; 3: 120–6. [CrossRef]
3. Fedorcsack P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Abyholm T. Obesity is associated with early pregnancy loss after IVF or ICSI // Acta Obstet Gynecol Scand 2000; 79: 43–8. [CrossRef]
4. Raatikainen K, Heiskanen N, Heinonen S. Transition from overweight to obesity worsens pregnancy outcome in a BMI dependant manner // Obesity 2006; 14: 165–71. [CrossRef]
5. Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian Obstetric population // Med J Aust 2006; 184: 56–9.
6. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal obesity and risk for birth defects // Pediatrics 2003; 111: 1152–8.
7. Haslam DW, James WP. Obesity // Lancet 2005; 366: 1197–209. [CrossRef]
8. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management // Hum Reprod Update 2004; 10: 267–80. [CrossRef]

9. Pratt LA, Brody DJ. Depression and obesity in the U.S. adult household population, 2005–2010 // NCHS Data Brief 2014; 167: 1–8.
10. Rogers J, Mitchell GW. The relation of obesity to menstrual disturbances // N Engl J Med 1952; 247: 53–6. [CrossRef]
11. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women // Int J Obes Rel Metab Dis 1979; 3: 57–77.
12. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and reproductive functions // Obstet Gynecol Clin North Am 2012; 39: 479–93. [CrossRef]
13. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women // Hum Reprod Update 2003; 4: 359–72. [CrossRef]
14. Linne Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy // Obes Rev 2004; 5: 137–43. [CrossRef]
15. Bellver J, Melo MA, Bosch E, Serra V, Remo-hi J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium // Fertil Steril 2007; 88: 446–51. [CrossRef]
16. Mircea CN, Lujan ME, Pierson RA. Metabolic fuel and clinical implications for female reproduction // J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 887–902.
17. Tong Q, Xu Y. Central leptin regulation of obesity and fertility // Curr Obes Rep 2012; 1: 236–44. [CrossRef]
18. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome // J Clin Invest 2006; 116: 1784–92. [CrossRef]
19. Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function // Obes Rev 2007; 8: 515–23. [CrossRef]
20. Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity // Clin Nutr 2004; 23: 963–74. [CrossRef]
21. Tortoriello DV, McMinn J, Chua SC. Dietary-induced obesity and hypothalamic infertility in female DBA/2J mice // Endocrinology 2004; 145: 1238–47. [CrossRef]
22. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review // Fertil Steril 2002; 77: 433–44. [CrossRef]
23. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors // Endocr Rev 2005; 26: 439–51. [CrossRef]
24. Lee B, Shao J. Adiponectin and energy homeostasis // Rev Endocr Metab Disord 2014; 15: 149–56. [CrossRef]
25. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes // Nature 2001; 409: 307–12. [CrossRef]
26. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin // Science 2005; 307: 426–30. [CrossRef]
27. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome // Endocrinology 2007; 148: 4687–94. [CrossRef]
28. Chen X, Jia X, Qiao J, Guan Y, Kang J. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome // J Mol Endocrinol 2013; 50: 21–37. [CrossRef]
29. Poretsky L, Grigorescu F, Seibel M, Moses AC, Flier JS. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor 1 receptors in normal human ovary // J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 728–34. [CrossRef]
30. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstendione by isolated theca cells from polycystic ovaries // J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1158–65. [CrossRef]
31. Giudice LC. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development // Endocrine Rev 1992; 13: 641–69. [CrossRef]
32. Diamanti-Kandaraki E, Dunaif A. New perspectives in polycystic ovary syndrome // Trends Endocrinol Metab 1996; 7: 267–71. [CrossRef]
33. Cirik DA, Dilbaz B. What do we know about metabolic syndrome in adolescents with PCOS? // J Turk Ger Gynecol Assoc 2014; 15: 49–55. [CrossRef]
34. Diamanti-Kandaraki E, Couli C, Tsianateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome // European J Endocrinol 1998; 138: 269–74. [CrossRef]
35. Willis D, Mason H, Gilling Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries // J Clin Endocrinol Metab 1998; 81: 302–9. [CrossRef]
36. Hillier SG. Current concepts of the roles of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone in folliculogenesis // Hum Reprod 1994; 9: 188–91.
37. Franks S, Robinson S, Willis D. Nutrition, insulin and polycystic ovary syndrome // Rev Reprod 1996; 1: 47–53. [CrossRef]
38. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched casecontrol study // Hum Reprod 2004; 19: 1644–6. [CrossRef]
39. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment // Hum Reprod 2004; 19: 2523–8. [CrossRef]
40. Lashen H, Ledger W, Bernal AL, Barlow D. Extremes of body mass do not adversely affect the outcome of superovulation and in vitro fertilization // Hum Reprod 1999; 14: 712–5. [CrossRef]
41. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin // Br J Obstet Gynaecol 1992; 99: 128–31. [CrossRef]
42. Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Endocrine abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion // Hum Reprod 1999; 14: 18–20. [CrossRef]
43. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zuniga A, Corona JT, Melendez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation // Fertil Steril 2003; 79: 1136–40. [CrossRef]
44. Loveland JB, McClamrock HD, Malinow AM, Sharara FI. Increased body mass index has a deleterious effect on in vitro fertilization outcome // J Assist Reprod Genet 2001; 18: 382–6. [CrossRef]
45. Metwally M, Tuckerman EM, Laird SM, Ledger WL, Li TC. Impact of high body mass index on endometrial morphology and function in the peri-implantation period in women with recurrent miscarriage // Reprod Biomed Online 2007; 14: 328–34. [CrossRef]
46. Bellver J, Cruz F, Martinez MC, Ferro J, Ramirez JF, Pellicer A, Garrido N. Female overweight is not associated with a higher embryo euploidy rate in first trimester miscarriages karyotyped by hysteroembryoscopy // Fertil Steril 2011; 96: 931–3. [CrossRef]
47. Landres IV, Milki AA, Lathi BR. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight // Hum Reprod 2010; 25: 1123–26. [CrossRef]
48. Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R, SART Writing Group. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates // Hum Reprod 2011; 26: 245–52. [CrossRef]
49. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion // Fertil Steril 2013; 99: 63. [CrossRef]
50. Vahratian A, Smith YR. Should access to fertility-related services be conditional on body mass index? // Hum Reprod 2009; 24: 1532–37. [CrossRef]
51. Gesink Law DC, Macle hose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy // Hum Reprod 2007; 22: 414–20. [CrossRef]

52. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sorensen HT, Riis A, Hatch EE. An internet-based prospective study of body size and time-topregnancy // *Hum Reprod* 2010; 25: 253–64. [CrossRef]
53. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willet WC, Hunter DJ, Stamfer MJ, Colditz GA, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulation disorders // *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 171–7. [CrossRef]
54. Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, te Velde ER, Habbema JA, Vrieswijk B, Karbaat J. Fat and female fecundity: Prospective study of effect of body fat distribution on conception rates // *BMJ* 1993; 306: 484–7. [CrossRef]
55. Crosignani PG, Ragni G, Parazzini F, Wyssling H, Lombrosso G, Perotti L. Anthropometric indicators and response to gonadotrophin for ovulation induction // *Hum Reprod* 1994; 9: 420–3.
56. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile ovulatory women // *Hum Reprod* 2008; 23: 324–8. [CrossRef]
57. Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life // *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 432–38. [CrossRef]
58. Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility // *Nutr Rev* 2013; 71: 3–8. [CrossRef]
59. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility // *Epidemiology* 1994; 5: 247–50. [CrossRef]
60. Green BB, Weiss NS, Daling JR. Risk of ovulatory infertility in relation to body weight // *Fertil Steril* 1988; 50: 721–26.
61. Jensen TK, Scheike T, Keiding N, Schaumburg I, Grandjean P. Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns // *Epidemiology* 1999; 10: 422–8. [CrossRef]
62. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Saez-Lloret I, Bisanti L. Body mass index and delayed conception: a European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity // *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1072–9. [CrossRef]
63. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment // *Hum Reprod* 1998; 13: 1502–5. [CrossRef]
64. Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome // *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 205–10. [CrossRef]
65. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis // *Reprod Biomed Online* 2011; 23: 421–39. [CrossRef]
66. Metwally M, Cutting R, Tipton A, Skull J, Ledger WL, Li TC. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients // *Reprod Biomed Online* 2007; 15: 532–8. [CrossRef]
67. Bellver J, Ayllon Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, et al. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality // *Fertil Steril* 2010; 93: 447–54. [CrossRef]
68. Norman RJ, Moran LJ. Weight, fertility and management approaches. In: Kruger TF, Van der Spuy Z, Kempers RD, editors. *Advances in fertility studies and reproductive medicine* // Capetown: Juta; 2007. p. 24–35.
69. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology – a systematic review // *Hum Reprod Update* 2007; 13: 433–44. [CrossRef]
70. Koning AM, Mutsaerts MA, Kuchenbecker WK, Broekmans FJ, Land JA, Mol BW, Hoek A. Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women // *Hum Reprod* 2012; 27: 457–67. [CrossRef]
71. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: The effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles // *Fertil Steril* 2011; 95: 1042–47. [CrossRef]
72. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome // *Hum Reprod* 2001; 16: 1086–91. [CrossRef]
73. Loh S, Wang JX, Matthews CD. The influence of body mass index, basal FSH and age on the response to gonadotrophin stimulation in non-polycystic ovarian syndrome patients // *Hum Reprod* 2002; 17: 1207–11. [CrossRef]
74. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, Hughes EG, Fauser BC. Patient predictors for outcome of gonadotropin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis // *Hum Reprod Update* 2004; 9: 429–49. [CrossRef]
75. Spandorfer SD, Kump L, Goldschlag D, Brodtkin T, Davis OK, Rosenwaks Z. Obesity and in vitro fertilization: negative influences on outcome // *J Reprod Med* 2004; 49: 973–7.
76. Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary // *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1072–6. [CrossRef]
77. Akpınar F, Demir B, Dilbaz S, Kaplanoglu I, Dilbaz B. Obesity is not associated with the poor pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovary syndrome // *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014; 15: 144–8. [CrossRef]
78. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples // *Hum Reprod* 2007; 22: 1634–7. [CrossRef]
79. Hakonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men // *Reprod Health* 2011; 8: 24. [CrossRef]

Когда, кому и в какой форме назначать витамин D при хронической болезни почек?

Расширенный реферат статьи Pavlovic D., Katicic D., Gulin T., Josipovic J. Vitamin d in the patients with chronic kidney disease: when, to whom and in which form? // Mater Sociomed., 2015, Apr, 27 (2), 122–4.

Реферат подготовлен А.С. Погореловой.

Нарушение обмена витамина D играет центральную роль в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза, а также ассоциировано с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). В течение более 60 лет витамин D, нативный пероральный витамин D (эргокальциферол, холекальциферол или кальцифедиол) и неселективные активаторы рецепторов витамина D (кальцитриол, альфакальцидол) применяются для предотвращения и лечения вторичного гиперпаратиреоза. Последние 20 лет для терапии вторичного гиперпаратиреоза применяются селективные активаторы рецепторов витамина D (парикальцитол, максакальцитол). Однако остается множество нерешенных вопросов относительно использования нативного перорального витамина D или активаторов рецепторов витамина D. Согласно клиническим рекомендациям K/DOQI и KDIGO у пациентов с ХБП необходимо уточнение наличия дефицита или недостатка витамина D, однако консенсуса относительно определения дефицита витамина D при ХБП не существует. Также остается много открытых вопросов, касающихся, например, оптимальной формы и дозы нативного витамина D, а также комбинированного назначения с активаторами рецепторов витамина D. Большинству пациентов с ХБП показана терапия активаторами рецепторов витамина D, в частности пациентам, находящимся на гемодиализе. Однако остается неясным время начала данной терапии. Является ли уровень паратгормона единственным показателем, определяющим старт терапии? Несмотря на высокую эффективность активаторов рецепторов витамина D в отношении снижения уровня паратиреоидного гормона и воздействия на костный метаболизм, их влияние на смертность пациентов не столь очевидно. Тем не менее имеется достаточно экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих в пользу применения витамина D у пациентов с ХБП. Для получения ответов на имеющиеся вопросы необходимо проведение дополнительных рандомизированных контролируемых исследований.

Введение

Долгое время считалось, что витамин D необходим в основном для регуляции метаболизма кальция в организме. В XIX веке время пребывания на солнце определяло профилактику и лечение рахита.

В начале XX века была установлена структура витамина D и он был синтезирован химическим путем. По-прежнему называясь витамином, вещество на самом деле является жирорастворимым стероидным гормоном, обнаруженным в двух формах: витамин D₂ (эргокальциферол) и витамин D₃ (холекальциферол). К настоящему моменту известно, что витамин D играет существенную роль не только в регуляции костного метаболизма, но благодаря его способности блокировать пролиферацию и дифференцировку многих клеток ему принадлежит важнейшая функция в управлении иммунной системой [1]. Кроме того, существует множество экспериментальных и клинических доказательств влияния витамина D на секрецию инсулина и

подавления секреции ренина [2]. Полученные за последнее десятилетие данные свидетельствуют о том, что низкий уровень витамина D в крови ассоциирован с несколькими внескелетными расстройствами, такими как рак, заболевания сердца, артериальная гипертензия, диабет, возрастной когнитивный дефицит, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, кожные заболевания и артрит [3]. Изменение метаболизма витамина D при хронической болезни почек (ХБП) является одним из важнейших факторов в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза и проявлений минеральных и костных нарушений при ХБП. Помимо этого, многие наблюдательные исследования продемонстрировали связь дефицита витамина D при ХБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями (гипертрофия левого желудочка и обызвествление стенок сосудов, артериальная гипертензия и ускорение прогрессирования заболевания почек) [3]. Таким образом, в последние годы интерес к мета-

болизму и механизму действия витамина D возобновился.

Физиология витамина D

Существует два источника поступления в организм витамина D. Он может быть принят перорально или эндогенно синтезирован в коже под воздействием солнечного света, или, если точнее выразиться, УФ-лучей (рисунком) [1, 4]. Вкратце, в коже под влиянием УФ-излучения 7-дегидрохолестерол превращается в провитамин D. Далее в результате процесса, зависящего от температуры, провитамин D очень быстро превращается витамин D₃ (холекальциферол), который транспортируется в кровь посредством белка, связывающего витамин D (BDCB). Употребляемый внутрь витамин D является витамином D₂ (эргокальциферол) и также транспортируется с помощью BDCB в печень. В печени холекальциферол, т. е. витамин D₃, и эргокальциферол (витамин D₂) с помощью фермента 25-гидроксилазы превращаются в 25-гидроксивитамин D.

Данный процесс не является строго контролируемым, а период полужизни метаболитов достаточно длинный — до 19 дней. Следовательно, измерение именно этих метаболитов используется для определения недостатка или дефицита витамина D. 25-гидроксивитамин D (D обозначает D₂ и D₃) биологически инертен и намного менее активный, чем так называемый «активный метаболит» 1,25-дигидроксивитамин D. Под влиянием 1 α -гидроксилазы 25-гидроксивитамин D, называемый кальцитриол, гидроксилируется до вышеупомянутого 1,25-дигидроксивитамина D, называемого кальцитриол. Более 85 % циркулирующего 25-гидроксивитамина D гидроксилируется в почечных канальцах, а около 5 % — в других клетках, в том числе в моноцитах. Образующийся в почках кальцитриол осуществляет эндокринную функцию, тогда как кальцитриол, источником которого являются периферические ткани и клетки, обладает аутокринным и паракринным действием. Синтез кальцитриола в почках регулируется паратиреоидным гормоном, кальцием, фосфором и фактором роста фибробластов 23 (FGF 23). В то время как паратиреоидный гормон повышает активность 1 α -гидроксилазы, кальций, фосфор и фактор роста фибробластов 23 угнетают синтез кальцитриола. Кроме того, фактор роста фибробластов 23 увеличивает активность 24, 25-гидроксилазы и, следовательно, синтез 24, 25-гидроксивитамина D (рисунк).

