

# Клинические Обзоры в Эндокринологии 2/2017

**Журнал  
«Клинические обзоры  
в эндокринологии»**

**Главный редактор:**  
член-корреспондент РАН,  
профессор Фадеев В.В.

## Редколлегия журнала

Бельцевич Д.Г. (Москва)  
Ванушко В.Э. (Москва)  
Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону)  
Гринова Е.Н. (Санкт-Петербург)  
Догадин 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

**Изменения уровня HbA<sub>1c</sub> связаны с исходной приверженностью терапии и последующим изменением приверженности у пациентов с сахарным диабетом, недавно начавших прием метформина . . . . . 2**  
*Расширенный реферат статьи Gregory A. Nichols, A Gabriela Rosales, Teresa M. Kimes, Kaan Tunceli, Karen Kurtyka and Panagiotis Mavros. The Change in HbA<sub>1c</sub> Associated with Initial Adherence and Subsequent Change in Adherence among Diabetes Patients Newly Initiating Metformin Therapy // Journal of Diabetes Research 2016, Article ID 9687815, 5 pages.*

**Эффективность гликемического контроля и частота гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа на фоне смены терапии базальным инсулином дважды в день на терапию инсулином гларгин 300 ЕД/мл или инсулином гларгин 100 ЕД/мл однократно в сутки (анализ подгрупп EDITION 1 и EDITION 2) . . . . . 6**  
*Расширенный реферат статьи Ronan Roussel, Michael C. d'Emden, Miles Fisher, Francisco Javier Ampudia-Blasco, Peter Stella, Florence Bizet, Anna M.G. Cali, Carol H. Wysham. Glycaemic control and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes switching from twice-daily basal insulin to once-daily insulin glargine 300 U/mL or insulin glargine 100 U/mL (EDITION 1 and EDITION 2 subgroup analysis).*

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Назначение раствора Люголя в предоперационном периоде пациентам, которым показана тиреоидэктомия по поводу болезни Грейвса . . . . . 10**  
*Расширенный реферат статьи Nicholas Hope, Andrew Kelly. Pre-Operative Lugol's iodine treatment in the management of patients undergoing thyroidectomy for Graves' disease: a review of the literature // Eur Thyroid J, 2017, 6, 20-25.*

**Лечение болезни Грейвса у молодых пациентов . . . . . 15**  
*Расширенный реферат статьи Tim Cheetham и Richard Bliss. Treatment options in the young patients with Graves' disease // Clinical Endocrinology 2016, Vol. 85, 161-164.*

## ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

**Врожденная гиперплазия надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы: достижения в лечении взрослых и пренатальная терапия . . . . . 19**  
*Расширенный реферат статьи Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C., Duion J., Touraine P. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment // Eur J Endocrinol., 2017, Vol. 176, 4, R167-R181.*

## НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Оперативное лечение микропролактином: оценка эффективности и риска . . 30**  
*Расширенный реферат статьи Tampourlou M., Trifanescu R., Paluzzi A., Ahmed S.K., Karavitaki N. Surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature // Eur J Endocrinol., 2016 Sep, 175(3), R89-96.*

## РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Заместительная терапия тестостероном: роль заболеваний гипофиза и щитовидной железы в диагностике и лечении . . . . . 36**  
*Расширенный реферат статьи Crawford M., Kennedy L. Testosterone replacement therapy: role of pituitary and thyroid in diagnosis and treatment // Transl Androl Urol., 2016, 5, 850-858.*

## ОСТЕОПОРОЗ И ПАТОЛОГИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

**Клинические и молекулярные аспекты патологии почек при первичном гиперпаратиреозе . . . . . 41**  
*Расширенный реферат статьи Verdelli C., Corbetta S. Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects // Eur J Endocrinol. 2017 Jan, 176 (1), R39-R52.*

## ОЖИРЕНИЕ И ПАТОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

**Ожирение: патогенез и комплексные подходы к лечению . . . . . 51**  
*Расширенный реферат статьи Heumfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity // N Engl J Med., 2017, 376 (15), 254-266.*

# Изменения уровня HbA<sub>1c</sub> связаны с исходной приверженностью терапии и последующим изменением приверженности у пациентов с сахарным диабетом, недавно начавших прием метформина

Расширенный реферат статьи Gregory A. Nichols<sup>1</sup>, A. Gabriela Rosales<sup>1</sup>, Teresa M. Kimes<sup>1</sup>, Kaan Tunceli<sup>2</sup>, Karen Kurtyka<sup>2</sup> and Panagiotis Mavros<sup>2</sup>. The Change in HbA<sub>1c</sub> Associated with Initial Adherence and Subsequent Change in Adherence among Diabetes Patients Newly Initiating Metformin Therapy // Journal of Diabetes Research 2016, Article ID 9687815, 5 pages.

<sup>1</sup> Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland, OR 97227, USA

<sup>2</sup> Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ 07033, USA

**Введение.** Считается, что изменение приверженности лечению коррелирует с изменениями уровня HbA<sub>1c</sub>, однако это недостаточно изучено.

**Методы.** Мы провели наблюдательное исследование с участием 2844 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, начавших прием метформина в качестве первого сахароснижающего препарата. Уровень HbA<sub>1c</sub> исследовали до, через 6–12 месяцев и в дальнейшем до 3 лет терапии; динамику уровня HbA<sub>1c</sub> оценивали как функцию от исходной приверженности к терапии и изменения приверженности.

**Результаты.** По сравнению с пациентами без приверженности терапии исходный уровень приверженности 50–79 % сопровождался скорректированным снижением HbA<sub>1c</sub> на 0,45 %, в то время как исходная приверженность от 80 % и выше сопровождалась уменьшением HbA<sub>1c</sub> на 0,73 %. Изменение от некоторой исходной приверженности (1–79 %) к полному несоблюдению было связано с увеличением HbA<sub>1c</sub> на 0,25 %.

**Выводы.** Исходная приверженность терапии впервые назначенным метформином приводит к значимому снижению уровня HbA<sub>1c</sub>.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (АДА) метформин должен быть назначен сразу или вскоре после постановки диагноза сахарного диабета 2 типа [1]. Данная рекомендация подтверждается результатами проведенных исследований; метформин наиболее эффективен в дебюте сахарного диабета, при относительно невысоком уровне HbA<sub>1c</sub> [2, 3]. Независимо от времени начала терапии эффективность любого лекарственного препарата зависит от приверженности пациента лечению. Удивителен тот факт, что по данным проведенных ранее исследований было отмечено лишь незначительное влияние приверженности лечению на показатели гликемического контроля: так, повышение приверженности на каждые 10 % сопровождалось уменьшением HbA<sub>1c</sub> толь-

ко на 0,1–0,3 % [4]. В определенной степени данный показатель зависит от способа оценки приверженности терапии: чаще всего приверженность оценивается по соотношению числа выписанных препаратов и показателей гликемического контроля за определенный период времени [5]. Ограничением данного подхода служит то, что и приверженность, и уровень HbA<sub>1c</sub> со временем могут существенно меняться. Для решения этой проблемы мы разработали метод расчета приверженности терапии — биологический ответ, оцениваемый по количеству прошедших дней (Biologic Response Based Proportion of Days Covered; BRB-PDC), который рассчитывается примерно за 90-дневный период, предшествующий измерению уровня HbA<sub>1c</sub> и позволяет более точно выявить связь между приверженностью терапии и показателями гли-

кемического контроля, чем другими методами [6].

Как было отмечено, метод BRB-PDC обладает определенными преимуществами по сравнению с другими, но он отражает взаимосвязь показателей гликемического контроля и приверженности терапии только в отдельно взятой точке. Насколько нам известно, ни в одном из ранее проведенных исследований не оценивали, в какой мере изменение приверженности лечению коррелирует с *изменениями* показателей гликемического контроля. Цель проведенного нами исследования — оценить взаимосвязь приверженности терапии метформином исходно с изменениями HbA<sub>1c</sub> до и после начала применения метформина, а также определить, повлияют ли последующие изменения приверженности терапии на показатели гликемического контроля.

**Таблица 1.** Характеристики трех выборок пациентов

	Выборка 1 (n = 2844)	Выборка 2 (n = 2416)	Выборка 3 (n = 861)
Возраст	58,6	59,3	58,0
Мужчины	54,1 %	53,9 %	57,7 %
Пациенты не белой расы	18,1 %	16,8 %	20,7 %
Длительность заболевания менее года	55,9 %	55,1 %	44,4 %
HbA <sub>1c</sub> в периоде 1	8,3 %	н/п	н/п
HbA <sub>1c</sub> в периоде 2	7,0 %	6,9 %	7,8 %
HbA <sub>1c</sub> в периоде 3	н/п	7,1 %	7,8 %
Доза метформина (мг) в периоде 2	1124	1129	1055
Доза метформина (мг) в периоде 3	н/п	1223	1404

**Таблица 2.** Распределение пациентов по категориям BRB-PDC в каждой из выборок в периодах 2 и 3

	Выборка 1 (n = 2844)	Выборка 2 (n = 2416)	Выборка 3 (n = 861)
<b>BRB-PDC в периоде 2</b>			
0 %	204 (7,2 %)	105 (4,4 %)	73 (8,4 %)
1–49 %	216 (7,6 %)	177 (7,3 %)	85 (9,9 %)
50–79 %	534 (18,8 %)	445 (18,4 %)	178 (20,7 %)
> 80 %	1890 (66,4 %)	1689 (69,9 %)	525 (61 %)
<b>BRB-PDC в периоде 3</b>			
0 %	н/п	317 (13,1 %)	105 (12,2 %)
1–49 %	н/п	145 (6 %)	62 (7,2 %)
50–79 %	н/п	432 (17,9 %)	184 (21,4 %)
> 80 %	н/п	1522 (63 %)	510 (59,2 %)

## МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное когортное исследование с включением пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших медицинскую помощь в Северо-западной интегрированной системе здравоохранения Kaiser Permanente (KPNW). Система KPNW обеспечивает оказание комплексной медицинской помощи примерно 520 тыс. пациентов, проживающих в радиусе 75 миль от Портленда, штат

Орегон. Все виды медицинской помощи, включая госпитализацию, амбулаторное лечение, лабораторные исследования, назначение лекарственных препаратов, регистрируются в электронной медицинской документации. Данное наблюдательное исследование было одобрено институтским экспертным советом KPNW с отказом от информированного согласия.

Мы отобрали пациентов с сахарным диабетом 2 типа, начавших при-

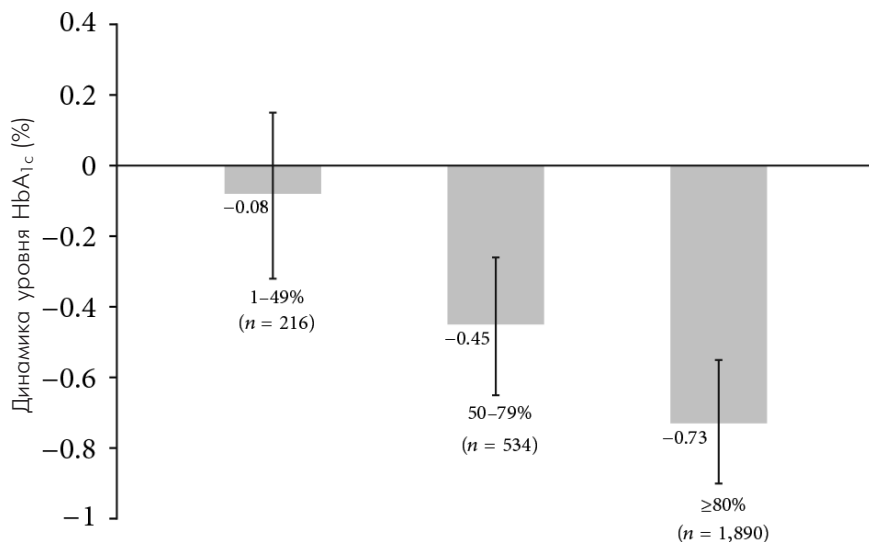
ем метформина в качестве первого сахароснижающего препарата в период с 1 января 2007 г. по 31 декабря 2011 г. Критериями включения были: не менее одного измерения HbA<sub>1c</sub> в течение 6 месяцев до начала терапии метформином и одно измерение HbA<sub>1c</sub> в период от 6 до 12 месяцев после начала приема метформина (n = 3109). Мы сформировали три подгруппы для проведения анализа взаимосвязи между приверженностью и изменениями уровней HbA<sub>1c</sub>.

### Оценка приверженности

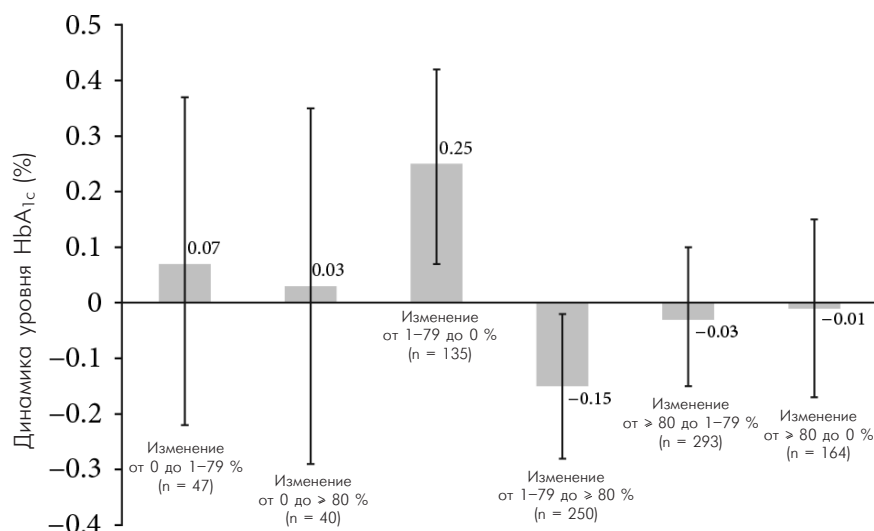
Мы определяли приверженность методом биологического ответа, оцененного по количеству прошедших дней (BRB-PDC). Данный метод позволяет оценить приверженность терапии на протяжении 90 дней, предшествовавших измерению HbA<sub>1c</sub>, при этом используются различные параметры приверженности за определенный период времени (например, один год), чем он отличается от стандартного подхода, усредняющего приверженность терапии и показатели гликемического контроля. Ранее уже приводилось подробное описание метода BRB-PDC. По результатам исследований было показано, что применение данного метода позволяет более точно выявить связь между приверженностью и уровнем HbA<sub>1c</sub> по сравнению с ранее представленными данными [6].

### Анализ 1

В первом анализе мы оценивали изменение уровня HbA<sub>1c</sub> от исходных значений до показателей через 6–12 месяцев после начала терапии метформином у 2844 пациентов, которым в данный период времени был выписан еще один рецепт на препарат. Расчет изменений HbA<sub>1c</sub> производился следующим образом: первое значение HbA<sub>1c</sub> через 6–12 месяцев после начала терапии метформином (период 2) минус последнее значение HbA<sub>1c</sub> на фоне или до начала приема метформина (период 1). Приверженность рассчитывали за период 90 дней до периода 2 и выделяли следующие категории: 0 %, 1–49 %, 50–79 % и 80 % и более. Мы оценивали изменение HbA<sub>1c</sub> как функцию HbA<sub>1c</sub> в периоде 1, возраста, пола, категории BRB-PDC в периоде 2 и дозы метформина в периоде 2. Референтной группой слу-



**Рис. 1.** Динамика HbA<sub>1c</sub> (%) от исходных значений до показателей спустя 6–12 месяцев после начала приема метформина в группах с разными категориями по BRB-PDC; референтной служила группа 0 % (анализ 1). Вертикальные линии отражают 95 % ДИ



**Рис. 2.** Динамика HbA<sub>1c</sub> (%) между первым значением HbA<sub>1c</sub>, оцененным через 6–12 месяцев после начала приема метформина, и последним показателем HbA<sub>1c</sub>, оцененным спустя 3–21 месяц, в группах с измененной категорией по BRB-PDC (референсной служила группа «без изменений»). Данные приведены для общей выборки (анализ 2). Вертикальные линии отражают 95 % ДИ

жили пациенты без приверженности терапии (0 %).

#### Анализ 2 и 3

Из 2844 пациентов, вошедших в анализ 1, мы выделили 2418 пациентов, которым хотя бы еще один раз исследовали уровень HbA<sub>1c</sub> после периода 2. Мы рассчитывали изменение HbA<sub>1c</sub> следующим образом: последнее значение HbA<sub>1c</sub> (период 3) минус первое значение HbA<sub>1c</sub> через 6–12 месяцев после начала терапии метформин (период 2). Приверженность в периоде 2 и 3 рассчитывали методом BRB-PDC. Из-за небольшого размера выборки мы выделяли три категории BRB-PDC: отсутствие приверженности (0 %), некоторую приверженность (1–79 %) или абсолютную приверженность ( $\geq 80$  %). Мы оценивали изменение HbA<sub>1c</sub> как функцию HbA<sub>1c</sub> в периоде 2, возраста, пола, изменения категории BRB-PDC между периодами 2 и 3 и дозы метформина в периоде 3. Наш третий анализ был аналогичен второму, но в него вошел только 861 пациент с уровнем HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7$  % в периоде 2. Референсной группой для анализов 2 и 3 были пациенты, у которых не изменилась категория приверженности в интервале между периодами 2 и 3. Все анализы проводились с использованием SAS, версия 9.3 (SAS Institute, Cary, NC).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики трех выборок пациентов в целом были сходными (табл. 1). Среди пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля в периоде 2 (выборка 3), было меньше больных с впервые выявленным диабетом, и они получали более высокие дозы метформина в периоде 3 по сравнению с группой 2. Распределение категорий BRB-PDC также было сходным между тремя группами пациентов (табл. 2). Вместе с тем в группах 2 и 3 во время периода 3 приверженность 0 % была отмечена у большего числа больных, и у меньшего числа больных была абсолютная приверженность.

На рис. 1 представлено относительное изменение уровня HbA<sub>1c</sub> после начала терапии метформин, при этом отсутствие приверженности (BRB-PDC = 0 %) служило референсной категорией. Статистически значимой динамики уровня HbA<sub>1c</sub> у пациентов с уровнем приверженности 1–49 % не было. Вместе с тем при BRB-PDC 50–79 % скорректированное снижение HbA<sub>1c</sub> составило 0,45 % (–0,45; 95 % ДИ –0,65...–0,26;  $p < 0,001$ ), а значение BRB-PDC  $\geq 80$  % сопровождалось снижением HbA<sub>1c</sub> на –0,73 % (–0,90...–0,55;  $p < 0,001$ ). Модель объясняет 64 % дисперсии в изменении HbA<sub>1c</sub>.

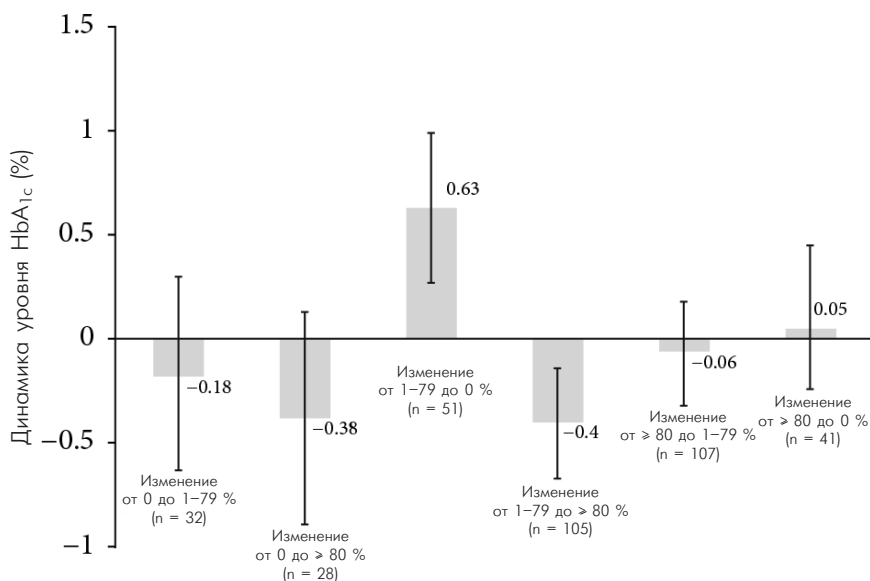
На рис. 2 показано, что у пациентов с любой степенью приверженности исходно (1–79 %) в периоде 2 снижение приверженности терапии (BRB-PDC = 0 %) в периоде 3 сопровождалось повышением уровня HbA<sub>1c</sub> на 0,25 % (0,25, 0,07 и 0,42;  $p = 0,005$ ), в то время как улучшение приверженности от некоторой (1–79 %) до абсолютной ( $\geq 80$  %) привело к снижению HbA<sub>1c</sub> на 0,15 % (–0,15, –0,28 и –0,02,  $p = 0,027$ ). Выявленные взаимоотношения усилились при ограничении группы только пациентами с неудовлетворительным гликемическим контролем в периоде 2 (рис. 3). Изменение приверженности от некоторой (1–79 %) до отсутствия приверженности (0 %) приводило к увеличению HbA<sub>1c</sub> на 0,63 % (0,63, 0,27 и 0,99;  $p < 0,001$ ); изменение от некоторой приверженности (1–79 %) до абсолютной приверженности ( $\geq 80$  %) сопровождалось снижением HbA<sub>1c</sub> на 0,40 % (–0,40, –0,67 и –0,14;  $p = 0,003$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного наблюдательного исследования выявлена сильная связь между приверженностью лечению и снижением уровня HbA<sub>1c</sub> у пациентов, недавно начавших прием метформина в качестве первого сахароснижающего препарата. У пациентов, приверженность которым терапии была абсолютной, уровень HbA<sub>1c</sub> снизился почти на три четверти процента по сравнению с пациентами, приверженность у которых отсутствовала. Кроме того, последующее изменение приверженности (до двух лет наблюдения) также сопровождалось изменением HbA<sub>1c</sub>. Среди пациентов, исходно лишь частично приверженных терапии, разница между теми, кто в дальнейшем был абсолютно привержен терапии, и теми, у кого приверженность снизилась до нулевых значений, разница HbA<sub>1c</sub> составила 1 %.

Для многих пациентов, недавно начавших прием метформина, сахарный диабет может быть первым заболеванием, требующим ежедневного приема лекарственного препарата. Согласно полученным нами результатам, ранняя приверженность оказывает существенное влияние на показатели гликемического контро-

*Изменения уровня HbA<sub>1c</sub> связаны с исходной приверженностью терапии и последующим изменением приверженности у пациентов с сахарным диабетом, недавно начавших прием метформина*



**Рис. 3.** Динамика HbA<sub>1c</sub> (%) между первым значением HbA<sub>1c</sub>, оцененным через 6–12 месяцев после начала приема метформина, и последним показателем HbA<sub>1c</sub>, оцененным спустя 3–21 месяц, в группах с измененной категорией по BRB-PDC (референсной служила группа «без изменений»). Данные пациентов, у которых уровень HbA<sub>1c</sub> через 6–12 месяцев после начала терапии метформином был  $\geq 7\%$  (анализ 3). Вертикальные линии отражают 95%ДИ

ля. Лучшая приверженность ассоциирована с большей эффективностью и длительностью действия как монотерапии метформином, так и комбинации метформина и производных сульфонилмочевины [2, 3, 7]. Поскольку приверженность терапии является комплексным понятием, а не отдельной чертой поведения [8], то при определенной модели поведения пациентов с сахарным диабетом со временем приверженность терапии может оказать существенное кумулятивное влияние на гликемический профиль.

Насколько нам известно, проведенное нами исследование было первым, в котором оценивали взаимосвязь между изменением приверженности терапии и динамикой показателей гликемического контроля. По результатам данного исследования, у пациентов с неудовлетворительным гликемическим контролем и недостаточной приверженностью терапии (1–79 %) изменение уровня HbA<sub>1c</sub> могло составить до 1 % в зависимости от того, снизится ли приверженность до нулевых значений, что приведет к приросту HbA<sub>1c</sub> на 0,63 %, или приверженность возрастет до абсолютной, что может привести к снижению HbA<sub>1c</sub> на 0,40 %. Мы признаем, что воспроизводимость данной статистической модели была плохой

и размер выборки во многих категориях был небольшим. Кроме того, референсной категорией для моделей изменения служило «отсутствие изменений» в категориях приверженности, и диапазон средней категории был достаточно большим (1–79 %). Это означает, что у отдельного пациента приверженность может измениться на 78 %, но при этом он останется в группе «без изменений». Данная ситуация может привести к искажению результатов, вплоть до отсутствия изменений, однако мы выявили статистически значимые отличия. Более крупные исследования в этой области необходимы для подтверждения наших выводов.

У нашего исследования есть определенные ограничения. KPNW является крупной интегрированной системой здравоохранения со сложной информационной инфраструктурой [9]. Поскольку полученные данные основаны на крупной системе, их нельзя экстраполировать на меньшие когорты или менее сложные системы. Как обсуждалось ранее, небольшой размер выборки при оценке категории изменения приверженности не позволил нам оценить менее выраженные изменения приверженности, что может быть важно. Кроме того, мы не учитывали непереносимость метформина,

что может приводить к нарушениям приема препарата по другим причинам, чем недостаточная приверженность лечению. Это важная область для дальнейших исследований по приверженности к терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам нашего исследования, исходная приверженность терапии впервые назначенным метформином является важным фактором, определяющим снижение HbA<sub>1c</sub>. Последующее изменение приверженности также может привести к снижению уровня HbA<sub>1c</sub>, особенно у пациентов с недостаточной приверженностью и неудовлетворительным гликемическим контролем исходно. Если у такого пациента приверженность возрастает до абсолютной или снижается до отказа от приема препарата, то разница HbA<sub>1c</sub> будет составлять 1 %, что эквивалентно назначению сахароснижающего препарата [10].

## Литература

- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2015 // *Diabetes Care* 2015; 38: S1–S87.
- Nichols G.A., Conner C., and Brown J.B. Initial nonadherence, primary failure and therapeutic success of metformin monotherapy in clinical practice // *Current Medical Research and Opinion* 2010; 26 (9): 2127–2135.
- Brown J.B., Conner C., and Nichols G.A. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice // *Diabetes Care* 2010; 33 (3): 501–506.
- Asche C., LaFleur J., and Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes // *Clinical Therapeutics* 2011; 33 (1): 74–109.
- Raebel M.A., Schmittiel J., Karter A.J., Konieczny J.L., and Steiner J.F. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases // *Medical Care* 2013; 51 (8): S11–S21.
- Nichols G.A., Rosales A.G., Kimes T.M. et al. Impact on glycated haemoglobin of a biological response-based measure of medication adherence // *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015; 17 (9): 843–848.
- Nichols G.A., Koo Y.H., and Shah S.N. Delay of insulin addition to oral combination therapy despite inadequate glycemic control: delay of insulin therapy // *Journal of General Internal Medicine* 2007; 22 (4): 453–458.
- Steiner J.F. Rethinking adherence // *Annals of Internal Medicine* 2012; 157 (8): 580–585.
- Feldstein C., Perrin N.A., Unitan R. et al. Effect of a patient panel-support tool on care delivery // *American Journal of Managed Care* 2010; 16 (10): e256–e266.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (DA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care* 2012; 35 (6): 1364–1379.

# Эффективность гликемического контроля и частота гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа на фоне смены терапии базальным инсулином дважды в день на терапию инсулином гларгин 300 ЕД/мл или инсулином гларгин 100 ЕД/мл однократно в сутки (анализ подгрупп EDITION 1 и EDITION 2)

Расширенный реферат статьи Ronan Roussel, Michael C. d'Emden, Miles Fisher, Francisco Javier Ampudia-Blasco, Peter Stella, Florence Bizet, Anna M.G. Cali, Carol H. Wysham. Glycaemic control and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes switching from twice-daily basal insulin to once-daily insulin glargine 300 U/ml or insulin glargine 100 U/ml (EDITION 1 and EDITION 2 subgroup analysis).

Реферат подготовлен Ю.А. Мануйловой.

Представлен апостериорный анализ, сравнивающий эффективность гликемического контроля и частоту гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), принимавших участие в исследованиях EDITION 1 (базальный инсулин + прандиальный инсулин) и EDITION 2 (базальный инсулин + таблетированная сахароснижающая терапия), на фоне смены терапии базальным инсулином дважды в сутки на терапию инсулином гларгин 300 ЕД/мл (Гла-300) или инсулином гларгин 100 ЕД/мл (Гла-100) однократно в сутки. Рандомизированы 16,9 % и 20,0 % участников исследований EDITION 1 и 2 соответственно, получавших базальный инсулин. Изменение уровня гликированного гемоглобина от исходного к 6 месяцу было сопоставимо при применении Гла-300 и Гла-100 [средние различия, определенные методом наименьших квадратов, составляли  $-0,01$  % (95 % ДИ от  $-0,27$  до  $0,24$ ) в EDITION 1 и  $0,16$  % (95 % ДИ от  $-0,25$  до  $0,57$ ) в EDITION 2]. Участники EDITION 1, получавшие ранее базальный инсулин дважды в сутки, имели более низкий риск возникновения подтвержденной [ $\leq 3,9$  ммоль/л ( $\leq 70$  мг/дл)] или тяжелой гипогликемии на фоне терапии Гла-300 по сравнению с Гла-100 в ночное (00:00–05:59), но не в другое время суток (24 ч); в EDITION 2 этот риск был снижен как в ночное, так и в любое другое время (24 ч).

В заключение, Гла-300 обеспечивал сопоставимый с Гла-100 гликемический контроль, но с меньшим количеством гипогликемий у пациентов с СД2 на фоне смены кратности введения базального инсулина с двух до одного раза в сутки.

**Ключевые слова:** гликемический контроль, гипогликемия, базальный инсулин, аналоги инсулина, исследование в фазе III, СД2.

## Введение

Уменьшение количества ежедневных инъекций базального инсулина для людей с СД2 может улучшить контроль диабета, потенциально приводя к увеличению комплаенса и стойкому положительному эффек-

ту [1], что может быть связано с более длительным удовлетворительным контролем гликемии, а значит, с сохранением ресурсов здравоохранения и снижением стоимости лечения [2, 3]. Аналоги инсулина длительного действия, такие как Гла-

100 или детемир, имеют улучшенные фармакокинетические (ФК) и фармакодинамические профили (ФД) с большей длительностью действия, чем инсулин, содержащий нейтральный протамин Хагедорна (НПХ) [3, 4], позволяя многим паци-

Эффективность гликемического контроля и частота гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа на фоне смены терапии базальным инсулином дважды в день на терапию инсулином гларгин 300 ЕД/мл или инсулином гларгин 100 ЕД/мл однократно в сутки (анализ подгрупп EDITION 1 и EDITION 2)

ентам с СД2 использовать режим однократной суточной инъекции [3, 4]. Однако существует довольно большое количество пациентов, получающих базальный инсулин дважды в день [3, 5]; потенциальные причины этого включают вероятный или реальный риск гипогликемий при применении базального инсулина с более коротким периодом активности [2, 6, 7], желание скорректировать дневную и ночную дозы инсулина и уменьшить дискомфорт от инъекций, связанный с большими объемами вводимого вещества [8].

Гла-300 имеет более пролонгированный ФК и ФД профиль по сравнению с Гла-100 и более низкую вариабельность, что сопровождается большей предсказуемостью и сахароснижающей активностью, равномерно распределяющейся в течение 24 часов [9, 10]. Эти свойства позволяют пациентам, получающим в настоящее время многократные инъекции базального инсулина, минимизировать количество инъекций. Исследования EDITION 1–3 оценивали эффективность и безопасность Гла-300 у пациентов с СД2 и продемонстрировали сопоставимый гликемический контроль с Гла-100 при меньшей частоте гипогликемий [11]. Апостериорный анализ исследований EDITION 1 и 2 объяснил влияние изменения режима (на одну инъекцию в сутки) на исходы применения Гла-300 и Гла-100 в подгруппах участников, ранее получавших базальный инсулин дважды в день.

## Материалы и методы

Дизайн исследования и участники EDITION 1 (NCT01499082) и EDITION 2 (NCT01499095) являлись мультицентральными, рандомизированными, открытыми, сравнительными, проводимыми в параллельных группах, 6-месячными исследованиями в фазе IIIa среди пациентов от 18 лет и старше с СД2, исходно получавших базальный и прандиальный инсулины (EDITION 1) или базальный инсулин в сочетании с таблетированными сахароснижающими препаратами (EDITION 2); результаты этих исследований были ранее представлены [12, 13]. Участники обоих исследований рандоми-

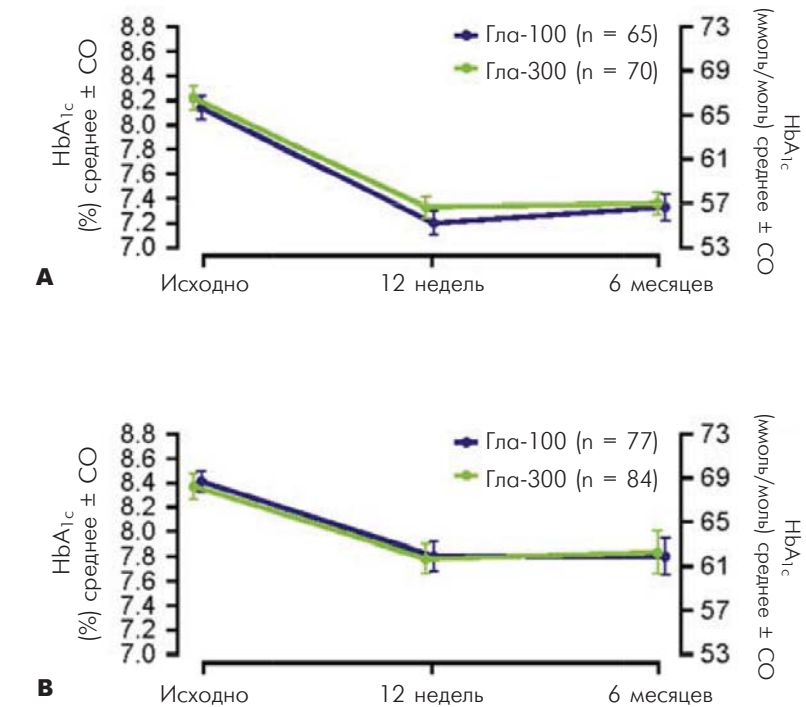


Рис. 1. Уровень гликированного гемоглобина у пациентов, ранее получавших базальный инсулин дважды в сутки:

А) исследование EDITION 1 и В) исследование EDITION 2 (участники с измененной схемой терапии)

зированы (1:1) для терапии однократной вечерней инъекцией или Гла-300, или Гла-100 с титрацией до достижения уровня утренней глюкозы плазмы при самоконтроле 4,4–5,6 ммоль/л (80–100 мг/дл).

Для апостериорного анализа были использованы данные участников, получавших однократно в сутки инъекции Гла-100 или дважды в сутки инсулина НПХ в течение последних 7 дней до рандомизации. Участники, получавшие Гла-100 до рандомизации, переведены на терапию Гла-300 или оставлены на терапии Гла-100; использовались эквивалентные стартовые дозы. У тех пациентов, кто ранее применял инсулин НПХ дважды в сутки, стартовая доза Гла-300 или Гла-100 была на 20 % меньше, чем предыдущая доза инсулина НПХ. Подгруппы каждого исследования анализировались отдельно; участники с частотой инъекций инсулина более двух раз в сутки были исключены из анализа.

### Исходы

Конечные точки эффективности: изменение уровня гликированного гемоглобина, гликемия при самоконтроле и доза инсулина от исходно-

го через 6 месяцев. Конечные точки безопасности включали: один и более эпизодов подтвержденной или тяжелой гипогликемии [ночной (00:00–05:59) и в любое другое время суток (24 ч)], среднегодовую частоту гипогликемий и массу тела через 6 месяцев. Все гипогликемические эпизоды определялись в соответствии с критериями Американской диабетической ассоциации [14] и пороговой величиной [15].

## Результаты

### Популяция

296 пациентов ранее получали инсулин дважды в сутки: 135/801 (16,9 %) участников исследования EDITION 1 и 161/804 (20,0 %) EDITION 2. Исходные характеристики были сопоставимы в обеих группах каждого исследования.