Оценка статуса витамина D

За последние 25 лет множество научных исследований показали связь между снижением концентрации кальцитриола в крови и смертностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями, переломами, сахарным диабетом, увеличением частоты некоторых злокачественных и аутоиммунных заболеваний [4]. Таким образом, стала очевидной необходимость определения статуса витамина D и критериев его недостатка. Согласно определению нескольких профессиональных сообществ дефицитом витамина D

считается уровень кальцитриола менее 20 нг/мл (< 50 нмоль/л), а недостатком — уровень кальцитриола от 20 до 29 нг/мл (50–60 нмоль/л) [4]. В последнее время в литературе можно найти множество различных статей относительно оптимального определения статуса витамина D [5]. Для этого существует несколько причин. Во-первых, до сих пор отсутствует стандартизованный метод измерения уровня кальцитриола. Во-вторых, основой оптимального уровня кальцитриола является уровень паратиреоидного гормона, точнее, его плато. Некоторые эксперты предлагают определять референсный интервал кальцитриола так же, как и другие референсные интервалы, т. е. как диапазон средних показателей у 95 % тестируемых в здоровой популяции. Наконец, что не менее важно, измеряемый кальцитриол представляет собой общий кальцитриол, 80 % из которого связано с ВДСБ, а другие 20 % — кальцитриол, связанный с альбумином, и свободный кальцитриол. Две последние формы являются биодоступными. К настоящему моменту, в связи с отсутствием биохимического метода, позволяющего определить концентрацию биодоступного кальцитриола, производится математический расчет. Вероятно, данная форма наиболее важна, по крайней мере для костного метаболизма и минерального обмена [5].

Витамин D при ХБП

Помимо множества других осложнений, при ХБП происходит снижение концентрации кальцитриола и кальцитриола [6]. Нарушение метаболизма витамина D при ХБП в сочетании с гиперфосфатемией и гипокальциемией приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза. Более того, изменение витамина D при ХБП является одной из основных причин увеличения смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности пациентов с ХБП [7].

Существует несколько причин снижения уровня кальцитриола и кальцитриола при ХБП. Дефицит кальцитриола возникает в результате низкой инсоляции, торможения синтеза в коже, отсутствия в рационе

продуктов, богатых витамином D, и потери ВДСБ вследствие протеинурии. Причинами снижения уровня кальцитриола являются недостаток кальцитриола, снижение активности почечной 1 α -гидроксилазы, торможение активности почечной 1 α -гидроксилазы посредством гиперфосфатемии и фактора роста фибробластов 23, снижение эндцитотического накопления посредством рецептора мегалин и увеличение расщепления кальцитриола под воздействием паратиреоидного гормона и фактора роста фибробластов 23. При ХБП также возникает резистентность к кальцитриолу в связи с потерей рецепторов витамина D [8].

Основываясь на вышеуказанных критериях, распространенность дефицита витамина D при ХБП намного выше, чем в общей популяции. Согласно расчетам, она составляет до 80 % случаев. Дефицит витамина D распространен также на ранних стадиях ХБП и возникает до проявления других нарушений минерального обмена. Следует отметить, что не существует достоверной связи между заболеванием костей при ХБП и уровнем кальцитриола. В дополнение к другим факторам одним из объяснений может служить факт того, что измеряется уровень общего, но не биодоступного кальцитриола (см. выше по тексту). К настоящему моменту не существует клинических рекомендаций по времени и частоте исследования уровня кальцитриола у пациентов с ХБП.

Терапевтическое применение витамина D при ХБП

Использование препаратов витамина D при ХБП известно в течение уже более 60 лет. Холекальциферол и кальцитриол первыми были применены при ХБП, а начиная с конца 1970-х гг. в клинической практике стал использоваться так называемый активный метаболит кальцитриола. С того времени были внедрены новые препараты с более или менее похожими преимуществами [9]. Несмотря на длительный период использования различных форм витамина D при ХБП, всё еще остается множество открытых

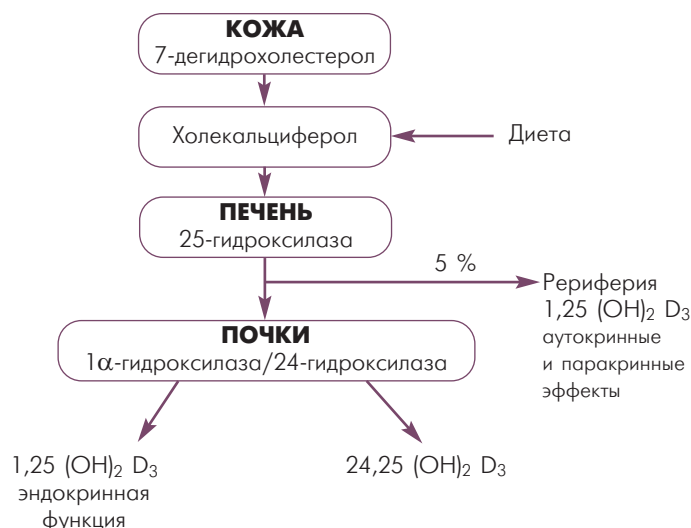


Рисунок. Метаболизм витамина D

вопросов относительно их применения: когда начинать, какой препарат использовать, пероральный нативный витамин D, активные метаболиты или так называемые аналоги [10]. Интересно, что в клинических рекомендациях KDIGO и Европейской группы по наилучшей практике при заболеваниях почек отсутствуют указания на конкретные препараты витамина D для использования при ХБП, т. е. рекомендованная терапевтическая стратегия не отличается от таковой в общей популяции. Практические рекомендации KDOQI 2003 г. содержат указание на эргокальциферол для перорального или внутривенного применения в дозе, соответствующей уровню кальцитриола. Опубликованы результаты нескольких исследований, демонстрирующих различные эффекты эргокальциферола или холекальциферола на уровень паратиреоидного гормона. По-видимому, у холекальциферола имеется ряд преимуществ при ХБП [11].

В клинической практике существует несколько форм витамина D: кальцитриол, парикальцитол, доксеркальциферол, 1- α кальцитриол и 22-оксакальцитриол. В большинстве практических рекомендаций решение о времени начала терапии, дозе и методе введения базируется на уровнях паратиреоидного гормона и кальция крови [12]. Следует отметить, что все активные формы витамина D не везде доступны

для применения и не менее значение имеет существенная разница в их цене. В Хорватии, например, на основании доступных препаратов и международных практических рекомендаций разработана своя терапевтическая стратегия: у пациентов с уровнем паратиреоидного гормона 150–250 пг/мл и гипокальциемией начинают с низких доз кальцитриола, например 0,25–0,5 мкг перорально; если уровень паратиреоидного гормона выше, используются низкие дозы парикальцитола — 3–6 мкг перорально три раза в неделю. Если наблюдается тенденция повышения уровня паратиреоидного гормона, доза повышается, а если уровень паратиреоидного гормона выше 600 пг/мл, используется парикальцитол для внутривенного введения три раза в неделю в дозе не менее 15 мкг в неделю. В России доступны альфакальцидол, кальцитриол и парикальцитол для перорального и внутривенного введения. Средняя терапевтическая доза альфакальцидола составляет 0,5–1 мкг в сутки однократно, кальцитриол же рекомендовано назначать несколько раз в сутки. Необходимо контролировать уровень кальция в крови и проводить коррекцию дозы препарата в случае гиперкальциемии или гиперкальциурии. Пероральные формы одобрены для применения у пациентов с ХБП 3–4 стадии, у пациентов, находящихся на гемодиализе, предпочти-

телен парентеральный путь введения. Несмотря на наличие новых форм витамина D, предотвращение и лечение нарушений минерального обмена и костного метаболизма при ХБП до сих пор является трудной задачей.

В ежедневной практике могут быть полезны различные рекомендации, однако следует помнить о том, что они призваны информировать, но не диктовать, направлять, но не принуждать, поддерживать, но не ограничивать [13].

Литература

1. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D // J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 471–478.
2. Pavlovic D, Josipovic J, Pavlovic N. Vitamin D and hypertension // Period Biol. 2011; 113: 299–302.
3. Katicic D, Josipovic J, Pavlovic D. Vitamin D i srcanozilne bolesti // Cardiol Croat. 2014; 9: 263–272.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency // N Engl J Med. 2007; 357: 266–281.
5. Holick MF. The D-lemma: to screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations // Clin Chem. 2010; 56 (5): 729–731.
6. Urena-Torres P, Metzger M, Haymann JP, Karras A, Boffa JJ, Flamant M, Vrtovnsnik F, Gauci C, Froissart M, Houillier P, Stengel B. NephroTest Study Group. Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD // Am J Kidney Dis. 2011; 58 (4): 544–553.
7. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease // Am J Nephrol. 2004; 24 (5): 503–510.
8. Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI. Vitamin D and chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD) // Bone Key reports. 2014; 3: 1–6.
9. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy // N Engl J Med. 2003; 349 (5): 446–456.
10. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials // Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6 (1): 50–62.
11. Del Valle E, Negri AL, Fradinger E, Canalis M, Bevione P, Curcelegui M, Bravo M, Puddu M, Marini A, Ryba J, Peri P, Rosa Diez G, Sintado L, Gottlieb E. Weekly high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency/insufficiency in hemodialysis patients: A pilot trial // Hemodialysis Inter. 2015; 19 (1): 60–65.
12. Melamed ML, Thadhani RI. Vitamin D therapy in chronic kidney disease and end stage renal disease // Clin J Am Soc Nephrol. 2012; 7 (2): 358–365.
13. Krumholz HA. The new cholesterol and blood pressure guidelines perspective on the path forward // JAMA. 2014; 311 (14): 1403–1405.

Сахарный диабет, ожирение и кишечная микробиота

Расширенный реферат статьи Everard A., Cani P.D. Diabetes, obesity and gut microbiota // Best Pract Res Clin Gastroenterol., 2013, Vol. 27, 73–83.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

Существует определенная зависимость между составом микрофлоры кишечника и типичными компонентами метаболического синдрома, такими как ожирение, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольный стеатогепатит. Вероятнее всего, кишечная микробиота вносит свой вклад в развитие медленно прогрессирующего воспаления, лежащего в основе метаболического синдрома, путем нарушения барьерной функции кишечника. Относительно недавно было продемонстрировано, что энтероэндокринные клетки и эндоканнабиноидная система также способны влиять на проницаемость кишечника и метаболическую эндотоксинемию. Кроме того, применение неперевариваемых углеводов в качестве пребиотиков оказалось перспективным в рамках доклинических исследований. Данный обзор посвящен потенциальным механизмам, связывающим кишечную микробиоту с развитием ожирения и сахарного диабета 2 типа. Эти данные подчеркивают перспективность исследований микрофлоры кишечника в качестве мишени для терапевтического воздействия при ожирении и сахарном диабете 2 типа.

Введение

В 1947 г. Jean Vague был первым, кто предположил, что абдоминальное ожирение является неотъемлемой чертой метаболических нарушений при сахарном диабете 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваниях [1]. Много лет спустя международные организации и экспертные группы [2–5] договорились об обозначении наиболее существенных компонентов метаболических расстройств при ожирении термином «метаболический синдром». Несмотря на то что существуют различные критерии метаболического синдрома, обязательными компонентами являются ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена, а также наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия и расстройства фибринолиза) [6].

В настоящее время основными мишенями в лечении ожирения являются непосредственно жировая ткань, инсулинорезистентность и состояния, обусловленные инсулинорезистентностью. У пациентов с ожирением проводится поведенческая и медикаментозная терапия. Несмотря на то что снижение массы тела на 5–10 % от исходного веса снижает инсулинорезистентность, только некоторые метаболические на-

рушения восстанавливаются до уровня, характерного для лиц с нормальной чувствительностью к инсулину [7, 8]. Необходимо признать, что на сегодняшний день не существует действительно эффективного препарата для лечения ожирения. Результаты последних исследований, посвященных биохимическим процессам развития ожирения, открыли новые потенциальные мишени в терапии данного заболевания.

Появляется всё больше доказательств, свидетельствующих о том, что увеличение распространенности ожирения и сахарного диабета 2 типа не может быть обусловлено исключительно изменениями в геноме человека, пищевых привычках или снижением физической активности [9]. У подавляющего большинства людей качественный и количественный состав рациона питания значительно варьируется изо дня в день, в то время как объем жировой ткани и масса тела являются достаточно стабильными величинами (несмотря на краткосрочные изменения в энергетическом балансе). Стоит отметить, что при ведении дневника питания и физической активности большинство людей способны компенсировать суммарное потребление энергии соответствующим расходом энергии [10]. Тем не менее

избыток потребления энергии даже менее чем на 1 % может привести к увеличению массы тела и метаболическим осложнениям в долгосрочной перспективе [11]. Следовательно, все механизмы, влияющие на поступление и усвоение энергетических субстратов, должны способствовать балансу массы тела. Тем не менее большинство из молекулярных мишеней, участвующих в этом процессе, неизвестны.

Микрофлора кишечника как новый ключевой орган, участвующий в метаболизме

Кишечная микробиота — фактор окружающей среды, развивающийся с нами от момента рождения и выполняющий ряд биологических функций, таких как защита от патогенов, формирование иммунитета, развитие кишечных микроворсинок и деградация неусваиваемых полисахаридов, также участвует в поддержании энергетического гомеостаза [12, 13]. В нескольких исследованиях было предложено, что микрофлора кишечника играет решающую роль в развитии ожирения и нарушений энергетического обмена. Первое свидетельство в пользу данной гипотезы было получено в исследовании, продемонстрировавшем, что стерильные мыши

(мышь, лишенная бактериальной флоры) имеют меньший вес по сравнению с мышью, имевшими кишечную микрофлору с рождения. Важно отметить, что конвенционализация стерильных мышей кишечной микробиотой приводила к увеличению массы жировой ткани и инсулинорезистентности. Это исследование показало возможную роль микрофлоры кишечника в регуляции запасов жира [14]. Один из предполагаемых механизмов заключается в том, что микрофлора кишечника обладает способностью увеличивать усвоение энергии. Кроме того, способность микрофлоры кишечника модулировать сигнальные пути хозяина может влиять на энергетический баланс и метаболизм хозяина [14–17]. Авторы данного научного обзора [18] и другие исследователи продемонстрировали, что микрофлора кишечника играет важную роль в возникновении инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа путем активации медленно прогрессирующего воспаления [17–19]. Хотя медленно прогрессирующее воспаление не упоминается среди обязательных компонентов метаболического синдрома, оно является общей чертой, присущей для ожирения и других нарушений обмена веществ.

При таких патологических состояниях, как ожирение и сахарный диабет 2 типа, кишечная микрофлора может контролировать метаболизм хозяина и способствовать развитию медленно прогрессирующего воспаления [18, 20–24]. По мнению Cani P.D. и соавт. (2007), липополисахариды клеточной стенки кишечных бактерий играют ключевую роль в развитии медленно прогрессирующего воспаления и метаболических нарушений [18, 21]. Действительно, липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий являются мощными провоспалительными веществами и непрерывно образуются в кишечнике хозяина по мере гибели грамотрицательных бактерий.