### Гликемический контроль

В EDITION 1 выявлено более выраженное снижение гликированного гемоглобина от исходного через 6 месяцев у пациентов с режимом двукратных инъекций, чем в EDITION 2; однако оно было одинаковым при использовании Гла-300 и Гла-100 (рис. 1). Средние различия,

определенные методом наименьших квадратов, составляли  $-0,77$  (0,09) % ( $-8,4$  (1,0) ммоль/моль) при терапии Гла-300 и  $-0,76$  (0,10) % ( $-8,3$  (1,0) ммоль/моль) при терапии Гла-100 в EDITION 1 и  $-0,4$  (0,16) % ( $-4,4$  (1,8) ммоль/моль) и  $-0,55$  (0,17) % ( $-6,0$  (1,8) ммоль/моль) соответственно в EDITION 2. Средние различия, определенные методом наименьших квадратов, между группами были  $-0,01$  % (95 % ДИ  $-0,27...-0,24$ ) ( $-0,1$  ( $-2,9...-2,6$ ) ммоль/моль) в исследовании EDITION 1 и  $0,16$  % (95 % ДИ  $-0,25...-0,57$ ) ( $1,7$  ( $-2,8...-6,2$ ) ммоль/моль) в EDITION 2. Снижение гликированного гемоглобина было сопоставимо с таковым в предыдущих отчетах для изучаемых популяций [12, 13] и со снижением, выявленным у пациентов, ранее получавших одну инъекцию в сутки базального инсулина.

Зафиксированы сходные изменения в уровне утренней гликемии натощак при самоконтроле и 8-точечном гликемическом профиле на фоне терапии Гла-300 и Гла-100 в обоих исследованиях.

Эти данные согласовались с таковыми, выявленными во всей популяции [12, 13]. Низкая вариабельность (около 20–30 %) в 8-точечном профиле при самоконтроле регистрировалась на всех визитах для обеих групп в EDITION 1 и 2.

#### Доза инсулина

Среднесуточная доза базального инсулина увеличилась от исходной через 6 месяцев в обеих группах с наибольшим ростом в течение первых 12 недель лечения и большим процентом увеличения на фоне терапии Гла-300. Различия в дозе инсулина между группами были более значимыми в EDITION 1, чем в EDITION 2 (13,2 % против 8,6 %).

#### Гипогликемия

Риск подтвержденной  $\leq 3,9$  ммоль/л (70 мг/дл) или тяжелой ночной гипогликемии оказался ниже при использовании Гла-300 по сравнению с Гла-100 и в EDITION 1, и EDITION 2 (рис. 2а). В EDITION 2 пациенты, получавшие инъекции инсулина дважды в сутки, также имели меньший риск подтвержденной или тяжелой гипогликемии в ка-

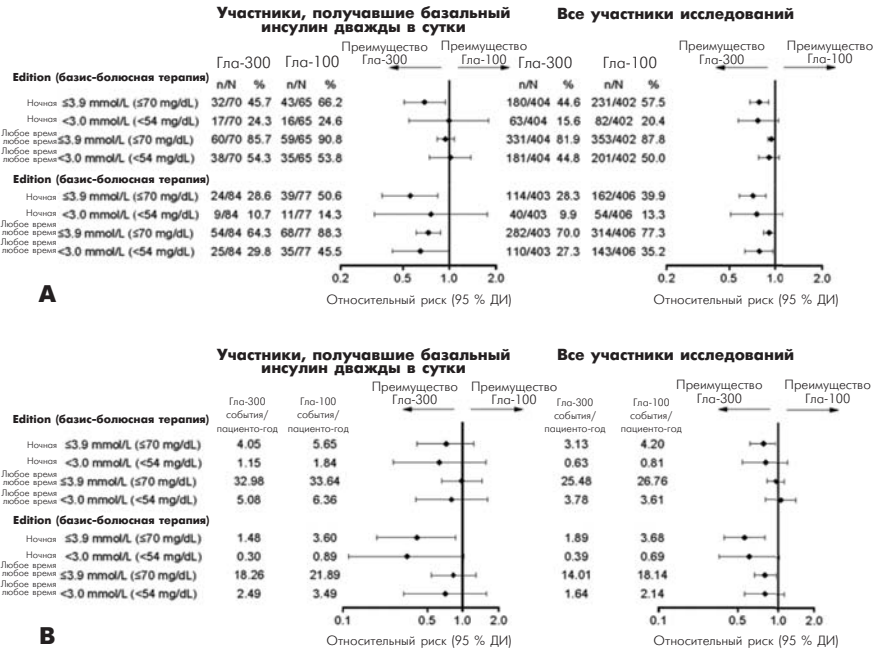


Рис. 2. А) процент участников с одним и более эпизодом подтвержденной или тяжелой гипогликемии и Б) среднегодовой уровень подтвержденной или тяжелой гипогликемии в ночное (00:00–05:59) или какое-либо другое время (24 ч) и относительный риск в течение 6 месяцев терапии

кое-либо время суток (24 ч) при терапии Гла-300 по сравнению с Гла-100 безотносительно порогового значения гипогликемии.

Среднегодовой уровень подтвержденной или тяжелой гипогликемии у участников, получавших ранее инъекции базального инсулина дважды в день, был сопоставим для Гла-300 и Гла-100 в EDITION 1 (рис. 2б). В EDITION 2 среднегодовой уровень ночной подтвержденной или тяжелой гипогликемии был ниже при использовании Гла-300 по сравнению с Гла-100 при пороговом значении гликемии  $\leq 3,9$  ммоль/л (70 мг/дл) и не отличался при установлении более строгого порогового значения  $< 3,0$  ммоль/л (54 мг/дл). Не отмечено значимых отличий между группами в среднегодовом уровне подтвержденной или тяжелой гипогликемии в какое-либо время суток (24 ч).

Возникновение новых случаев и среднегодовой уровень гипогликемии у участников, получавших ранее инъекции дважды в сутки, были в целом сопоставимы с таковыми у участников, получавших одну инъекцию инсулина в сутки, и с данными общей популяции [12, 13].

Возникновение новых случаев и среднегодовой уровень тяжелой

гипогликемии у пациентов, получавших ранее две инъекции инсулина в сутки, были низкими и сравнимыми между группами.

#### Масса тела

Среднее (стандартное отклонение) набора веса от исходного через 6 месяцев не отличалось между группами [Гла-300: 1,39 (3,5) кг; Гла-100: 1,32 (3,13) кг] в исследовании EDITION 1. В EDITION 2 небольшое снижение массы тела было выявлено у участников при переводе на режим однократной инъекции в сутки Гла-300 ( $-0,71$  (5,11) кг); незначительное повышение массы тела было выявлено в группе, получавшей Гла-100 однократно в сутки (0,58 (2,59) кг).

#### Обсуждение

Апостериорный анализ данных участников исследований EDITION 1 и 2, переведенных с режима двукратных инъекций базального инсулина на режим однократной инъекции в сутки, продемонстрировал сходную эффективность гликемического контроля, низкую вариабельность гликемии и низкую частоту гипогликемии при использовании Гла-300 по сравнению с Гла-100. Выявлены различия в



возникновении частоты гипогликемии на фоне терапии в следующих случаях: у участников в EDITION 1 был более низкий риск возникновения подтвержденной ( $\leq 3,9$  ммоль/л (70 мг/дл)) или тяжелой гипогликемии при применении Гла-300 по сравнению с Гла-100 в ночное время (00:00–05:59), в то время как в EDITION 2 риск снижался и в ночное, и в дневное время (24 ч).

Интересно, что пациенты, получавшие Гла-100, отметили снижение гликированного гемоглобина, несмотря на уже проводимую ранее терапию Гла-100. Этот факт может отражать тщательный алгоритм титрации, используемый в этих исследованиях [12, 13]. Также возможно, что ранее получавшие инсулин дважды в сутки пациенты испытывали сложности при таком режиме инсулинотерапии и трудности в самостоятельной титрации дозы; поэтому перевод на режим одной инъекции в сутки Гла-100 сопровождался улучшением ситуации.

16,9 % и 20,0 % участников исследований EDITION 1 и 2 соответственно получали ранее инъекции базального инсулина дважды в сутки, вероятные причины такой кратности инъекций могут отличаться. В EDITION 1 средняя суточная доза ранее получаемого базального инсулина дважды в сутки исходно была более 80 ЕД. Так как максимальная доза, получаемая инъекционно, при использовании Гла-100 и инсулина НПХ составляет 60–80 ЕД/сут, пациенты могли выбрать режим двух инъекций в сутки с целью предотвращения выполнения двойных инъекций в одно и то же время. Пациенты могли вернуться к режиму одной инъекции базального инсулина в сутки в случае меньшего объема инъекции. В EDITION 2 большое количество пациентов использовали исходно режим двукратного введения инсулина НПХ (78 %), который имеет более короткий период действия по сравнению с Гла-100, что могло оказывать влияние на процент участников, ранее получавших две инъекции в сутки.

Комфортность режима одной инъекции в сутки может способствовать улучшению качества жизни [1], комплаенсу [1] и, соответственно, оптимизации гликемического контроля [2]. Однако некоторые пациенты с диабе-

том могут до сих пор предпочитать режим двукратных инъекций, что следует учитывать, так как пациент должен чувствовать себя комфортно при ежедневной рутине по самостоятельному контролю сахарного диабета. Тем не менее Гла-300 может рассматриваться в качестве опции для пациентов с СД2, желающих перейти на режим однократной инъекции.

Ограничением этого исследования является оценка данных с помощью апостериорного анализа. Так как исходно в дизайн исследований EDITION не включалось определение эффективности перевода с режима двукратных инъекций на одну инъекцию инсулина в сутки, анализ проводился на небольшой выборке пациентов. В соответствии с критериями включения в исследования [12, 13] участники получали относительно большие дозы базального инсулина, что может быть несопоставимо с общей популяцией пациентов с СД2. Однако данные этого исследования показали клинические преимущества перевода пациентов с режима двукратных инъекций на режим однократной инъекции инсулина. Интерес представляют будущие исследования, изучающие перевод пациентов на терапию Гла-300 в различных популяциях пациентов с СД2, включая таковых с более низким индексом массы тела и требующих меньших доз инсулина.

В заключение следует отметить, что представлен апостериорный анализ 6-месячных данных исследований EDITION 1 и 2 пациентов с СД2, переводимых с режима двукратных инъекций базального инсулина на режим однократной вечерней инъекции Гла-300, показавший сопоставимый гликемический контроль с более низким риском гипогликемии по сравнению с таковыми при переводе на однократную инъекцию Гла-100. В соответствии с полученными результатами можно рекомендовать пациентам с СД2 и двумя инъекциями инсулина в сутки смену терапии на Гла-300 с сохранением эффективности гликемического контроля и отсутствием увеличения риска гипогликемии. Перевод на терапию Гла-300 также способствует упрощению самостоятельного контроля сахарного диабета, что может увеличивать комплаенс и потенциально улучшать

прогноз [1, 2]. Протокол перевода, использовавшийся в EDITION, был аналогичен описанному в инструкции по применению Гла-300 [17, 18], результаты, полученные в исследованиях EDITION, сходны с данными клинической практики. В будущем интересно оценить, есть ли различия в гликемическом контроле при терапии Гла-300 и Гла-100 в реальной клинической практике без применения специальных алгоритмов титрации.

## Литература

1. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens // J Gen Intern Med 2005; 20: 479–482.
2. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study // Diabet Med 2012; 29: 682–689.
3. Rathmann W, Dippel FW, Kostev K. Different injection frequencies of basal insulins in type 2 diabetes patients under real-life conditions: a retrospective database analysis // J Diabetes Sci Technol 2013; 7: 1354–1358.
4. Owens DR, Bolli GB. Beyond the era of NPH insulin — long-acting insulin analogs: chemistry, comparative pharmacology, and clinical application // Diabetes Technol Ther 2008; 10: 333–349.
5. Laubner K, Molz K, Kerner W, et al. Daily insulin doses and injection frequencies of neutral protamine hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes: a multicenter analysis of 51 964 patients from the German/Austrian DPVwiss database // Diabetes Metab Res Rev 2014; 30: 395–404.
6. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study // Diabetes Care 2005; 28: 2673–2679.
7. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem // Diabetes Care 2005; 28: 2543–2545.
8. Heise T, Nosek L, Dellweg S, et al. Impact of injection speed and volume on perceived pain during subcutaneous injections into the abdomen and thigh: a single-center, randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 971–976.
9. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New Insulin Glargine 300 units/mL-1 Provides a More Even Activity Profile and Prolonged Glycemic Control at Steady State Compared With Insulin Glargine 100 units/mL-1 // Diabetes Care 2014; 10.2337/dci2314-0006.
10. Becker RH, Nowotny I, Teichert L, Bergmann K, Kapitza C. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml // Diabetes Obes Metab 2014; 10.1111/dom.12416.
11. Ritzel R, Rousset R, Bolli GB, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes // Diabetes, Obesity & Metabolism 2015; 17: 859–867.
12. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemann M, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Oral Agents and Basal Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 2) // Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243.
13. Riddle MC, Bolli GB, Ziemann M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1) // Diabetes Care 2014; 37: 2755–2762.
14. American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia // Diabetes Care 2005; 28: 1245–1249.
15. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes // Diabetes Care 2017; 40: S1–S135.
16. 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: 1364–1379.
17. Sanofi. Toujeo: highlights of prescribing information. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/2065380001b.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/2065380001b.pdf). Accessed May 20 2015.
18. Sanofi. Toujeo: summary of product information. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000309/WC500047935.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000309/WC500047935.pdf). Accessed May 20 2015.

# Назначение раствора Люголя в предоперационном периоде пациентам, которым показана тиреоидэктомия по поводу болезни Грейвса

Расширенный реферат статьи Nicholas Hope, Andrew Kelly. Pre-Operative Lugol's iodine treatment in the management of patients undergoing thyroidectomy for Graves's disease: a review of the literature // Eur Thyroid J, 2017, 6, 20–25.

Реферат подготовлен И.А. Хайкиной.

## Резюме

**Цель:** провести обзор актуальной англоязычной литературы с опубликованными данными об использовании раствора Люголя в предоперационном периоде у пациентов, которым рекомендована тиреоидэктомия по поводу болезни Грейвса.

**Методы:** мы рассмотрели все актуальные статьи, найденные через Ovid Medline, PubMed, EMBASE и веб-сайт Американской тиреологической ассоциации. Для анализа данных была использована программа CASP. После этого качество доказательности было оценено с использованием классификации Harbour и Miller.

**Результаты:** были проанализированы четыре статьи со слабым уровнем доказательности. В открытом доступе оказалось мало литературы, касающейся использования йодсодержащих растворов в предоперационном периоде у пациентов, которым показана тиреоидэктомия по поводу болезни Грейвса.

**Вывод.** Проведя обширный анализ литературы, мы считаем, что доказательства, на которых базируются рекомендации Американской тиреологической ассоциации по использованию раствора Люголя в предоперационном периоде, слабые. Представляется, что клинические данные о преимуществах назначения раствора Люголя в плане послеоперационных результатов имеют небольшое значение. В связи с этим для ответа на вопрос о целесообразности его использования необходимы крупные проспективные исследования.

## Введение

Тиреотоксикоз является достаточно частым эндокринным заболеванием, приблизительная ежегодная заболеваемость составляет 1 на 2000 случаев в Европе [1]. Наиболее частой причиной гиперактивности щитовидной железы является аутоиммунный процесс (болезнь Грейвса). Несмотря на существование медикаментозных методов лечения болезни Грейвса, хирургическое удаление щитовидной железы (тиреоидэктомия) является наиболее радикальным лечением. Пациенты, которым показана тиреоидэктомия по поводу болезни Грейвса, часто предварительно получают лечение раствором Люголя (калия йодид) до операции [2]. Традиционно раствор Люголя принимают per os в дозе 0,5 мл 3 раза в день, но клиническая практика в этом плане широко варьирует [3]. Этот метод был

предложен в 1920-х гг., и его применение привело к значительному снижению летальности в пери- и послеоперационном периодах [4, 5]. С тех пор медикаментозное лечение гипертиреоза значительно продвинулось, и пациенты практически всегда перед операцией получают терапию тиреостатиками и бета-адреноблокаторами, а операция, как правило, выполняется на фоне эутиреоидного состояния [4].

Американская тиреологическая ассоциация (ATA) в своих рекомендациях по лечению гипертиреоза указывает, что «если это возможно, эутиреоидное состояние должно быть достигнуто у всех пациентов с токсическим зобом перед проведением тиреоидэктомии на фоне назначения тиреостатиков, при этом в ближайшем предоперационном периоде может быть назначен йодид калия».

Кроме того, назначение йодида калия рекомендации обсуждают для ситуаций, когда пациенту с тиреотоксикозом необходимо проведение тиреоидэктомии по ургентным показаниям. Подобно этому существуют рекомендации для пациентов с аллергией на тиреостатические препараты. В этих случаях «пациент должен получить адекватную терапию бета-блокаторами и калия йодидом в ближайшем предоперационном периоде» [6]. Целью этого является уменьшение кровоснабжения щитовидной железы непосредственно перед операцией и, следовательно, уменьшение кровопотери и улучшение визуализации важных анатомических структур во время операции [7, 8]. Кроме того, было показано снижение риска интра- и послеоперационного тиреотоксического криза [9] наряду с резким подавлением секреции

гормонов [10] и органификации йода в щитовидной железе [11]. Вполне вероятно, что эти факторы повлияли на использование раствора Люголя на протяжении многих лет. Цель этого обзора — оценить доказательства, обосновывающие использование раствора Люголя при подготовке пациентов к тиреоидэктомии по поводу болезни Грейвса, и влияние раствора Люголя на клинические исходы.

### Стратегия поиска

Чтобы найти соответствующие публикации для ответа на поставленный вопрос, были использованы Medline, PubMed и вебсайт АТА. Поиск был ограничен только англоязычными источниками. Также были оценены содержащиеся в статьях ссылки, но с этим условием число источников оказалось весьма небольшим. В связи с этим было необходимо продлить срок поиска дольше 5 лет, чтобы убедиться в комплексном проведении анализа литературы. Были проанализированы только те статьи, которые оценивали использование йодсодержащих растворов на этапе предоперационной подготовки пациентов, которым показана тиреоидэктомия. После обзора рефератов подходящими для анализа были только 4 статьи. Условия поиска представлены в табл. 1, резюме основных пунктов включенных публикаций отображены в табл. 2. После анализа доказательства были ранжированы с использованием классификации Harbour и Miller [12].

### Анализ литературы

Shinall и соавт. [2] провели ретроспективный анализ пациентов, которым была показана тиреоидэк-

Таблица 1. Условия поиска

Условия поиска	Число публикаций
Тиреоидэктомия	17 751
Болезнь Грейвса	13 479
Раствор Люголя	194
Калия Йодид	1772
1 и 2	1230
3 или 4	1966
5 и 6	13

томия. В двух изучаемых группах были пациенты с болезнью Грейвса и многоузловым токсическим зобом (МТЗ). Сравнивая эти две группы, авторы попытались показать, что нет каких-либо различий между группой, в которой пациенты не получали предоперационное лечение йодом, и группой, в которой терапия йодом была рекомендована. За 5-летний период авторы обследовали 165 пациентов с болезнью Грейвса, 3 из которых были исключены по причине получения терапии йодом в предоперационном периоде, и 102 пациента с МТЗ. В первую очередь авторы изучали, есть ли различия в послеоперационных результатах после тиреоидэктомии между пациентами с болезнью Грейвса, которые не получали предоперационное лечение йодом, и теми, кому была выполнена тиреоидэктомия по поводу МТЗ. Shinall и соавт. [2] четко определили условия и группу сравнения, они провели статистический анализ с использованием критерия Стьюдента,  $\chi^2$ -теста и многофакторного анализа. Результаты тиреоидэктомии были рассмотрены в контрольной группе с похожей патологией. Все включенные пациенты и группа контроля находились под наблюдением, поскольку никто из тех, кто был включен, не получал

в предоперационном периоде терапию йодом. Демографические характеристики изучаемой популяции были в целом сопоставимы. Что касается послеоперационных результатов, важно отметить, что не было выявлено значимой разницы ( $p < 0,05$ ) между двумя группами в отношении кровопотери. Это считается важным клиническим признаком, так как отражается на чистоте хирургического поля, что утверждается сторонниками йодсодержащих растворов, выступающих за то, что йодсодержащие препараты должны быть обязательными в лечении пациентов до операции на щитовидной железе. Следует иметь в виду, что данные этого исследования были собраны ретроспективно, что почти наверняка привносит погрешность. В этом ретроспективном исследовании не использовались методы рандомизации или ослепления и нет ни одного комментария относительно того, направлялись ли пациенты к одному хирургу или группе хирургов, что увеличивает вероятность погрешности. Кроме того, нет никаких упоминаний о количестве кровопотери.

Единственным статистически значимым различием послеоперационных результатов было более частое возникновение послеоперационной транзиторной гипocalциемии у пациентов с МТЗ. Не было никакой разницы в частоте паралича возвратного горланного нерва, развитии послеоперационной гематомы или продолжительности пребывания в стационаре. Авторы учитывали и то, что возраст и ИМТ в обеих группах статистически значимо

Таблица 2. Опубликованные обзоры

Первый автор	Год	Сравнение	Основные выводы	Уровень доказательности
Shinall [2]	2013	Последствия тиреоидэктомии по поводу многоузлового токсического зоба и болезни Грейвса без лечения раствором Люголя	Нет существенной разницы в кровопотере у пациентов с МТЗ и болезнью Грейвса без лечения раствором Люголя, кому была выполнена тиреоидэктомия	2-
Santosh [4]	2014	Последствия у всех пациентов, подвергшихся тиреоидэктомии, не получавших лечение раствором Люголя	Нет разницы в послеоперационных осложнениях у пациентов, которые не получали раствор Люголя	2-
Yabuta [13]	2009	Пациенты с болезнью Грейвса, получающие лечение раствором Люголя, и те, кто не получал лечение раствором Люголя	Нет разницы в интраоперационной кровопотере у пациентов, получающих и не получающих раствор Люголя	2-
Erbil [8]	2007	Пациенты с болезнью Грейвса, получающие лечение раствором Люголя, и те, кто не получал лечение раствором Люголя	Плотность микрососудов и интраоперационная кровопотеря были значительно меньше у пациентов, получавших раствор Люголя	1-

различались. Несмотря на то что трудно сделать определенный вывод из этого исследования, оно предлагает альтернативный взгляд на необходимость использования препаратов йода в предоперационном периоде. Поскольку публикация представляла собой исследование «случай-контроль» с высоким риском погрешности, она занимает второй уровень доказательности согласно классификации Harbour и Miller 2001 г. [12].

Santosh и Karanam [4] ретроспективно проанализировали данные 105 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение на щитовидной железе. Были определены строгие критерии исключения, в том числе пациенты, получавшие антикоагулянты, или пациенты с оперативным лечением щитовидной железы в анамнезе, пытаясь, таким образом, контролировать другие возможные факторы, вызывающие смешивание. Фокус исследования — пациенты, которым была проведена операция, не получающие раствор Люголя в предоперационном периоде. Всех пациентов оперировал один и тот же хирург. Двум пациентам требовалось лечение послеоперационной гипокальциемии, у одного наблюдалось стойкое повреждение возвратного гортанного нерва, которое сохранялось на протяжении 6 месяцев (0,9 %). Авторы сделали вывод, что нет никаких убедительных доказательств преимущества предоперационной подготовки пациентов препаратами йода.

Существует множество критических моментов в отношении этой публикации. Исследуемая популяция была определена нечетко, поэтому мы не знаем, была ли принципиальная разница между двумя группами. Хотя такие серьезные осложнения, как повреждение нерва и гипокальциемия, оценивались, нет упоминания о времени операции, объеме кровопотери или инфицировании раны. Эти проблемы особенно актуальны при изучении вопроса и опять же относятся к основному аргументу о том, что предоперационное лечение йодом уменьша-

ет васкуляризацию щитовидной железы. Для диагностики повреждения нерва и гипокальциемии были использованы четкие критерии. Распределение диагнозов пациентов не приведено, что можно было бы считать особенно актуальным при решении вопроса о необходимости использования раствора Люголя у пациентов с болезнью Грейвса, которым показана тиреоидэктомия. Несмотря на то что у всех пациентов клинически был эутиреоз, нет никакой дополнительной информации относительно того, было ли это физиологическим состоянием или вызвано медицинским вмешательством. Нет упоминания о статистическом анализе представленных данных (если таковые имеются). Сравнение проводится между этой статьей и частотой послеоперационных осложнений, представленных в других исследованиях, которые в целом сопоставимы с этой публикацией. Однако многие аспекты, как уже говорилось, были упущены. Хотя при первом чтении вывод исследования представляется обоснованным, на самом деле он имеет достаточно мало реальных доказательств. Вероятно, погрешность имеет место на всем протяжении дизайна этого исследования. Как и в предыдущей статье, не использовались методы рандомизации, ослепления и оценки мощности, чтобы снизить вероятность ошибки второго типа. Эта вторая статья также занимает второй уровень доказательности, поскольку данные были собраны ретроспективно.

Интересная ретроспективная статья Yabuta и соавт. [13] показала различия в объеме ткани щитовидной железы у пациентов, которым проводилась тиреоидэктомия по поводу болезни Грейвса. Было выделено две группы: пациенты, получающие раствор калия йодида перед операцией, и пациенты без лечения. Изучаемая популяция была четко определена: пациенты, которым была проведена тиреоидэктомия по поводу болезни Грейвса в период 2006–2008 гг. Были четко определены критерии

исключения, что также помогает минимизировать противоречивые факторы. Были исключены все пациенты с сочетанной патологией щитовидной железы или те, которым не проводилось УЗИ в течение предыдущих 6 месяцев, а также пациенты, получающий калия йодид дольше месяца. Кроме того, были исключены пациенты с объемом щитовидной железы больше 200 см<sup>3</sup>, так как считалось, что достоверность измерений в этих случаях была затруднена. В исследовании осталось 113 пациентов. Все пациенты получали тиреостатические препараты. Рандомизация в исследовании отсутствовала, и решение о назначении калия йодида было предоставлено оперирующему хирургу. Это потенциально является источником погрешности, к тому же не было стандартизированной дозы калия йодида, и она варьировала в зависимости от предпочтений хирурга и уровня ТТГ. Таким образом, контрольными группами в этом исследовании были пациенты, которым была проведена тиреоидэктомия по поводу болезни Грейвса, для которых единственным лечением была тиреостатическая терапия (n = 24). Объем щитовидной железы определялся по меньшей мере один раз в течение 6 месяцев до операции и еще один раз за три дня до операции. Измерение объема щитовидной железы проводилось с использованием специального аппарата УЗИ. Расчеты объема были сделаны, используя конкретный иллюстрированный метод. Применяемыми статистическими тестами были непараметрический тест Манна-Уитни и параметрический тест Стьюдента. Уровень значимости был установлен как  $p < 0,05$ .

Не было выявлено статистически значимых различий демографического состава обеих групп лечения и значительной разницы в продолжительности операции, интраоперационной кровопотере. Не упоминается о послеоперационных осложнениях. Это серьезное упущение, поскольку, возможно, является самым важным индикатором любого вмешатель-

ства, которое влияет на выбор хирургического лечения. После назначения калия йодида значительно увеличивался в размерах объем ткани щитовидной железы, но у пациентов, получающих только тиреостатические препараты, не отмечалось никакого значительного увеличения объема щитовидной железы. Оценивая приведенные доверительные интервалы, можно отметить, что они большие и значительно пересекают первоначальный объем ткани щитовидной железы. Это может быть связано с количеством пациентов, включенных в исследование. Также трудно определить, действительно ли полученные результаты являются истинным представлением о применении калия йодида. Отсутствие рандомизации и произвольное назначение йодида калия оперирующими хирургами без рандомизации затрудняют получение каких-либо конкретных выводов. В этой связи данное исследование имеет уровень доказательности 2.

Erbil и соавт. [8] провели рандомизированное контролируемое исследование, показывающее эффект предоперационного использования раствора Люголя на васкуляризацию щитовидной железы при болезни Грейвса. Эта работа четко описывает изучаемую популяцию: 36 пациентов, которым показана операция по поводу болезни Грейвса, были рандомизированы на тех, кто получал в предоперационном периоде раствор Люголя в течение 10 дней, и тех, кто нет. То, каким образом проводились рандомизация и ослепление пациентов, не описывается, что является потенциальным источником погрешности. Критерии включения и исключения были строго определены. Операции проводили выбранные хирурги. Результаты исследования также были четко определены. Данные представлены для всех участников, зарегистрированных в начале исследования. Все включенные в исследование пациенты были проанализированы по группам, в которые они были распределены. Плотность

микрососудов оценивали с помощью биохимического анализа. Послеоперационные осложнения регистрировались и были четко определены с учетом целей исследования. Статистический анализ групп проводился с помощью параметрических, непараметрических и корреляционных методов.

Не было выявлено существенных демографических различий пациентов между двумя группами. Плотность микрососудов, как оказалось, была значительно ниже в группе пациентов, получающих раствор Люголя до операции. Кровоток и величина кровопотери во время операции также были значительно ниже у пациентов, получающих лечение (в 9,3 раза меньше). Учитывая маленькие группы обследованных пациентов, доверительные интервалы в этом исследовании также были больше. Ни у одного пациента не были диагностированы постоянное повреждение возвратного гортанного нерва или персистирующая гипокальциемия. Был сделан вывод о том, что раствор Люголя уменьшал скорость кровотока в щитовидной железе, а также снижал интраоперационную кровопотерю. Учитывая эти данные, авторы утверждают, что уменьшение васкуляризации позволяет улучшить визуализацию и сохранить окружающие нервы, сосуды и паращитовидные железы. Несмотря на то что научные данные были получены, клиническое значение этого не следует переоценивать. Сами же авторы определили, что в обеих группах не было каких-либо неблагоприятных осложнений. Это, возможно, связано с немногочисленной когортой пациентов и требует более крупных исследований для подтверждения того, что использование раствора Люголя непосредственно связано со снижением осложнений. Более того, объем кровопотери, отмечаемый авторами, был сравнительно небольшим (в среднем 54 мл у пациентов, получающих раствор Люголя, и 108 мл у тех, кто не получал его). Как рандомизированное контролируемое исследование эта

статья имеет более высокий рейтинг по классификации Harbour и Miller. Однако из-за отсутствия рандомизации и определенности в отношении вида ослепления существует потенциально высокий риск погрешности. По этой причине уровень доказательности должен быть оценен как 1.

## Обсуждение

Уровни доказательности статей, вошедших в этот обзор, в целом слабые. Количество имеющейся доступной литературы по использованию йодсодержащих растворов у пациентов с болезнью Грейвса в предоперационном периоде перед тиреоидэктомией недостаточно. Как было отмечено многими, научная основа использования раствора Люголя действительно имеет некоторые достоинства. Уменьшение кровотока в щитовидной железе и сокращение кровопотери во время самой операции являются, по крайней мере, в первое время привлекательными для любого хирурга, оперирующего в области головы и шеи. Однако при более тщательном анализе вышеприведенной литературы представляется, что клиническая актуальность таких преимуществ отчасти преувеличена. Учитывая хорошо известный факт, что йод резко подавляет секрецию гормонов в течение нескольких часов после приема, предшествующий операции курс раствора Люголя у пациентов с гипертиреозом может предотвратить тиреотоксический криз, хотя если пациент оперируется в эутиреоидном состоянии, достигнутом тиреостатическими препаратами, риск этого криза практически исключается. У тех пациентов, которые в предоперационном периоде находятся в эутиреоидном состоянии, правомочно было бы утверждать, что преимущества приема раствора Люголя до операции, если таковые и имеются, обусловлены эффектами на васкуляризацию щитовидной железы и минимизацией кровопотери.

Важным моментом является гетерогенность групп пациентов, во-

шедших в описанные исследования. Shinall и соавт. [2] сравнили результаты тиреоидэктомии у пациентов с болезнью Грейвса и токсическим многоузловым зобом. Santosh и Karanam [4] поступили аналогичным образом. Это не только значительно уменьшает возможность ответа на вопрос о необходимости раствора йода в предоперационном периоде, но и значительно затрудняет сравнение с другими исследованиями.

### Заключение

Мы считаем доказательства, лежащие в основе рекомендаций АТА по использованию раствора Люголя в предоперационном периоде, недостаточными. Другими словами, нет достаточно обоснованных клинических доказательств того, что послеоперационные результаты могут отличаться в лучшую сторону у пациентов, которым перед операцией назначался раствор Люголя. Для ответа на этот вопрос необходимо проведение более крупного проспективного рандомизированного исследования.

### Литература

1. Vaidya B, Pearce S. Diagnosis and management of thyrotoxicosis // *Br Med J* 2014, 349: g5128.
2. Shinall MC Jr, Broome JT, Baker A, Solorzano CC. Is potassium iodine solution necessary before total thyroidectomy for Graves, disease? // *Ann Surg Onc* 2013, 20: 2964–2967.
3. Farling P. Thyroid disease // *Br J Anaesth* 2000, 85: 15–28.
4. Santosh K, Karanam L. Preoperative preparation with Lugol,s iodine in thyroidectomy of euthyroid patients — is it really mandatory? An otorhinolaryngologists view // *J Clin Diagn Res* 2014, 8: KC01–KC02.
5. Coyle P J, Mitchell J E. Thyroidectomy: is Lugol,s iodine necessary? // *Ann R Coll Surg Engl* 1982, 64: 334–335.
6. Bahn Chair R S, Burch H B, Cooper D S, Garber J R, Greenlee M C, Klein I, Laurberg P, Mc-Dougall I R, Montori V M, Rivkees S A, Ross D S, Sosa J A, Stan M N. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // *Thyroid* 2011, 21: 593–646.
7. Ansaldo G L, Pretolesi F, Varaldo E, Meola C, Minuto M, Borgonovo G, Derchi L E Torre G C. Doppler evaluation of intrathyroid arterial resistances during preoperative treatment with Lugol,s iodine solution in patients with diffuse toxic goiter // *J Am Coll Surg* 2000, 191: 607–612.
8. Erbil Y, Ozluk Y, Giris M, Salmaslioglu A, Issever H, Barbaros U, Kapran Y, Ozarmagan S, Tezelman S. Effect of Lugol,s solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves,s disease // *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92: 2182–2189.
9. Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: thyroid storm // *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010, 1: 139–145.
10. Emerson C H, Anderson A J, Howard W J, Utiger R D. Serum thyroxine and triiodothyronine concentrations during iodine treatment of hyperthyroidism // *J Clin Endocrinol Metab* 1975, 40: 33.
11. Wolff J, Chaikoff I L. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid // *Endocrinology* 1949, 45: 504.
12. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence-based guidelines // *Br Med J* 2001, 323: 334–336.
13. Yabuta T, Ito Y, Hirokawa M, Fukushima M, Inoue H, Tomoda C, Higashiyama T, Kihara M, Uruno T, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Matsuzuka F, Miyauchi A. Preoperative administration of excess iodine increase thyroid volume of patients with Graves, disease // *Endocr J* 2009, 56: 371–375.

# Лечение болезни Грейвса у молодых пациентов

Расширенный реферат статьи Tim Cheetham и Richard Bliss. Treatment options in the young patients with Graves' disease // Clinical Endocrinology 2016, Vol. 85, 161–164.

Реферат подготовлен И.А. Хайкиной.

## Резюме

Подходы к лечению болезни Грейвса (БГ) у молодых пациентов в общем и целом такие же, как и у взрослых, используется консервативная тиреостатическая терапия, хирургическое лечение и терапия радиоактивным йодом. Однако некоторые акценты и прогноз для молодых пациентов отличаются, что связано с целым рядом факторов, вопросов, включая возраст, пубертатный период, анамнез, возможное влияние тиреостатических препаратов (ТП) на течение болезни и последствия облучения. В настоящее время изучаются новые терапевтические стратегии (схемы), которые могут повысить вероятность длительной ремиссии БГ.

## Введение

В Великобритании ежегодно регистрируется около 100 новых случаев тиреотоксикоза у детей [1]. У большинства из этих пациентов диагностируется болезнь Грейвса (БГ). Лечение этого заболевания у молодых пациентов нередко более сложное по сравнению со взрослыми, так как тиреотоксикоз чаще протекает тяжелее, а вероятность его ремиссии после курса тиреостатической терапии — ниже. Частота и тяжесть побочных эффектов тиреостатических препаратов (ТП) у детей выше, и терапия требует коррекции с учетом антропометрических данных. Большинству молодых пациентов на определенном этапе требуется рассмотрение вопроса о терапии радиоактивным йодом (РЙ) или хирургическом лечении, хотя риски, связанные с этими методами лечения, выше, чем в более старшем возрасте.