Метаболическая эндотоксинемия
Термин метаболической эндотоксинемии (повышение уровня липополисахаридов плазмы) впервые был сформулирован в серии экспериментов на мышах [18, 21]. В работе Cani P.D. и соавт. (2007) было показано, что питание с высоким содержанием жира и употребление жирной пищи приводит к увеличению плазменного уровня липополисахаридов (от 2 до 5 раз, что на один-два порядка ниже, чем при эндотоксическом шоке или инфекционных заболеваниях) [18]. Эта концепция была применена к различным моделям генетического ожирения и сахарного диабета 2 типа (*ob/ob* и *db/db*) [22–25]. Следует отметить, что взаимосвязь между употреблением в пищу жиров, ожирением, сахарным диабетом 2 типа и липополисахаридами была впоследствии подтверждена в многочисленных исследованиях на людях [26–35]. Подобно метаболической эндотоксинемии, транслокация «живой» бактерии в ткани хозяина может рассматриваться в качестве признака сахарного диабета и обозначается термином «метаболическая бактериемия». Авторы предположили, что «живые» грамотрицательные бактерии могут быть обнаружены в тканях до дебюта сахарного диабета [36, 37]. В дополнение к исследованиям на грызунах [36], Amar J. и соавт. (2011) в когорте из 3280 лиц показали, что концентрация 16S рДНК была выше у людей с предрасположенностью к диабету. При ожирении различий в концентрации 16S рДНК не наблюдалось. Важно отметить, что все участники (с диабетом и без диабета) имели микрофлору, состоящую преимущественно из бактерий *Proteobacteria* (85–90 %). Таким образом, было предложено, что количество гена 16S рДНК в крови может служить биомаркером риска развития сахарного диабета [37]. Тем не менее данная гипотеза требует дальнейшего подтверждения.

Происхождение метаболической эндотоксинемии: результаты

анализа кишечной микробиоты и кишечного барьера

Учитывая значение эндотоксинемии и медленно прогрессирующего воспаления в возникновении метаболических расстройств, связанных с ожирением, выявление причин и механизмов, лежащих в основе данных состояний, имеет первостепенную важность.

Ожирение и сахарный диабет 2 типа связаны с изменениями микрофлоры кишечника

В настоящее время признается, что ожирение связано с изменениями в составе и разнообразии микрофлоры кишечника (на уровне типа, рода или вида). Первые исследования, продемонстрировавшие эти изменения микрофлоры кишечника, были проведены на мышах линии *ob/ob*, в ходе которых было показано увеличение числа *Firmicutes* и уменьшение числа *Bacteroidetes*, являющихся двумя доминирующими типами в микрофлоре кишечника [15, 38]. Cani P.D. и соавт. (2007) были первыми, кто показал, что питание с высоким содержанием жиров связано с изменением микрофлоры кишечника у мышей (уменьшением числа бактерий отдела *Firmicutes* (*Eubacterium rectale* и *Blautia coccoides*), бифидобактерий и отдела *Bacteroidetes*) [18]. С момента появления результатов первых исследований опубликовано большое число работ на подопытных мышах с ожирением, свидетельствующих об увеличении числа *Firmicutes* и снижении числа *Bacteroidetes*, обусловленном ожирением [16, 25, 39, 40].

Вопрос, увеличивается ли соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* у людей с ожирением, остается предметом дискуссии [41–46]. Кроме того, в исследованиях на людях выявлены изменения в определенном роде и виде бактерий, связанных с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. При избыточном весе, ожирении и сахарном диабете 2 типа наблюдается меньшее содержание *Bifidobacterium* по сравне-

нию с лицами, имеющими нормальную массу тела [44, 45]. *Faecalibacterium prausnitzii* является еще одним видом бактерий, число которых уменьшается при сахарном диабете 2 типа [47]. При этом уровень *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii* коррелирует с противовоспалительными эффектами [47, 48]. Кроме того, в наблюдательном исследовании было продемонстрировано, что состав микробиоты в детстве может предопределять развитие избыточной массы тела во взрослом состоянии [49]. В фекалиях детей, имевших в последующем избыточный вес, был выделен более высокий уровень золотистого стафилококка и низкий уровень бифидобактерий. Vrieze A. и соавт. (2012) показали, что введение кишечной микрофлоры от человека с нормальным весом временно улучшает чувствительность к инсулину у лиц с метаболическим синдромом [50].

Механизмы, связывающие кишечную микробиоту, метаболическую эндотоксинемию и проницаемость кишечника

Одной из главных задач кишечника является образование симбиоза между кишечной микробиотой и организмом хозяина, предотвращая при этом инвазию в ткани хозяина. Тем не менее нарушение проницаемости кишечного барьера может стать входными воротами для бактерий или продуктов их деградации (например, липополисахаридов, пептидогликанов и флагеллина). Нарушение кишечного барьера может приводить к развитию метаболической эндотоксинемии, характерной для ожирения и сахарного диабета 2 типа. На моделях ожирения у мышей было продемонстрировано, что данная патология связана с увеличением кишечной проницаемости [22, 51–53]. С механистической точки зрения изменение проницаемости кишечника связано с увеличением парацеллюлярной проницаемости. Парацеллюлярная проницаемость регулируется мультибелковыми

комплексами, а именно белками плотных контактов, связывающих эпителиальные клетки (например, клаудин, окклюдин и белок плотных контактов 1 — *zonula occludens 1*) [54]. В ряде работ было показано, что увеличение проницаемости кишечника, наблюдающееся у мышей с ожирением, может быть связано с изменением экспрессии, локализации и распределения двух белков плотных контактов (окклюдина и белка плотных контактов 1) в тонкой кишке [22, 23, 51, 53]. Cani P.D. и соавт. (2008) показали, что изменения микрофлоры кишечника на фоне антибиотикотерапии приводили к увеличению экспрессии мРНК белка плотных контактов 1, уменьшению кишечной проницаемости и метаболической эндотоксинемии у мышей с ожирением, индуцированным питанием с высоким содержанием жира [22]. Эти результаты указывают на причастность микрофлоры кишечника к начальным изменениям кишечного барьера и, таким образом, к метаболической эндотоксинемии при ожирении и сахарном диабете 2 типа.

Считается, что эндоканнабиноидная система принимает участие в регуляции барьерной функции кишечника при ожирении [24]. Эндоканнабиноидная система состоит из эндогенных биоактивных липидов, оказывающих большую часть своих функций путем активации двух рецепторов, связанных с G-белком, а именно каннабиноидных рецепторов 1 (КБ1) и 2 (КБ2). Каннабиноидные рецепторы экспрессированы в том числе в желудочно-кишечном тракте [55]. Наиболее изученными эндоканнабиноидными липидами являются анандамид (N-арахидонилэтаноламид) и 2-арахидонилглицерин. Оба липида являются лигандами каннабиноидных рецепторов 1 и 2, при этом анандамид имеет большее сродство к КБ1 и, предположительно, участвует в регуляции кишечной барьерной функции [24,

55, 56]. Судя по всему, регулирование кишечного барьера при ожирении зависит от КБ1, так как антагонисты КБ1 снижают проницаемость кишечника и метаболическую эндотоксинемию у мышей с ожирением и сахарным диабетом 2 типа [24]. Эндоканнабиноидная система влияет на проницаемость эпителия путем изменения распределения белков плотных контактов [24]. Микрофлора кишечника сама по себе может регулировать каннабиноидные рецепторы 1, что подтверждается снижением экспрессии мРНК этого рецептора в толстом кишечнике мышей на фоне антибактериальной терапии [24]. В общей сложности эти результаты демонстрируют, что микрофлора кишечника может влиять на кишечный барьер и метаболическую эндотоксинемию при ожирении и сахарном диабете 2 типа путем воздействия на эндоканнабиноидную систему.

Кроме кишечника, выполняющего функцию физического барьера, в обеспечении симбиотических отношений между микрофлорой кишечника и хозяина вовлечены другие структуры, например иммунная система. В соответствии с последними данными, существенная роль принадлежит кишечной щелочной фосфатазе (ЩФ), нейтрализующей липополисахариды путем фосфорилирования липидной части этих молекул [57]. Bates J.M. и соавт. (2007) продемонстрировали, что контроль над экспрессией кишечной щелочной фосфатазы осуществляет микрофлора кишечника [58]. Ожирение может быть связано с уменьшением активности кишечной щелочной фосфатазы [52, 59]. Таким образом, модификация активности кишечной ЩФ микрофлорой кишечника или другими веществами на фоне питания с высоким содержанием жира способствует изменению барьерной функции кишечника при ожирении и сахарном диабете 2 типа. Увеличение активнос-

ти кишечной ЩФ связано со снижением метаболической эндотоксинемии [60].

Дисфункция кишечного барьера может привести к увеличению всасывания продуктов деградации бактерий (например, липополисахаридов), что в свою очередь ведет к метаболической эндотоксинемии и медленно прогрессирующему воспалению. Хотя эта зависимость доказана на моделях ожирения у мышей, необходимы дальнейшие исследования, подтверждающие причастность изменений микробиоты и барьерной функции кишечника к метаболической эндотоксинемии у человека.

Роль пребиотиков

Доклинические исследования

В связи с тем что микрофлора кишечника является важным фактором в развитии ожирения и сахарного диабета 2 типа, воздействие на кишечную микробиоту рассматривается в качестве потенциальной мишени в лечении этих заболеваний. Изменение микрофлоры кишечника при использовании пребиотиков (например, фруктана, олигофруктозы, арабиноксилана) улучшает барьерные функции кишечника, снижает метаболическую эндотоксинемии и воспаление при ожирении и сахарном диабете 2 типа [23, 61, 62]. Эти изменения обусловлены трофическим действием на кишечную стенку, улучшением распределения и локализации окклюдина и белка плотных контактов 1 [23]. Среди факторов, участвующих в регуляции кишечной проницаемости и, таким образом, в системных воспалительных реакциях, осуществляемых микробиотой кишечника, энтероэндокринные белки организма хозяина представляют особый интерес. Положительное влияние пребиотиков на состав кишечной микрофлоры и проницаемость кишечника связано с увеличением эндогенной продукции глюкагоноподобного пептида 2 типа (ГПП-2), вовлеченного в регулирование кишечной эпителиальной пролиферации и цело-

стности кишечного барьера. Cani P.D. и соавт. (2010) продемонстрировали, что введение антагонистов ГПП-2 полностью нивелирует основные положительные эффекты пробиотиков на состав кишечной микробиоты (улучшение кишечной барьерной функции, сокращение метаболической эндотоксинемии и воспаления) у мышей с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. Таким образом, были получены очередные доказательства того, что положительные изменения в составе микробиоты кишечника влияют на воспалительные изменения при участии ГПП-2 путем нормализации кишечной барьерной функции [23]. Повышение экспрессии проглюкагона (предшественника ГПП-2), связанное с увеличением числа эпителиальных энтероэндокринных L-клеток на фоне изменения состава микробиоты, является одним из механизмов, участвующих в повышении уровня ГПП-2 [54]. Everard A. и соавт. (2009) обнаружили, что терапия пребиотиками приводит к изменениям 102 таксонов бактерий кишечника [53]. Derrien M. и соавт. (2004) показали, что вид *Akkermansia muciniphila*, составляющий от 3 до 5 % микробиоты у здоровых лиц [63, 64] и обратно пропорциональный массе тела, заболеваемости СД 1 типа [70] и заболеваниям кишечника [71] у человека и грызунов, увеличивался примерно в 100 раз на фоне терапии пребиотиками [60, 65–68]. Гипотеза о том, играет ли эта бактерия большую роль в дисфункции кишечного барьера и развитии сахарного диабета 2 типа, требует отдельного подтверждения.

В ряде экспериментальных работ было продемонстрировано, что нормализация микрофлоры кишечника у грызунов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа с использованием пребиотиков не только восстанавливает проницаемость кишечника, устраняет эндотоксинемии и воспаление, но и приводит к снижению веса, улучшению показате-

лей углеводного и липидного обмена, а также восстановлению чувствительности к лептину [20, 21, 53, 62, 71]. Не исключено, что эти положительные эффекты могут быть связаны с изменениями в уровне других энтероэндокринных пептидов, участвующих в регуляции гомеостаза глюкозы, аппетита и массы тела. Изменения кишечной микробиоты, вызванные назначением пребиотиков, влияют на продукцию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), пептида YY, глюкозозависимого инсулиноподобного полипептида и грелина [23, 53, 61, 62, 71, 72]. Примечательно, что ингибирование рецептора ГПП-1 ингибирует положительное влияние пребиотиков на гомеостаз глюкозы при ожирении и сахарном диабете 2 типа, тем самым подтверждая, что ГПП-1 играет ключевую роль в улучшении показателей углеводного обмена при назначении пребиотиков [20].

Исследования с участием людей

Участие кишечных пептидов во взаимодействии между микрофлорой кишечника и хозяина также было продемонстрировано и у людей. Появление ощущения сытости после еды и снижение потребления пищи как следствие расщепления в кишечнике неперевариваемых углеводов впервые продемонстрировано у здоровых лиц [73]. Cani P.D. и соавт. (2006) выявили, что использование пребиотиков у здоровых людей вызывает увеличение насыщения и снижение чувства голода [74]. Предполагается, что эти изменения обусловлены повышением уровня ГПП-1 и пептида YY [75]. Расщепление пребиотиков в кишечнике здоровых людей сопровождается снижением постпрандиальной гликемии [75]. В 2009 г. Parnell J.A. и Reimer R.A. показали, что изменение микрофлоры кишечника (на фоне приема пребиотиков в течение 12 недель) у пациентов с избыточным весом и ожирением влияет на уровень грелина и пептида YY и потенциально может способствовать снижению массы тела и улуч-

шать показатели углеводного обмена [76].

Связующим звеном между кишечной микробиотой и изменениями в уровне энтероэндокринных пептидов могут являться короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые микрофлорой кишечника. Изменение продукции короткоцепочечных жирных кислот пребиотиками продемонстрировано в исследовании на людях, проведенном Lecerf J.M. и соавт. (2012) [77]. Они обнаружили изменения в уровне ацетата, бутирата, пропионата и общем количестве короткоцепочечных жирных кислот в образцах фекалий здоровых лиц, получавших монотерапию ксило-олигосахаридами или комбинированную терапию инулином в комбинации с ксило-олигосахаридами. На фоне применения смеси инулина и ксило-олигосахаридов наблюдалось снижение уровня липополисахаридов в плазме крови и уменьшение провоспалительного действия липополисахаридов на экспрессию генов цитокинов в крови здоровых лиц [77].

Изменения уровня энтероэндокринных пептидов, участвующих в поддержании гомеостаза глюкозы и регуляции аппетита у человека, происходят на фоне модификации состава микробиоты, тем не менее их влияние на кишечную проницаемость, метаболическую эндотоксинемию и медленно прогрессирующее воспаление при ожирении и сахарном диабете 2 типа требует подтверждения.

Dewulf E.M. и соавт. (2012) провели двойное слепое исследование, где пациенткам с ожирением на три месяца назначались фруктаны инулинового типа. На фоне приема пребиотиков наблюдалось увеличение содержания *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii* — микроорганизмов, число которых снижено при СД 2 типа и пропорционально противовоспалительным эффектам [78]. В исследовании Malaguarnera M. и соавт. (2012) выявлено снижение метаболической эндотоксине-

мии у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, получавших *Bifidobacterium longum* и пребиотик (олигофруктозу) в дополнение к модификации образа жизни [79].

Заключение

Лечение ожирения на настоящий момент заключается в изменении образа жизни (пищевых привычек, уровня физической активности) и терапии сопутствующих заболеваний. Необходимо признать, что в настоящее время действительно эффективные методы лечения ожирения отсутствуют. Существуют неоспоримые доказательства того, что среди потенциальных факторов окружающей среды, провоцирующих развитие ожирения, существенную роль играет кишечная микробиота. Различные исследования демонстрируют связь между составом микрофлоры кишечника и массой тела. Тем не менее метаболическая активность и/или точный состав микробиоты, способствующий дебюту ожирения и СД 2 типа, остается неизвестным. Получены доказательства того, что микрофлора кишечника влияет на метаболизм энтероэндокринных клеток и эндоканнабиноидной системы, являясь связующим звеном между барьерной функцией кишечника, метаболической эндотоксинемией и медленно прогрессирующим воспалением. В ряде работ был продемонстрирован положительный эффект терапии пребиотиками на показатели углеводного, липидного обмена и маркеры воспаления у пациентов с ожирением. Обращает на себя внимание наличие зависимости между улучшением метаболических параметров и изменениями в численности некоторых микроорганизмов (например, *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *F. prausnitzii* и *A. muciniphila*).