## Особенности тиреотоксикоза

У молодых пациентов и детей при БГ, как правило, имеет место более тяжелый тиреотоксикоз, по сравнению со взрослыми [2, 3], но многие пациенты чувствуют себя на удивление хорошо, несмотря на значительный избыток тиреоидных гормонов, и часто имеют нормальный ИМТ [4]. Избыток гормонов щитовидной железы может быть причиной ускоренного развития и высокорослости, но, что более важно, мо-

жет отрицательно повлиять на нервно-психическое развитие и успеваемость в школе, особенно у младших детей. В связи с этим может потребоваться тесное взаимодействие с педагогами и психологами [5]. При сопутствующих пороках сердца может потребоваться обследование у кардиолога. По некоторым достаточно противоречивым данным, у лиц с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы повышен риск развития неоплазий щитовидной железы [6]; в некоторых районах Великобритании повышена частота заболеваемости раком щитовидной железы у детей [7, 8], но об этом сложно судить, поскольку речь идет о разной организации и показаниях к УЗИ и ТАБ у детей в разных регионах.

Терапия БГ может быть начата сразу после выявления у ребенка повышения уровня тиреоидных гормонов. Но если у пациента нет жалоб и специфических симптомов, его самочувствие хорошее, тогда целесообразно дождаться результатов определения уровня антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТрТТГ), а затем оценить наиболее вероятный вариант клинического течения заболевания. Повышенный уровень гормонов щитовидной железы при отсутствии зоба и нормальном уровне АТрТТГ может быть связан с деструктивным аутоиммунным процессом, который, как правило, спонтанно разрешается.

## Методы лечения

### Симптоматическая терапия

В качестве симптоматической терапии используются бета-блокаторы, хотя ТП необходимо назначить после постановки нозологического диагноза даже при умеренном тиреотоксикозе. Йод per os (0–5 мл раствора Люголя четыре раза в день в течение 7–10 дней) или глюкокортикоидные препараты могут быть использованы для быстрого снижения уровня гормонов щитовидной железы в рамках подготовки к оперативному лечению, особенно при непереносимости ТП, но как длительная лечебная тактика не используются.

### Тиреостатические препараты (ТП) — карбимазол и тиамазол

Течение БГ у детей и молодых пациентов обычно более тяжелое, кроме того, у них повышен риск побочных эффектов ТП [9] и снижена вероятность ремиссии после курса консервативной терапии [10]. Частота ремиссии у молодых пациентов после двухлетнего курса ТП не превышает 20–30 %, тогда как в старшей возрастной группе может достигать 40–50 %. Есть данные, что у молодых пациентов 50 %-ная вероятность ремиссии может быть достигнута только после примерно 10-летнего лечения ТП [11]. Факторами, ассоциированными с низкой вероятностью ремиссии заболевания, являются молодой возраст, мужской пол, высокий уровень АТ-рТТГ и

значительное повышение уровня тиреоидных гормонов на момент постановки диагноза [12, 13].

*Режимы назначения ТП: «блокируй и замещай» или титрационный*

Для нормализации секреции гормонов щитовидной железы ТП могут быть назначены в рамках схемы «блокируй и замещай» (БЗ), когда эндогенная продукция тиреоидных гормонов почти полностью подавляется и назначается заместительная терапия левотироксином, или ТП могут быть назначены в меньшей дозировке в титрационном режиме (ТР). Схема БЗ позволяет поддерживать эутиреоидное состояние более стабильно, тогда как ТР характеризуется меньшими побочными эффектами меньших доз ТП [14–16]. Оба подхода имеют своих сторонников.

*Побочные эффекты ТП*

Легкие и умеренные побочные эффекты (такие как зуд и сыпь) распространены, встречаются у 20–30 % детей [17]. Они часто транзиторны и разрешаются самопроизвольно. Но если у пациента развиваются более тяжелые побочные эффекты (в частности, умеренно выраженная и тяжелая нейтропения), то ТП необходимо немедленно отменить. Важно четко проинформировать пациента и его о том, что нужно делать при появлении болей в горле или лихорадки. Пропилтиоурацил (ПТУ) следует рассматривать как препарат второго выбора в связи с большим риском развития гепатотоксических реакций, чем на фоне терапии тиамазолом [18, 19]. ПТУ назначается в случае возникновения побочных эффектов на фоне тиамазола.

*Длительность консервативной терапии ТП*

В принципе, чем дольше используются ТП, тем более вероятна компенсация заболевания. ТП могут использоваться в течение длительного времени, теоретически на протяжении 1–3 лет. Тем не менее, если ремиссия не развивается спустя 1–1,5 года, в дальнейшем ее вероятность

очень низка. Кроме того, тиреостатическая терапия так или иначе сопровождается эпизодами как гипо-, так и гипертиреоза. Побочные эффекты ТП обычно развиваются в ближайшие сроки после их назначения, но есть риск их развития и в отдаленном периоде. Развитие на фоне БГ тиреоидита по типу Хашимото может спустя длительное время привести к развитию гипотиреоза [20].

*Что происходит, когда терапия ТП прекращается?*

Прекращение тиреостатической терапии необходимо планировать заранее, избегая периодов важных жизненных событий. При возникновении рецидива тиреотоксикоза семья пациента должна обсудить дальнейшие перспективы лечения с участием эндокринолога, эндокринного хирурга и радиолога.

После отмены ТП функцию ЩЖ рекомендуется контролировать не реже одного раза в три месяца в течение первого года. Если у пациента на момент планируемого окончания курса терапии ПТ уровень АТ-рТТГ остается повышенным, риск рецидива достаточно высок, в связи с чем в ряде случаев можно обсуждать пролонгирование лечения.

*Терапия радиоактивным йодом*

Терапия радиоактивным йодом (РЙ) рекомендована как безопасный и экономически эффективный метод лечения БГ у детей и молодых пациентов. Данные из Северной Америки показали, что кратковременные побочные эффекты, такие как утяжеление тиреотоксикоза, достаточно безопасны. Данные относительно воздействия радиации и отдаленный риск возникновения неоплазий или нарушения фертильности обнадеживают, хотя число длительно наблюдаемых детей, которые получили терапию РЙ в раннем возрасте, относительно невелико [21]. В связи с этим за последние 20 лет в Великобритании произошло значительное увеличение использования терапии РЙ в каче-

стве второй линии терапии тиреотоксикоза у детей и молодых пациентов [22]; произошло значительное омоложение контингента пациентов, получающих этот вид терапии, — приблизительно с 19 лет в 1990 г. до 9 лет в 2007 г. По нашему опыту назначение 400 МБк молодым пациентам с БГ и небольшим зобом всегда вызывало гипотиреоз в течение 6–12 месяцев. Традиционно остаются вопросы о риске, связанном с ионизирующим излучением у детей младшего возраста. Риск рака щитовидной железы при адекватной дозировке ничтожен [9], но существует теоретический риск увеличения неоплазии в других тканях. Отдельные исследования показали, что аналогичные уровни радиационного облучения в раннем возрасте могут быть связаны с некоторым увеличением риска развития неоплазии [23], в частности опухолей пищеварительного тракта [24]. Наш опыт показывает, что с семьями лучше обсуждать терапию РЙ, сравнивая ее с испытываемым человеком фоновым облучением, которое меняется в зависимости от места жительства, частоты полетов на самолете и других радиологических обследований. Ребенок или подросток, проходящий терапию РЙ, получит общее облучение тела, эквивалентное фоновой радиации в течение 5–15 лет, или 3–4 КТ всего организма. Маленький ребенок получит относительно большее облучение, потому что органы у него находятся ближе друг к другу, тем не менее терапия РЙ по-прежнему рассматривается как возможный вариант лечения детей младшего возраста с БГ, у которых отмечается непереносимость ТП и когда хирургическое лечение неприемлемо или невозможно. Терапия РЙ у пациентов с большим зобом менее эффективна, при этом заранее нужно понимать, что может потребоваться вторая доза РЙ. Тяжелая орбитопатия крайне редко встречается у детей и подростков. В этих весьма редких случаях терапия РЙ может назначаться на фоне профилактического лечения глюкокортикоидами.



**Таблица.** Выбор метода лечения БГ у детей и молодых пациентов

Метод	Показания
Более предпочтительна ТП	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Большинство пациентов в качестве начальной терапии</li> <li>• Относительно легкое течение заболевания по степени повышения уровня тиреоидных гормонов и АТ-рТТГ</li> <li>• Взрослые и пожилые пациенты, у которых назначение ТП более вероятно для достижения ремиссии заболевания</li> </ul>
Более предпочтительна тиреоидэктомия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Очень молодой возраст (&lt; 10 лет) при непереносимости ТП</li> <li>• Тяжелая эндокринная орбитопатия</li> <li>• Большой объем щитовидной железы</li> <li>• Необходимость быстрой ликвидации тиреотоксикоза</li> <li>• Сочетание с опухолевыми заболеваниями ЩЖ и/или особая озабоченность по поводу воздействия ионизирующего излучения</li> </ul>
Более предпочтительна терапия РИ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациентам, которым необходимо радикальное лечение, но они не хотят операции</li> <li>• Пациенты относительно более старшего возраста с высоким риском рецидива</li> <li>• Невозможность проведения длительной консервативной терапии в связи с невозможностью адекватного контроля за ней, включая низкий комплаенс</li> </ul>

*Наблюдение после терапии РИ*

Подход к лечению после терапии РИ включает активное наблюдение без какой-либо терапии или, при сохранении тиреотоксикоза, возобновление терапии ТП сроком на несколько месяцев. Как альтернатива при сохранении легкого тиреотоксикоза могут назначаться бета-блокаторы. Необходимо помнить о том, что гипотиреоза развившийся в первые недели после терапии РИ, может быть транзиторным и в дальнейшем переходить обратно в тиреотоксикоз. В долгосрочной перспективе всем пациентам требуется заместительная гормональная терапия.

*Хирургическое лечение*

Оперативное лечение по поводу БГ детям по-прежнему проводится достаточно редко. Согласно 4-му отчету Национальной британской ассоциации эндокринных хирургов (British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons), в Великобритании за период с 2009 по 2011 г. в общей сложности было выполнено 18 904 тиреоидэктомии, из которых 469 были проведены пациентам в возрасте до 21 года, 80 % всех пациентов были женщинами [25]. 82,7 % пациентам, которым было рекомендовано хирургическое лечение по поводу токсического зоба тиреотоксикоза, была выполнена тотальная тиреоидэктомия.

Риски тотальной тиреоидэктомии, если ее проводит специализированный хирург, минимальны. Большинство хирургов выступают за удаление всей щитовидной железы из-за риска рецидива гипертиреоза, если удаляется только часть железы. Традиционно остаток объемом 2–4 г остается на

месте, но понятно, что чем больше остаток, тем выше частота рецидива тиреотоксикоза. Побочные эффекты операции, особенно повреждение возвратного гортанного нерва или гипопаратиреоз, хорошо известны, но редко встречаются, если операцию делает опытный хирург. Есть данные, что частота кратковременной (выявляемой при лабораторном скрининге) гипокальциемии составляет после тиреоидэктомии по поводу токсического зоба 26,2 %, но в более долгосрочной перспективе этот показатель снижается до 8,8 %, а у специализированных хирургов еще ниже. Привлекательность хирургического лечения для многих пациентов заключается в быстром решении проблемы заболевания. Шрам на шее будет малозаметен через пару лет. Относительные преимущества и недостатки трех методов лечения представлены в **таблице**.

*Подготовка**к хирургическому лечению*

Необходимо, чтобы перед операцией у пациента было достигнуто эутиреоидное состояние на фоне терапии ТП, чтобы исключить риск тиреотоксического криза. Проблемны ситуации, когда у пациента развиваются побочные эффекты терапии ТП, а его нужно подготовить к оперативному лечению. В этой ситуации эффективным методом является блокада ЩЖ железой йодом (пламмерунг), которая базируется на эффекте Вольфа-Чайкова. После того как дата операции определена и согласована, за 7–10 дней до нее пациенту назначается раствор Люголя в сочетании с бета-блокаторами.

*Выбор метода лечения*

Все три метода можно использовать в качестве лечения первой линии. Если речь идет о подростке-инвалиде, который не в состоянии точно сообщить о наличии интеркуррентного заболевания или контролировать возможные побочные эффекты ТП и их прием, то он может считаться хорошим кандидатом на терапию РИ на ранней стадии заболевания. Пациенту с развившимися побочными эффектами ТП, который хочет скорейшего разрешения тиреотоксикоза или который имеет большой зоб, может быть сразу проведено хирургическое лечение. Пациентам относительно более старшей возрастной группы с относительно легким тиреотоксикозом может быть назначен курс тиреостатической терапии сроком до двух лет.

**Новые методы лечения БГ у детей и подростков**

Существует необходимость разработки более инновационных подходов к лечению БГ, как это подчеркивается в недавнем обзоре [26]. Логичным было бы воздействие на иммунный ответ, но такие методы до настоящего времени находятся лишь в разработке. Были небольшие и потенциально перспективные исследования иммуномодулирующих агентов, таких как ритуксимаб у взрослых [27], но попытки их использования у детей и подростков до сих пор не предпринимались, хотя риск рецидивов тиреотоксикоза у таких пациентов значительно выше, чем у взрослых. Есть косвенные данные о влиянии на вероятность аутоиммунного процесса витамина D и селена [28, 29], а также холес-

тирамина [30]. Использование эффекта супрафизиологических доз йода на выделение гормонов ЩЖ при продолжающейся терапии йодом в течение многих лет (а не кратким курсом для быстрого достижения эутиреоза) является еще одним потенциальным методом терапии [31].

## Резюме

Болезнь Грейвса остается серьезным заболеванием, которое встречается в молодом, а иногда и в детском возрасте и в большинстве случаев становится хронической проблемой. Большинству детей и подростков с БГ рано или поздно приходится производить тиреоидэктомии или проводить терапию РЙ. Все методы лечения этого заболевания имеют свои плюсы и минусы, что предопределяет необходимость индивидуального выбора для каждого пациента.

## Литература

- Williamson S., Greene S. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland // *Clinical Endocrinology* 2010, 72: 358–363.
- Manji N., Carr-Smith J.D., Boelaert K. et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006, 91: 4873–4880.
- Shulman D.I., Muhar I., Jorgensen E.V. et al. Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy // *Thyroid* 1997, 7: 755–760.
- van Veenendaal N.R., Rivkees S.A. Treatment of pediatric Graves' disease is associated with excessive weight gain // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011, 96: 3257–3263.
- Sohal A.P., Dasarathi M., Lodh, R. et al. Speech and language delay in two children: an unusual presentation of hyperthyroidism // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2013, 26: 1171–1174.
- Chen Y.K., Lin C.L., Chang Y.J. et al. Cancer risk in patients with Graves' disease: a nationwide cohort study // *Thyroid*, 2013, 23: 879–884.
- Jamil F., McNally R.J., Richardson D. et al. High likelihood of malignancy in young patients presenting with a thyroid nodule in Northern England // *Clinical Endocrinology* 2013, 79: 294–295.
- Cotterill S.J., Pearce M.S., Parker L. Thyroid cancer in children and young adults in the North of England. Is increasing incidence related to the Chernobyl accident? // *European Journal of Cancer* 2001, 37:1020–1026.
- Rivkees S.A., Sklar C., Freemark, M. Clinical review 99: the management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998, 83: 3767–3776.
- Lazar L., Kalter-Leibovici O., Pertzalan A. et al. Thyrotoxicosis in prepubertal children compared with pubertal and postpubertal patients // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000, 85: 3678–3682.
- Leger J., Gelwane G., Kaguelidou F. et al. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012, 97: 110–119.
- Glaser N.S., Styne D.M., the Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study Group. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study // *Pediatrics* 2008, 121: e481–e488.
- Kaguelidou F., Alberti C., Castanet M. et al. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008, 93: 3817–3826.
- Raza J., Hindmarsh P.C., Brook C.G. Thyrotoxicosis in children: thirty years' experience // *Acta Paediatrica* 1999, 88: 937–941.
- Abraham P., Avenell A., Park C.M. et al. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism // *The Cochrane Database of Systematic Review* 2010, CD003420.
- Bahn R.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // *Thyroid* 2011, 21: 593–646.
- Rivkees S.A., Stephenson K., Dinauer C. Adverse events associated with methimazole therapy of Graves' disease in children // *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2010, 176970.
- Rivkees S.A., Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010, 95: 3260–3267.
- Pearce S.H. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK // *Clinical Endocrinology* 2004, 61: 589–594.
- Wood L.C., Ingbar S.H. Hypothyroidism as a late sequela in patient with Graves' disease treated with antithyroid agents // *The Journal of Clinical Investigation* 1979, 64: 1429–1436.
- Read C.H. Jr, Tansey M.J., Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004, 89: 4229–4233.
- Turner N., Driver I., Salotti J.A. et al. Increasing use of radioiodine in young people with thyrotoxicosis in Great Britain // *European Journal of Endocrinology* 2012, 167: 715–718.
- Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P. et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study // *Lancet* 2012, 380: 499–505.
- Metso S., Auvinen A., Huhtala H. et al. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism // *Cancer* 2007, 109: 1972–1979.
- Chadwick D., Kinsman R., Walton P. 4th National Audit Report, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons, p 25 // *Dendrite Clinical Systems Ltd* 2012, ISBN 978-0-9568154-3-9
- Franklyn J.A., Boelaert K. Thyrotoxicosis // *Lancet* 2012, 379: 1155–1166.
- Mitchell A.L., Gan E.H., Morris M. et al. The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy // *Clinical Endocrinology* 2013, 79: 437–442.
- Watt T., Cramon P., Bjorner J.B. et al. Selenium supplementation for patients with Graves' hyperthyroidism (the GRASS trial): study protocol for a randomized controlled trial // *Trials* 2013, 14: 119.
- Xu M.Y., Cao B., Yin J. et al. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update // *Nutrients* 2015, 7: 3813–3827.
- Tsai W.C., Pei D., Wang T.F. et al. The effect of combination therapy with propylthiouracil and cholestyramine in the treatment of Graves' hyperthyroidism // *Clinical Endocrinology* 2005, 62: 521–524.
- Okamura K., Sato K., Fujikawa M. et al. Remission after potassium iodide therapy in patients with Graves' hyperthyroidism exhibiting thionamide-associated side effects // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014, 99: 3995–4002.

# Врожденная гиперплазия надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы: достижения в лечении взрослых и пренатальная терапия

Расширенный реферат статьи Bachelot A., Grouthier V., Courtillot C., Dulon J., Touraine P. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment // Eur J Endocrinol., 2017, Vol. 176, 4, R167–R181.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч.

## Резюме

Врожденная гиперплазия надпочечников (синоним — врожденная дисфункция коры надпочечников, ВДКН) вследствие дефицита фермента 21-гидроксилазы характеризуется дефицитом кортизола и иногда — альдостерона в сочетании с избытком надпочечниковых андрогенов. Цели лечения таких пациентов сводятся к восполнению нехватки гормонов и контролю проявлений гиперандрогении, при этом избегая нежелательных эффектов приема экзогенных глюкокортикоидов. За последние 5 лет в Европе и США были описаны когорты взрослых пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы, что позволило нам лучше понимать отдаленные последствия этого заболевания и его лечения. Для пациентов с ВДКН свойственна повышенная смертность, заболеваемость, риск бесплодия и метаболических расстройств. Эти состояния отчасти обусловлены недостатками доступных для терапии препаратов глюкокортикоидов. В попытке улучшить исходы для этих пациентов разрабатываются новые лекарственные препараты и подходы ведения беременности с внутриутробной оценкой риска развития ВДКН и определения пола ребенка. Настоящий обзор посвящен опубликованным за последние 5 лет исследованиям по оценке сердечно-сосудистого риска, фертильности и пренатальной помощи взрослым пациентам с классической формой ВДКН.

## Введение

Врожденная гиперплазия надпочечников (ВДКН, MiM 201910) относится к группе наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектами стероидогенеза в коре надпочечников вследствие дефицита одного или нескольких ферментов биосинтеза кортизола. Дефицит фермента 21-гидроксилазы (21ОН) — наиболее часто встречающаяся форма ВДКН (95 % всех случаев ВДКН). Заболевание развивается вследствие деления или делегирующих мутаций в активном гене CYP21A2 [1]. На сегодняшний день известно множество мутаций этого гена, приводящих к различной степени нарушения 21ОН [2]. Большинство пациентов оказываются гетерозиготами. В зависимости от клинического генотипа, связанного со степенью повреждения аллелей, различают тяжелую (классическую) форму и

менее выраженную, неклассическую форму ВДКН. Классическая ВДКН, в свою очередь, клинически может быть представлена сольтеряющей формой или простой вирилизирующей формой, в зависимости от степени дефицита альдостерона. Гормональная терапия заключается в восполнении дефицита кортизола и при необходимости — альдостерона. Основной задачей заместительной терапии является подавление избыточной секреции АКТГ и, следовательно, снижение продукции надпочечников андрогенов, что обеспечивает нормальную фертильность. При этом необходимо контролировать и избегать негативных последствий длительного приема экзогенных глюкокортикоидов. К сожалению, пероральным приемом препаратов глюкокортикоидов сложно добиться имитации циркадного ритма секреции кортизола, поэтому для подавления

АКТГ и снижения продукции андрогенов требуются большие дозы препаратов, чем для классической заместительной терапии надпочечниковой недостаточности [1–3].

Настоящий обзор посвящен опубликованным за последние 5 лет исследованиям по оценке сердечно-сосудистого риска, фертильности и пренатальной помощи взрослым пациентам с классической формой ВДКН.

## Сердечно-сосудистый риск

За последние годы описаны достаточно большие когорты пациентов с ВДКН вследствие дефицита 21ОН в Европе [4–6] и Соединенных Штатах [7]. При этом у взрослых пациентов было выявлено повышение риска сердечно-сосудистых или метаболических нарушений [1, 3, 8, 9]. Описано развитие ожирения и избыточного веса.

В проспективном исследовании, проведенном в Великобритании среди 199 взрослых пациентов с ВДКН, их ИМТ оказался выше, чем в общей популяции [4]. В аналогичном исследовании в США среди 244 пациентов с ВДКН распространенность ожирения (треть пациентов с любым фенотипом) оказалась сопоставимой с распространенностью этого состояния среди взрослой популяции (36 %) [7]. Во Франции в двух когортах по 108 и 219 человек с ВДКН ожирение и избыточный вес встречались с той же частотой, что и в общей популяции, по данным национального исследования [5, 10]. В недавней работе у подростков и взрослых молодых людей с ВДКН [11] было выявлено увеличение висцеральной жировой ткани в сравнении с подкожной, с высокой долей провоспалительных адипоцитов. В другой когорте взрослых с ВДКН выявлена высокая частота метаболического синдрома (20 %) [7], который не зависел от возраста пациентов, но коррелировал с уровнем андрогенов, типом и дозой принимаемых глюкокортикоидов [7]. В бразильском когортном исследовании высокая частота метаболического синдрома среди лиц с ВДКН была связана с наличием метаболического синдрома у других членов семьи [12].

В разных независимых группах детей и взрослых с ВДКН изучался контроль артериального давления (АД). В некоторых работах были получены нормальные результаты абсолютных значений АД [13–16] и суточной динамики [17], в то же время другие работы отметили повышение САД как в дневное, так и ночное время в сравнении с контрольными группами здоровых лиц [4, 18–23]. Эти различия могут быть обусловлены различиями в методах регистрации АД. Распространенности артериальной гипертензии среди взрослых с ВДКН посвящено небольшое количество исследований [24]. По данным Шведского регистра, повышение АД было отмечено лишь у женщин с простой вирилизующей формой и крайне редко отмечалось у лиц с более тяжелым гено-

типом и фенотипом [6]. В другой работе тоже сообщалось о том, что мужчины с классической формой ВДКН имеют относительно низкое АД по сравнению со здоровыми мужчинами [10]. В некоторых исследованиях также описано развитие дислипидемии у пациентов с ВДКН. В эпидемиологическом исследовании, по данным Шведского регистра, дислипидемия особенно часто регистрировалась у мужчин с нулевым генотипом [6]. В когортном исследовании NIN примерно 10 % взрослых с классической и неклассической формой ВДКН имели снижение уровня ЛВП и у 6 % был повышен уровень общего холестерина [7]. При таких условиях было бы логичным ожидать повышение сердечно-сосудистого риска у лиц с ВДКН, однако пока ни разу не проводилась систематическая оценка влияния описанных факторов риска на сердечно-сосудистую систему. В этой популяции пациентов нелегко оценивать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, поскольку пока очень небольшое количество пациентов достигли возраста 50 лет.

Толщина комплекса интимамедиа сонной артерии (ТИМ) — хорошо известный маркер ранних субклинических проявлений атеросклероза, который коррелирует с риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта [25]. У пациентов с ВДКН ТИМ сильно варьирует [12, 14, 26–29]. В одном исследовании отмечено его увеличение [15], но при этом величина ТИМ не зависела от кумулятивной дозы ГК или уровня андрогенов. Исследования среди детей или подростков с ВДКН продемонстрировали нормальные значения ТИМ в сравнении с контрольной группой, соответствующей по ИМТ [12, 26], или повышение ТИМ при увеличении ИМТ и наличии других метаболических нарушений [27–29].

Ряд работ посвящен изучению других суррогатных маркеров эндотелиальной или сердечной дисфункции. Дети с ВДКН могут иметь выраженное нарушение

функции эндотелия или гладкомышечной ткани, сопоставимые с умеренным ожирением [12]. Подростки и взрослые с ВДКН имеют нормальное строение левого желудочка [13, 16], но при этом описано развитие умеренной диастолической дисфункции и снижение переносимости физической нагрузки. Недавно мы сообщали о сложных взаимодействиях между гонадотропинами и стероидными гормонами в отношении длительности деполяризации желудочков сердца. Мы обнаружили укороченные интервала QT у лиц с ВДКН [30]. Клиническое значение этого феномена требует дальнейшего изучения.

Начали появляться работы, посвященные оценке сердечно-сосудистых событий у пациентов с ВДКН [6]. По результатам оценки отдаленных сердечно-сосудистых исходов в Шведском национальном регистре ВДКН (588 пациентов, 335 женщин и 253 мужчин) [31] средний возраст наступления смерти оказался ниже, чем в общей популяции ( $41,2 \pm 26,9$  против  $47,7 \pm 27,7$  лет;  $p < 0,001$ ). Относительный риск смерти составил 2,3 (1,2–4,3) у мужчин и 3,5 (2,0–6,0) у женщин. Причинами смерти чаще всего являлись адреналовый криз (42 %), сердечно-сосудистые заболевания (32 %), рак (16 %) и суицид (10 %).

Те же исследователи продемонстрировали увеличение частоты метаболических нарушений [6] (ОШ 3,9; 95 % ДИ 3,1–5,0) и сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 2,7; 95 % ДИ 1,9–3,9) у пациентов с ВДКН, особенно среди женщин с генотипом i172N с неклассической формой ВДКН и мужчин с нулевым генотипом. В частности, у пациентов с ВДКН отмечена более высокая распространенность артериальной гипертензии, дислипидемии и фибрилляции предсердий и обструктивного апноэ во сне [6]. Частота ожирения неизменно оказалась более высокой во всех подгруппах, но пациенты с ВДКН и нормальной массой тела имели сердечно-сосудистые и метаболические проблемы с такой же частотой, что и об-

щая когорта ВДКН. Сахарный диабет также чаще выявлялся, особенно среди женщин с простой вирильной формой (i172N генотип) или неклассическим фенотипом. Кроме того, отмечена повышенная частота тромбозов. Еще предстоит изучить, связаны ли венозные тромбозы у лиц с ВДКН с состоянием гиперкоагуляции, как в случае синдрома Кушинга или длительного приема ГК, и нуждаются ли эти пациенты с медикаментозной профилактике тромбозов.

Таким образом, ВДКН ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых и метаболических расстройств, что требует активного наблюдения за пациентами, контроля веса, мониторинга гликемии и других метаболических параметров. Возможно, изменения метаболизма при ВДКН связаны с полиморфизмом генов, что требует активного изучения [32].

### Репродуктивное здоровье женщин

У женщин с классической формой ВДКН, особенно с соль-теряющей формой, фертильность снижена вследствие разных факторов (физиологических, психологических и т.д.) [33, 34]. Нарушения менструального цикла и ановуляция встречаются у 30–68 % женщин с соль-теряющей формой и у 30–75 % пациенток с простой вирильной формой [4]. Избыток андрогенов и прогестерона, пренатальный избыток половых стероидов предположительно вызывают расстройство гипоталамо-гипофизарно-гонадных связей у женщин с ВДКН, в частности нарушения пульсирующего характера секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) [35]. Исследования в этой области продемонстрировали, что взрослые женщины с ВДКН могут иметь нормальный ритм секреции ЛГ при адекватном гормональном контроле. Важен подбор оптимальных режимов терапии ГК и минералокортикоидами (МК). В частности, снижение сывороточных концентраций прогестерона способствует уменьшению пульсации уровней ЛГ в фолликулярную фазу и восстановлению овуляции.

Сниженная фертильность может быть обусловлена осложнениями хирургической коррекции гениталий (клиторопластика, вагинопластика или лабиопластика) [36]. Недавно проведенное в Америке 4-летнее исследование по феминизирующей генитопластике у детей с ВДКН показало, что большинство девочек нуждаются в неоднократных корректирующих операциях, в 90 % — в вагинопластике [37]. Вагинопластика и клиторопластика остаются наиболее востребованными первичными вариантами коррекции в раннем детском возрасте. Вторая и третья операции обычно проводятся в старшем детском или подростковом возрасте. Наиболее частыми осложнениями хирургических вмешательств остаются недержание мочи, вагинальный стеноз, затрудненный интроитус, косметический дефект, аноргазмия и болезненный половой акт [36, 38]. Кроме этого, известно, что хирургические вмешательства приводят к исчезновению сексуальной удовлетворенности. За последнее время достигнут существенный прогресс в феминизирующих операциях у женщин с ВДКН, разработаны новые методики, сохраняющие иннервацию и чувствительность клитора после клиторопластики [39] и функцию влагалища после вагинопластики [40]. Предметом активных дебатов остается выбор оптимального возраста для проведения корректирующих операций [41].

По сравнению с общей популяцией у пациенток с ВДКН значительно снижена частота наступления беременностей [42]. С другой стороны, среди женщин, ведущих активную половую жизнь без контрацепции, частота беременностей достаточно высока [43]. В британской когорте из 103 женщин с ВДКН 25 % активно желали наступления беременности, и она возникла в 54 % случаев [4]. Чаще всего беременности были спонтанными, на фоне хорошего гормонального контроля и адекватной терапии ГК и МК. По данным крупного шведского популяционного и социологического исследо-

вания, среди 584 пациентов с ВДКН (253 женщины) [44] по сравнению с общей популяцией женщины с соль-теряющей формой реже вступали в брак [ОШ 0,5 (0,2–1,1)] или имели партнерские отношения. Пациенты с ВДКН также реже имели биологических детей [ОШ 0,3 (0,2–0,3)], в том числе и женщины с соль-теряющей (СТ) или простой вирильной (ПВ) формами заболевания [СТ-ОШ 0,05 (0,0–0,1); ПВ-ОШ 0,4(0,2–0,7)].

### Репродуктивное здоровье мужчин

У мужчин с ВДКН может сохраняться фертильность и половая функция. Взрослые пациенты с ВДКН сталкиваются с двумя проблемами. Избыток надпочечниковых стероидов, особенно андрогенов и прогестерона, нарушают секрецию ФСГ и ЛГ. Кроме того, хроническая стимуляция АКТГ способствует развитию опухолей яичек из остаточной ткани надпочечников (TART — testicular adrenal rest tumors) [45]. TART-опухоли выявляются у 30–95 % мужчин в зависимости от метода обследования (пальпация или ультразвук) [10, 46]. С возрастом, после наступления пубертата, распространенность этих опухолей увеличивается [47, 48]. Размеры и частота возникновения образований несколько выше среди пациентов с соль-теряющей формой [46, 49, 50]. TART-опухоли могут развиваться даже при хорошем гормональном контроле, т.е. высокий уровень АКТГ может быть не единственной причиной их возникновения [51, 52]. И действительно, TART-клетки обладают свойствами множественного стероидогенеза, включая экспрессию маркеров коры надпочечников и типичных клеток Лейдига [53].

TART-опухоли являются наиболее частой причиной нарушенного сперматогенеза [10]. Эти образования часто локализируются в центральных отделах яичка, рядом с сетью, из-за чего они сдавливают семявыносящие каналы и могут вызывать обструктивную азооспермию и необратимые повреждения окружающей ткани

яичка [49], приводя к нарушению эндокринной и экзокринной функций органа [54].

Лечение мужчин с опухолями TART затруднено и сводится к гормональному контролю приемом ГК [50]. В некоторых случаях требуется проведение хирургического лечения, но при этом не решен вопрос с сохранением фертильности. Недавно было показано, что митотан способствует восстановлению фертильности у мужчин с ВДКН и TART [54]. Через 8 месяцев терапии исследователи отметили нормализацию уровней гонадотропинов, ингибина В и количества сперматозоидов, в то же время произошло уменьшение размеров опухолей яичка. В качестве профилактических мероприятий всем мужчинам с ВДКН начиная с подросткового возраста рекомендуется систематическое проведение ультразвукового исследования мошонки для ранней диагностики опухолей яичек. Также у таких пациентов вполне оправдано проведение регулярного анализа спермограммы и криосохранение сперматозоидов для реализации репродуктивной функции в будущем [55].

В нарушение фертильности при ВДКН вносит вклад гипогонадотропный гипогонадизм вследствие плохого гормонального контроля с повышением надпочечниковых андрогенов и прогестерона, которые затем ароматизируются, увеличивая уровни эстрогенов. Описан случай восстановления фертильности на фоне заместительной терапии гонадотропинами у мужчины с ВДКН [56]. У этого пациента была выявлена гипогонадотропная азооспермия и опухоль яичка (TART) вследствие нелеченой простой вирильной формы ВДКН. Через 21 месяц заместительной терапии гонадотропинами удалось добиться низкого, но стабильного содержания сперматозоидов с хорошей подвижностью, в результате чего в семье пациента родилась здоровая девочка.

Помимо соматических причин нарушенной фертильности у мужчин с ВДКН, могут быть и причи-

ны психологического характера. Имеется совсем мало данных о степени полового удовлетворения и сексуального здоровья у таких пациентов. В двух небольших исследованиях показано, что такие мужчины по сравнению со здоровыми ведут менее активную половую жизнь и имеют меньшее количество половых партнеров в течение жизни [57, 58]. В шведской когорте из 30 пациентов с ВДКН примерно у половины была выявлена эректильная дисфункция [59]. Снижение сексуального влечения и эректильной функции было сопряжено с плохим гормональным контролем заболевания. Что касается семейных отношений, то, по данным шведских исследователей, мужчины с ВДКН чаще вступают в брак, чем здоровые лица (и причина этого неизвестна) [ОШ 1,6 (1,0–2,5)], но женщины с ВДКН реже имеют биологических детей по сравнению с контролем [ОШ 0,4 (0,2–0,6)] [44].

### Лечение классической формы ВДКН у взрослых

Терапия при классическом варианте дефицита 21ОН направлена на компенсацию дефицита глюко- и минералокортикоидов и устранение избытка андрогенов. В идеале такая терапия не должна вызывать неблагоприятных метаболических эффектов и обеспечивать хорошее качество жизни [60]. Однако в настоящее время эти цели практически недостижимы, а лечение всё равно сопровождается повышенной заболеваемостью и смертностью пациентов с ВДКН.

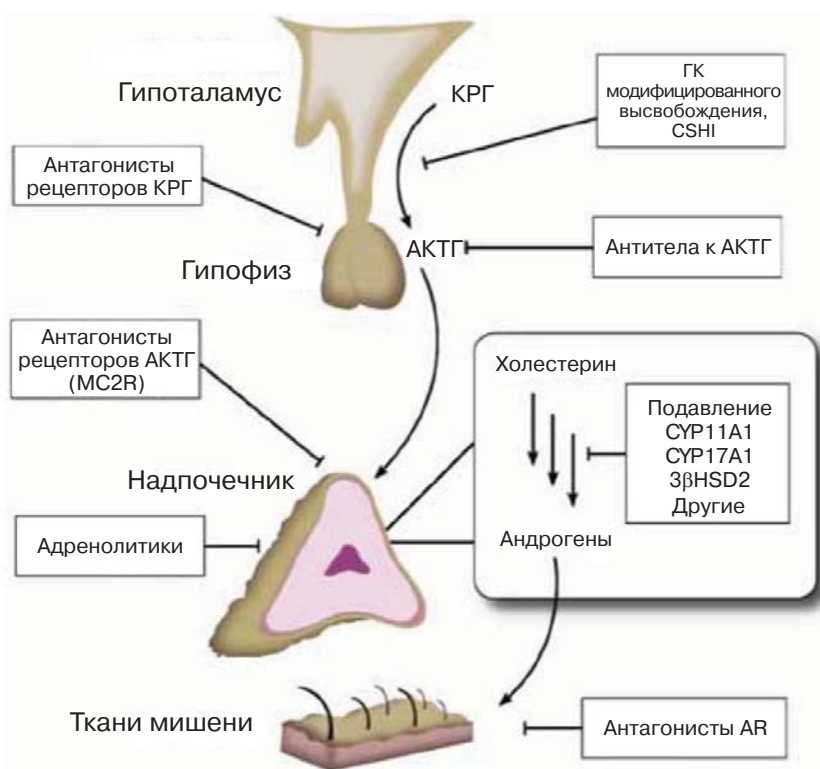
Заместительная терапия ГК доступна с 1950-х гг. Она существенно изменила прогноз для детей с ВДКН, но остается единственным возможным медикаментозным методом лечения и не отвечает потребностям пациентов. В отличие от первичной надпочечниковой недостаточности, цель терапии ГК при ВДКН сводится не только к компенсации дефицита гормонов, но и к подавлению ночной продукции АКТГ — основного стимулятора секреции надпочечниковых андрогенов. Поскольку физиологически пик секреции

кортизола приходится на ранние утренние часы (06:00–08:00), то не менее половины или 2/3 дозы ГК рекомендуется принимать в первую половину дня. До сих пор, независимо от применяемой схемы приема ГК, остается нерешенным вопрос о предпочтении физиологического гидрокортизона (НС), который хорошо переносится, но плохо подавляет секрецию андрогенов или длительно действующих преднизона, преднизолона или дексаметазона (DEX), с более высоким риском побочных эффектов. К сожалению, физиологические дозы ГК не обеспечивают надежного снижения секреции андрогенов, а более высокие неизменно сопровождаются побочными явлениями гиперкортицизма. Недавно стал доступен для применения гидрокортизон в форме с замедленным высвобождением (Plenadren), еще один аналогичный препарат, Хронокорт (Chronocort), проходит клинические испытания. Помимо новых форм терапии ГК активно разрабатываются нестероидные препараты для лечения ВДКН, такие как молекулы, изменяющие эффекты КРГ (CRH), и неселективные блокаторы стероидогенеза в надпочечниках [61] (рисунки).

### Новые достижения в терапии глюкокортикоидами

#### Лечение классической формы ВДКН у взрослых

Первый препарат — это гидрокортизон с двойным типом высвобождения, который предназначен для однократного утреннего приема у пациентов с первичной недостаточностью коры надпочечников (Пленадрен (Plenadren®), vigoPharma-Shire) [62]. Это препарат гидрокортизона модифицированного высвобождения, внешняя оболочка которого обеспечивает быстрое, а сердцевина — медленное высвобождение активного вещества. Препарат обеспечивает более стабильные концентрации кортизола в плазме по сравнению с обычной формой гидрокортизона. У взрослых однократный прием утренней дозы Пленадрена



**Рисунок.** Потенциальные терапевтические мишени при врожденной гиперплазии надпочечников. 3βHSD2 — 3-гидроксистероил дегидрогеназа 2 типа; ACTH — адренотропный гормон (АКТГ); AR — андрогеновый рецептор; CRH — кортикотропин-релизинг-гормон; CSHI — непрерывное подкожное введение гидрокортизона; CYP11a1 — фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина; CYP17a1 — 17α-гидроксилаза/17,20-лиаза; GC — глюкокортикоиды (ГК)

обеспечивает такие же концентрации кортизола в плазме, как трехкратное дозирование таблетированного кортизола обычного высвобождения. Предварительные исследования у пациентов с надпочечниковой недостаточностью и ВДКН показали, что эта новая форма гидрокортизона, в отличие от традиционной, обеспечивает более стабильный вес, улучшает показатели систолического и диастолического артериального давления и метаболизма глюкозы [63, 64]. У пациентов с надпочечниковой недостаточностью эта молекула также обеспечивает более физиологичные циркадные уровни кортизола. К сожалению, пока нет данных о ее эффективности в отношении контроля продукции андрогенов у пациентов с ВДКН. Теоретически этот эффект маловероятен, поскольку она не позволяет воспроизвести ночной подъем кортизола, а прием Пленадрена в вечернее вре-

мя может привести к необоснованному избытку кортизола на протяжении ночи.

Второй препарат, Хронокорт (Chronocort®), разрабатывается компанией Diurnal (Каддиф, Великобритания) [65]. Эта молекула представляет собой гидрокортизон модифицированного высвобождения, но отличается от Пленадрена более медленной абсорбцией. Хронокорт обеспечивает физиологические концентрации кортизола и принимается утром и вечером. Вечерняя доза обеспечивает высвобождение гидрокортизона в ранние утренние часы, имитируя естественный рост уровня кортизола перед пробуждением. В открытом исследовании первой фазы Хронокорт продемонстрировал способность подавлять концентрации 17ОН-прогестерона в 08:00; но при однократном приеме утром уровень андрогенов во второй половине дня оставался высоким, что свидетельствует о необходи-

мости второго приема препарата утром [66]. В другом исследовании 2 фазы среди 16 пациентов оценивалась эффективность двукратного приема Хронокорта (10 мг в 07:00 и 20 мг в 23:00). Через 6 месяцев терапии средние концентрации андростендиона и 17ОН-прогестерона оказались существенно ниже, чем при классическом варианте терапии ГК [67]. В настоящее время планируются дальнейшие исследования клинических эффектов препарата на больших выборках пациентов.

До разработки этих новых молекул активно обсуждалось перентеральное введение ГК. Воспроизведение циркадных ритмов кортизола позволяет снизить уровни 17ОН прогестерона и АКТГ практически до физиологических значений [68]. В исследовании среди 33 пациентов с надпочечниковой недостаточностью этого удалось достичь при помощи непрерывной подкожной инфузии гидрокортизона. Доза гидрокортизона титровалась в зависимости от содержания кортизола в слюне. Несмотря на хороший терапевтический эффект такого варианта лечения, продолжает обсуждаться ее удобство и влияние на качество жизни [69, 70]. Для оптимизации непрерывной подкожной инфузии кортизола были предложены гидрокортизоновые помпы [71]. В исследовании у 8 пациентов с плохо контролируемой ВДКН [72] помповая терапия обеспечила физиологические уровни кортизола, и через 6 месяцев удалось достичь хорошего контроля синтеза надпочечников стероидов и улучшения качества жизни [71]. Однако помповая терапия пока имеет ряд ограничений и требует дальнейшего изучения.

## Нестероидная терапия

*Лечение взрослых с классической ВДКН*

Наиболее радикальным методом лечения является двусторонняя адреналэктомия. Однако это требует очень взвешенного подхода и тщательного обсуждения, поскольку адреналэктомия может

спровоцировать развитие TART-опухолей у мужчин и реже — забрюшинных опухолей остатков адреналовой ткани у женщин [73, 74]. Медикаментозная адреналэктомия может быть достигнута митотаном — адренолитиком с не полностью изученным механизмом действия. Предположительно он стимулирует апоптоз адренокортикальных клеток за счет разобщения дыхательной цепи и фрагментации митохондрий [75, 76] и изменяет экспрессию генов, участвующих в биосинтезе стероидов [76]. Кроме этого, недостаточное повышение ЛГ после падения уровней тестостерона позволяет предположить, что митотан обладает токсическим действием на уровне яичек и гипофиза [75].

В настоящее время также активно разрабатываются ингибиторы биосинтеза андрогенов и антагонисты рецепторов АКТГ и КРГ.

Абиратерон — ингибитор CYP17A1, фермента, участвующего в синтезе андрогенов (рисунок). У мужчин с раком предстательной железы абиратерона ацетат значительно снижал концентрации тестостерона [77]. В одном исследовании I фазы у женщин с ВДКН через 6 дней терапии абиратероном в дозе 100 мг/сут концентрации андростендиона снизились на 2/3 от исходного уровня. При повышении дозы до 250 мг/сут концентрации андростендиона через 6 дней полностью нормализовались. Однако препарат не компенсирует дефицита кортикостероидов, что требует дополнительного назначения глюкокортикоидов и иногда — минералокортикоидов [78]. Препарат также не может назначаться мужчинам с ВДКН, поскольку полностью блокирует синтез андрогенов.

АКТГ — главный фактор, контролирующий функцию коры надпочечников, а также единственный естественный агонист своих рецепторов. Высокая специфичность связывания лиганда с рецептором означает, что антагонизм с этими рецепторами может дать хороший терапевтический эффект. В различных экспериментах у животных уже получе-

ны первые результаты исследования этого нового подхода к терапии ВДКН [79].

Секрецию АКТГ регулирует гипоталамический КРГ, связываясь с КРГ-рецепторами 1 типа. Любой антагонист этих рецепторов может стать потенциальным вариантом терапии ВДКН. В настоящее время создан и изучается селективный антагонист КРГ-рецепторов 1 типа — NVi-77860. В плацебо-контролируемом исследовании с простым ослеплением 8 человек с ВДКН получали фиксированные дозы 300 или 600 мг этого препарата в 22:00. В течение следующего дня после введения препарата исследовались уровни АКТГ и 17ОН-прогестерона. После приема 300 мг и 600 мг АКТГ снизился на 43 и 41 % соответственно, а концентрации 17ОН-прогестерона — на 0,7 и 27 % [80]. Эти обнадеживающие результаты симулируют дальнейшее изучение антагонистов КРГ.

### Пренатальная терапия ВДКН

Женский плод с генотипом 46XX и синдромом ВДКН уже внутриутробно подвергается вирилизации вследствие постоянного воздействия андрогенов. Это проявляется гипертрофией клитора, формированием общего урогенитального синуса вместо разделенных уретры и влагалища. Цель пренатальной диагностики и лечения заключается в том, чтобы в будущем избежать корректирующих хирургических процедур у маленьких девочек, а также уменьшить эмоциональный стресс у детей и родителей.

Впервые пренатальная терапия ВДКН была назначена в 1980-х гг. [81, 82] с использованием синтетического глюкокортикоида Дексаметазона (DEX). Дексаметазон обладает длительным периодом полувыведения, не разрушается плацентарным ферментом 11-гидроксистероид дегидрогеназой 2 типа, проникает через плаценту и становится биодоступным для плода. У плода с ВДКН DEX подавляет АКТГ, секрецию андрогенов и препятствует вирилизации на-

ружных половых органов у плода женского пола. Дексаметазон назначался в дозах 20 мкг/кг веса матери (до наступления беременности) в сутки, разделенных на 2–3 приема, но не более 1,5 мг/сут [83, 84]. Эта доза примерно в 6 раз превышает физиологическую потребность матери в ГК [85, 86] и в 60 раз — потребности плода [87, 88]. Исследования с более низкими дозами не проводились, но, по некоторым данным, доза дексаметазона может быть уменьшена при ее непереносимости у матери [89, 90]. Дексаметазон следует назначать до начала формирования чувствительности гениталий к андрогенам, т.е. не позднее 7-й недели гестации или 9-й недели аменореи, и принимать вплоть до родов [91–96]. У девочек с ВДКН время начала терапии дексаметазоном имеет решающее значение в формировании гениталий [90, 97].

Раннее назначение дексаметазона, в идеале — на 6-й неделе беременности, и непрерывный прием в течение всей беременности обеспечивает нормальное формирование гениталий по женскому типу у 80–85 % девочек с ВДКН. Терапия, начатая после 8-й недели гестации, оказывается уже неэффективной [84, 90, 92–95, 98]. Французские хирурги в своем небольшом исследовании предположили, что терапия дексаметазоном может быть потенциально ограничена периодом структуризации гениталий и расщеплением урогенитального синуса, что позволит уменьшить общую нагрузку дексаметазоном на плод, но всё же потребует в будущем небольшой хирургической коррекции [99]. Увеличение генитального бугорка может возникнуть и на поздних сроках гестации без продолжающейся антенатальной терапии, но обычно эта ситуация хорошо отвечает на постнатальную терапию [100, 101].

Со временем частота назначения дексаметазона беременным стала уменьшаться. Возможность определения в сыворотке матери свободной ДНК плода позволяет диагностировать его пол по обнаружению Y-хромосомы (SRY тест)



[102]. Этот тест используется с начала 1990-х гг. и позволяет назначать дексаметазон только при беременности плодом женского пола начиная с 6-й недели гестации [103, 104]. Чувствительность этого теста на 4-й неделе гестации составляет 96 % [90]. Кроме этого, на 5-й неделе гестации ДНК плода с риском ВДКН может быть неинвазивно получена из клеток трофобласта через шеечный канал [105]. Недавно впервые была описана возможность неинвазивной ранней пренатальной диагностики ВДКН на 6-й неделе беременности путем определения в плазме матери свободно циркулирующей ДНК плода [106, 107].

Пренатальная терапия дексаметазоном продолжает активно обсуждаться. У пролеченных детей изредка возникают нежелательные эффекты, но существенные негативные эффекты такой терапии не зарегистрированы [84, 108]. В крупном исследовании с 600 беременностями плодом с ВДКН и пренатальной терапией дексаметазоном у новорожденных не было отмечено значимого изменения окружности головы, веса или длины тела при рождении по сравнению со здоровыми нелечеными сиблингами [109]. Длительное наблюдательное исследование в Скандинавии также показало, что 44 ребенка, получавшие пренатальную терапию ВДКН, имели нормальное пренатальное и постнатальное развитие по сравнению со здоровыми детьми контрольной группы [95]. Крупное французское исследование также не выявило пороков развития или задержки роста у пренатально леченых детей с ВДКН [90]. Побочные эффекты матери, получающей дексаметазон, заключаются в наборе веса, развитии отеков, изменении настроения, нарушениях сна, появлении акне и стрий [84, 98, 109]. При этом не было доказано связи между приемом дексаметазона и такими серьезными осложнениями беременности, как артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет, мертворождения или спонтанные аборты [98, 109]. Дексаметазон в совре-

**Таблица.** Терапия ВДКН у взрослых

**1. Король эффективности заместительной терапии глюкокортикоидами:**

- 1) определение сывороточных концентраций 17-ОН-прогестерона,  $\Delta$ 4-андростендиона, общего тестостерона, секс-связывающего глобулина каждые 6–12 месяцев
- 2) определение суточных (циркадных) концентраций 17ОН-прогестерона в сухом пятне крови, если доступно
- 3) контроль веса и клинических проявлений избытка глюкокортикоидов и андрогенов

**2. Контроль эффективности заместительной терапии минералокортикоидами:**

- 1) артериальное давление
- 2) электролиты плазмы
- 3) определение ранней утренней концентрации активности ренина в плазме

**3. Периодическое измерение или регулярный мониторинг следующих параметров:**

- 1) вес
- 2) липидный профиль
- 3) артериальное давление
- 4) гликемия
- 5) минеральная плотность костей

**4. Оценка половой функции и фертильности у мужчин:**

- 1) ультразвуковое исследование яичек (обнаружение опухолей из остаточной ткани надпочечников)
- 2) анализ спермограммы
- 3) сохранение фертильности (сперматозоидов)
- 4) гормональные исследования: общий тестостерон, ЛГ, ФСГ

**5. Оценка репродуктивной функции у женщин:**

- 1) гинекологическая, акушерская и эндокринологическая помощь
- 2) менструальный цикл
- 3) сексуальность
- 4) клинические и биохимические проявления гиперандрогении
- 5) гормональные исследования: прогестерон, эстрадиол, ФСН
- 6) генетическое консультирование
- 7) планирование беременности
- 8) тщательное наблюдение гинеколога и эндокринолога
- 9) психологическая поддержка

менной форме нанокапсул в 10 раз повышает биодоступность препарата к плоду и снижает нагрузку на организм матери [110].

Активно обсуждается возможное негативное влияние ГК на головной мозг плода. Такие данные получены в исследованиях, где ГК назначались по поводу других состояний и в гораздо более высоких дозах [111–114]. В небольшом исследовании M. New и коллег сравнивались когнитивные функции детей, перинатально подвергавшихся воздействию дексаметазона, и детей от беременностей с риском ВДКН без терапии. Авторы не выявили существенных когнитивных различий, но у детей первой группы продемонстрировали усиление так называемого интернализирующего поведения (они чаще проявляли стеснительность, были более эмоциональны и менее общительны) [115]. Другое крупное исследование в аналогичных группах детей не выявило негативных эффектов пренатальной терапии дексаметазоном в отношении когнитивных или моторных функций [116]. Недавно опубликовано еще одно крупное исследование по оценке отдаленных эффектов пренатального приема дексаметазона у пациентов с ВДКН. Авторы сообщили об отсут-

ствии повышенного риска когнитивных расстройств, половой идентификации, а также полового поведения и половой функции во взрослом возрасте [117]. Однако в небольшом шведском исследовании у 26 детей с ВДКН, получавших дексаметазон *in utero*, в сравнении с контрольной группой из соответствующих 35 здоровых лиц в основной группе отмечено выраженное снижение вербальной памяти, социальной самооценки и схоластических навыков [118]. В то же время родители описывали своих пролеченных детей как более социально активных в сравнении со здоровыми детьми и не замечали каких-либо отклонений в психическом развитии, обучении в школе, адаптации или поведении [119]. В нескольких работах отмечено, что мальчики с ВДКН, получавшие пренатально дексаметазон, потом отличаются лучшей реализацией любых умственных процессов и памяти [120], а у девочек после такого лечения, наоборот, отмечено замедление умственных процессов [117].

Несмотря на эти разночтения, один метаанализ не выявил значимых различий в нейрофизиологических исходах у детей, получавших пренатально дексаметазон

[98]. Кроме того, недавнее скандинавское исследование пришло к выводу, что дети без ВДКН, получавшие на ранних сроках гестации дексаметазон, по-видимому, лучше социально адаптированы, испытывают меньше поведенческих и эмоциональных проблем, а также демонстрируют более низкий уровень тревожности в новых социальных ситуациях [121].

В начале 2000-х гг. несколько медицинских организаций сошлись во мнении, что пренатальная терапия ВДКН носит экспериментальный характер и может применяться только при условии письменного информированного согласия пациенток и после одобрения местных этических комитетов [122–127]. Шведская группа исследователей прекратила набор пациентов из-за возможных поведенческих отклонений у детей, пренатально получавших дексаметазон, и информировала об этом Региональный этический комитет в Стокгольме [128].

Очевидно, что безопасность внутриутробной терапии дексаметазоном требует еще дальнейшего изучения. Пока понятно, что наибольшую пользу от этого лечения могут получить девочки с установленным на ранних сроках внутриутробного развития диагнозом ВДКН. При этом терапия должна проводиться в специализированных многопрофильных центрах при условии информированного согласия родителей с последующим длительным наблюдением детей.

## Литература

1. Auchus RJ. The classic and nonclassic congenital adrenal hyperplasia // *Endocrine Practice* 2015 21 383–389.
2. New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, Sun L, Zaidi M, Wilson RC & Yuen T. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency // *PNAS* 2013 12 2611–2616.
3. Han TS, Walker BR, Arlt W & Ross RJ. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia // *Nature Reviews Endocrinology* 2014 10 115–124.
4. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, Han TS, Carroll PV, Conway GS, Rees DA et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 5110–5121.
5. Bachelot A, Golmard JL, Dulon J, Dahmoune N, Leban M, Bouvattier C, Cabrol S, Leger J, Polak M & Touraine P. Determining clinical and biological indicators for health outcomes in adult patients with childhood onset of congenital adrenal hyperplasia // *European Journal of Endocrinology* 2015 173 175–184.
6. Falhammar H, Frisen L, Hirschberg AL, Norrby C, Almqvist C, Nordenskjold A & Nordenstrom A. Increased cardiovascular and metabolic morbidity in patients with 21-hydroxylase deficiency: a Swedish population-based national cohort study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 3520–3528.
7. Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM & Merke DP. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 4429–4438.
8. Falhammar H & Thoren M. Clinical outcomes in the management of congenital adrenal hyperplasia // *Endocrine* 2012 41 355–373.
9. Falhammar H, Filipsson Nystrom H, Wedell A & Thoren M. Cardiovascular risk, metabolic profile, and body composition in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *European Journal of Endocrinology* 2011 164 285–293.
10. Bouvattier C, Esterle L, Renoult-Pierre P, de la Perriere AB, Illouz F, Kerlan V, Pascal-Vigneron V, Drui D, Christin-Maitre S, Galland F et al. Clinical outcome, hormonal status, gonadotrope axis, and testicular function in 219 adult men born with classic 21-hydroxylase deficiency. a French national survey // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 2303–2313.
11. Kim MS, Ryabets-Lienhard A, Dao-Tran A, Mittelman SD, Gilsanz V, Schrager SM & Geffner ME. Increased abdominal adiposity in adolescents and young adults with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 E1153–E1159.
12. Moreira RPP, villares SM, Madureira G, Mendonca BB & Bachega TASS. Obesity and familial predisposition are significant determining factors of an adverse metabolic profile in young patients with congenital adrenal hyperplasia // *Hormone Research in Pediatrics* 2013 80 111–118.
13. Mooij CF, Kroese JM, Claahsen-van der Grinten HL, Tack CJ & Hermus AR. Unfavourable trends in cardiovascular and metabolic risk in pediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia? // *Clinical Endocrinology* 2010 73 137–146.
14. Ubertaini G, Bizzarri C, Grossi A, Gimigliano F, Rava L, Fintini D & Cappa M. Blood pressure and left ventricular characteristics in young patients with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *International Journal of Pediatric Endocrinology* 2009 383610.
15. Sartorato P, Zulian E, Benedini S, Mariniello B, Schiavi F, Bilora F, Pozzan G, Greggio N, Pagnan A, Mantero F et al. Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intima-media thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 1015–1018.
16. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjold A, Hagenfeldt K & Thoren M. Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 110–116.
17. Marra AM, Improda N, Capalbo D, Salzano A, Arcopinto M, De Paulis A, Alessio M, Lenzi A, Isidori AM, Cittadini A et al. Cardiovascular abnormalities and impaired exercise performance in adolescents with congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 644–652.
18. Cutler GB & Laue L. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *New England Journal of Medicine* 1990 27 1806–1813.
19. De Silva KSH, Kanumakala S, Brown JJ, Jones CL & Warne GL. 24-hour ambulatory blood pressure profile in patients with congenital adrenal hyperplasia – a preliminary report // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2004 17 1089–1095.
20. Volkl TMK, Simm D, Dotsch J, Rascher W & Dorr HG. Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91 4888–4895.
21. Nermon I, Bronstad I, Fougner KJ, Svartberg J, Oksnes M, Husebye ES & Lovas K. Genetic, anthropometric and metabolic features of adult Norwegian patients with 21-hydroxylase deficiency // *European Journal of Endocrinology* 2012 167 507–516.
22. Mooij CF, Kroese JM, Sweep FCGJ, Hermus AR & Tack CJ. Adult patients with congenital adrenal hyperplasia have elevated blood pressure but otherwise a normal cardiovascular risk profile // *PLoS ONE* 2011 6 e24204.
23. Roche EF, Charmandari E, Dattani MT & Hindmarsh PC. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report // *Clinical Endocrinology* 2003 58 589–596.
24. Subbarayan A, Dattani MT, Peters CJ & Hindmarsh PC. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Clinical Endocrinology* 2014 80 471–477.
25. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS & American Society of Echocardiography Carotid Inti-

- ma-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine // *Journal of the American Society of Echocardiography* 2008 21 93–111.
26. Harrington J, Pena AS, Gent R, Hirte C & Couper J. Adolescents with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency have vascular dysfunction // *Clinical Endocrinology* 2012 76 837–842.
27. Amr NH, Ahmed AY & Ibrahim YA. Carotid intima-media thickness and other cardiovascular risk factors in children with congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Endocrinological Investigation* 2014 37 1001–1008.
28. Kim MS, Dao-Tran A, Davidowitz E, Tseng T, Gilsanz V, Ryabets-Lienhard A, Nguyen E & Geffner ME. Carotid intima-media thickness is associated with increased androgens in adolescents and young adults with classical congenital adrenal hyperplasia // *Hormone Research in Pediatrics* 2016 85 242–249.
29. Wasniewska M, Balsamo A, Valenzise M, Manganaro A, Faggioli G, Bombaci S, Conti V, Ferri M, Aversa T, Cicognani A et al. Increased large artery intima-media thickness in adolescents with either classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Endocrinological Investigation* 2013 36 12–15.
30. Abehsira G, Bachelot A, Badilini F, Koehl L, Lebot M, Favet C, Touraine P, Funck-Brentano C & Salem JE. Complex influence of gonadotropins and sex steroid hormones on QT interval duration // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 2776–2784.
31. Falhammar H, Frisen L, Norrby C, Hirschberg AL, Almqvist C, Nordenskjold A & Nordenstrom A. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 2715–2721.
32. Moreira RP, Gomes LG, Mendonca BB & Bachege TA. Impact of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on the metabolic profile of adult patients with the classical form of 21-hydroxylase deficiency // *PLoS ONE* 2012 7 e44893.
33. Gastaud F, Bouvattier C, Duranteau L, Brauner R, Thibaud E, Kutten F & Bougneres P. Impaired sexual and reproductive outcomes in women with classical forms of congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 1391–1396.
34. Merke DP & Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia // *Lancet* 2005 366 2125–2136.
35. Bachelot A, Chakhtoura Z, Plu-Bureau G, Coudert M, Coussieu C, Badachi Y, Dulon J, Charbit B, Touraine P & CAHLH study group. Influence of hormonal control on LH pulsatility and secretion in women with classical congenital adrenal hyperplasia // *European Journal of Endocrinology* 2012 167 499–505.
36. Wang LC & Poppas DP. Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia patient: What every endocrinologist should know // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2017 165 137–144.
37. Sturm RM, Durbin-Johnson B & Kurzrock EA. Congenital adrenal hyperplasia: current surgical management at academic medical centers in the United States // *Journal of Urology* 2015 193 1796–1801.
38. Ogilvie CM, Crouch NS, Rumsby G, Creighton SM, Liao L-M & Conway GS. Congenital adrenal hyperplasia in adults: a review of medical, surgical and psychological issues // *Clinical Endocrinology* 2006 64 2–11.
39. Reifsnnyder JE, Stites J, Bernabe KJ, Galan D, Felsen D & Poppas DP. Nerve sparing clitoroplasty is an option for adolescent and adult female patients with congenital adrenal hyperplasia and clitoral pain following prior clitoral recession or incomplete reduction // *Journal of Urology* 2016 195 1270–1273.
40. Lesma A, Bocciardi A, Montorsi F & Rigatti P. Passerini-glazel feminizing genitoplasty: modifications in 17 years of experience with 82 cases // *European Urology* 2007 52 1638–1644.
41. Mouriquand PD, Gorduzza DB, Gay C-L, Meyer-Bahlburg HFL, Baker L, Baskin LS, Bouvattier C, Braga LH, Caldamone AC, Duranteau L et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: if (why), when, and how? // *Journal of Pediatric Urology* 2016 12 139–149.
42. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisen L, Thoren M & Nordenskjold A. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Human Reproduction* 2008 23 1607–1613.
43. Casteras A, De Silva P, Rumsby G & Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate // *Clinical Endocrinology* 2009 70 833–837.
44. Strandqvist A, Falhammar H, Lichtenstein P, Hirschberg AL, Wedell A, Norrby C, Nordenskjold A, Frisen L & Nordenstrom A. Suboptimal psychosocial outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia: epidemiological studies in a non-biased national cohort in Sweden // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 1425–1432.
45. Reisch N, Scherr M, Flade L, Bidlingmaier M, Schwarz H-P, Muller-Lisse U, Reincke M, Quinkler M & Beuschlein F. Total adrenal volume but not testicular adrenal rest tumor volume is associated with hormonal control in patients with 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 2065–2072.
46. Pierre P, Despert F, Tranquart F, Coutant R, Tardy V, Kerlan V, Sonnet E, Baron S, Lorcy Y, Emy P et al. Adrenal rest tissue in gonads of patients with classical congenital adrenal hyperplasia: multicenter study of 45 French male patients // *Annales d'Endocrinologie* 2012 73 515–522.
47. Claahsen-van der Grinten HL, Dehzad F, Kamphuis-van Ulzen K & de Korte CL. Increased prevalence of testicular adrenal rest tumours during adolescence in congenital adrenal hyperplasia // *Hormone Research in Pediatrics* 2014 82 238–244. (doi:10.1159/000365570)
48. Aycan Z, Bas VN, Cetinkaya S, Yilmaz Agladioglu S & Tiryaki T. Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia // *Clinical Endocrinology* 2013 78 667–672.
49. Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F, Bidlingmaier M, Wolff H, Schwarz HP, Quinkler M, Beuschlein F et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 1665–1670.
50. Yu MK, Jung MK, Kim KE, Kwon AR, Chae HW, Kim DH, Kim HS. Clinical manifestations of testicular adrenal rest tumor in males with congenital adrenal hyperplasia // *Annals of Pediatric and Endocrinology Metabolism* 2015 20 155–161.
51. Chihouai M, Kanoun F, Chaker F, Yazidi M, Bouchrit K, Mizouni H, Feki M, Kharrat M & Slimane H. Testicular adrenal rest tumours in young adult males with congenital adrenal hyperplasia: prevalence and impact on testicular function // *Andrologia* 2016 48 45–50.
52. Reisch N, Rottenkolber M, Greifenstein A, Krone N, Schmidt H, Reincke M, Schwarz HP & Beuschlein F. Testicular adrenal rest tumors develop independently of long-term disease control: a longitudinal analysis of 50 adult men with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 E1820–E1826.
53. Smeets EEJW, Span PN, van Herwaarden AE, Wevers RA, Hermus ARMM, Sweep FC & Claahsen-van der Grinten HL. Molecular characterization of testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia: lesions with both adrenocortical and Leydig cell features // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 E524–E530.
54. Bry-Gauillard H, Cartes A & Young J. Mitotane for 21-hydroxylase deficiency in an infertile man // *New England Journal of Medicine* 2014 370 2042–2044.
55. King TFJ, Lee MC, Williamson EEJ & Conway GS. Experience in optimizing fertility outcomes in men with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Clinical Endocrinology* 2016 84 830–836.
56. Rohayem J, Tuttmann F, Mallidis C, Nieschlag E, Kliesch S & Zitzmann M. Restoration of fertility by gonadotropin replacement in a man with hypogonadotropic azoospermia and testicular adrenal rest tumors due to untreated simple virilizing congenital adrenal hyperplasia // *European Journal of Endocrinology* 2014 170 K11–K17.
57. Falhammar H, Nystrom HF, Ekstrom U, Granberg S, Wedell A & Thoren M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia // *European Journal of Endocrinology* 2012 166 441–449.