Таким образом, пребиотики, такие как неперевариваемые углеводы, меняют состав микробиоты и улучшают метаболические

параметры при ожирении и СД 2 типа (кишечную проницаемость, метаболическую эндотоксинемию и медленно прогрессирующее воспаление). Существует большое количество исследований на грызунах, подтверждающих данную концепцию, тем не менее для экстраполяции полученных результатов на человека требуется проведение дополнительных исследований с большим количеством больных.

Литература

1. Vague J. La diff. rentiation sexuelle, facteur d, terminant des formes de l'ob, sit // Presse Med 1947; 30: 339–40.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation // Diabet Med 1998; 15: 539–53.
3. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) // Diabet Med 1999; 16: 442–3.
4. Adult Treatment P III. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III) // JAMA 2001; 285: 2486–97.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition // Lancet 2005; 366: 1059–62.
6. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies // BMC Med 2011; 9: 48.
7. McLaughlin T, Abbasi F, Carantoni M, Schaaf P, Reaven G. Differences in insulin resistance do not predict weight loss in response to hypocaloric diets in healthy obese women // J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 578–81.
8. McLaughlin TL, Reaven GM. Beyond type 2 diabetes: the need for a clinically useful way to identify insulin resistance // Am J Med 2003; 114: 501–2.
9. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes // Nature 2006; 444: 840–6.
10. Edholm OG. Energy balance in man studies carried out by the Division of Human Physiology, National Institute for Medical Research // J Hum Nutr 1977; 31: 413–31.
11. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective // Endocr Rev 2006; 27: 750–61.
12. Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition // Annu Rev Nutr 2011; 31: 15–31.

13. Delzenne NM, Neyrinck AM, Backhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics // *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 639–46.
14. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15718–23.
15. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature* 2006; 444: 1027–31.
16. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen YY, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity // *Gastroenterology* 2009; 137: 1716–24.
17. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice // *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 979–84.
18. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance // *Diabetes* 2007; 56: 1761–72.
19. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance // *Mol Aspects Med* 2013; 34: 39–58.
20. Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, Drucker DJ, Delzenne NM, Burcelin R. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor // *Diabetes* 2006; 55: 1484–90.
21. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia // *Diabetologia* 2007; 50: 2374–83.
22. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice // *Diabetes* 2008; 57: 1470–81.
23. Cani PD, Possemiers S, Van de WT, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability // *Gut* 2009; 58: 1091–103.
24. Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis // *Mol Syst Biol* 2010; 6: 392.
25. Geurts L, Lazarevic V, Derrien M, Everard A, Van Roye M, Knauf C, et al. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue // *Front Microbiol* 2011; 2: 149.
26. Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation // *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1286–92.
27. Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher M, da Silva NF, Khanolkar M, et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes // *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E740–7.
28. Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC, et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men // *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1219–23.
29. Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, Field A, Boutsiadis A, Harte A, et al. Effect of the orlistat on serum endotoxin lipopolysaccharide and adipocytokines in South Asian individuals with impaired glucose tolerance // *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1124–9.
30. Al-Attas OS, Al-Daghri NM, Al-Rubeaan K, da Silva NF, Sabico SL, Kumar S, et al. Changes in endotoxin levels in T2DM subjects on anti-diabetic therapies // *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 20.
31. Ghanim H, Abuaysheh S, Sia CL, Korzeniewski K, Chaudhuri A, Fernandez-Real JM, et al. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance // *Diabetes Care* 2009; 32: 2281–7.
32. Deopurkar R, Ghanim H, Friedman J, Abuaysheh S, Sia CL, Mohanty P, et al. Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of Toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3 // *Diabetes Care* 2010; 33: 991–7.
33. Pussinen PJ, Havulinna AS, Lehto M, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia is associated with an increased risk of incident diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 392–7.
34. Laugerette F, Vors C, Geloan A, Chauvin MA, Soulaige C, Lambert-Porcheron S, et al. Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation // *J Nutr Biochem* 2011; 22: 53–9.
35. Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut // *Gastroenterology* 2012; 142: 1100–1. e1102.
36. Amar J, Chabo C, Waget A, Klopp P, Vachoux C, Bermudez-Humaran LG, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment // *EMBO Mol Med* 2011; 3: 559–72.
37. Amar J, Serino M, Lange C, Chabo C, Iacovoni J, Mondot S, et al. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept // *Diabetologia* 2011; 54: 3055–61.
38. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology // *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 11070–5.
39. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome // *Cell Host Microbe* 2008; 3: 213–23.
40. Murphy EF, Cotter PD, Healy S, Marques TM, O'Sullivan O, Fouhy F, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models // *Gut* 2010; 59: 1635–42.
41. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature* 2006; 444: 1022–3.
42. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins // *Nature* 2009; 457: 480–4.
43. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults // *PLoS One* 2010; 5: e9085.
44. Wu X, Ma C, Han L, Nawaz M, Gao F, Zhang X, et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes // *Curr Microbiol* 2010; 61: 69–78.
45. Schwirtz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects // *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 190–5.
46. Duncan SH, Belonguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobleby GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces // *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 1073–8.
47. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers // *Diabetes* 2010; 59: 3049–57.
48. O'Mahony D, Murphy S, Boileau T, Park J, O'Brien F, Groeger D, et al. Bifidobacterium animalis AHC7 protects against pathogen-induced NF-kappaB activation in vivo // *BMC Immuno* 2010; 11: 63.
49. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight // *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 534–8.
50. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojarvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome // *Gastroenterology* 2012; 143: 913–6. e917.
51. Brun P, Castagliuolo I, Leo VD, Buda A, Pinzani M, Palu G, et al. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G518–25.