58. Falhammar H, Nystrom HF & Thoren M. Quality of life, social situation, and sexual satisfaction, in adult males with congenital adrenal hyperplasia // *Endocrine* 2014 47 299–307.
59. Dudzinska B, Leubner J, Ventz M & Quinkler M. Sexual well-being in adult male patients with congenital adrenal hyperplasia // *International Journal of Endocrinology* 2014 2014 469289.
60. Reisch N. Substitution therapy in adult patients with congenital adrenal hyperplasia // *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 29 33–45.
61. Turcu AF & Auchus RJ. Novel treatment strategies in congenital adrenal hyperplasia // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* 2016 23 225–232.
62. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, Lennernas H, Hedner T & Skrtic S. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study // *European Journal of Endocrinology* 2009 161 119–130.
63. 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.
64. Quinkler M, Miodini Nilsen R, Zopf K, Ventz M & Oksnes M. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency // *European Journal of Endocrinology* 2015 172 619–626.
65. Debono M, Mallappa A, Gounden V, Nella AA, Harrison RF, Crutchfield CA, Backlund PS, Soldin SJ, Ross RJ & Merke DP. Hormonal circadian rhythms in patients with congenital adrenal hyperplasia: identifying optimal monitoring times and novel disease biomarkers // *European Journal of Endocrinology* 2015 173 727–737.
66. Verma S, Vanryzin C, Sinaii N, Kim MS, Nieman LK, Ravindran S, Calis KA, Arlt W, Ross RJ & Merke DP. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study of delayed- and extended-release hydrocortisone (Chronocort) vs. conventional hydrocortisone (Cortef) in the treatment of congenital adrenal hyperplasia // *Clinical Endocrinology* 2010 72 441–447.
67. Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley L-A, Digweed D, Eckland DJ, van Ryzin C, Nieman LK, Arlt W et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 1137–1145.
68. Merza Z, Rostami-Hodjegan A, Memmott A, Doane A, Ibbotson V, Newell-Price J, Tucker GT & Ross RJ. Circadian hydrocortisone infusions in patients with adrenal insufficiency and congenital adrenal hyperplasia // *Clinical Endocrinology* 2006 65 45–50.
69. Oksnes M, Bjornsdottir S, Isaksson M, Methlie P, Carlsen S, Nilsen RM, Broman 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.
70. Gagliardi L, Nenke MA, Thynne TRJ, von der Borch J, Rankin WA, Henley DE, Sorbello J, Inder WJ & Torpy DJ. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in Addison's disease: a randomized, placebo-controlled clinical trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 4149–4157.
71. Russell GM, Durant C, Ataya A, Papastathi C, Blake R, Woltersdorf W & Lightman S. Subcutaneous pulsatile glucocorticoid replacement therapy // *Clinical Endocrinology* 2014 81 289–293.
72. Nella AA, Mallappa A, Perritt AF, Gounden V, Kumar P, Sinaii A, Daley LA, Ling A, Liu CY, Soldin SJ et al. A phase 2 study of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in adults with congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 4690–4698.
73. Tiosano D, Vlodaysky E, Filmar S, Weiner Z, Goldsher D & Bar-Shalom R. Ovarian adrenal rest tumor in a congenital adrenal hyperplasia patient with adrenocorticotropic hypersecretion following adrenalectomy // *Hormone Research in Pediatrics* 2010 74 223–228.
74. Crocker MK, Barak S, Millo CM, Beall SA, Niyiyati M, Chang R, Avila NA, van Ryzin C, Segars J, Quezada M et al. Use of PET/CT with cosyntropin stimulation to identify and localize adrenal rest tissue following adrenalectomy in a woman with congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 E2084–E2089.
75. Gentilin E, Mole D, Gagliano T, Minoia M, Ambrosio MR, Degli Uberti EC & Zatelli MC. Inhibitory effects of mitotane on viability and secretory activity in mouse gonadotroph cell lines // *Reproductive Toxicology* 2014 45 71–76.
76. Hescot S, Slama A, Lombes A, Paci A, Remy H, Leboulleux S, Chadarevian R, Trabado S, Amazit L, Young J et al. Mitotane alters mitochondrial respiratory chain activity by inducing cytochrome c oxidase defect in human adrenocortical cells // *Endocrine-Related Cancer* 2013 20 371–381.
77. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Lancet Oncology* 2015 16 152–160.
78. Auchus RJ, Buschur EO, Chang AY, Hammer GD, Ramm C, Madrigal D, Wang G, Gonzalez M, Xu XS, Smit JW et al. Abiraterone acetate to lower androgens in women with classic 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 2763–2770.
79. Clark AJ, Forfar R, Hussain M, Jerman J, Mciver E, Taylor D & Chan L. ACTH antagonists // *Frontiers in Endocrinology* 2016 7 101.
80. Turcu AF, Spencer-Segal JL, Farber RH, Luo R, Grigoriadis DE, Ramm CA, Madrigal D, Muth T, O'Brien CF & Auchus RJ. Single-dose study of a corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonist in women with 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 1174–1180.
81. David M & Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Pediatrics* 1984 105 799–803.
82. Evans MI, Chrousos GP, Mann DW, Larsen JW, Green I, McCluskey J, Loriaux DL, Fletcher JC, Koons G & Overpeck J. Pharmacologic suppression of the fetal adrenal gland in utero. Attempted prevention of abnormal external genital masculinization in suspected congenital adrenal hyperplasia // *JAMA* 1985 15 1015–1020.
83. Forest MG, Morel Y & David M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia // *Trends in Endocrinology and Metabolism* 1998 9 284–289.
84. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, Lin-Su K, Putnam AS, Wei JQ & Wilson RC. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 5651–5657.
85. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL & Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *Journal of Pediatrics* 1990 117 892–896.
86. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC & Loriaux DL. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991 72 39–45.
87. Partsch CJ, Sippell WG, MacKenzie IZ & Aynsley-Green A. The steroid hormonal milieu of the undisturbed human fetus and mother at 16–20 weeks gestation // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991 73 969–974.
88. Kari MA, Raivio KO, Stenman UH & Voutilainen R. Serum cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and steroid-binding globulins in preterm neonates: effect of gestational age and dexamethasone therapy // *Pediatric Research* 1996 40 319–324.
89. Coleman MA & Honour JW. Reduced maternal dexamethasone dosage for the prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia // *BJOG* 2004 111 176–178.
90. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa J-M, David M, Bouvattier-Morel C, Baumann C, Houang M, Lorenzini F, Philip N, Odent S et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002–2011) // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 1180–1188.
91. Forest MG, Betuel H & David M. Prenatal treatment in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: up-date 88 of the French multicentric study // *Endocrine Research* 1989 15 277–301.
92. Dorr HG & Sippell WG. Prenatal dexamethasone treatment in pregnancies at risk for congenital adrenal

- hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: effect on midgestational amniotic UID steroid levels // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993 76 117–120.
93. Forest MG, David M & Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1993 45 75–82.
94. Mercado AB, Wilson RC, Cheng KC, Wei JQ & New MI. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995 80 2014–2020.
95. Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzen EM & Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 3872–3880.
96. Forest MG & Dorr HG. Prenatal therapy in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: retrospective follow-up study of 253 treated pregnancies in 215 families // *Endocrinologist* 2003 13 252–259.
97. Gorduza D, Vidal I, Birraux J, Gay C-L, Demede D, Mure P-Y & Mouriquand P. The surgical challenges of disorders of sex development (DSD) // *Archivos Espanoles de Urologia* 2010 63 495–504.
98. Merce Fernandez-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropoulos JF, Elamin MB, Abu Elhour NO, Elamin KB, Agrwal N, Gallegos-Orozco JF, Lane MA et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses // *Clinical Endocrinology* 2010 73 436–444.
99. Gorduza D, Tardy-Guidollet V, Robert E, Gay C-L, Chatelain P, David M, Bretones P, Lienhardt-Roussie A, Brac de la Perriere A, Morel Y et al. Late prenatal dexamethasone and phenotype variations in 46,XX CAH: concerns about current protocols and benefits for surgical procedures // *Journal of Pediatric Urology* 2014 10 941–947.
100. Wilson JD, Rivarola MA, Mendonca BB, Warne GL, Josso N, Drop SLS & Grumbach MM. Advice on the management of ambiguous genitalia to a young endocrinologist from experienced clinicians // *Seminars in Reproductive Medicine* 2012 30 339–350.
101. Kulshreshtha B, Khadgawat R, Eunice M & Ammini AC. Congenital adrenal hyperplasia: Results of medical therapy on appearance of external genitalia // *Journal of Pediatric Urology* 2010 6 555–559.
102. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW & Wainscoat JS. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum // *Lancet* 1997 16 485–487.
103. Costa JM, Benachi A, Gautier E, Jouannic JM, Ernault P & Dumez Y. First-trimester fetal sex determination in maternal serum using real-time PCR // *Prenatal Diagnosis*. 2001 21 1070–1074.
104. Bartha JL, Finning K & Soothill PW. Fetal sex determination from maternal blood at 6 weeks of gestation when at risk for 21-hydroxylase deficiency // *Obstetrics and Gynecology* 2003 101 1135–1136.
105. Bolnick AD, Fritz R, Jain C, Kadam L, Bolnick JM, Kilburn BA, Singh M, Diamond MP, Drewlo S & Armant DR. Trophoblast retrieval and isolation from the cervix for noninvasive, first trimester, fetal gender determination in a carrier of congenital adrenal hyperplasia // *Reproductive Sciences* 2016 23 717–722.
106. New MI, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KCA, Khattab A, Liao GJ, Yau M, Kim SM et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 E1022–E1030.
107. Khattab A, Yuen T, Sun L, Yau M, Barhan A, Zaidi M, Lo YM & New MI. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia // *Endocrine Development* 2016 30 37–41.
108. Lajic S, Nordenstrom A, Ritzen EM & Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia // *European Journal of Endocrinology* 2004 151 U63–U69.
109. Nimkarn S & New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia // *Hormone Research* 2007 67 53–60.
110. Ali H, Kalashnikova I, White MA, Sherman M & Rytting E. Preparation, characterization, and transport of dexamethasone-loaded polymeric nanoparticles across a human placental in vitro model // *International Journal of Pharmaceutics* 2013 15 149–157.
111. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming // *European Journal of Endocrinology* 2004 151 U49–U62.
112. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH & Tsai CH. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity // *New England Journal of Medicine* 2004 25 1304–1313.
113. Uno H, Lohmiller L, Thieme C, Kemnitz JW, Engle MJ, Roecker EB & Farrell PM. Brain damage induced by prenatal exposure to dexamethasone in fetal rhesus macaques. I. Hippocampus // *Brain Research. Development Brain Research* 1990 1 157–167.
114. Miller WL. Dexamethasone treatment of congenital adrenal hyperplasia in utero: an experimental therapy of unproven safety // *Journal of Urology* 1999 162 537–540.
115. Trautman PD, Meyer-Bahlburg HF, Postelnek J & New MI. Effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children: results of a pilot study // *Psychoneuroendocrinology* 1995 20 439–449.
116. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS & New MI. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 610–614.
117. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Haggerty R, Silverman M & New MI. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *European Journal of Endocrinology* 2012 167 103–110.
118. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen EM, Wedell A & Lajic S. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 542548.
119. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen EM & Lajic S. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? // *European Journal of Endocrinology* 2008 159 309–316.
120. Hirvikoski T, Lindholm T, Lajic S & Nordenstrom A. Gender role behaviour in prenatally dexamethasone-treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia — a pilot study // *Acta Paediatrica* 1992. 2011 100 112–119. [
121. Wallensteen L, Zimmermann M, Sandberg MT, Gezelius A, Nordenstrom A, Hirvikoski T & Lajic S. Evaluation of behavioral problems after prenatal dexamethasone treatment in Swedish adolescents at risk of CAH // *Hormones and Behavior* 2016 85 5–11.
122. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW & ESPE/ LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society // *Hormone Research* 2002 58 188–195.
123. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 4048–4053.
124. Forest MG. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // *Human Reproduction Update* 2004 10 469–485.
125. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 4133–4160.
126. Miller WL & Witchel SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits // *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013 208 354–359.
127. Miller WL. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done // *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 29 469–483.
128. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Wedell A, Ritzen M & Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 1881–1883.

# Оперативное лечение микропролактином: оценка эффективности и риска

Расширенный реферат статьи Tampourlou M., Trifanescu R., Paluzzi A., Ahmed S.K., Karavitaki N. Surgery in microprolactinomas: effectiveness and risks based on contemporary literature // Eur J Endocrinol., 2016 Sep, 175(3), R89–96.

Реферат подготовлен А.С. Погореловой.

## Реферат

Микропролактинома — наиболее часто встречающаяся опухоль гипофиза. При наличии симптомов гиперпролактинемии агонисты дофаминовых рецепторов являются первой линией лечения. При применении каберголина биохимический контроль достигается в 85–93 % случаев. В большинстве ситуаций при наличии возможности и согласия пациента требуется долгосрочное лечение и контроль за побочными эффектами. Основываясь на данных литературы за последние 15 лет, транссфеноидальная операция обычно приводит к нормализации уровня пролактина в послеоперационном периоде в 71–100 % случаев при очень низком проценте послеоперационных осложнений. Определяющим исход является профессиональная квалификация хирурга. При проведении в крупном центре опытным хирургом операция может оказаться экономически выгодным решением у пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Более широкое применение транссфеноидальной хирургии (в частности, эндоскопическим методом, данные по отдаленным результатам по которому ограничены) с адекватным наблюдением в послеоперационном периоде могло бы определить место оперативного лечения в алгоритме ведения пациентов с микропролактиномами.

## Введение

Пролактиномы являются наиболее часто встречающимися опухолями и составляют 51–66 % от всех аденом гипофиза. Последние эпидемиологические исследования свидетельствуют о частоте 44–62 случаев на 100 тыс. населения [1]. Средний возраст установления диагноза — 32 года, в 76–81 % обнаруживаются микроаденомы [1, 2]. Клинические проявления микропролактином обуславливаются симптомами гиперпролактинемии и включают галакторею и явления гипогонадотропного гипогонадизма. Основными целями лечения являются нормализация уровня пролактина, устранение клинических проявлений гиперпролактинемии, предотвращение роста опухоли и улучшение качества жизни пациента. Крайне важен выбор экономически выгодного наиболее успешного метода лечения с меньшим количеством побочных эффектов и осложнений. В настоящее время агонисты дофаминовых рецепторов (АДР) являются первой линией терапии при симптоматических микропролактиномах, а транссфеноидальная операция рекомендована па-

циентам с симптомами и непереносимостью больших доз каберголина или при резистентности к лечению [3].

Резистентность к лечению АДР означает отсутствие нормализации пролактина и уменьшения размеров опухоли более чем на 50 % при применении максимально переносимых доз препаратов [4]. Во вторую очередь оценивается клиническая значимость при макропролактиномах, связанная с возможностью сдавливания окружающих структур. Имеются данные о сниженном количестве дофаминовых D2-рецепторов (DR2) у резистентных к АДР пролактином, однако механизмы формирования резистентности к АДР окончательно не установлены [3, 4]. Распространенность феномена резистентности к АДР различна в случае разных препаратов и встречается реже при микропролактиномах и у женщин [3, 5, 6]. Согласно результатам исследований, нормализация пролактина у пациентов с микропролактиномами возникает в 57 % случаев при применении бромокриптина и в 85–93 % случаев использования каберголина [5–8]. Каберголин приводит к нор-

мализации уровня пролактина у значительного числа пациентов с резистентностью к бромокриптину [4]. Недавно опубликованный метаанализ показал, что после отмены АДР нормопролактинемия сохраняется лишь в 21 % случаев. Вероятность ремиссии выше при применении каберголина в течение как минимум двух лет и отсутствии признаков опухоли на МРТ перед отменой АДР [9, 10]. Наиболее частыми побочными эффектами АДР являются тошнота, рвота, головные боли и сонливость, возможна их минимизация при постепенной титрации дозы и вечернем приеме препарата. Также могут возникать колебания настроения (тревожность и депрессия), психоз и расстройства поведения, включая нарушение импульсного контроля, которые считаются обратимыми при прекращении приема препарата [4, 11]. Отмена препарата вследствие непереносимости описана в 4 % случаев при применении каберголина и в 12 % — бромокриптина [6, 7]. Несмотря на отсутствие доказанной клинической связи между АДР и патологией клапанов сердца по данным недавно опубликованных исследований [12], сохраняется обеспокоен-

**Таблица 1.** Исходы хирургического лечения пациентов с микропролактиномами микроскопическим транссфеноидальным методом

Ссылка	Общее количество, возраст (лет, диапазон)	Мужчины, возраст (лет, диапазон)	Женщины, возраст (лет, диапазон)	Показания к операции	Период наблюдения (мес., диапазон)	Количество пациентов в ремиссии после операции (%)	Количество пациентов с рецидивом гиперпролактинемии (%)
[13]	21, все моложе 40	0	21	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента, кровоизлияние в опухоль <sup>а</sup>	Средний 144 <sup>а</sup>	18 (86 %) <sup>б</sup>	—
[14]	400	—	—	—	—	328 (82 %) <sup>б</sup>	—
[25]	27	0	27 средний, 26 ± 7	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента	Средний 75 ± 59	17 (63 %) <sup>б</sup>	4/17 (24 %) <sup>б</sup>
[26]	32	0	32 средний, 31 ± 8	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента	Средний, 50 ± 32	19 (59 %) <sup>б</sup>	—
[15]	24, медиана 30 (18–52)	4, медиана 39 (18–52)	20 медиана, 29 (18–46)	Желание пациента (без предшествующего лечения АДР)	Медиана 30 (6–77)	22 (91 %)	0/22 (0 %)
[16]	18	18, медиана 38 (17–69) <sup>а</sup>	0	Резистентность или непереносимость АДР, апopleксия, опухоли, желание пациента	Медиана 45 (13–121) <sup>а</sup>	15 (83 %) <sup>а</sup>	2/15 (13 %) <sup>а</sup>
[17]	12, медиана 32 (17–65) <sup>а</sup>	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента, апopleксия, опухоли	Средний 39 (1–62) <sup>а</sup>	11 (92 %) <sup>а</sup>	1/11 (9 %) <sup>а</sup>
[18]	43, средний 38 ± 13 <sup>а</sup>	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента	Средний 138 ± 46 <sup>а</sup>	40 (93 %) <sup>а</sup>	— <sup>а</sup>
[19]	21	—	—	—	Средний 61 (1–144) <sup>а</sup>	15 (71 %) <sup>а</sup>	—
[20]	46, медиана 32 (12–69) <sup>а</sup>	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента <sup>а</sup>	Медиана 12 (3–132) <sup>а</sup>	42 (91 %) <sup>а</sup>	3/42 (7 %) <sup>а</sup>
[21]	69, средний 30 ± 1 <sup>а</sup>	—	—	—	Средний 53 ± 4 <sup>а</sup>	52 (75 %) <sup>а</sup>	—
[22]	20, средний 33 ± 3 <sup>а</sup>	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента <sup>а</sup>	Медиана 33 <sup>а</sup>	15 (75 %)	5/15 (33 %) <sup>а</sup>
[23]	11	24, медиана 41 (32–54)	0	—	Медиана 84 (24–156)	8 (73 %)	0/8 (0 %)
[27]	5, медиана 31 <sup>а</sup>	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента <sup>а</sup>	Средний 44 <sup>а</sup>	2 (40 %) <sup>а</sup>	1/2 (50 %) <sup>а</sup>
[24]	59, средний 30 ± 1 (12–67) <sup>а</sup>	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента	Средний 50 ± 3 (1–132) <sup>а</sup>	46 (78 %) <sup>а</sup>	— <sup>а</sup>

В вышеперечисленных случаях авторы указывают на использование микроскопического метода или не указывают на эндоскопический подход.  
<sup>а</sup>Данные по микро- и макропролактиномам.  
<sup>б</sup>Уровень пролактина исследовался через 7–10 дней, 6 месяцев и 1–5 лет после операции. Пациенты были проинструктированы о необходимости обращения в больницу в случае нарушений менструального цикла. Информация о сроках прекращения приема АДР до операции недоступна.  
<sup>а</sup>Авторы используют термин «удаленная микропролактинома» и не предоставляют более деталей. Информация о предшествующем приеме АДР отсутствует.  
<sup>а</sup>Ремиссия констатировалась при нормализации уровня пролактина при отсутствии дополнительного лечения в течение как минимум 6 месяцев после операции. Рецидив устанавливался при обнаружении гиперпролактинемии через 6 месяцев и более после операции (если рецидив возник в течение первых 6 месяцев, считалось, что ремиссия не достигнута).  
<sup>а</sup>Информация о времени прекращения приема АДР до операции недоступна.  
<sup>а</sup>Ремиссия констатировалась при нормальном уровне пролактина без терапии АДР в течение как минимум 4 недель до операции. Рецидив устанавливался при выявлении гиперпролактинемии в течение периода наблюдения.  
<sup>а</sup>Ремиссия после операции констатировалась при нормальном уровне пролактина на 7-й день после операции при прекращении приема АДР как минимум за 4 недели до операции. Ремиссия в течение длительного периода наблюдения определялась нормальным уровнем пролактина при отсутствии приема АДР в течение 3 месяцев. Данные периода наблюдения были доступны по 12 пациентам с микропролактиномами, и они были включены в таблицу.  
<sup>а</sup>Прием АДР был прекращен за месяц до операции. Сывороточный пролактин исследовался через 1–2 недели после операции и ежегодно в течение как минимум 10 лет. Результаты долгосрочного наблюдения пациентов только с микропролактиномами отсутствуют.  
<sup>а</sup>Включены данные по всем оденомам.  
<sup>а</sup>Ремиссия констатировалась при нормализации уровня пролактина, измеренного через 6 недель после операции и после прекращения приема АДР в течение такого же срока.  
<sup>а</sup>Ремиссия устанавливалась при нормальном уровне пролактина на 7-й день после операции при прекращении приема АДР в течение как минимум 4 недель до операции. Рецидив констатировался при наличии гиперпролактинемии на последнем визите. В таблицу включены результаты долгосрочного наблюдения 46 пациентов.  
<sup>а</sup>Ремиссия констатировалась при нормализации уровня пролактина при отсутствии приема АДР в течение двух месяцев. Уровни пролактина должны были оставаться в пределах нормы в течение как минимум 6 месяцев. В противном случае пациенты не включались в группу ремиссии. Данные по длительной ремиссии среди пациентов только с микропролактиномами не представлены.  
<sup>а</sup>Информация о времени прекращения приема АДР до операции недоступна. Рецидив гиперпролактинемии возник через 4 года после операции.  
<sup>а</sup>Прием АДР был прекращен за день до оперативного вмешательства. Ремиссия констатировалась при нормализации уровня пролактина в течение 3 месяцев после операции.  
<sup>а</sup>Ремиссия констатировалась при нормализации уровня пролактина, измеренного на 5–6-й день после операции. Если пациенты получали АДР или прекратили их прием в короткий срок до операции, то самые ранние значения для оценки послеоперационного исхода были получены как минимум через два месяца после операции. При возникновении гиперпролактинемии в течение 6 месяцев после оперативного вмешательства пациенты не включались в группу ремиссии. Результаты наблюдения пациентов только с микропролактиномами не предоставлены.

ность в отношении долгосрочного влияния кумулятивных доз каберголина, даже при применении малых недельных доз.

Систематический обзор исходов хирургического лечения микропролактином, охватывающий данные современной литературы, отсутствует. Освещение техник транссфеноидальной хирургии, в особенности малоинвазивных, является крайне важным и может облегчить принятие терапевтичес-

ких решений, основывающихся на существующей доказательной базе. Мы просмотрели доступную литературу по хирургическому лечению микропролактином (микроскопические и эндоскопические методы), опубликованную в период с 2000 по 2015 г., всесторонне изучили данные по биохимической ремиссии и частоте рецидивов, а также предрасполагающих к рецидиву факторам, периоперационным осложнениям и затратам.

## Транссфеноидальная хирургия микропролактином

В настоящее время операции при микропролактиномах выполняются транссфеноидальным доступом с использованием микроскопа, или эндоскопа, или обоих. Эндоскопический трансназальный доступ — минимально инвазивный метод, обеспечивающий превосходный панорамный обзор и позволяющий избежать подслизисто-

го транссептального разреза и образования назосептальных отверстий, а также дискомфорта для пациента в результате тампонирувания носа, — применяется в последние годы, но мало освещен в современной литературе.

### Ремиссия и частота рецидивов после транссфеноидальной хирургии

Обзор результатов операций по 45 исследованиям, опубликованным в период с 1977 по 2005 г. (84,4 % из которых выполнены до 2000 г.), продемонстрировал высокую вариабельность достижения нормального уровня пролактина (38–100 %), возможно, объясняющуюся различиями в квалификации оперирующих нейрохирургов. Предполагаемая частота ремиссии, основываясь на общем количестве включенных пациентов, составила 74,7 %, а рецидивы гиперпролактинемии возникали в 18,4 % случаев [4]. Исследования пациентов с микропролактиномами, опубликованные за освещенный в данном обзоре период, подвергшихся транссфеноидальной микроскопической хирургии по основным показаниям в виде резистентности/непереносимости АДР или по желанию пациента, свидетельствуют о достижении нормопрولاктинемии в 71–93 % случаев. Анализ уровня пролактина в сыворотке крови проводился в ближайшее время или в течение первой недели после операции [13–24] (табл. 1). В большой группе из 400 пациентов, прооперированных сублабиальным транссфеноидальным методом одним и тем же нейрохирургом, ремиссия после операции была достигнута в 82 % случаев. Данные о применении АДР в предоперационном периоде отсутствуют [14]. В мультицентровом исследовании с участием 43 пациентов, прекративших прием АДР за месяц до операции, Raverot с коллегами сообщили о 93 % ремиссии [18]. В двух группах 46 [20] и 59 [24] пациентов, прооперированных двумя опытными хирургами из одного центра, нормопрولاктинемия в раннем

послеоперационном периоде наблюдалась в 91 и 78 % случаев соответственно. АДР были отменены в течение как минимум четырех недель до операции в первой группе и двух месяцев во второй (почти у половины пациентов). Mortini с коллегами, прооперировав в одном центре силами двух нейрохирургов 69 пациентов [21], сообщили о 75 % случаев ремиссии (отмена АДР как минимум за два месяца до операции). Более низкий процент ремиссии после операции (40–63 %) был достигнут в других трех небольших группах пациентов [5, 27, 32]. В большинстве исследований со средней величиной/медианой периода наблюдения от 12 до 84 месяцев рецидив гиперпролактинемии наблюдался в 0–13 % случаев [15–17, 20, 23]. Тем не менее в одном исследовании с медианой периода наблюдения 33 месяца частота рецидивов составила 33 % [22]. Однако следует отметить, что продолжительность отмены АДР до операции в этом исследовании неизвестна и не исключена вероятность влияния препаратов на частоту биохимической ремиссии в раннем послеоперационном периоде.

Крайне ограничены данные об исходах эндоскопического транссфеноидального удаления микропролактином (табл. 2). Частота ремиссии в послеоперационном периоде варьирует от 81 до 100 %. Во всех, кроме одного, исследования отсутствует информация о приеме АДР до операции [19, 28–35]. Принимая во внимание тот факт, что основным преимуществом эндоскопического метода является возможность удаления инвазивных аденом, предполагается, что частота ремиссии при применении микроскопического и эндоскопического методов удаления микропролактином не должна различаться. В двух группах 7 [32] и 12 [34] пациентов описано 0 % рецидивов с медианой периода наблюдения 62 и 15 месяцев соответственно. Tanei с соавт. [29] сообщили о 25 % частоте рецидивов, хотя результаты были получены на группе из 4 человек.

По результатам исследований при выполнении операции одним или двумя хирургами из одного центра или хирургами, оперирующими на гипофизе по 80 раз в год, в основном достигается высокий процент ремиссии [13–16, 18, 20, 30–32], что подчеркивает значимость квалификации хирурга. Другие факторы, определяющие вероятность биохимической ремиссии в случае микропролактиномы, неясны, так как при анализе использовались данные пациентов как с микро-, так и с макропролактиномами. Tamasauskas с соавт. [26] предположили, что независимым фактором, ассоциированным с благоприятным исходом операции при микропролактиноме, является отсутствие приема АДР в предоперационном периоде. Причиной может быть развивающийся на фоне терапии периваскулярный фиброз [36]. Однако ряд исследований, включавших пациентов как с микропролактиномами, так и с макропролактиномами, не подтвердили данное предположение [13, 16, 24, 25]. Уровень пролактина до операции был обратно пропорционален вероятности ремиссии при всех видах пролактином [16, 20, 24, 25, 27]. При этом не ясен вклад в результаты статистического анализа предшествующего приема АДР. Наконец, Primeau с коллегами [25], основываясь на данных группы из 63 пациентов, прооперированных по поводу пролактиномы (43 % с микропролактиномами), показали, что отсутствие аденомы при МРТ через три месяца после операции положительно коррелировало с ремиссией гиперпролактинемии.

Основными недостатками опубликованных исследований являются малое количество пациентов, короткий период наблюдения (в особенности при эндоскопическом методе) и вариабельность протоколов для подтверждения биохимической ремиссии и выявления рецидивов (время забора крови после операции, продолжительность отмены АДР). Более того, не ясен вклад в полученные результаты различающихся показа-



**Таблица 2.** Исходы хирургического лечения пациентов с микропролактиномами эндоскопическим трансфеноидальным методом (подтверждено авторами статей)

Ссылка	Общее количество, возраст (лет, диапазон)	Мужчины, возраст (лет, диапазон)	Женщины, возраст (лет, диапазон)	Показания к операции	Период наблюдения (мес., диапазон)	Количество пациентов в ремиссии после операции (%)	Количество пациентов с рецидивом гиперпролактинемии (%)
[28]	11	—	—	Резистентность или непереносимость АДР	— <sup>а</sup>	10 (91 %) <sup>б</sup>	—
[29]	4	0	4 (18–35)	—	Средний 34 ± 13	4 (100 %) <sup>б</sup>	1/4 (25 %) <sup>б</sup>
[30]	39, средний 29 ± 9	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента, цистаденома	—	39 (100 %) <sup>б</sup>	—
[31] <sup>а</sup>	13, средний 37 ± 3 <sup>а</sup>	—	—	Резистентность или непереносимость АДР	Средний 22 ± 3 <sup>а</sup>	12 (92 %)	—
[32]	7	—	—	Резистентность или непереносимость АДР, желание пациента	Медиана 62 (8–132) <sup>а</sup>	7 (100 %)	0/7 (0 %)
[19]	16	—	—	—	Средний 18 (1–76) <sup>а</sup>	13 (81 %) <sup>а</sup>	—
[33] <sup>а</sup>	17	—	—	—	—	16 (94 %) <sup>а</sup>	—
[34] <sup>а</sup>	12	—	—	Резистентность или непереносимость АДР	Медиана 15 (4–31) <sup>а</sup>	12 (100 %) <sup>а</sup>	0/12 (0 %)
[35] <sup>а</sup>	28, средний 36 (7–82) <sup>а</sup>	—	—	—	Медиана 54 (19–54) <sup>а</sup>	24 (86 %) <sup>а</sup>	—

<sup>а</sup>Результаты наблюдения пациентов только с микропролактиномами не предоставлены. Ремиссия констатировалась при нормальном уровне пролактина на фоне отсутствия приема АДР на последнем визите в периоде наблюдения.

<sup>б</sup>Ремиссия определялась нормальным уровнем пролактина через три месяца после операции. Рецидив возник у одного пациента через 16 месяцев после операции.

<sup>а</sup>Ремиссия констатировалась при нормальном уровне пролактина на 7-й день после операции. Информация о предшествующем лечении АДР и времени прекращения их приема недоступна.

<sup>а</sup>Исследование включало 35 пациентов с пролактиномами (13 с микро- и 22 с макропролактиномами); 8 пациентов были прооперированы ранее, но неясно, были ли среди них случаи микропролактином. Информация о времени прекращения приема АДР до операции недоступна.

<sup>а</sup>Данные по микро- и макропролактиномам.

<sup>а</sup>Представлены результаты по всем опухолям гипофиза. Информация о предшествующем лечении АДР и времени прекращения их приема недоступна.

<sup>а</sup>Ремиссия констатировалась при нормализации уровня пролактина, измеренного через 6 недель после операции и после прекращения приема АДР в течение такого же срока.

<sup>а</sup>Группы включали 194 пациента с 77 функционирующими и 131 нефункционирующей аденомами гипофиза. После рецидива было прооперировано 30 опухолей, неизвестно, включались ли случаи микропролактином. Уровень пролактина исследовался во время операции. Информация о предшествующем лечении АДР и времени прекращения их приема недоступна.

<sup>а</sup>В исследовании приняли участие 25 пациентов с пролактиномами (12 с микро- и 13 с макропролактиномами). Один из них перенес трансфеноидальную аденомэктомию микроскопическим методом, неясно, имел ли этот пациент микро- или макроаденому. Ремиссия констатировалась на основании нормального уровня пролактина на следующий день после операции. Информация о предшествующем лечении АДР и времени прекращения их приема недоступна.

<sup>а</sup>Исследование включало 418 пациентов с аденомами гипофиза, 79 из которых были прооперированы после рецидива опухоли. Неизвестно, находились ли в группе пациенты с микропролактиномами. Ремиссия устанавливалась при нормальном уровне пролактина на последнем визите при отсутствии приема АДР в течение как минимум двух месяцев.

ний для оперативного лечения, что могло привести к разнородности включенных в исследования пациентов. Наконец, доступные литературные данные могут не отражать реальной практической ситуации ввиду того, что опубликованные результаты отражают опыт работы в крупных центрах, как правило, имеющих хорошие показатели.

### Пери- и послеоперационные осложнения при микропролактиномах

Имеющиеся данные о пери- и послеоперационных осложнениях при микроскопическом подходе включают смертность 0 % [13, 15–17, 19–22, 24, 27], зрительные нарушения 0 % [13, 15, 27] и другие нейрохирургические осложнения 0–1,8 % (синусит с фебрильной температурой, носовое кровотечение, требующее экстренной тампонады носа, и мукоцеле, нуждающееся в удалении через год) [20, 24]. Результаты оценки функции гипофиза после операции

представлены в табл. 3 [15, 19, 20, 22, 24, 26]. Во всех исследованиях, кроме одного с очень малым количеством пациентов [23], они представляются благоприятными. Гипогонадизм или транзиторный несахарный диабет диагностировался в 0–6 % случаев.

Имеющиеся данные о пери- и послеоперационных осложнениях при эндоскопическом подходе включают смертность 0 % [19, 29–31, 33–35, 37], зрительные нарушения 0 % [32, 34, 37] и другие нейрохирургические осложнения 0 % [37]. Впервые выявленная после операции недостаточность тропных функций варьировала от 0 до 6 % [19, 29, 30, 37]. Примечательно, что ни одного случая транзиторного несахарного диабета не было описано.

### Качество жизни и затраты

На сегодняшний день отсутствуют данные по качеству жизни пациентов с микропролактиномами после хирургического лечения. Основываясь на результатах ис-

следования из Великобритании, опубликованных в 1999 г. [38], затраты на хирургическое лечение при отсутствии осложнений и послеоперационное наблюдение в течение 10 лет одного пациента с микропролактиномой не отличаются от таковых в случае 10-летнего приема каберголина в дозе 1 мг в неделю.

Jethwa с соавт. недавно опубликовали результаты анализа эффективности затрат на трансфеноидальную операцию (микроскопическим или эндоскопическим методом) в сравнении с медикаментозной терапией (бромкриптин или каберголин) у пациентов с микропролактиномами [39]. Каждая вероятность события (частота ремиссии, осложнений) в использованной модели принятия решений основывалась на данных литературы, а затраты — с точки зрения интересов плательщиков третьей стороны системы здравоохранения США. Первоначальный анализ клинических случаев показал, что у молодых людей с ожидаемой продолжительностью

**Таблица 3.** Функция гипофиза после транссфеноидальной операции по поводу микропролактиномы

Ссылка	n	Дефицит гормонов передней доли гипофиза	Дисфункция задней доли гипофиза
<i>Удаление микроскопическим методом</i>			
[26]	32	—	5/32 (16 %) транзиторный несахарный диабет 2/32 (6 %) стойкий несахарный диабет
[15]	24	1/24 (4 %) <sup>а</sup> гипогонадотропный гипогонадизм	1/24 (4 %) <sup>б</sup> транзиторный синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона
[19]	21	0 (0 %)	—
[20]	56	0 (0 %)	—
[22]	20	0 (0 %)	—
[23]	11	5/11 (46 %) <sup>а</sup> гипогонадотропный гипогонадизм (дефицит тестостерона) 1/11 (9 %) <sup>а</sup> вторичный гипотиреоз	2/11 (18 %) транзиторный несахарный диабет
[24]	59	0 (0 %)	—
<i>Удаление эндоскопическим методом</i>			
[29]	4	0 (0 %)	—
[37]	16	1/16 (6 %) АКГ и ТТГ-дефицит (диагностировано на 7-й день после операции)	—
[30]	39	0 (0 %) <sup>а</sup>	1/39 (3 %) транзиторный несахарный диабет
[19]	16	0 (0 %)	—

<sup>а</sup>Стойкий гипогонадотропный гипогонадизм, несмотря на нормальный уровень пролактина после операции.  
<sup>б</sup>Потребовалась повторная госпитализация.  
<sup>а</sup>У 5 пациентов наблюдался дефицит тестостерона после операции (вторичный гипогонадизм), несмотря на нормопролактинемию (в 3 случаях только после операции и в 2 — на фоне дополнительной терапии АДР).  
<sup>а</sup>У одного пациента был диагностирован вторичный гипотиреоз после операции, однако отсутствуют данные об уровне тиреотропного гормона до операции.  
<sup>а</sup>Не сообщалось о развитии стойкой надпочечниковой недостаточности после операции. Функция надпочечников восстановилась через 6 месяцев после оперативного вмешательства у 29 пациентов и через 18 месяцев — у остальных.

жизни более 10 лет медикаментозная терапия менее эффективна и дороже, чем хирургическое лечение. Авторы предположили, что стоимость медикаментозной терапии со временем увеличивается, в то время как операция оплачивается единожды и затраты на лечение не приумножаются, если только не развитие послеоперационного гипопитуитаризма и необходимость приема гормональных препаратов. Подчеркивается, что операция должна выполняться опытным хирургом в крупных центрах с хорошими показателями послеоперационных исходов и низкой частотой осложнений. Следует отметить, что в данном исследовании с целью завершения модели был допущен ряд предположений и результаты, таким образом, могут не отражать реальной картины и необязательно быть применимы к экономическим ситуациям в других странах.

### Заключение и перспективы

В прошедшие десятилетия медикаментозная терапия являлась основополагающей в лечении микропролактином. Это обусловлено высоким процентом биохимической ремиссии и низкой частотой

лекарственной непереносимости (в частности, в случае каберголина — 85–93 % и 4 % соответственно), что приводило к игнорированию возможности хирургического удаления опухоли, которую врачи даже не обсуждали с пациентами при установлении диагноза. Основываясь на данных литературы, опубликованной за последние 15 лет, и учитывая ранее указанные ограничения проведенных исследований, операция, выполненная опытным хирургом, может привести к биохимической ремиссии в 82–100 % случаев с практически минимальной частотой осложнений, среди которых, возможно, единственно заслуживающим внимание является транзиторный несахарный диабет (до 6 %). Частота рецидивов (основываясь в основном на данных после транссфеноидальных операций микроскопическим способом) на сегодняшний день не является высокой (в основном 0–13 %).

Таким образом, в крупных центрах в руках опытных нейрохирургов вероятность успешного и безопасного удаления микропролактиномы может быть высокой. Применение этого способа лечения небезосновательно и должно как минимум обсуж-

даться с пациентом и предлагаться в качестве первого метода лечения соответствующим категориям лиц. Среди них молодые, требующие медикаментозной терапии в течение десятилетий и люди, не соблюдающие рекомендации по приему АДР (при условии отсутствия риска развития гипопитуитаризма в результате операции).

Вопросы, требующие решения в этой области, включают поддержание биохимической ремиссии в течение более длительного периода наблюдения и время возникновения рецидивов. Например, в случае диагностики рецидива через много лет после операции при наступлении менопаузы это может не иметь клинической значимости. Подобные данные должны быть получены в результате исследований с участием большого количества по возможности случайно выбранных пациентов, наблюдающихся по заранее продуманному протоколу. Кроме того, качество жизни, финансовое бремя пациентов и их семей, вопросы эффективности затрат и, наконец, исходы эндоскопической хирургии микропролактином также должны быть прояснены.

Литература

- Karavitaki N. Prevalence and incidence of pituitary adenomas // *Annales d'Endocrinologie* 2012 73: 79–80.
- Fernandez A, Karavitaki N & Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK) // *Clinical Endocrinology* 2010 72: 377–82.
- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA & Wass JA; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96: 273–88.
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G & Colao A. Advances in the treatment of prolactinomas // *Endocrine Reviews* 2006 27: 485–534.
- Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G & Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86: 5256–61.
- Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I & Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group // *The New England Journal of Medicine* 1994 331: 904–909.
- Verhelst J, Abs R, Maiter D, van den Bruel A, Vandeweghe M, Velkeniers B, Mockel J, Lamberigts G, Petrossians P, Coremans P et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84: 2518–22.
- Webster J, Piscitelli G, Polli A, D'Alberton A, Falsetti L, Ferrari C, Fioretti P, Giordano G, L'Hermite M, Ciccarelli E et al (European multicentre cabergoline study group). The efficacy and tolerability of long-term cabergoline therapy in hyperprolactinemic disorders: an open, uncontrolled, multicentre study. European Multicentre Cabergoline Study Group // *Clinical Endocrinology* 1993 39: 323–9.
- Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jorgensen JO, Romijn JA & Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95: 43–51.
- Huda MS, Athauda NB, Teh MM, Carroll PV & Powrie JK. Factors determining the remission of microprolactinomas after dopamine agonist withdrawal // *Clinical Endocrinology* 2010 72: 507–11.
- Noronha S, Stokes V, Karavitaki N & Grossman A. Treating prolactinomas with dopamine agonists: always worth the gamble? // *Endocrine* 2015 In Press.
- Drake WM, Stiles CE, Howlett TA, Toogood AA, Bevan JS & Steeds RP; UK Dopamine Agonist Valvulopathy Group. A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99: 90–6.
- Ikeda H, Watanabe K, Tominaga T & Yoshimoto T. Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas // *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013 115: 1621–5.
- Loyo-Varela M, Herrada-Pineda T, Revilla-Pacheco F & Manrique-Guzman S. Pituitary tumor surgery: review of 3004 cases // *World Neurosurgery* 2013 79: 331–6.
- Babey M, Sahli R, Vajtai I, Andres RH & Seiler RW. Pituitary surgery for small prolactinomas as an alternative to treatment with dopamine agonists // *Pituitary* 2011 14: 222–230.
- Qu X, Wang M, Wang G, Han T, Mou C, Han L, Jiang M, Qu Y, Zhang M, Pang Q et al. Surgical outcomes and prognostic factors of transsphenoidal surgery for prolactinoma in men: a single-center experience with 87 consecutive cases // *European Journal of Endocrinology* 2011 164: 499–504.
- Sinha S, Sharma BS & Mahapatra AK. Microsurgical management of prolactinomas — clinical and hormonal outcome in a series of 172 cases // *Neurology India* 2011 59: 532–6.
- Raverot G, Wierinckx A, Dantony E, Auger C, Chapas G, Villeneuve L, Brue T, Figarella-Branger D, Roy P, Jouanneau E et al; HYPOPRONOS. Prognostic factors in prolactin pituitary tumors: clinical, histological, and molecular data from a series of 94 patients with a long post-operative follow-up. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95: 1708–16.
- D'Haens J, Van Rompaey K, Stadnik T, Haentjens P, Poppe K & Velkeniers B. Fully endoscopic transsphenoidal surgery for functioning pituitary adenomas: a retrospective comparison with traditional transsphenoidal microsurgery in the same institution // *Surgical Neurology* 2009 72: 336–40.
- Kreutzer J, Buslei R, Wallaschofski H, Hofmann B, Nimsky C, Fahlbusch R & Buchfelder M. Operative treatment of prolactinomas: indications and results in a current consecutive series of 212 patients // *European Journal of Endocrinology* 2008 158: 11–8.
- Mortini P, Losa M, Barzaghi R, Boari N & Giovannelli M. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma // *Neurosurgery* 2005 56: 1222–33.
- Esposito V, Santoro A, Minniti G, Salvati M, Innocenzi G, Lanzetta G & Cantore G. Transsphenoidal adenomectomy for GH-, PRL- and ACTH-secreting pituitary tumours: outcome analysis in a series of 125 patients // *Neurological Sciences* 2004 25: 251–6.
- Wolfsberger S, Czech T, Vierhapper H, Benavente R & Knosp E. Microprolactinomas in males treated by transsphenoidal surgery // *Acta Neurochirurgica* 2003 145: 935–40.
- Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L & Giovannelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87: 3180–6.
- Primeau V, Raftopoulos C & Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients // *European Journal of Endocrinology* 2012 166: 779–86.
- Tamasauskas A, Sinkunas K, Bunevicius A, Radziunas A, Skiriute D & Deltuva VP. Trans-sphenoidal surgery for microprolactinomas in women: results and prognosis // *Acta Neurochirurgica* 2012 154: 1889–93.
- Kristof RA, Schramm J, Redel L, Neuloh G, Wichers M & Klingmuller D. Endocrinological outcome following first time transsphenoidal surgery for GH-, ACTH-, and PRL-secreting pituitary adenomas // *Acta Neurochirurgica* 2002 144: 555–61.
- Paluzzi A, Fernandez-Miranda JC, Tonya Stefko S, Challinor S, Snyderman CH & Gardner PA. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: a series of 555 patients // *Pituitary* 2014 17: 307–19.
- Tanei T, Nagatani T, Nakahara N, Watanabe T, Nishihata T, Nielsen ML, Takebayashi S, Hirano M & Wakabayashi T. Use of high-field intraoperative magnetic resonance imaging during endoscopic transsphenoidal surgery for functioning pituitary microadenomas and small adenomas located in the intrasellar region // *Neurologia medico-chirurgica* 2013 53: 501–10.
- Maric A, Kruljac I, Cerina V, Pecina HI, Sulentic P & Vrkljan M. Endocrinological outcomes of pure endoscopic transsphenoidal surgery: a Croatian Referral Pituitary Center experience // *Croatian Medical Journal* 2012 53: 224–33.
- Hofstetter CP, Shin BJ, Mubita L, Huang C, Anand VK, Boockvar JA & Schwartz TH. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas // *Neurosurgical Focus* 2011 30: E10.
- Gondim JA, Schops M, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Ferraz T & Barroso FA. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center // *Pituitary* 2010 13: 68–77.
- Yano S, Kawano T, Kudo M, Makino K, Nakamura H, Kai Y, Morioka M & Kuratsu J. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach through the bilateral nostrils for pituitary adenomas // *Neurologia medico-chirurgica* 2009 49: 1–7.
- Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K & Gentili F. Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series // *Neurosurgery* 2008 62: 1006–17.
- Frank G, Pasquini E, Farneti G, Mazzatenta D, Sciarretta V, Grasso V & Faustini Fustini M. The endoscopic versus the traditional approach in pituitary surgery // *Neuroendocrinology* 2006 83: 240–8.
- Landolt AM, Keller PJ, Froesch ER & Mueller J. Bromocriptine: does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas? // *The Lancet* 1982 2: 657–658.
- Berker M, Hazer DB, Yucel T, Gurlek A, Cila A, Aldur M & Onerci M. Complications of endoscopic surgery of the pituitary adenomas: analysis of 570 patients and review of the literature // *Pituitary* 2012 15: 288–300.
- Turner HE, Adams CB & Wass JA. Trans-sphenoidal surgery for microprolactinoma: an acceptable alternative to dopamine agonists? // *European Journal of Endocrinology* 1999 140: 43–7.
- Jethwa PR, Patel TD, Hajart AF, Eloy JA, Couldwell WT & Liu JK. Cost-Effectiveness Analysis of Microscopic and Endoscopic Transsphenoidal Surgery versus Medical Therapy in the Management of Microprolactinoma in the United States // *World Neurosurgery* 2016 87: 65–76.

# Заместительная терапия тестостероном: роль заболеваний гипофиза и щитовидной железы в диагностике и лечении

Расширенный реферат статьи Crawford M., Kennedy L. Testosterone replacement therapy: role of pituitary and thyroid in diagnosis and treatment // *Transl Androl Urol.*, 2016, 5, 850–858.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч.

## Резюме

Гипогонадизм может сочетаться с дисфункцией гипофиза и щитовидной железы. Обследование мужчин с предполагаемым дефицитом тестостерона должно включать тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр и необходимые биохимические исследования с целью выявления признаков других эндокринопатий. Низкий уровень тестостерона требует обязательного определения уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона (ЛГ и ФСГ) для установления причины гипогонадизма. При вторичном гипогонадизме также необходимо определение пролактина и других гормонов гипофиза. Устранение и коррекция других эндокринных нарушений, в том числе со стороны щитовидной железы, может существенно изменить потребность и показания в терапии тестостероном.

## Симптомы гипогонадизма у мужчин

За последние годы взрослые мужчины стали чаще обращаться к врачу для обследования по поводу андрогенного дефицита. Симптомы этого состояния приведены в **табл. 1**. Распространенность дефицита андрогенов увеличивается с возрастом, от 0,1 % среди мужчин в возрасте 40–49 лет до 3–5 % в возрасте 60–79 лет. При наличии таких сопутствующих заболеваний, как ожирение или сахарный диабет (СД) 2 типа, эти цифры еще выше [1]. В крупном эпидемиологическом массачусетском исследовании старения у мужчин (MMAS, Massachusetts Male Aging Study) расстройства половой функции выявлялись у 34,8 % мужчин в возрасте 40–70 лет [2]. У грызунов описан одновременный апоптоз клеток гипоталамуса и гонад, что, возможно, объясняет причину снижения уровней андрогенов по мере старения у этих животных [3]. Известно, что у людей с возрастом также снижаются концентрации гормона роста и тироксина, и физиологическая роль этих процессов пока не полностью изучена [4]. Время наступления андрогенного дефицита обуславливает его патофизиологические

проявления, которые могут маскироваться наличием других сопутствующих заболеваний, например сердечно-сосудистых. Хронические заболевания сами по себе могут приводить к дефициту тестостерона; к таким заболеваниям относятся ожирение, СД 2 типа, депрессия, терапия онкологических заболеваний, терапия препаратами, влияющими на образование или метаболизм тестостерона (опиаты, глюкокортикоиды).

## Лабораторная диагностика

Как известно, физиологическая продукция тестостерона имеет выраженный циркадный ритм, с максимумом в ранние утренние часы и постепенным снижением в течение дня. Поэтому общий тестостерон в крови рекомендуется определять рано утром во избежание ложноотрицательных результатов. Важно помнить, что недостаточный сон и работа в ночное время изменяют секрецию тестостерона и, соответственно, влияют на результаты анализа. Для мужчин старше 60 лет необязательно строго соблюдать время забора крови, поскольку в этом возрасте суточные ритмы секреции тестостерона уже сглаживаются [5]. Ди-

агноз дефицита тестостерона может быть поставлен только при наличии специфических симптомов и хотя бы двукратного обнаружения низкого уровня тестостерона в крови. До 33 % мужчин старше 45 лет при однократном измерении могут иметь сниженные концентрации этого гормона [6, 7]. Тестостерон не следует определять при наличии острых заболеваний или декомпенсированных метаболических нарушений.

Из-за высокого риска гипогонадизма в следующих группах пациентов определение сывороточного тестостерона следует проводить независимо от наличия клинических проявлений: это пациенты с ВИЧ-ассоциированной потерей веса, после облучения области тазового седла или наличия аденомы гипофиза в анамнезе, при терминальной стадии почечной недостаточности или гемодиализе, при умеренной или тяжелой обструктивной болезни легких [ОБЛ], СД 2 типа, пациенты с остеопорозом и/или низкотравматичными переломами [8] (**табл. 2**).

При «низконормальном» уровне общего тестостерона у пациентов с ожирением, хроническими заболеваниями, нарушениями функции щитовидной железы необходимо

**Таблица 1.** Клинические проявления дефицита андрогенов у мужчин (в порядке убывания от наиболее к менее специфичным)

- Замедленное или неполное развитие вторичных половых признаков
- Уменьшение количества спонтанных эрекций
- Гинекомастия
- Уменьшение подмышечного или лобкового оволосения, более редкое бритье
- Объем яичек менее 5 мл или уменьшение размеров яичек
- Олигоспермия или аспермия
- Бесплодие в анамнезе
- Низкотравматичные переломы в анамнезе или снижение минеральной костной плотности
- Нормохромная, нормоцитарная анемия (обычно легкая)
- Уменьшение мышечной силы и массы
- Увеличение веса
- Снижение либидо, дискомфорт в грудных мышцах
- Усталость, недостаток мотивации
- Пониженное настроение, ангедония
- Расстройства памяти
- Нарушения нормального ритма сна
- Снижение работоспособности

**Таблица 2.** Группы риска, требующие исключения гипогонадизма вне зависимости от наличия специфических симптомов

- Снижение веса при ВИЧ-инфекции
- Облучение области турецкого седла в анамнезе
- Опухоли гипофиза в анамнезе
- Терминальная стадия болезни почек и гемодиализ
- Умеренная или тяжелая обструктивная болезнь легких
- Сахарный диабет 2 типа
- Остеопороз и переломы

дальнейшее определение уровней секс-связывающего глобулина (ССГ) и свободного тестостерона в утренние часы [9, 10]. Обычно 0,5–3 % тестостерона находится в свободном состоянии, а 30 % — прочно связаны с ССГ, остальная часть гормона свободно соединяется с другими сывороточными белками с разной степенью биодоступности [11]. Содержание ССГ может меняться при различных состояниях и заблуждениях. Его концентрации увеличиваются с возрастом, при тиреотоксикозе, использовании антикоагулянтов и эстрогенов. Гипотиреоз, ожирение, гиперпролактинемия, инсулинорезистентность, избыток гормона роста, прием глюкокортикоидов или анаболических стероидов, эндогенный гиперкортицизм могут приводить к уменьшению количества ССГ и снижению общего тестостерона [12, 13]. При доказанном снижении уровня тестостерона следующим этапом диагностики должно быть установление причины гипогонадизма.

## Первичный и вторичный гипогонадизм

Более 95 % тестостерона у мужчин вырабатывается клетками Лейдига в яичках в ответ на стимуляцию лютеинизирующим гормоном гипофиза (ЛГ), который, в свою очередь, вырабатывается под воздействием гонадотропин-рилизинг-гормона [ГРГ] гипоталамуса. Некоторое количество тестостерона образуется при конверсии надпочечниковых андрогенов, но его недостаточно, чтобы компенсировать дефицит гормона при гипогонадизме. ГРГ обычно имеет пульсирующий ритм секреции, и нарушение этого ритма приводит к потере чувствительности к нему гонадотропных клеток гипофиза и снижению продукции ЛГ и ФСГ. Для дифференциальной диагностики первичного (при поражении яичек) и вторичного (поражение гипоталамуса и/или гипофиза), также называемого гипогонадотропного, гипогонадизма необходимо определение уровней ЛГ или ФСГ. При первичном гипогонадизме ЛГ и ФСГ будут повышены вследствие отрицательной обратной связи с низким содержанием тестостерона и его производного дигидротестостерона (ДГТ) [14]. В этом случае большинство руководств рекомендуют проведение кариотипирования для исключения синдрома Кляйнфельтера (47 ХХУ). Другие причины первичного гипогонадизма можно установить при осмотре и тщательном сборе анамнеза [8]. К таким причинам относятся опухоли яичек, приобретенная анорхия, нескорректированный крипторхизм, ВИЧ-инфекция, орбит, отравление токсинами, другие генетические синдромы (синдром Нунан) аутоиммунный полигландулярный синдром с кандидатом и эктодермальной дистрофией [8, 15].

## Заболевания гипофиза

Если уровни ЛГ и ФСГ низкие или неадекватно нормальные при сниженном уровне сывороточного тестостерона, следует заподозрить поражение на уровне гипофиза или гипоталамуса (вторичный гипогонадизм). Потенциальными причинами вторичного гипогонадизма

могут быть опухоли, гранулематоз, инфильтративные процессы, синдром Каллмана (иногда в сочетании с аносмией и патологией почек вследствие мутации гена *kal-1 gene*), врожденная дисфункция коры надпочечников, синдром апноэ во сне, прием разных токсических и лекарственных веществ (опиоиды, марихуана, героин) и дефицит ГРГ [16, 17, 27]. При исключении любых причин может быть установлен диагноз идиопатического вторичного гипогонадизма, который, по литературным данным, встречается с частотой 0,025 % [18].

До 5 % случаев вторичного гипогонадизма обусловлены гиперпролактинемией, развивающейся в результате пролактин-секретирующей опухоли гипофиза (пролактиномы) или сдавления ножки гипофиза другой опухолью. Некоторые лекарственные препараты (рисперидон, метоклопрамид), гипотиреоз, хроническая почечная недостаточность также могут приводить к повышению уровня пролактина [19, 20]. Опухоли гипофиза могут также непосредственно сдавливать клетки, секретирующие гонадотропины, и приводить к их дефициту [8]. Первичное обследование при подозрении на вторичный гипогонадизм должно включать определение уровней пролактина и насыщение ферритином сывороточного трансферритина (для исключения гемохроматоза). В зависимости от полученных результатов может потребоваться определение других тропных гормонов гипофиза и проведение МРТ гипофиза.

Дифференциальный диагноз между гипофизарным, гипоталамическим и идиопатическим гипогонадизмом важен при установлении причин бесплодия у мужчин. Snyder и соавт. (1979) обследовали 10 мужчин с предполагаемым гипофизарным или гипоталамическим гипогонадизмом (у всех уровень тестостерона был ниже 175 нг/дл). Пациентам внутривенно вводился в течение недели ГРГ по 4 часа в день [21]. У мужчин с поражением гипофиза (аденома, гемохроматоз) не было значимого повышения ЛГ в ответ на стимуляцию ГРГ, в то вре-

мя как при патологии гипоталамуса (синдром Каллмана, саркоидоз, болезнь Хенда-Шуллера-Кристичена — одно из проявлений гистиоцитоза X) концентрации ЛГ повысились до нормальных значений [21]. Этот феномен был подтвержден потом другими исследованиями и нашел клиническое применение в лечении бесплодия у мужчин и женщин [22, 23]. Таким образом, при лечении бесплодия, вызванного патологией гипоталамуса, используется пульс-терапия ГРГ или хорионическим гонадотропином [24–26]. Если при гипоталамическом гипогонадизме не стоит задача деторождения и нет противопоказаний, заместительная терапия тестостероном становится вариантом первого выбора.

### Гиперпролактинемия

Гиперпролактинемия, как известно, нарушает естественный пульсирующий характер секреции ГРГ и ответ гипофиза на ГРГ, что приводит к снижению выработки тестостерона клетками Лейдига [9]. Повышенный пролактин также снижает количество ССГ и увеличивает фракцию свободного тестостерона [28]. При этом мужчины с гиперпролактинемией даже с низко нормальным содержанием тестостерона страдают эректильной дисфункцией и сниженным либидо, а лечение агонистами дофамина устраняют эти проявления, существенно не меняя уровни тестостерона [29–31]. Синдром гиперпролактинемии у мужчин достаточно полиморфный и возникает в более старшем возрасте, чем у женщин [31]. Рецепторы к пролактину обнаружены на клетках Лейдига и Сертоли, где, помимо прочего, пролактин увеличивает плотность рецепторов к ЛГ и ФСГ [32]. Гиперпролактинемия сопровождается уменьшением подвижности и фертильной способности сперматозоидов, что полностью обратимо при лечении агонистами дофамина [31, 33–36]. В ряде исследований установлено, что пролактин также стимулирует трансформацию тестостерона в более мощный андроген ДГТ с участием фермента 5-альфа-редуктазы [37,

38]. Масс-эффект пролактиномы также подавляет секрецию ЛГ и ФСГ в гипофизе [31]. У мужчин с гиперпролактинемией и симптомами гипогонадизма основное лечение следует направить на нормализацию уровня пролактина, с контролем уровня тестостерона и клинических симптомов.

### Заболевания надпочечников

Частота гипогонадизма у мужчин с первичной или вторичной надпочечниковой недостаточностью изучена мало. При вторичной надпочечниковой недостаточности снижение уровня дигидроэпандростерона (ДГЭА) может сопровождаться нарушением половой функции (снижение либидо, потеря лобкового/подмышечного оволосения), но чаще подобные изменения описываются у женщин [17]. Dev и коллеги описали троих мужчин, получавших мегестрола ацетат в связи с раковой кахексией, у которых развилась супрессия гонад и надпочечников [39]. Известно, что уровень тестостерона у пациентов с онкологическими заболеваниями может снижаться как под воздействием терапии опиатами, так и самого тяжелого соматического состояния [40]. Глюкокортикоидные свойства мегестрола могут существенно снижать содержание тестостерона. Также известно, что этот препарат повышает уровень пролактина у здоровых мужчин [41, 42]. В некоторых исследованиях он снижал уровни ЛГ как у здоровых, так и у мужчин с онкологическими заболеваниями [42, 43]. MacAdams и коллеги предположили, что экзогенные глюкокортикоиды могут непосредственно тормозить секрецию ГРГ в гипоталамусе у мужчин с ХОБЛ [44]. Известно, что они вызывают дозозависимое снижение концентрации тестостерона [44]. При эндогенном гиперкортицизме также наблюдается подавление гипофизарно-адреналово-надпочечниковых связей [47, 48]. Адекватное лечение у 12 мужчин с болезнью Кушинга привело к устранению исходно выявлявшегося гипогонадотропного гипогонадизма [45].

Предположительно причиной гипогонадизма при декомпенсированном гиперкортицизме является сниженный ответ гонадотропинов на ГРГ [46].

### Оценка функции гипофиза

Оценку других гормонов гипофиза (пролактин, гормона роста, тиреостимулирующего гормона) настоятельно рекомендуется проводить у пациентов со вторичным гипогонадизмом, если уровень общего тестостерона ниже 150 нг/дл, а также при любых подозрениях на гипопитуитаризм или гиперфункцию гипофиза [8, 19]. Забор крови для определения кортизола и АКТГ для исключения надпочечниковой недостаточности должен проводиться рано утром (не позднее 9.00). Также проводится стимулирующий тест с внутримышечным введением 0,25 мг синектена (тетракозактида) [49]. Мы рекомендуем проведение этого теста всем пациентам с уровнем утреннего кортизола в сыворотке ниже 15 мкг/дл.

При подозрении на синдром Кушинга: ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, определение кортизола в слюне две ночи подряд и/или двукратное определение свободного кортизола в суточной моче [50].

Для диагностики избытка или недостатка гормона роста, помимо самого этого гормона, должен определяться уровень инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИФР-1) [51].

Для диагностики центрального (вторичного) гипотиреоза или реже — тиреотоксикоза помимо исследования ТТГ необходимо определять уровень свободного тироксина или индекс свободного тироксина [52, 53]. Определение одного ТТГ в таких случаях является самой распространенной ошибкой.

### Визуализация гипофиза

«Инсиденталомы» гипофиза обычно менее 6 мм при проведении МРТ выявляются примерно у 10 % общей популяции, а бессимптомные аденомы — при 20 % аутопсий [54]. По нашему мнению, МРТ

как с контрастом, так и без показана мужчинам с гипогонадизмом, удовлетворяющим хотя бы одному из следующих критериев [19, 55–57]: тяжелый вторичный гипогонадизм (общий тестостерон менее 150 нг/дл со снижением ЛГ и ФСГ), высокий риск патологии гипофиза, стойкая гиперпролактинемия, головные боли или нарушения зрения, дефицит одного или нескольких гормонов гипофиза по данным гормонального обследования.

Недавние исследования показали, что у мужчин с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом патология гипофиза выявляется чаще, чем в общей популяции [58, 59]. Однако, учитывая достаточно высокую стоимость процедуры МРТ и факт, что в большинстве случаев идиопатического вторичного гипогонадизма структурных повреждений в гипофизе не обнаруживается, проведение этой визуализирующей процедуры не может быть широко рекомендовано. Визуализация гипофиза также не оправдана у мужчин с первичным гипогонадизмом.

### Заболелания щитовидной железы

У мужчин как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз может сопровождаться расстройствами половой функции, однако прямое действие гормонов щитовидной железы на яички не доказано [60]. В таких случаях половые расстройства могут быть обусловлены психоневрологическими нарушениями при декомпенсированных заболеваниях щитовидной железы. Тем не менее описаны и некоторые биохимические взаимосвязи. В частности, при тиреотоксикозе у мужчин повышается ответ гонадотрофов гипофиза на стимуляцию ГРГ, который восстанавливается до исходного уровня после достижения эутиреоза. Таким образом, тиреоидные гормоны, возможно, участвуют в повышении чувствительности гонадотропных клеток гипофиза [61]. При гипотиреозе снижаются уровни общего тестостерона, возможно, за счет снижения количества ССГ [13,62] и свободного

тестостерона, которые восстанавливаются после достижения эутиреоза [62]. Тиреотоксикоз повышает уровни общего тестостерона и ССГ, но концентрации свободного гормона обычно остаются нормальными. При избытке тиреоидных гормонов также подавляется ароматизация тестостерона в эстрогены, что приводит к нарушению половой функции и развитию гинекомастии [9, 13].

У мужчин с нарушенной функцией щитовидной железы уровни ЛГ и ФСГ обычно остаются нормальными, но при тяжелом гипотиреозе могут иногда повышаться [62, 63]. Как говорилось выше, гипотиреоз также может сопровождаться развитием гиперпролактинемии. Заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов нормализует уровни пролактина и устраняет симптомы гипогонадизма [62].

В исследовании среди 120 мужчин с эректильной дисфункцией у 5 % при тщательном обследовании был выявлен декомпенсированный гипотиреоз и у 1 % — тиреотоксикоз [64]. Гипотиреоз, первичный и вторичный, сопровождается эректильной дисфункцией и сниженным либидо с неустановленной частотой. Восстановление эутиреоза устраняет симптомы гипотиреоза и нормализует уровень тестостерона [62, 65, 66]. Тиреотоксикоз тоже сопряжен с эректильной дисфункцией в более чем 50 % случаев [67, 68]. Устранение тиреотоксикоза независимо от способа лечения приводит к восстановлению фертильности и эректильной функции [69]. Таким образом, до назначения заместительной терапии тестостероном пациентам с гипогонадизмом следует выявить и устранить возможные гормональные нарушения.

### Литература

1. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, et al. EMAS Group. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men // *N Engl J Med* 2010; 363: 123–35.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study // *J Urol* 1994; 151: 54–61.
3. Ferrini M, Wang C, Swerdloff RS, et al. Aging-related increased expression of inducible nitric oxide synthase and cytotoxicity markers in rat hypothalamic

regions associated with male reproductive function // *Neuroendocrinology* 2001; 74: 1–11.

4. Vermeulen A. Andropause // *Maturitas* 2000; 34: 5–15.
5. Bremner WJ, Vitiello MV, Prinz PN. Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men // *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1278–81.
6. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study // *Int J Clin Pract* 2006; 60: 762–9.
7. Brambilla DJ, O'Donnell AB, Matsumoto AM, et al. Intraindividual variation in levels of serum testosterone and other reproductive and adrenal hormones in men // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 853–62.
8. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2536–59.
9. Morales A, Buvat J, Gooren LJ, et al. Endocrine aspects of sexual dysfunction in men // *J Sex Med* 2004; 1: 69–81.
10. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, et al. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement // *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 405–13.
11. McClure RD. Endocrine investigation and therapy // *Urol Clin North Am* 1987; 14: 471–88.
12. Buvat J, Maggi M, Guay A, et al. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment // *J Sex Med* 2013; 10: 245–84.
13. Dumoulin SC, Perret BP, Bennet AP, et al. Opposite effects of thyroid hormones on binding proteins for steroid hormones (sex hormone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin) in humans // *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 594–8.
14. Shekter CB, Matsumoto AM, Bremner WJ. Testosterone administration inhibits gonadotropin secretion by an effect directly on the human pituitary // *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 397–401.
15. Buzi F, Badolato R, Mazza C, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis ectodermal dystrophy syndrome: time to review diagnostic criteria? // *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3146–8.
16. Hayes FJ, Seminara SB, Crowley WF Jr. Hypogonadotropic hypogonadism // *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 739–63.
17. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, et al. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders // *Lancet* 2007; 369: 597–611.
18. Quinton R, Conway GS, Jacobs HS, et al. Adult onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism may be overdiagnosed // *BMJ* 1998; 317: 600–1.
19. Citron JT, Ettinger B, Rubinoff H, et al. Prevalence of hypothalamic-pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism // *J Urol* 1996; 155: 529–33.
20. Delavierre D, Girard P, Peneau M, et al. Should plasma prolactin assay be routinely performed in the assessment of erectile dysfunction? Report of a series of 445 patients. Review of the literature // *Prog Urol* 1999; 9: 1097–101.
21. Snyder PJ, Rudenstein RS, Gardner DF, et al. Repetitive infusion of gonadotropin-releasing hormone distinguishes hypothalamic from pituitary hypogonadism // *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 864–8.

22. Begon S, Leyendecker G, Fahlbusch R, et al. Pulsatile administration of gonadotrophin releasing hormone as a diagnostic tool to distinguish hypothalamic from pituitary hypogonadism following neurosurgery // *Hum Reprod* 1993; 8 Suppl 2: 200–3.
23. Yoshimoto Y, Moridera K, Imura H. Restoration of normal pituitary gonadotropin reserve by administration of luteinizing-hormone-releasing hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism // *N Engl J Med* 1975; 292: 242–5.
24. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, et al. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism — a treatable form of male infertility // *N Engl J Med* 1997; 336: 410–5.
25. Buchter D, Behre HM, Kliesch S, et al. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases // *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 298–303.
26. Mao J, Xu H, Wang X, et al. Congenital combined pituitary hormone deficiency patients have better responses to gonadotrophin-induced spermatogenesis than idiopathic hypogonadotropic hypogonadism patients // *Hum Reprod* 2015; 30: 2031–7.
27. Allegra A, Capra M, Cuccia L, et al. Hypogonadism in beta-thalassemic adolescents a characteristic pituitary-gonadal impairment. The ineffectiveness of long-term iron chelation therapy // *Gynecol Endocrinol* 1990; 4: 181–91.
28. Vermeulen A, Ando S, Verdonck L. Prolactinomas, testosterone-binding globulin, and androgen metabolism // *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 409–12.
29. Buvat J, Lemaire A, Buvat-Herbaut M, et al. Hyperprolactinemia and sexual function in men // *Horm Res* 1985; 22: 196–203.
30. Bancroft J, O'Carroll R, Neilly A, et al. The effects of bromocriptine on the sexual behavior of hyperprolactinemic man: A controlled case-study // *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 21: 131–7.
31. Ciccarelli A, Guerra E, De Rosa M, et al. PRL secreting adenomas in male patients // *Pituitary* 2005; 8: 39–42.
32. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice // *Endocr Res* 1998; 19: 225–68.
33. Segal S, Ron M, Laufer N, et al. Prolactin in seminal plasma of infertile men // *Arch Androl* 1978; 1: 49–52.
34. Sueldo CE, Berger T, Kletzky O, et al. Seminal prolactin concentration and sperm reproductive capacity // *Fertil Steril* 1985; 43: 632–5.
35. Colao A, Vitale G, Cappabianca P, et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis // *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1704–11.
36. De Rosa M, Zarrilli S, Vitale G, et al. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence // *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 621–5.
37. Lobo RA, Kletzky OA. Normalization of androgen and sex-hormone-binding globulin levels after treatment of hyperprolactinemia // *J Clin Endocr Metab* 1983; 56: 562–6.
38. Manandhar MS, Thomas JA. Effect of prolactin on the metabolism of androgens by the rat ventral prostate gland in vitro // *Invest Urol* 1976; 14: 20–2.
39. Dev R, Del Fabbro E, Bruera E. Association between megestrol acetate treatment and symptomatic adrenal insufficiency with hypogonadism in male patients with cancer // *Cancer* 2007; 110: 1173–7.
40. Rajagopal A, Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL, et al. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids // *Cancer* 2004; 100: 851–8.
41. Lambert CP, Sullivan DH, Freeling SA, et al. Effects of testosterone replacement and/or resistance exercise on the composition of megestrol acetate stimulated weight gain in elderly men: a randomized controlled trial // *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2100–6.
42. Bodenner DL, Medhi M, Evans WJ, et al. Effects of megestrol acetate on pituitary function and end-organ hormone secretion: a post hoc analysis of serum samples from a 12-week study in healthy older men // *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3: 160–7.
43. Geller J, Albert J, Yen SS, et al. Medical castration of males with megestrol acetate and small doses of diethylstilbestrol // *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 576–80.
44. MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy // *Ann Intern Med* 1986; 104: 648–51.
45. Luton JP, Thiebolt P, Valcke JC, et al. Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing disease // *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 488–95.
46. Marazuela M, Cuerda C, Lucas T, et al. Anterior pituitary function after adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome // *Postgrad Med J* 1993; 69: 547–51.
47. Odagiri E, Yamanaka Y, Ishiwatari N, et al. Studies on pituitary-gonadal function in patients with Cushing's syndrome // *Endocrinol Jpn* 1988; 35: 421–7.
48. Boccuzzi G, Angeli A, Bisbocci D, et al. Effect of synthetic luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) on the release of gonadotropins in Cushing's disease // *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 892–5.
49. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 364–89.
50. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526–40.
51. Growth Hormone Research Society, Pituitary Society. Biochemical assessment and long-term monitoring in patients with acromegaly: statement from a joint consensus conference of the Growth Hormone Research Society and the Pituitary Society // *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3099–102.
52. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *Thyroid* 2014; 24: 1670–751.
53. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists // *Endocr Pract* 2011; 17: 456–520.
54. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population // *Ann Intern Med* 1994; 120: 817–20.
55. Rhoden EL, Estrada C, Levine L, et al. The value of pituitary magnetic resonance imaging in men with hypogonadism // *J Urol* 2003; 170: 795–8.
56. Dobs AS, El-Deiry S, Wand G, et al. Central hypogonadism: distinguishing idiopathic low testosterone from pituitary tumors // *Endocr Pract* 1998; 4: 355–9.
57. Hirsch D, Benbassat C, Toledano Y, et al. Pituitary imaging findings in male patients with hypogonadotropic hypogonadism // *Pituitary* 2015; 18: 494–9.
58. Dalvi M, Walker BR, Strachan MW, et al. The prevalence of structural pituitary abnormalities by MRI scanning in men presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 858–61.
59. Bolu SE, Tasar M, Uckaya G, et al. Increased abnormal pituitary findings on magnetic resonance in patients with male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 1029–33.
60. Benbrook D, Pfahl M. A novel thyroid hormone receptor encoded by a cDNA clone from a human testis library // *Science* 1987; 238: 788–91.
61. Rojdmak S, Berg A, Kallner G. Hypothalamic-pituitary-testicular axis in patients with hyperthyroidism // *Horm Res* 1988; 29: 185–90.
62. Donnelly P, White C. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotropic hypogonadism with replacement thyroxine // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 197–201.
63. Jaya Kumar B, Khurana ML, Ammini AC, et al. Reproductive endocrine functions in men with primary hypothyroidism: effect of thyroxine replacement // *Horm Res* 1990; 34: 215–8.
64. Slag MF, Morley JE, Elson MK, et al. Impotence in medical clinic outpatients // *JAMA* 1983; 249: 1736–40.
65. Krassas GE, Tziomalos K, Papadopoulou F, et al. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat? // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1815–9.
66. Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients // *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6472–9.
67. Veronelli A, Masu A, Ranieri R, et al. Prevalence of erectile dysfunction in thyroid disorders: comparison with control subjects and with obese and diabetic patients // *Int J Impot Res* 2006; 18: 111–4.
68. Corona G, Petrone L, Mannucci E, et al. Psychobiological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions // *Eur Urol* 2004; 46: 615–22.
69. Krassas GE, Pontikides N, Deligianni V, et al. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males // *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3667–71.



# Клинические и молекулярные аспекты патологии почек при первичном гиперпаратиреозе

Расширенный реферат статьи Verdelli C., Corbetta S. Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects // Eur J Endocrinol. 2017 Jan, 176 (1), R39–R52.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

## Резюме

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) является третьим по распространенности эндокринным заболеванием. Почки являются мишенью как для хронически повышенного ПТГ, так и для кальция при ПГПТ. В настоящее время такие классические осложнения ПГПТ, как симптоматические нефролитиаз и нефрокальциноз, встречаются крайне редко, чаще ПГПТ протекает бессимптомно с неоднозначным и медленным прогрессированием. Тем не менее рутинное использование лабораторных и инструментальных методов исследований приводит к частому выявлению бессимптомных камней в почках, гиперкальциемии и сниженной функции почек при бессимптомном ПГПТ. ПГПТ связан со сниженной функцией почек с точки зрения скорости клубочковой фильтрации и связанных с этим повышенных показателях заболеваемости и смертности. В последнее десятилетие эксперты KDIGO обращают внимание на то, что даже умеренное снижение функции почек связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Эти соображения легли в основу клинических рекомендаций по детальному обследованию и расширению показаний к хирургическому лечению у пациентов с бессимптомной патологией почек. Патология почек при ПГПТ обусловлена изменением в структуре генов, кодирующих ключевые молекулы, регулирующие гомеостаз кальция. Также в обзоре рассмотрено влияние паратиреоидэктомии и консервативного лечения ПГПТ.