52. De La Serre CB, Ellis CL, Lee J, Hartman AL, Rutledge JC, Raybould HE. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G440–8.
53. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GM, Neyrinck AM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice // *Diabetes* 2011; 60: 2775–86.
54. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease // *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799–809.
55. Alhouayek M, Muccioli GG. The endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases: from pathophysiology to therapeutic opportunity // *Trends Mol Med* 2012; 18: 615–25.
56. Alhouayek M, Lambert DM, Delzenne NM, Cani PD, Muccioli GG. Increasing endogenous 2-arachidonoylglycerol levels counteracts colitis and related systemic inflammation // *FASEB J Off Publ Fed Am Societies Exp Biol* 2011; 25: 2711–21.
57. Koyama I, Matsunaga T, Harada T, Hokari S, Komoda T. Alkaline phosphatases reduce toxicity of lipopolysaccharides in vivo and in vitro through dephosphorylation // *Clin Biochem* 2002; 35: 455–61.
58. Bates JM, Akerlund J, Mittge E, Guillemin K. Intestinal alkaline phosphatase detoxifies lipopolysaccharide and prevents inflammation in zebrafish in response to the gut microbiota // *Cell Host Microbe* 2007; 2: 371–82.
59. Lalles JP. Intestinal alkaline phosphatase: multiple biological roles in maintenance of intestinal homeostasis and modulation by diet // *Nutr Rev* 2010; 68: 323–32.
60. Everard A, Geurts L, Van Roye M, Delzenne NM, Cani PD. Tetrahydro iso-alpha acids from hops improve glucose homeostasis and reduce body weight gain and metabolic endotoxemia in high-fat diet-fed mice // *PLoS One* 2012; 7: e33858.
61. Pachikian BD, Essaghir A, Demoulin JB, Catry E, Neyrinck AM, Dewulf EM, et al. Prebiotic approach alleviates hepatic steatosis: Implication of fatty acid oxidative and cholesterol synthesis pathways // *Mol Nutr Food Res* 2013; 57: 347–59.
62. Neyrinck AM, Van Hee VF, Piront N, De Backer F, Toussaint O, Cani PD, et al. Wheat-derived arabinoxylan oligosaccharides with prebiotic effect increase satiety gut peptides and reduce metabolic endotoxemia in diet-induced obese mice // *Nutr Diabetes* 2012; 2: e28.
63. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium // *Int J Syst Evol Microbiol* 2004; 54: 1469–76.
64. Belzer C, de Vos WM. Microbes inside—from diversity to function: the case of *Akkermansia* // *ISME J* 2012; 6: 1449–58.
65. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women // *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 894–9.
66. Santacruz A, Collado MC, Garcia-Valdes L, Segura MT, Martin-Lagos JA, Anjos T, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women // *Br J Nutr* 2010; 104: 83–92.
67. Karlsson CL, Onnerfalt J, Xu J, Molin G, Ahrne S, Thorngren-Jerneck K. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight // *Obesity* 2012; 20: 2257–61.
68. Axling U, Olsson C, Xu J, Fernandez C, Larsson S, Strom K, et al. Green tea powder and *Lactobacillus plantarum* affect gut microbiota, lipid metabolism and inflammation in high-fat fed C57BL/6J mice // *Nutr Metab* 2012; 9: 105.
69. Hansen CH, Krych L, Nielsen DS, Vogensen FK, Hansen LH, Sorensen SJ, et al. Early life treatment with vancomycin propagates *Akkermansia muciniphila* and reduces diabetes incidence in the NOD mouse // *Diabetologia* 2012; 55: 2285–94.
70. Png CW, Linden SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria // *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2420–8.
71. Cani PD, Neyrinck AM, Maton N, Delzenne NM. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1 // *Obes Res* 2005; 13: 1000–7.
72. Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats // *Br J Nutr* 2004; 92: 521–6.
73. Archer BJ, Johnson SK, Devereux HM, Baxter AL. Effect of fat replacement by inulin or lupin-kernel fibre on sausage patty acceptability, post-meal perceptions of satiety and food intake in men // *Br J Nutr* 2004; 91: 591–9.
74. Cani PD, Joly E, Horsmans Y, Delzenne NM. Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study // *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 567–72.
75. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satiety-genic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal // *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1236–43.
76. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1751–9jects // *Obesity (SilverSpring)* 2010; 18: 190–5.
77. Lecerf JM, Depeint F, Clerc E, Dugenet Y, Niamba CN, Rhazi L, et al. Xylo-oligosaccharide (XOS) in combination with inulin modulates both the intestinal environment and immune status in healthy subjects, while XOS alone only shows prebiotic properties // *Br J Nutr* 2012; 108: 1847–58.
78. Dewulf EM, Cani PD, Claus SP, Fuentes S, Puy-laert PG, Neyrinck AM, et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women // *Gut* 2012. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303304>.
79. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. *Bifidobacterium longum* with Fructooligosaccharides in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Dig Dis Sci* 2012; 57: 545–53.



В современных условиях существует необходимость создавать систему обучения врачей, доступную для каждого и отвечающую правилам и подходам к присвоению квалификации врачам. Большую роль в образовательном процессе сейчас играют возможности компьютерных технологий, обеспечивающие дистанционное обучение.

Такие курсы повышения квалификации для врачей различных специальностей сейчас появились в Высшей медицинской школе (НОЧУ ДПО ВМШ), являющейся учебным и симуляционным центром Независимой лаборатории ИНВИТРО.

Первый медицинский канал — это образовательный ресурс для врачей, где в прямом эфире и в архиве можно посмотреть лекции, клинические разборы сложных случаев, междисциплинарные дискуссии, интервью и включения с конгрессов. Лекторами Первого медицинского канала являются академики, доктора и кандидаты наук разных специальностей. У слушателей появляется возможность посмотреть лекции цикла в любое удобное для себя время. Есть возможность посмотреть наиболее сложные части несколько раз. По прохождении каждого этапа дистанционной части курсант выполняет тестовые задания на сайте, результаты которых попадают к преподавателям цикла.

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ДИСТАНЦИОННЫЕ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



тел.: (495) 783-35-28

www.vmsch.ru

Создатель программ для эндокринологов -

Фадеев Валентин Викторович,
профессор, д.м.н., заведующий кафедрой и директор клиники эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Обучение начинается с прохождения дистанционной части курса, которая реализована на Первом медицинском канале (www.1med.tv). Такой формат предоставляет возможность специалистам обучаться вне зависимости от их места нахождения, а также позволяет пройти курс без длительного отрыва от работы и дома.

По прохождении дистанционной части слушатели приезжают в Москву и проходят очную часть на базе ВМШ. На семинарах доктора имеют возможность задавать свои вопросы по клиническим задачам и темам лекций преподавателям. По итогам прохождения тестовых заданий и семинаров учащиеся допускаются к экзамену. После успешного прохождения курса и сдачи экзамена участники получают удостоверение о повышении квалификации установленного образца а также после прохождения сертификационного цикла - сертификат специалиста.



Глибомет®

● Глибенкламид 2,5 мг ● Метформин 400 мг

ЕДИНСТВО ДВУХ НАЧАЛ¹



**Два компонента для
адекватного контроля гликемии
и высокой комплаентности²**

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Глибомет®

Торговое латинское название препарата: Глибомет®. Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой, 400 мг + 2,5 мг. Действующие вещества: метформина гидрохлорид 400 мг + глибенкламид 2,5 мг. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения (производное сульфонилмочевины II поколения + бигуанид). Показания к применению: сахарный диабет 2 типа (при неэффективности диетотерапии и предшествующей терапии производными сульфонилмочевины или бигуанидами, а также другими пероральными гипогликемическими средствами). Способ применения и дозы. Внутрь. Доза и режим приема препарата, а также продолжительность лечения устанавливаются лечащим врачом прежде всего в соответствии с состоянием углеводного обмена больного, в зависимости от уровня глюкозы в плазме крови. Как правило, начальная доза составляет 1-3 таблетки в день с основным приемом пищи при постепенном подборе дозы до достижения устойчивой нормализации концентрации глюкозы в плазме крови. Максимальная суточная доза - 6 таблеток препарата Глибомет®. Противопоказания: повышенная чувствительность к метформину, глибенкламиду или другим производным сульфонилмочевины, а также к другим компонентам препарата; сахарный диабет 1 типа; гастронный диабет; состояние, сопровождающееся нарушением всасывания пищи и развитием гипогликемии; диабетический кетоацидоз, диабетическая кома; лактацидоз (в т.ч. в анамнезе); нарушение функции печени; острые состояния, которые могут приводить к изменению функции почек; почечная недостаточность или нарушение функции почек; гипоксические состояния; инфекционные заболевания, гангрена, большие хирургические вмешательства, травмы, острая массивная кровопотеря, обширные ожоги и другие состояния, требующие проведения инсулинотерапии; хронической алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; порфирия; применение в течение не менее 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества; период в течение 48 часов до начала и 48 часов после проведения хирургического вмешательства; лейкопения; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дистрофические заболевания (миотоническая дистрофия, липодистрофия; соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут). Не рекомендуется применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактацидоза. С осторожностью применять при: лихорадочном синдроме; заболеваниях щитовидной железы (с нарушением функции); гипопункции передней доли гипофиза или коры надпочечников; тяжелой физической работе. Побочное действие. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, потеря аппетита, боль в животе, диарея. «металлический» привкус во рту, повышение активности «печеночных ферментов». Нарушения со стороны системы кровообращения: лейкопения, тромбоцитопения, эритропения, агранулоцитоз, гемолитическая или мегалобластная анемия, панцитопения. Нарушения со стороны центральной нервной системы: головная боль. Нарушения со стороны кожных покровов: крапивница, эритема, кожный зуд, фотосенсибилизация. Нарушения со стороны обмена веществ: гипогликемия, лактацидоз. Прочие: дисульфирамоподобная реакция при приеме алкоголя. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата Глибомет® №ПН012183/01-180911. Информация для специалистов здравоохранения.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

000 «Берлин-Хеми/А. Менарини»
123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на Набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemia.ru>

¹ Инструкция по применению препарата Глибомет®
№ПН012183/01-180911
2. Аметев А.С., Козловский М.В.
Глибомет в лечении сахарного диабета 2 типа//
Сахарный диабет 2007 №2 с.63-66

RU-GU-03-2015 Одобрено 08.12.2015