Первичный гиперпаратиреоз — заболевание, обусловленное неадекватной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ), третье по частоте среди всех эндокринных заболеваний. ПТГ оказывает свои эффекты в основном путем активации ПТГ рецептора 1, связанного с G-белком. Точками приложения действия ПТГ являются почки, регулирующие реабсорбцию кальция и фосфора. Висцеральные осложнения манифестного ПГПТ, такие как инфекции мочевых путей, гидронефроз, хроническая болезнь почек, часто наблюдались у пациентов с ПГПТ в предыдущие десятилетия, но в настоящее время, учитывая подавляющее большинство пациентов с бессимптомным течением заболевания, встречаются крайне редко. Тем не менее активный скрининг больных с бессимптомным ПГПТ демонстрирует значительное число больных с гиперкальциемией, бессимптомным микролитиазом и некоторым снижением фильтрационной функции почек.

Эксперты международного общества по болезням почек (KDIGO), регулярно выпускающего клинические рекомендации с 2008 г., утверждают, что даже незначитель-

ное снижение фильтрационной способности влияет на состояние здоровья [1]. В связи с повышенной заболеваемостью и смертностью, связанной со сниженной фильтрационной функцией, ранняя постановка диагноза является особенно актуальной.

Все эти факты стали основанием для экспертов 4 рабочей группы по бессимптомному ПГПТ для внесения гиперкальциемии и/или литогенной по своим биохимическим характеристикам мочи у пациентов с бессимптомным нефрокальцинозом и незначительным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в показания для хирургического лечения ПГПТ [2]. Помимо внимания, уделяемого экспертами KDIGO даже незначительному снижению фильтрационной способности почек, накапливается всё больше данных, касающихся молекулярных представлений о почечной реабсорбции кальция, фосфатов и других электролитов. Показано, что некоторые из них способны влиять на клиническую картину ПГПТ.

Целью настоящего обзора является анализ клинических и молекулярных аспектов осложнений со

стороны почек у пациентов с бессимптомным ПГПТ. Основным источником сбора данных стала медицинская система PubMed. В обзор включены работы (оригинальные исследования и метаанализы), опубликованные за последние 10 лет, с 2005 г. по 30 апреля 2016 г. Поиск выполнялся по следующим ключевым словам для клинических аспектов: «первичный гиперпаратиреоз», «нефрокальциноз», «болезнь почек», «хроническая болезнь почек» или «нефролитиаз», для молекулярных аспектов поиск проводился по следующим ключевым фразам: «кальций чувствительный рецептор», «ген кальция», «ген фосфата» или «рецептор витамина D». Выделено 50 работ, касающихся клинической картины, и 13 работ, связанных с молекулярными аспектами.

## Клиническая картина

В период с 1970 по 1980 г. нефролитиаз, сопровождающийся клинической симптоматикой, наблюдался у 40–60 % пациентов с ПГПТ. В последние два десятилетия симптоматический нефролитиаз при ПГПТ снизился до 10–20 %. Инструментальные исследования

демонстрируют, что бессимптомные камни в почках встречаются существенно чаще в настоящее время. При бессимптомном ПППТ нефролитиаз наблюдается у 25–55 % больных [3–5], при этом двустороннее поражение почек отмечается у 16,4 % пациентов с ПППТ [5]. Что характерно, камни в почках встречаются с одинаковой частотой при нормокальциемическом (15 %) и гиперкальциемическом (19 %) ПППТ [6]. Нефрокальциноз и нефролитиаз связаны с повышенной экскрецией кальция/креатинин у пациентов с подтвержденным ПППТ, с другой стороны, у многих больных может наблюдаться широкий спектр изменений [5].

Патогенез формирования нефролитиаза в общей популяции и у пациентов с ПППТ точно неизвестен. Скорее всего, это связано с образованием, агрегацией и агломерацией кристаллов. Наличие различных органических и неорганических компонентов в моче способствует дальнейшему образованию камней. Задержка образованных кристаллов становится ключевым звеном в формировании нефролитиаза. Для пациентов с ПППТ и нефролитиазом типично наличие как интерстициальных апатитовых бляшек (известных как бляшки Рэндалла, характерных для оксалатных камней), так и внутриканальцевых отложений (типичных для фосфатных камней) [7]. Несколько факторов могут способствовать осаждению кристаллов: увеличение экскреции кальция с мочой, фосфатурия, оксалурия, увеличение содержания натрия мочи, снижение концентрации цитрата в моче и наличие протеинурии. Гиперкальциурия является основным фактором риска развития камней в почках у пациентов с ПППТ [8]. Данные, не подтвержденные другими исследованиями, также свидетельствуют о том, что относительно высокая экскреция оксалата с мочой и низкая экскреция цитрата способствуют образованию нефролитиаза у пациентов с ПППТ [3], в то время как роль фосфата, магния, натрия и калия мочи остается неуточненной [8]. Таким образом, в последних клинических реко-

мендациях [9, 10] предлагается оценивать риск формирования камней в почках у пациентов с ПППТ по суточной экскреции кальция (повышение риска будет наблюдаться при суточной экскреции более 400 мг).

### Влияние паратиреоидэктомии на риск рецидива нефролитиаза

Недавние исследования подтвердили, что успешная паратиреоидэктомия (ПТЭ) снижает риск рецидива нефролитиаза у пациентов с ПППТ. В когорте из 640 пациентов, прооперированных по поводу ПППТ (10 % имели нефролитиаз, период наблюдения составил 5 лет), успешная ПТЭ, сопровождавшаяся нормализацией уровня кальция крови, приводила к снижению риска рецидива почечных камней [11]. Аналогичные данные получены в работе, куда было включено 332 пациента с ПППТ (исходно 20 % имели нефролитиаз) [12].

### Кальциевый обмен в почках у пациентов с ПППТ

У пациентов с ПППТ может наблюдаться гиперкальциурия, нормокальциурия или гипокальциурия. Избыточное содержание фосфатов кальция и оксалатов кальция в моче является хорошо известным фактором риска нефролитиаза, в то время как факторы риска формирования нефрокальциноза на настоящий момент не изучены. Согласно последним данным, гиперкальциурия, определяемая как экскреция кальция выше 4 мг/кг массы тела в сутки, в присутствии сохраненной функции почек встречается у 66–75 % больных с ПППТ [3, 13]. Ожирение рассматривается как фактор риска гиперкальциурии и нефролитиаза при ПППТ [14]. Пациенты с нормокальциемическим ПППТ имеют значительно меньшую суточную экскрецию кальция по сравнению с соответствующими им по возрасту и полу больными с классическим ПППТ [6], тем не менее распространенность нефролитиаза не отличается в обеих группах. Гипокальциурия, определяемая как суточная экскреция менее 100 мг/сут, может наб-

людаться у 5 % больных с ПППТ [15], при исключении пациентов, принимающих тиазидные диуретики, распространенность снижается менее 1 %. Истинная гипокальциурия должна натолкнуть врача на мысль о семейной гипокальциурической гиперкальциемии.

### Влияние паратиреоидэктомии на гиперкальциурию

Вполне ожидаемо, что гиперкальциурия исчезает после успешной ПТЭ, что сопровождается снижением риска рецидива нефролитиаза. Тем не менее Palmieri S. и соавт. (2015) продемонстрировали, что гиперкальциурия сохраняется после операции примерно у 40 % пациентов с гиперкальциурическим ПППТ [13]. Сохраняющаяся гиперкальциурия после операции ассоциирована с гиперплазией паращитовидных желез (50 % vs 22 % у больных без гиперкальциурии). Более того, у пациентов с сохраняющейся гиперкальциурией не отмечалось улучшения минеральной плотности костной ткани в области позвоночника, бедра и шейки бедренной кости. Таким образом, можно ожидать, что у 30 % пациентов гиперкальциемия сохранится после ПТЭ и, оставленная без внимания, приведет к снижению ожидаемого прироста минеральной плотности костной ткани [13].

### Влияние цинакальцета на гиперкальциурию

Цинакальцет, агонист кальций чувствительного рецептора (CaSR), может применяться у пациентов с гиперпаратиреозом различной степени тяжести. Цинакальцет снижает уровень ПТГ, нормализует уровень кальция в сыворотке крови и снижает уровень кальция в утренней порции мочи, не влияя на суточную экскрецию кальция с мочой [16, 17]. CaSR экспрессированы в различных сегментах нефрона [18]: в основном в толстой восходящей части петли Генле, где он функционирует как главный детерминант экскреции кальция. В других областях CaSR действует как регулятор сигналов, исходящих от натрия, pH и минеральных

элементов, устанавливая порог чувствительности для нескольких цАМФ-зависимых гормонов к уровню внеклеточного кальция. Ингибирующий эффект цинальцета на реабсорбцию кальция в канальцах почки (оценивается натошак по соотношению кальций/креатинин), вероятно всего, опосредован сдвигом дозозависимого ответа ПТГ на реабсорбцию кальция в канальцах почек или прямым действием на CaSR в толстой восходящей части петли Генле [19]. Суточная экскреция кальция с мочой также частично зависит от абсорбции кальция в кишечнике, что потенциально может нивелировать снижение канальцевой реабсорбции кальция, обусловленной цинальцетом.

### Влияние холекальциферола на гиперкальциурию

Существует небольшое количество данных, касающихся влияния витамина D на гиперкальциурию при ПГПТ. В ряде работ было продемонстрировано увеличение суточной экскреции кальция с мочой, тем не менее ни в одном исследовании не было показано повышения риска развития нефролитиаза [20–22]. В недавнем интервенционном исследовании пациентов с ПГПТ и дефицитом витамином D продемонстрировано, что назначение витамина D и повышение 25(OH)D сыворотки крови снижает уровень ПТГ, не вызывая гиперкальциемии и гиперкальциурии [23]. В рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании при назначении холекальциферола (2800 МЕ ежедневно в течение 26 недель) пациентам с ПГПТ не было получено увеличения суточной экскреции кальция [24]. Суточная доза холекальциферола 600–1000 МЕ считается достаточной в большинстве случаев для достижения целевого уровня 25(OH) [ $> 20$  нг/мл (50 нмоль/л)].

### Влияние тиазидных диуретиков на гиперкальциурию

Тиазидные диуретики увеличивают канальцевую реабсорбцию каль-

ция, приводя к уменьшению экскреции кальция с мочой и повышению сывороточной концентрации кальция независимо от уровня ПТГ. У больных с ПГПТ тиазидные диуретики значительно снижают суточную экскрецию кальция, но при этом не повышают концентрацию кальция крови и не влияют на уровень ПТГ [25]. Тем не менее прекращение приема тиазидных диуретиков имеет решающее значение для правильной оценки соотношения кальция/креатинина перед операцией и исключения семейной гипокальциемической гиперкальциурии. Кроме того, по данным Griebeler M.L. и соавт. (2016), 71 % пациентов с гиперкальциемией, обусловленной приемом тиазидов, могут иметь недиагностированный ПГПТ при условии сохраняющейся гиперкальциемии после прекращения приема диуретиков [26].

### Функция почек у пациентов с ПГПТ

ПГПТ — признанный фактор риска нарушения функции почек, тем не менее роль ПГПТ в развитии болезни почек изучена не до конца. Длительно существующая гиперкальциемия может нарушать функцию почек и приводить к снижению скорости клубочковой фильтрации у пациентов с тяжелым ПГПТ [27, 28]. Результаты когортного исследования PEARS, куда были включены 1424 пациента с бессимптомным ПГПТ и 7120 человек группы контроля, подтверждают возможную взаимосвязь между ПГПТ и нарушением почечной функции. Уровень креатинина сыворотки крови при постановке диагноза являлся предиктором трехлетней смертности, показатели относительного риска развития хронической болезни почек и нефролитиаза составили 13,8 и 5,1 соответственно [29–31]. У пациентов с ПГПТ можно выделить ряд факторов риска нарушения функции почек:

1. Возраст: наибольшая заболеваемость ПГПТ характерна среди женщин в возрасте 50–70 лет [32, 33]. Несмотря на то что функция почек снижается с возрастом, группа экспертов KDIGO рекомендуют рассматривать СКФ <

60 мл/мин как отражение снижения функции почек в любом возрасте от 20 до 90 лет [1].

2. Обезвоживание как следствие осмотического диуреза, обусловленного массивной гиперкальциурией или другими осмотическими веществами, высокий уровень креатинина сыворотки крови.
3. Камни в почках: недавние исследования показали, что длительная активация интратенального воспаления ответственна за нарушение функции почек при оксалатной нефропатии [34], которая часто наблюдается при ПГПТ [3, 35].
4. Кисты почек: множественные кисты почек встречаются у 1/5 пациентов с ПГПТ [36].
5. Длительное повышение уровня ПТГ: в ряде недавних работ показано, что высокий уровень ПТГ способен вызывать эндотелиальное повреждение и последующий фиброз, рецептор 1 ПТГ экспрессирован в эндотелиальных клетках клубочков и в клетках проксимальных канальцев [37].
6. Инсулинорезистентность: ПТГ ассоциирован с инсулинорезистентностью [38].
7. Ожирение: у пациентов с морбидным ожирением и ПГПТ наблюдается, как правило, большая масса паратиром, более высокий пред- и послеоперационный уровень ПТГ и более выраженные симптомы ПГПТ [39].
8. Артериальная гипертензия: среди популяции пациентов с ПГПТ в Нью-Джерси чаще встречалось ожирение, АГ, дислипидемия, СД 2 типа по сравнению с соответствующими им по возрасту и полу больными с подагрой [40]. Эти данные не были подтверждены на итальянской популяции в работе Tassone F. и соавт. (2012) [41].

Диагноз хронической болезни почек (ХБП) может быть установлен при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (согласно СКД-EPI), сохраняющейся не менее трех месяцев, или повреждении почек [1]. Маркерами повреждения почечной паренхимы являются альбуминурия, измененный мочевого оса-

док, электролитные аномалии, связанные с канальцевыми нарушениями, или структурные аномалии, выявленные по данным гистологии или при проведении инструментального обследования. СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> рассматривается как умеренно сниженная вне зависимости от возраста.

ХБП, определяемая как СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, диагностируется у 13–19 % пациентов с ПППТ в возрасте 30–80 лет. Среди них большинство больных имеют ХБП 3, только у 1–2 % пациентов СКФ составляет менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП 4). Расчетная СКФ ассоциирована с возрастом, АГ, антигипертензивной терапией, глюкозой крови натощак и уровнем 25(ОН)D [42]. В работе Walker M.D. (2013) и Ermetici F. (2015) пациенты с ПППТ и ХБП были старше, имели более высокий уровень 25(ОН)D и низкий уровень 1,25(ОН)2D и с большей вероятностью имели АГ, чем пациенты без ХБП [42, 43]. У больных с бессимптомным ПППТ низкая СКФ была обусловлена традиционными факторами риска, а не клиническими или биохимическими характеристиками ПППТ [42, 43]. Оценка функции почек у пациентов с ПППТ может проводиться путем исследования уровня цистатина С. Цистатин С представляет собой низкомолекулярный белок, секретируемый практически всеми клетками организма, свободно фильтруется клубочками почек, а затем метаболизируется в проксимальных канальцах. Цистатин С рассматривается как более надежный показатель оценки СКФ по сравнению с сывороточным креатинином. Ионизированный кальций является наиболее явным детерминантом уровня циркулирующего цистатина С, что позволило предположить, что тяжесть ПППТ может определять выраженность нарушения функции почек. Исследование уровня цистатина С позволяет диагностировать доклиническую стадию хронической болезни почек примерно у одной шестой пациентов с ПППТ. В общей популяции [44] доклиническая стадия ХБП связана с повышенным риском развития ХБП, смертности и сердечно-сосудистых событий.

Влияние функции почек на биохимические характеристики ПППТ хорошо известно [45–49]. В ряде исследований четко определена корреляция между уровнем ПТГ и степенью нарушения функции почек при ПППТ [50], но порог СКФ, при котором происходит выраженная стимуляция секреции ПТГ, не установлен. В работе, куда были включены 294 пациента с ПППТ, уровень ПТГ оказался существенно выше у больных со СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. На настоящий момент отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие, что значительное повышение уровня ПТГ наблюдается именно при СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП 3). Кроме того, ПППТ может усугублять имеющуюся почечную недостаточность [50].

У пациентов с ПППТ и низкой СКФ наблюдается высокий риск развития жизнеугрожающих состояний на фоне метаболического ацидоза, который может быть спровоцирован острыми состояниями, такими как инфекции или сердечно-сосудистые катастрофы. За счет мобилизации кальция из костных депо метаболический ацидоз может резко ухудшить имеющуюся гиперкальциемию [51].

### Влияние паратиреоидэктомии на функцию почек

В клинических рекомендациях по бессимптомному ПППТ снижение СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) является показанием для хирургического лечения. На самом деле однозначных данных о положительном влиянии ПТЭ на хроническую болезнь почек не существует [50]. Ранее проведенные клинические исследования, в основном у пациентов с бессимптомным ПППТ, не смогли продемонстрировать положительного влияния ПТЭ на функцию почек [52–54]. Никаких изменений в СКФ не было обнаружено после ПТЭ на протяжении последующих 5 лет [11]. С другой стороны, в недавней работе было показано, что ПТЭ предотвращает дальнейшее ухудшение функции почек у пациентов с ПППТ и ХБП [55]. Это не относится к пациентам с расчет-

ной СКФ по формуле СКД-ЕР1 более 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Напротив, в проспективном исследовании 62 больных с ПППТ снижение СКФ наблюдалось через день после успешной операции и сохранялось при дальнейшем наблюдении [56].

### Влияние цинакальцета на функцию почек

Цинакальцет не влияет на уровень креатинина и СКФ у пациентов с ПППТ [16, 17].

### Влияние колекальциферола на функцию почек

У женщин с ПППТ уровень 25(ОН)D обратно пропорционален СКФ [57], вероятнее всего, отражая влияние сопутствующих метаболических изменений, а не прямой эффект 25(ОН)D на функцию почек. Кроме того, 25(ОН)D оказался выше у пациентов с нефролитиазом, при этом повышения суточной экскреции кальция не наблюдалось [42]. Так или иначе, интервенционных исследований для уточнения влияния 25(ОН)D на функцию почек не проводилось.

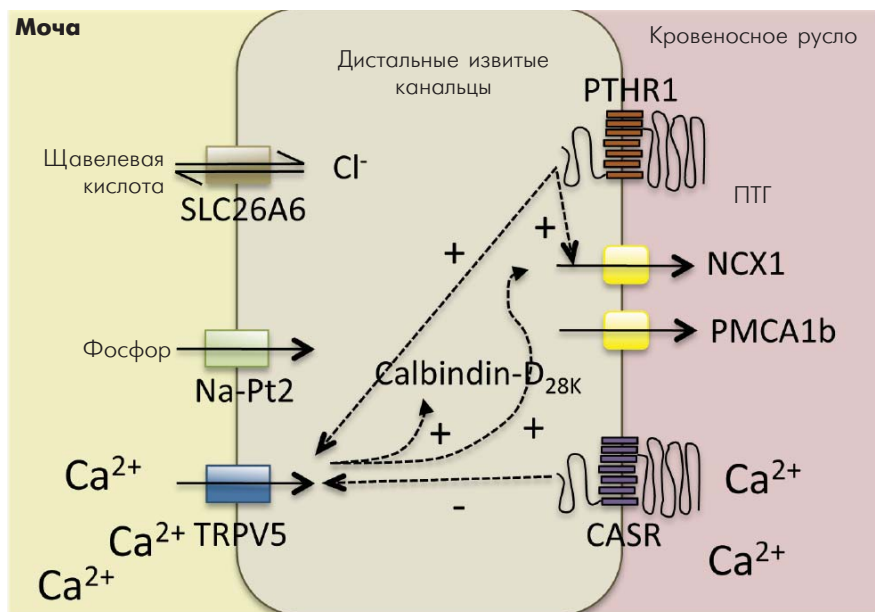
### Влияние бисфосфонатов на функцию почек

Алендронат повышает минеральную плотность костной ткани (МПК) у пациентов с ПППТ [58–60], в связи с чем назначается для лечения остеопении/остеопороза у пациентов с ПППТ [10]. Применение алендроната у пациентов с ПППТ не связано с ухудшением функции почек. Тем не менее необходимо учитывать, что золедроновая кислота, которая может применяться при гиперкальциемическом кризе, не должна использоваться при СКФ менее 30 мл/мин. Деносумаб может быть альтернативой бисфосфонатам в лечении тяжелой гиперкальциемии при карциномах паращитовидных желез [61, 62]. Бисфосфонаты являются безопасной и эффективной терапией у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации более 30 мл/мин, но при снижении СКФ назначение бисфосфонатов требует осторожности в связи с повышением риска развития состояний с низким обменом костной

ткани, таких как остеомалация, смешанная уремическая остеоидистрофия и адинамическая болезнь кости. Лечение бисфосфонатами может улучшить как минеральную плотность костей, так и снизить кальцификацию сосудов у пациентов с ХБП 1–2 ст. и остеопорозом [63].

### Участие почек в определенных формах ПГПТ

1. ПГПТ в рамках МЭН: для пациентов с МЭН 1 типа характерен ранний дебют МКБ (ранее 30 лет, у 86,2 %) [64], в то время как, по данным Lougenco D.M. и соавт. (2010), распространенность нефролитиаза у пациентов с МЭН 1 типа не отличалась от пациентов со спорадическим ПГПТ [65]. Почечная недостаточность наблюдалась у 19,4 % больных с ПГПТ в рамках МЭН 1 типа [66].
2. ПГПТ при карциноме паращитовидных желез: карцинома паращитовидных желез — исключительно редкая опухоль с заболеваемостью 1,25 на 10 млн человек в год. При карциноме уровень сывороточного кальция и ПТГ значительно выше, чем при паратиреомах. Тем не менее суточная экскреция кальция не отличается у пациентов с ПГПТ и карциномами ОЩЖ [67]. Около 46 % пациентов с карциномой ОЩЖ имеют уровень сывороточного креатинина более 1,1 мг/дл (расчетная СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), тогда как другие клинические проявления (почечная колика, нефролитиаз, нефрокальциноз) наблюдаются у 26,8 % пациентов [68].
3. ПГПТ во время беременности: ПГПТ исключительно редко встречается во время беременности; среди осложнений первичного гиперпаратиреоза со стороны матери описаны случаи развития нефролитиаза с нарушением функции почек и гиперкальциемического криза с острыми неврологическими нарушениями [69]. Среди 74 беременных женщин 20–40 лет с бессимптомным ПГПТ нефролитиаз отмечен у 12 % пациенток [70].



**Рисунок.** Молекулы, участвующие в обработке кальция, оксалата и фосфата на дистальном уровне свертывания (DCT) и соединительных канальцах. CASR — кальций-чувствительный рецептор; PTHR1 — рецептор PTH-1; NCX1 — натрий/кальциевый обменник; PMCA1b — АТФазная плазматическая мембрана Ca<sup>2+</sup>, транспортирующая 1; SLC26A6 — масло растворимого носителя 26 член 6; NaPT2 — натрийзависимый фосфатный транспортный белок 2А; TRPV5 — переходный подсемейство V-членного канала катионного потенциала рецептора

### Молекулярные аспекты

Вариабельность биологической активности ключевых соединений, вовлеченных в почечную регуляцию фосфорно-кальциевого обмена, может участвовать в патогенезе ПГПТ или влиять на его клиническую картину (рисунок).

### GCM

GCM2 представляет собой специфичный для паращитовидной железы эмбриональный транскрипционный фактор, чья инактивирующая мутация ассоциирована с семейным изолированным гипопаратиреозом (OMIM # 146200). В полиморфном варианте 282D, связанном с ПГПТ в когорте из 510 итальянских пациентов, продемонстрирована повышенная транскрипционная активность GCM2. Тем не менее какой-либо связи между GCM2 и нефролитиазом или почечной функцией не обнаружено [71].

### Рецептор ПТГ (PTHr1)

Данные о роли вариантов гена PTHR1 при ПГПТ недоступны.

### TRPV5

ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в почках путем скоорди-

нированной экспрессии трансмембранных транспортных белков. Вызванная ПТГ активация реабсорбции кальция усиливается величиной притока кальция через кальциевый канал TRPV5, который, в свою очередь, обеспечивает экспрессию кальциевых транспортных белков. Поэтому почечные трансмембранные транспортные белки, включая TRPV5, могут участвовать в патогенезе ПГПТ [72]. У мышей с отсутствующим TRPV5 развивается тяжелый гиперпаратиреоз с гиперкальциемией [73]. Показано, что полиморфизм TRPV5 (Rs4236480) связан с множественными кальциевыми камнями у пациентов с идиопатическим нефролитиазом [74]. Исследование вариантов гена TRPV5 представляет научный интерес у пациентов с ПГПТ.

### Кальций-чувствительный рецептор (CASR)

Инактивирующие мутации гена CASR обычно ассоциированы с семейной гипокальциемической гиперкальциемией 1 типа (клиренс кальция < 0,01) (HNC1, OMIM # 145980) и неонатальным тяжелым первичным гиперпаратиреозом

(NSHPT, OMIM # 239200). Экскреция кальция в утренней порции мочи существенно выше у пациентов с ПППТ, чем у больных с семейной гипокальциурической гиперкальциемией [75]. Действительно, у некоторых пациентов — носителей герминативных инактивирующих мутаций гена CASR, диагностируется гиперкальциурия [76, 77]. Белок CASR экспрессируется и функционирует в клетках почек, где его активация внеклеточным кальцием ингибирует ПТП-опосредованную реабсорбцию кальция. При различных вариантах гена CASR наблюдаются различные клинические проявления гиперкальциемии, связанной с ПТП. 990G аллель, расположенная в цитоплазматическом концевом домене рецепторного белка, связана с увеличением экскреции кальция при ПППТ [78, 79]. Два других однонуклеотидных полиморфизма (SNPs), расположенных в регуляторной области гена CASR, Rs7652589 и rs1501899, ассоциированы с развитием нефролитиаза у пациентов с ПППТ [80]. Rs1501899 ответственен за снижение экспрессии CASR, тогда как 990G приводит к активации CASR белка. Совместное действие этих SNPs было исследовано при ПППТ: у пациентов — носителей одной или двух копий рецессивного аллеля как на rs1501899, так и на 990G наблюдается 8-кратное повышение риска развития нефролитиаза по сравнению с пациентами, гомозиготными по аллелю дикого типа [81]. Исследования *in vitro* в клетках HEK293, стабильно трансфицированных CASR дикого типа и вариантом 990G, продемонстрировали, что аллель 990G ассоциируется с высокой чувствительностью к кальцимитическому соединению R-568 [82]. Аналогичная повышенная чувствительность наблюдалась в исследованиях *in vivo* у небольшой когорты больных с ХБП на фоне гиперпаратиреоза, когда пациенты, несущие 990G аллель гена CASR, лучше отвечали на терапию цинакальцетом и имели больший риск развития камней в почках [83]. В отличие от этого, у небольшой когорты пациентов с ПППТ в рамках МЭН 1 типа наличие аллеля 990G

не влияло на профиль эффективности цинакальцета [84].

Наконец, последние данные подчеркивают роль провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, в регуляции экспрессии CASR в почках. Провоспалительные цитокины активируют экспрессию CASR в ОЩЖ и почках. Это приводит к снижению уровня ПТП, 25(OH)D и кальция крови. Кроме того, повышенный уровень кальция (через активацию CASR) может стимулировать инфламсомы цитозоля миелоидных клеток, приводя к созреванию провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  при участии каспазы 1 [85].

### AP2S1 и GNA11

Фенотип ГНН/ННС также может быть связан с мутацией и потерей функции генов AP2S1 и GNA11, кодирующих  $\alpha$ -2 субъединицу адаптогенного белка комплекса 2 и белки G $\alpha$ 11 соответственно. Инактивирующие мутации гена AP2S1 рассматриваются как причина ННС3 (OMIM # 600740), тогда как инактивация гена GNA11 приводит к ННС2 (OMIM # 145981). AP2 $\sigma$ 2 участвует в клатрин-зависимом эндоцитозе белков плазматической мембраны, таких как CASR и G $\alpha$ 11 [86, 87]. Расчетная скорость клубочковой фильтрации и концентрация кальция в моче аналогичны при ННС1 и ННС3 [75], хотя у пациентов с ННС3 наблюдается более высокий уровень кальция в плазме крови, чем у больных с ННС1, указывая на то, что скорость канальцевой абсорбции кальция выше при ННС3.

### SLC12A1

В семье, несущей гетерозиготную мутацию гена SLC12A1, кодирующего Na/K/Cl ко-транспортёр-2 (NKCC2), описано развитие гиперкальциурии, нефролитиаза и ПППТ у новорожденных детей, ранее считавшихся проявлениями антенатального синдрома Бартера 1 типа (OMIM № 601678) [88].

### Клаудин 14

Ген CLDN14 кодирует белок, участвующий в регуляции парацеллюлярной проницаемости ионного транспорта на эпителиальных плотных контактах в нефроне. Аллель С rs219780 нуклеотидной последова-

тельности гена CLDN14 связана с формированием нефролитиаза, высоким уровнем ПТП и низкой минеральной плотностью костной ткани у здоровых женщин. Тем не менее различий в распространенности нефролитиаза между группами с различным генотипом у пациентов с ПППТ не обнаружено [89].

### SCL26A6

Оксалатурия является фактором риска нефролитиаза у пациентов с ПППТ [3]. За исключением редких генетических синдромов, повышенная экскреция оксалата обусловлена увеличением кишечного всасывания. Ген SLC26A6 экспрессирован в дистальных сегментах проксимальных канальцев, где он опосредует оксалат-зависимую абсорбцию NaCl. Полиморфный вариант 206M гена SLC26A6 не связан с риском образования камней в почках у пациентов с ПППТ. Тем не менее показано, что этот вариант ассоциирован с менее тяжелой гиперкальциурией у больных с нефролитиазом и ПППТ [35].

### Гомеостаз фосфора

У пациентов с ПППТ наблюдается стойкая гипофосфатемия без признаков потери соли. Гиперпаратиреоз у PTH-D1 трансгенных мышшей мРНК гена Slc34a1 и экспрессия белка снижена на 50 % по сравнению с контрольной группой, тогда как Slc9a3r1/NHERF-1 и Pthr1 не изменены, что позволяет предположить, что Slc34a1 играет ключевую роль в почечном обмене фосфатов и регулируется ПТП [90]. По мнению авторов обзора, изучение роли различных вариантов гена Slc34a1 представляет научный интерес у пациентов с ПППТ.

### Рецептор витамина D (VDR)

Полиморфные варианты VDR связаны с образованием нефролитиаза в общей популяции [91], тем не менее зависимость между вариантами VDR и ПППТ, а также клинической картиной ПППТ в различных когортах больных отсутствует [92–94].

С клинической точки зрения следует учитывать, что:

1. Большое количество молекул с обычными вариантами или редкими мутациями, кодирующих их генов, вовлеченных в гомеостаз кальция, определяет значительную вариабельность клинической картины. Таким образом, требуется тщательная клиническая, биохимическая и гормональная оценка, а в некоторых ситуациях — неоднократная.
2. Исследование генов, вовлеченных в гомеостаз кальция, может помочь определить риск развития нефролитиаза у пациентов с ПГПТ, тем не менее данные контролируемых исследований отсутствуют.
3. В настоящее время генетический анализ рекомендован только для мутаций гена CASR у всех пациентов с клиренсом кальция/креатинина менее 0,02, так как это может помочь дифференцировать семейную гипокальциемическую гиперкальциурию от ПГПТ [9].

### Особенности, которые следует учитывать при ведении пациентов с ПГПТ и заболеваниями почек

#### Хирургическое лечение

1. У пациентов с ПГПТ и нефролитиазом, сопровождающимся клинической симптоматикой, необходима своевременная постановка диагноза и паратиреоидэктомия [2].
2. У пациентов с бессимптомным ПГПТ рекомендовано проведение необходимого обследования для выявления осложнений со стороны почек [2].
3. Пациентам с бессимптомным ПГПТ и СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> можно рекомендовать хирургическое лечение с целью устранения всех факторов, способствующих дальнейшему снижению СКФ;
4. Тщательный мониторинг функции почек должен выполняться у всех пациентов с ПГПТ и ХБП после паратиреоидэктомии.

#### Консервативное лечение

1. У пациентов с ПГПТ необходимо проведение диагностики и лече-

ния всех сопутствующих факторов риска ХБП: возраста, АГ, ожирения, сахарного диабета/инсулинорезистентности, а также поражений почек, случавшихся ранее.

2. АГ напрямую влияет на СКФ у пациентов с ПГПТ, так же как и в общей популяции. Таким образом, выявление и адекватное лечение АГ должно обязательно проводиться у всех пациентов с ПГПТ. Высокий уровень альдостерона в крови ассоциирован с высоким уровнем ПТГ, применение ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может приводить к более низкому уровню ПТГ [95]. Ингибиторы РААС могут рассматриваться и исследоваться при лечении АГ у пациентов с ПГПТ. Напротив, терапия эплереноном, антагонистом альдостерона, не приводила к снижению уровня ПТГ у пациентов с ПГПТ, хотя оказалась эффективной для контроля артериального давления [96].
3. Модификация литогенного профиля мочи при ПГПТ: вопрос о необходимости оценки литогенности мочи при ПГПТ был поднят на последней встрече экспертов [2], так как существует небольшое количество работ, демонстрирующих возможность прогнозирования камнеобразования при ПГПТ по биохимическому профилю мочи. Сведения об эффективности медикаментозных или немедикаментозных методов лечения для изменения литогенного профиля мочи или снижения риска развития нефролитиаза получены из исследований на общей популяции, исследования у пациентов с ПГПТ не проводились.
4. Наблюдение и лечение пациентов с ПГПТ и установленной хронической болезнью почек является непростой задачей. Обусловленные ХБП биохимические и инструментальные изменения искажают классическую клиническую картину ПГПТ (а именно отсутствие гипофосфатемии, дальнейшее повышение уровня ПТГ, множественная патология ОЦЖ и нарушения минеральной плот-

ности костной ткани в рамках болезни костей на фоне ХБП). Сопутствующая ХБП также будет влиять на показания к назначению препаратов для контроля гиперкальциемии (бисфосфонатов).

### Заключение

Вовлечение почек, хотя в основном бессимптомное, часто наблюдается у пациентов с ПГПТ. Влияние на состояние здоровья больных с ПГПТ, а также прогрессирование заболевания почек на настоящий момент полностью не изучено. Клинические рекомендации в основном базируются на результатах исследований, полученных в общей популяции, а не у пациентов с ПГПТ. Тем не менее имеющиеся данные подчеркивают необходимость исследовать заболевания почек при ПГПТ у больных с минимальными клиническими проявлениями или явной ХБП.

### Литература

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney International* 2013 3 1–150. (doi:10.1038/kisup.201276)
2. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM & Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop // *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2014 99 3570–3579. (doi:10.1210/jc.2014-1414)
3. Corbetta S, Baccarelli A, Aroldi A, Vicentini L, Fogazzi GB, Eller-Vainichier C, Ponticelli C, Beck-Peccoz P & Spada A. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism // *Journal of Endocrinological Investigation* 2005 28 122–128. (doi:10.1007/BF03345354)
4. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L & Vestergaard P. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables // *European Journal of Endocrinology* 2012 166 1093–1100. (doi:10.1530/EJE-12-0032)
5. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, Zhang C, Biondi P, Diacinti D, Pepe J, Piemonte S, Scillitani A, Minisola S et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 1309–1315. (doi:10.1210/jc.2014-3708)
6. Tuna MM, Caliskan M, Unal M, Demirci T, Dogan BA, Kucukler K, Ozbek M, Berker D, Delibasi T & Guler S. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism // *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2016 34 331–335. (doi:10.1007/s00774-015-0673-3)

7. Coe FL, Evan AP, Worcester EM & Lingeman JE. Three pathways for human kidney stone formation // *Urological Research* 2010 38 147–160. (doi:10.1007/s00240-010-0271-8)
8. Rejnmark L, Vestergaard P & Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 2377–2385. (doi:10.1210/jc.2011-0569)
9. Marcocci C, Brandi ML, Scillitani A, Corbetta S, Faggiano A, Gianotti L, Migliaccio S & Minisola S. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism // *Journal of Endocrinological Investigation* 2015 38 577–593. (doi:10.1007/s40618-015-0261-3)
10. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C & Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 3561–3569. (doi:10.1210/jc.2014-1413)
11. Rowlands C, Zyada A, Zouwail S, Joshi H, Stechman MJ & Scott-Coombes DM. Recurrent urolithiasis following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism // *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2013 95 523–528. (doi:10.1308/003588413X13629960048712)
12. Elkoushy MA, Yu AX, Tabah R, Payne RJ, Dragomir A & Andonian S. Determinants of urolithiasis before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism // *Urology* 2014 84 22–26. (doi:10.1016/j.urology.2014.01.016)
13. Palmieri S, Eller-Vainicher C, Cairolì E, Morelli V, Zhukouskaya VV, Verga U, Filipanti M, Vicentini L, Ferrero S, Spada A et al. Hypercalciuria may persist after successful parathyroid surgery and it is associated with parathyroid hyperplasia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 2734–2742. (doi:10.1210/jc.2014-4548)
14. Tran H, Grange JS, Adams-Huet B, Nwariaku FE, Rabaglia JL, Woodruff SL, Holt SA & Maalouf NM. The impact of obesity on the presentation of primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 2359–2364. (doi:10.1210/jc.2013-3903)
15. O'Connell K, Yen TW, Shaker J, Wilson SD, Evans DB & Wang TS. Low 24-hour urine calcium levels in patients with sporadic primary hyperparathyroidism: is further evaluation warranted prior to parathyroidectomy? // *American Journal of Surgery* 2015 210 123–128. (doi:10.1016/j.amjsurg.2014.09.030)
16. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD & Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 5644–5649. (doi:10.1210/jc.2002-021597)
17. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S & Shoback D. Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 E9–E18. (doi:10.1210/jc.2010-1221)
18. Riccardi D & Valenti G. Localization and function of the renal calcium-sensing receptor // *Nature Review Nephrology* 2016 12 414–425. (doi:10.1038/nmeph.2016.59)
19. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA & Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 135–141. (doi:10.1210/jc.2004-0842)
20. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS & Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 2122–2126. (doi:10.1210/jc.2004-1772)
21. Isidro ML & Ruano B. Biochemical effects of calcifediol supplementation in mild, asymptomatic, hyperparathyroidism with concomitant vitamin D deficiency // *Endocrine* 2009 36 305–310. (doi:10.1007/s12020-009-9211-1)
22. Tucci JR. Vitamin D therapy in patients with primary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D // *European Journal of Endocrinology* 2009 161 189–193. (doi:10.1530/EJE-08-0901)
23. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK & Rao DS. Effects of 25(OH)D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH)D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature // *Clinical Endocrinology* 2014 80 797–803. (doi:10.1111/cen.12398)
24. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L & Christiansen P. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 1072–1080. (doi:10.1210/jc.2013-3978)
25. Riss P, Di Kammer M, Selberherr A, Bichler C, Kaderli R, Scheuba C & Niederle B. The influence of thiazide intake on calcium and parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism // *Clinical Endocrinology* 2016 85 196–201. (doi:10.1111/cen.13046)
26. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton J III & Wermers RA. Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 1166–1173. (doi:10.1210/jc.2015-3964)
27. Jones DB, Jones JH, Lloyd HJ, Lucas PA, Wilkins WE & Walker DA. Changes in blood pressure and renal function after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism // *Postgraduate Medical Journal* 1983 59 350–353. (doi:10.1136/pgmj.59.692.350)
28. Kristoffersson A, Backman C, Granqvist K & Jarhult J. Pre- and postoperative evaluation of renal function with five different tests in patients with primary hyperparathyroidism // *Journal of Internal Medicine* 1990 227 317–324. (doi:10.1111/j.1365-2796.1990.tb00166.x)
29. Yu N, Leese GP & Donnan PT. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) // *Clinical Endocrinology* 2013 79 27–34. (doi:10.1111/cen.12206)
30. Yu N, Donnan PT & Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) // *Clinical Endocrinology* 2011 75 169–176. (doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03958.x)
31. Yu N, Donnan PT, Flynn RWV, Murphy MJ, Smith D & Rudman A. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) // *Clinical Endocrinology* 2010 73 30–34. (doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03766.x)
32. Fraser WD. Hyperparathyroidism // *Lancet* 2009 374 145–158. (doi:10.1016/S0140-6736(09)60507-9)
33. Marcocci C & Cetani F. Clinical practice: primary hyperparathyroidism // *New England Journal of Medicine* 2011 365 2389–2397. (doi:10.1056/NEJMcpl106636)
34. Kurts C. A crystal-clear mechanism of chronic kidney disease // *Kidney International* 2013 84 859–861. (doi:10.1038/ki.2013.251)
35. Corbetta S, Eller-Vainicher C, Frigerio M, Valaperta R, Costa E, Vicentini L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P & Spada A. Analysis of the 206M polymorphic variant of the SLC26A6 gene encoding a Cl-oxalate transporter in patients with primary hyperparathyroidism // *European Journal of Endocrinology* 2009 160 283–288. (doi:10.1530/EJE-08-0623)
36. Corbetta S, Eller-Vainicher C, Vicentini L, Carnicelli S, Sardanelli F, Beck-Peccoz P & Spada A. High prevalence of simple kidney cysts in patients with primary hyperparathyroidism // *Journal of Endocrinological Investigation* 2009 32 690–694. (doi:10.1530/EJE-08-0623)
37. Wu M, Tang RN, Liu H, Ma KL, Ly LL & Liu BC. Nuclear translocation of  $\beta$ -catenin mediates the parathyroid hormone-induced endothelial-to-mesenchymal transition in human renal glomerular endothelial cells // *Journal of Cellular Biochemistry* 2014 115 1692–1701. (doi:10.1002/jcb.24832)
38. Cvijovic G, Micic D, Kenderesi A, Milic N, Zoric S, Sumarac-Dumanovic M, Stamenkovic-Pejkovic D, Polovina S, Jermic D & Gligic A. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism — a never ending story? // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2015 123 336–341. (doi:10.1055/s-0035-1549906)
39. Adam MA, Untch BR, Danko ME, Stinnett S, Dixit D, Koh J, Mark JR & Olson JA Jr. Severe obesity is associated with symptomatic presentation, higher parathyroid hormone levels, and increased gland weight in primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 4917–4924. (doi:10.1210/jc.2010-0666)
40. Han D, Trooskin S & Wang X. Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism // *Journal of Endocrinological Investigation* 2012 35 548–552. (doi:10.3275/7861)
41. Tassone F, Gianotti L, Baffoni C, Cesario F, Magro G, Pellegrino M, Emmolo I, Maccario M & Borretta G. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism // *Journal of Endocrinological Investigation* 2012 35 841–846. (doi:10.3275/8192)



42. Walker MD, Cong E, Lee JA, Kopley A, Zhang C, McMahon DJ & Silverberg SJ. Vitamin D in primary hyperparathyroidism: effects on clinical, biochemical, and densitometric presentation // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 3443–3451. (doi:10.1210/jc.2015-2022)
43. Ermetici F, Filopanti M, Verga U, Passeri E, Dito G, Malavazos AE, Mapelli C, Raggi ME, Spada A & Corbetta S. Estimated glomerular filtration rate by serum cystatin C correlates with cardiometabolic parameters in patients with primary hyperparathyroidism // *European Journal of Endocrinology* 2015 173 441–446. (doi:10.1530/EJE-15-0341)
44. Madero M & Sarnak M. Association of cystatin C with adverse outcomes // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2009 18 258–263. (doi:10.1097/MNH.0b013e328326f3dd)
45. Valdemarsson S, Lindergard B, Tibblin S & Bergenfelz A. Increased biochemical markers of bone formation and resorption in primary hyperparathyroidism with special reference with mild disease // *Journal of Internal Medicine* 1998 243 115–122. (doi:10.1046/j.1365-2796.1998.00241.x)
46. Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Muratami T, Ogawa T, Masatsugu T, Takamatsu Y, Miyatake E & Yamashita H. Influence of renal function on clinico-pathological features of primary hyperparathyroidism // *European Journal of Endocrinology* 2003 148 597–602. (doi:10.1530/eje.0.1480597)
47. Hedback G & Oden A. Death risk factor analysis in primary hyperparathyroidism // *European Journal of Clinical Investigation* 1998 28 1011–1018. (doi:10.1046/j.1365-2362.1998.00387.x)
48. Hedback G, Abrahamson K & Oden A. The improvement of renal concentration capacity after surgery for primary hyperparathyroidism // *European Journal of Clinical Investigation* 2001 31 1048–1053. (doi:10.1046/j.1365-2362.2001.00926.x)
49. Hedback GM & Oden AS. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism // *Journal of Internal Medicine* 2002 25 476–483. (doi:10.1046/j.1365-2796.2002.00984.x)
50. Hendrickson CD, Castro Pereira DJ & Comi RJ. Renal impairment as a surgical indication in primary hyperparathyroidism: do the data support this recommendation? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 2646–2650. (doi:10.1210/jc.2014-1379)
51. Rastegar M, Levine SB & Felsenfeld AJ. Metabolic acidosis-induced hypercalcemia in an azotemic patient with primary hyperparathyroidism // *Clinical Kidney Journal* 2014 7 299–302. (doi:10.1093/ckj/sfu041)
52. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E & Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery // *New England Journal of Medicine* 1999 341 1249–1255. (doi:10.1056/NEJM199910213411701)
53. Rao DS, Phillips ER, Divine GW & Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 5415–5422. (doi:10.1210/jc.2004-0028)
54. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Topping O, Varhaug JE, Baranowski M, Aanderud S, Franco C et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 1687–1692. (doi:10.1210/jc.2006-1836)
55. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, Baffoni C, Attanasio R & Borretta G. Parathyroidectomy halts the deterioration of renal function in primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 3069–3073. (doi:10.1210/jc.2015-2132)
56. Egan RJ, Dewi F, Arkel R, Ansell J, Zouwail S, Scott-Coombes D & Stechman M. Does elective parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism affect renal function? A prospective study // *International Journal of Surgery* 2016 27 138–141. (doi:10.1016/j.ijss.2016.01.072)
57. Viccica G, Cetani F, Vignali E, Miccoli M & Marcocci C. Impact of vitamin D deficiency on the clinical and biochemical phenotype in women with sporadic primary hyperparathyroidism // *Endocrine* 2016 Mar [Epub ahead of print]. (doi:10.1007/s12020-016-0931-8)
58. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY, Schussheim D, Rubin MR, Shaikh AM, Silverberg SJ et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 3319–3325. (doi.org/10.1210/jc.2003-030908)
59. Khan AA, Bilezikian JP, Kung A, Dubois SJ, Standish TI & Syed ZA. Alendronate therapy in men with primary hyperparathyroidism // *Endocrine Practice* 2009 15 705–713. (doi:10.4158/EP08178.ORR)
60. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, Lo KW & Cockram CS. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 581–587. (doi:10.1210/jc.2002-020890)
61. Karupiah D, Thanabalasingham G, Shine B, Wang LM, Sadler GP, Karavitaki N & Grossman AB. Refractory hypercalcaemia secondary to parathyroid carcinoma: response to high-dose denosumab // *European Journal of Endocrinology* 2014 171 K1–K5. (doi:10.1530/EJE-14-0166)
62. Vellanki P, Lange K, Elaraj D, Kopp PA & El Muayed M. Denosumab for management of parathyroid carcinoma-mediated hypercalcemia // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 387–390. (doi:10.1210/jc.2013-3031)
63. Liu WC, Yen JF, Lang CL, Yan MT & Lu KC. Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density // *Scientific World Journal* 2013 2013 837573. (doi:10.1155/2013/837573)
64. Lourenco DM Jr, Coutinho FL, Toledo RA, Denck Goncalves T, Montenegro FLM & Toledo SPA. Biochemical, bone and renal patterns in hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1 // *Clinics* 2012 67 99–108. (doi:10.6061/clinics/2012(Sup01)17)
65. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, Viti R, Mascia ML, Massironi S, Pracchi M, D'Agruma L, Minisola S, Corbetta S et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity // *Journal of Bone and Mineral Research* 2009 24 1404–1410. (doi:10.1359/jbmr.090304)
66. Lourenco DM Jr, Coutinho FL, Toledo RA, Montenegro FL, Correia-Deur JE & Toledo SP. Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism // *Journal of Bone and Mineral Research* 2010 25 2382–2391. (doi:10.1002/jbmr.125)
67. Xue S, Chen H, Lv C, Shen X, Ding J, Liu J & Chen X. Preoperative diagnosis and prognosis in 40 parathyroid carcinoma patients // *Endocrine* 2016 85 29–36. (doi:10.1111/cen.13055)
68. Schaapveld M, Jorna FH, Aben KK, Haak HR, Plukker JT & Links TP. Incidence and prognosis of parathyroid gland carcinoma: a population-based study in The Netherlands estimating the preoperative diagnosis // *American Journal of Surgery* 2011 202 590–597. (doi:10.1016/j.amjsurg.2010.09.025)
69. Nash E, Ranka P, Tarigopula G & Rashid T. Primary hyperparathyroidism in pregnancy leading to hypercalcemic crisis and uraemic encephalopathy // *BMJ Case Report* 2015, pii: bcr2014208829. (doi:10.1136/bcr-2014-208829)
70. Hirsch D, Kopel V, Nadler V, Levy S, Toledano Y & Tsvetov G. Pregnancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 2115–2122. (doi:10.1210/jc.2015-1110)
71. D'Agruma L, Coco M, Guarnieri V, Battista C, Canaff L, Salcuni AS, Corbetta S, Cetani F, Minisola S, Chiodini I et al. Increased prevalence of the GCM2 polymorphism, Y282D, in primary hyperparathyroidism: analysis of three Italian cohorts // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 E2794–E2798. (doi:10.1210/jc.2014-2857)
72. Van Abel M, Hoenderop JG, van der Kemp AW, Friedlaender MM, van Leeuwen JP & Bindels RJ. Coordinated control of renal Ca(2+) transport proteins by parathyroid hormone // *Kidney International* 2005 68 1708–1721. (doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00587.x)
73. Van Abel M, Huybers S, Hoenderop JG, van der Kemp AWCM, van Leeuwen JPTM & Bindels RJM. Age-dependent alterations in Ca<sup>2+</sup> homeostasis: role of TRPV5 and TRPV6 // *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2006 291 F1177–F1183. (doi:10.1152/ajprenal.00038.2006)
74. Khaeel A, Wu MS, Wong HS, Hsu YW, Chou YH & Chen HY. A single nucleotide polymorphism (rs4236480) in TRPV5 calcium channel gene is associated with stone multiplicity in calcium nephrolithiasis patients // *Mediators of Inflammation* 2015 2015 375427. (doi:10.1155/2015/375427)
75. Vargas-Poussou R, Mansour-Hendili L, Baron S, Bertocchio J-P, Travers C, Simian C, Treard C, Baudouin V, Beltran S, Broux F et al. Familial hypocal-

- ciuric hypercalcemia type 1 and 3 and primary hyperparathyroidism: similarities and differences // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 2185–2195. (doi:10.1210/jc.2015-3442)
76. Carling T, Szabo E, Bai M, Ridefelt P, Westin G, Gustavsson P, Trivedi S, Hellman P, Brown EM, Dahl N & Rastad J. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 85 2042–2047. (doi:10.1210/jcem.85.5.6477)
77. Mastromatteo E, Lamacchia O, Campo MR, Conserva A, Baorda F, Cinque L, Guarnieri V, Scillitani A & Cignarelli M. A novel mutation in calcium-sensing receptor gene associated to hypercalcemia and hypercalciuria // *BMC Endocrine Disorders* 2014 14 81. (doi:10.1186/1472-6823-14-81)
78. Corbetta S, Eller-Vainicher C, Filopanti M, Saeli P, Vezzoli G, Arcidiacono T, Loli P, Syren ML, Soldati L, Beck-Peccoz P et al. R990G polymorphism of the calcium-sensing receptor and renal calcium excretion in patients with primary hyperparathyroidism // *European Journal of Endocrinology* 2006 155 687–692. (doi:10.1530/eje.1.02286)
79. Scillitani A, Guarnieri V, Battista C, De Geronimo S, Muscarella LA, Chiodini I, Cignarelli M, Minisola S, Bertoldo F & Francucci CM. Primary hyperparathyroidism and the presence of kidney stones are associated with different haplotypes of the calcium-sensing receptor // *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2007 92 277–283. (doi:10.1210/jc.2006-0857)
80. Vezzoli G, Scillitani A, Corbetta S, Terranegra A, Dogliotti E, Guarneri V, Arcidiacono T, Paloschi V, Rainone F, Eller-Vainicher C et al. Polymorphisms at the regulatory regions of the CASR gene influence stone risk in primary hyperparathyroidism // *European Journal of Endocrinology* 2011 164 421–427. (doi:10.1530/EJE-10-0915)
81. Vezzoli G, Scillitani A, Corbetta S, Terranegra A, Dogliotti E, Guarneri V, Arcidiacono T, Macrina L, Mingione A, Brasacchio C et al. Risk of nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism is associated with two polymorphisms of the calcium-sensing receptor gene // *Journal of Nephrology* 2015 28 67–72. (doi:10.1007/s40620-014-0106-8)
82. Terranegra A, Ferraretto A, Dogliotti E, Scarpellini M, Corbetta S, Barbieri AM, Spada A, Arcidiacono T, Rainone F, Aloia A et al. Calcimimetic R-568 effects on activity of R990G polymorphism of calcium-sensing receptor // *Journal of Molecular Endocrinology* 2010 45 245–256. (doi:10.1677/JME-10-0034)
83. Rothe HM, Shapiro WB, Sun WY & Chou SY. Calcium-sensing receptor gene polymorphism Arg990Gly and its possible effect on response to cinacalcet HCl // *Pharmacogenetic Genomics* 2005 15 29–34. (doi:10.1097/01213011-200501000-00005)
84. Filopanti M, Verga U, Ermetici F, Olgiati L, Eller-Vainicher C, Corbetta S, Persani L, Beck-Peccoz P & Spada A. MEN1-related hyperparathyroidism: response to cinacalcet and its relationship with the calcium-sensing receptor gene variant Arg990Gly // *European Journal of Endocrinology* 2012 167 157–164. (doi:10.1530/EJE-12-0117)
85. Hendy GN & Canaff L. Calcium-sensing receptor, proinflammatory cytokines and calcium homeostasis // *Seminars in Cell and Developmental Biology* 2016 49 37–43. (doi:10.1016/j.semcdb.2015.11.006)
86. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Reed AA, Cranston T, Thakker CE, Gregory L, Rimmer AJ, Rust N, Graham U et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3 // *Nature Genetics* 2013 45 93–97. (doi:10.1038/ng.2492)
87. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN, Jead RA, Cranston T, Rust N, Hobbs MR, Heath H 3rd & Thakker RV. Mutations affecting G-protein subunit  $\alpha 11$  in hypercalcemia and hypocalcemia // *New England Journal of Medicine* 2013 368 2476–2486. (doi:10.1056/NEJMoa1300253)
88. Li D, Tian L, Hou C, Kim CE, Hakonarson H & Levine MA. Association of mutations in SLC12A1 encoding the NKCC2 cotransporter with neonatal primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 2196–2200. (doi:10.1210/jc.2016-1211)
89. Piedra M, Berja A, Garcia-Unzueta MT, Ramos L, Valero C & Amado JA. Rs219780 SNP of claudin 14 gene is not related to clinical expression in primary hyperparathyroidism // *Clinical Laboratory* 2015 61 1197–1203.
90. Murray RD, Holthouser K, Clark BJ, Salyer SA, Barati MT, Khundmiri SJ & Lederer ED. Parathyroid hormone (PTH) decreases sodium-phosphate cotransporter type IIa (NpT2a) mRNA stability // *American Journal of Physiology Renal Physiology* 2013 304 F1076–F1085. (doi:10.1152/ajprenal.00632.2012)
91. Lin Y, Mao Q, Zheng X, Chen H, Yang K & Xie L. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of urolithiasis: a meta-analysis // *Urology International* 2011 86 249–255. (doi:10.1159/000323949)
92. Correa P, Rastad J, Schwarz P, Westin G, Kindmark A, Lundgren E, Akerstrom G & Carling T. The vitamin D receptor (VDR) strat codon polymorphism in primary hyperparathyroidism and parathyroid VDR messenger ribonucleic acid levels // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 1690–1694. (doi:10.1210/jcem.84.5.5707)
93. Menarguez J, Goicoechea M, Cristabal E, Arribas B, Martinez ME, Ancazar JA, Carrin R & Polo JR. Lack of relationship between BsmI vitamin D receptor polymorphism and primary hyperparathyroidism in a Spanish female population // *Calcified Tissue International* 1999 65 214–216. (doi:10.1007/s00239900685)
94. Sosa M, Torres A, Martin N, Salido E, Liminana JM, Barrios Y, De Miguel E & Betancor P. The distribution of two different vitamin D receptor polymorphisms/BsmI and start codon) in primary hyperparathyroidism // *Journal of International Medicine* 2000 247 124–130. (doi:10.1046/j.1365-2796.2000.00593.x)
95. Brown J, de Boer IH, Robinson-Cohen C, Siscovick DS, Kestenbaum B, Allison M & Vaidya A. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 490–499. (doi:10.1210/jc.2014-3949)
96. Tomaschitz A, Verheyen N, Meinotzer A, Pieske B, Belyavskiy E, Brussee H, Haas J, Marz W, Pieske-Kraigher E, Verheyen S et al. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: results from the EPATH randomized, placebo-controlled trial // *Journal of Hypertension* 2016 34 1347–1356. (doi:10.1097/HJH.0000000000000927)
97. Miedlich S, Lamesch P, Mueller A & Paschke R. Frequency of the calcium-sensing receptor variant A986S in patients with primary hyperparathyroidism // *European Journal of Endocrinology* 2001 145 421–427. (doi:10.1530/eje.0.1450421)
98. Cetani F, Borsari S, Vignali E, Pardi E, Picone A, Cianferotti L, Rossi G, Miccoli P, Pinchera A & Marcocci C. Calcium-sensing receptor gene polymorphisms in primary hyperparathyroidism // *Journal of Endocrinological Investigation* 2002 25 614–619. (doi:10.1007/BF03345085)
99. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, Ghio M & Borretta G. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 4458–4461. (doi:10.1210/jc.2009-0587)
100. Tassone F, Gianotti L, Baffoni C, Pellegrino M, Castellano E & Borretta G. KDIGO categories of glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism // *Endocrine Practice* 2015 21 629–633. (doi:10.4158/EPI14537.OR)
101. Walker MD, Nickolas T, Kopley A, Lee JA, Zhang C, McMahon DJ & Silverberg SJ. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 1885–1892. (doi:10.1210/jc.2013-4192)
102. Walker MD, Dempster DW, McMahon DJ, Udesky J, Shane E, Bilezikian JP & Silverberg SJ. Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 1501–1507. (doi:10.1210/jc.2011-3072)
103. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F & Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate // *Annals of Internal Medicine* 2006 145 247–254. (doi:10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004)
104. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Annals of Internal Medicine* 2003 139 137–147. (doi:10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013)
105. Fan L, Inker LA, Rossert J, Froissart M, Rossing P, Mauer M & Levey AS. Glomerular filtration rate estimation using cystatin C alone or combined with creatinine as a confirmatory test // *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2014 29 1195–1203. (doi:10.1093/ndt/gft509)

# Ожирение: патогенез и комплексные подходы к лечению

Расширенный реферат статьи Heymsfield S.B., Wadden T.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity // N Engl J Med., 2017, 376 (15), 254–266.

Реферат подготовлен О.Ю. Гуровой.

Семь из десяти ведущих причин смертности и инвалидизации пациентов в США — хронические заболевания (в том числе рак и сахарный диабет) [1]. Профилактика и лечение этих состояний тесно связаны с проблемой ожирения. Основную категорию пациентов, обращающихся в первичное звено медицинской помощи, составляют лица с ожирением и избыточным весом [2], количество которых превышает две трети населения США [1]. Большинство медицинских профессиональных сообществ рассматривает ожирение, установленное на основании индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> как хроническое заболевание [3]. Основной фокус данной статьи направлен на лечение этого заболевания и сопутствующих ему коморбидных состояний.

## Окружающая среда

Хронические заболевания, в число которых входит ожирение, рассматриваются как ведущие причины ухудшения здоровья населения в течение последнего столетия, чему также способствуют изменения окружающей среды в целом. Эффективный контроль над инфекционными заболеваниями, которые в 1900-х гг. были основной причиной смерти [4], привел к увеличению продолжительности жизни в США почти на три десятилетия. Однако факторы, способствующие положительному энергетическому балансу, приводят к неминому набору массы тела в последние десятилетия, среди них увеличение поставок продовольствия на душу населения, потребление преимущественно высококалорийной вкусной пищи, увеличение размера порций [5, 6], гиподинамия как в рабочее, так и в свободное время [7, 8]; рост потребления медицинских препаратов, побочным эффектом которых является набор веса [9]; неадекватный сон [10]. Эти и многие другие факторы в сочетании со значительно снизившейся смертностью от инфекционных заболеваний привели к увеличению продолжительности жизни, создав почву для развития других хронических заболеваний и ожирения [11].

## Генетические факторы

Не все люди, подверженные влиянию факторов окружающей среды, потенциально опасных в отношении набора веса (как среди городских, так и сельских жителей), имеют избыточный вес. На этом основании можно предполагать существование генетических факторов, определяющих индивидуальную предрасположенность к этому заболеванию. По разным данным, в исследованиях семей, близнецов, а также усыновленных детей частота наследственной предрасположенности варьирует от 40 до 70 % [12]. На сегодняшний день установлено существование 11 моногенных форм ожирения, включающих дефицит лептина и рецепторов к меланокортину-4, которые в основном представлены в гипоталамусе и вовлечены в нейрорегуляцию энергетического гомеостаза [13]. Наиболее распространенной причиной среди моногенных форм является гетерозиготная мутация в гене рецептора к меланокортину-4, которая встречается у 2–5 % детей с морбидным ожирением [13, 14]. Широко используемый метод идентификации полигенных механизмов, определяющих склонность к ожирению, включает полногеномный скрининг с целью определения единичных нуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с ИМТ и други-

ми признаками, связанными с ожирением [13]. В исследованиях было идентифицировано более 300 локусов, хотя суммарно это составляет менее 5 % индивидуальных различий в ИМТ и других компонентов метаболического синдрома [13]. Например, при наличии полиморфизма гена FTO (наиболее изученного) масса тела будет больше на 1,2–3 кг в сравнении с теми лицами, у кого нет копий этого аллеля [13]. Секвенирование генома и экзома дает возможность обнаружения новых молекулярных мишеней и прогресса в поиске маркеров — предикторов риска. Изменения в генной транскрипции и трансляции, опосредованные влиянием факторов окружающей среды, могут возникать без изменений нуклеотидной последовательности ДНК. В рамках эпигеномных исследований изучалось воздействие пренатальных и постнатальных факторов, которые могут влиять на метаболические показатели здоровья [15]. Эпигенетические эффекты могут, таким образом, учитывать дополнительные индивидуальные различия в ИМТ и фенотипические признаки ожирения [12].

**Нарушение регуляции энергетического баланса**  
Взаимодействие генетических факторов и факторов окружаю-

щей среды создают сложную систему регуляции энергетического баланса, связанную с физиологическими процессами и массой тела [13, 14]. Два типа нейронов в аркуатных ядрах гипоталамуса подавляются или стимулируются циркулирующими нейропептидными гормонами, которые контролируют энергетический баланс посредством контроля над процессами потребления пищи и расхода энергии. Краткосрочный и долгосрочный энергетический баланс контролируется координированной работой центральных механизмов и периферических сигналов, которые поступают из микробиота и клеток, находящихся в жировой ткани, желудке, поджелудочной железе и других органах [14]. Области мозга за пределами гипоталамуса осуществляют свой вклад в регуляцию энергетического баланса посредством поступления сенсорного сигнала, когнитивных процессов, гедонических эффектов принимаемой пищи, памяти и внимания [14].

Уменьшение потребляемой пищи и увеличение физической активности приводит к отрицательному энергетическому балансу и запускает каскад центральных и периферических компенсаторно-адаптивных механизмов, защищающих жизненно важные функции [16]. Клинически эти эффекты могут быть ассоциированы с соответствующим снижением расхода энергии, пищевыми эксцессами и многими другими метаболическими и психологическими процессами, которые зависят от степени и длительности периода ограничения калорийности [17, 18]. Увеличение центрального орексигенного сигнала может объяснять часто недооцененное контррегуляторное повышение аппетита и потребление пищи, которое ограничивается степенью потери веса, что ассоциировано, в частности, с физическими нагрузками [19]. Эти хорошо доказанные метаболические и психологические эффекты, появляющиеся при снижении массы тела, могут поддерживаться на этапе удержания достигнутого снижения веса [16, 17].

Хотя масштаб и механизмы этих эффектов остаются неясными, это не означает, что пациенты, которые снизили вес, и те, кто никогда не был полным, схожи по физиологическим и метаболическим параметрам [16, 17]. Высокая частота рецидивов заболевания в этой связи согласуется с концепцией, что ожирение — хроническое заболевание, требующее долговременного лечения.

### Патофизиологические особенности

#### *Анатомические эффекты*

Избыток жировой ткани обычно нарастает постепенно, наряду с формированием долговременного положительного энергетического баланса. Накопление липидов, в основном триглицеридов, в жировой ткани происходит параллельно с увеличением отложения жира в скелетных мышцах, печени и других органах и тканях, что имеет индивидуальные различия у пациентов с избыточным весом [20]. По сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела, пациенты с ожирением имеют большую жировую и тощую массу, более высокий сердечный выброс и артериальное давление (АД) и более значительную массу бета-клеток в поджелудочной железе [20, 21]. Секретия инсулина в состоянии натощак и после нагрузки глюкозой возрастает линейно с ИМТ [22].

По мере увеличения массы тела избыток жира откладывается в большинстве органов и тканей организма. Подкожная жировая ткань является основным депо жира, сконцентрированным в различных анатомических участках, различающихся своими метаболическими и физиологическими характеристиками [23]. Большинство адипоцитов в подкожной жировой клетчатке — белые благодаря тому, что в них содержатся триглицериды; относительно небольшие количества бурых и бежевых адипоцитов также присутствуют у взрослых [24]. Ожирение ассоциировано с увеличением числа макрофагов и других иммунных клеток в жировой ткани,

что частично обусловлено тканевым ремоделированием в ответ на апоптоз адипоцитов [25]. Эти иммунные клетки секретируют провоспалительные цитокины, которые способствуют формированию инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. Несмотря на то что депо висцерального жира гораздо меньше, чем подкожного, именно с ним связаны все метаболические нарушения и нежелательные исходы [23, 24]. Избыток жировой ткани, окружающей почки, может вызывать их компрессию и приводить к АГ [21]. Ожирение также нередко приводит к obstructивным апноэ во сне, что обусловлено нарушением тока воздуха по дыхательным путям за счет формирования избытка мягких тканей вокруг гортани [26]. Избыток жировой ткани также формирует дополнительную механическую нагрузку на суставы, что является фактором риска развития остеоартритов [27]. Увеличение внутрибрюшного давления, вероятно, может повышать риск гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пищевода Баретта и развития аденокарциномы пищевода у лиц с ожирением [28].

#### *Метаболические и физиологические эффекты*

Адипоциты синтезируют адипокины (клеточные сигнальные белки) и гормоны, скорость и секретия которых зависят от распределения и количества жировой ткани [24]. Чрезмерное образование провоспалительных адипокинов адипоцитами и макрофагами внутри жировой ткани приводит к системному воспалению у некоторых пациентов с ожирением [24]. Гидролиз триглицеридов в адипоцитах способствует образованию свободных жирных кислот, которые транспортируются плазмой крови в места, где они могут быть метаболически полезны. Поскольку источников жировой ткани несколько, уровень свободных жирных кислот всегда высокий у пациентов с ожирением [24].

Помимо жировой ткани, липиды также содержатся в липосомах, представляющих собой мел-

кие цитоплазматические оргanelлы в митохондриях разных типов клеток [29]. При ожирении липосомы в гепатоцитах могут увеличиваться в размерах (стеатоз), образуя крупные вакуоли, что приводит к различным патологическим процессам, включая неалкогольную жировую болезнь печени, стеатогепатит и цирроз [30]. Накопление промежуточных продуктов окисления липидов (например, керамидов) в некоторых нежировых тканях может приводить к липотоксичности с клеточной дисфункцией и апоптозом [24].

Повышение уровня свободных жирных кислот, провоспалительных цитокинов, продуктов окисления липидов способствует формированию резистентности к инсулину, что, в свою очередь, связано с количеством висцерального жира [24, 31]. Этот «букет» метаболических и анатомических факторов — только часть целого ряда патофизиологических механизмов, лежащих в основе коморбидных состояний при избыточном весе: дислипидемии, сахарного диабета 2 типа, связанных с ожирением заболеваний печени и остеоартритов. Повышение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и других онкогенных соединений способствует развитию некоторых форм рака [32]. Хроническая гиперстимуляция симпатической нервной системы может быть компонентом многофакторного патофизиологического процесса, в том числе приводящего к повышению артериального давления [21]. Инсулинорезистентность, дислипидемия и СД 2 типа являются основными патофизиологическими факторами развития заболеваний сердца, острых нарушений мозгового кровообращения и хронической болезни почек.

#### *Психологические эффекты*

Ожирение ассоциировано с высокой распространенностью нарушений настроения, тревоги, другими психиатрическими расстройствами, особенно среди пациентов с морбидным ожирением

[33, 34]. Взаимосвязь между ожирением и психическими расстройствами может быть двунаправленной [35]. Более того, фармацевтические препараты, используемые для лечения биполярных расстройств, депрессии и некоторых психогенных нарушений, могут сами по себе приводить к развитию избыточного веса [9, 33].

#### *Метаболические эффекты на фоне снижения массы тела*

У приверженных лечению пациентов термодинамические модели прогнозирования позволяют точно определить траекторию снижения массы тела при создании негативного энергетического баланса путем ограничения калорийности пищи и/или увеличения физической активности [36]. Однако большинство пациентов достигают определенного процента потери массы тела гораздо быстрее траектории, выстраиваемой термодинамическими моделями прогнозирования (за несколько месяцев), после чего вес начинает постепенно набираться вновь. Увеличение массы тела связано со снижением приверженности лечению (диетам и физическим нагрузкам) и всё более признаваемыми эндогенными компенсаторными механизмами [16, 37].

Умеренное снижение массы тела (на 5–10 %) ассоциировано с клинически значимыми улучшениями в отношении метаболических факторов риска и коморбидных состояний [9, 38, 39]. Снижение массы тела на 5 % улучшает функцию бета-клеток и чувствительность печеночных и мышечных клеток к инсулину. Более значимая потеря веса приводит к улучшениям нарушенных патофизиологических процессов в жировых клетках [40]. Эти благоприятные эффекты были показаны в исследовании Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) у пациентов с ожирением и СД 2 типа, которым проводилась интенсивная модификация образа жизни [41]. Через год пациенты достигли снижения массы тела на 8,6 %, что ассоциировалось со значительным снижением систолического

и диастолического артериального давления (на 6,8 и 3,0 мм рт. ст. соответственно) и уровня триглицеридов (на 0,34 ммоль/л), а также гликированного гемоглобина (на 0,64 %). При этом была показана взаимосвязь между процентом потери веса и выраженностью метаболических нарушений: чем значительнее было снижение массы тела, тем лучшие показатели были достигнуты в отношении артериального давления, уровня триглицеридов и гликированного гемоглобина [42].

Умеренное снижение массы тела способствует профилактике коморбидных состояний у пациентов с высоким риском. Интенсивная модификация образа жизни у лиц с ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) в Diabetes Prevention Program, при которой наблюдалось снижение массы тела в среднем на 5,6 кг за 2,8 года, способствовала снижению относительного риска развития СД 2 типа на 58 % [43]. За 10 лет наблюдения в основной группе случаев возникновения СД 2 типа было на 34 % меньше, чем в группе контроля, даже если пациенты из группы интенсивного лечения возвращались к исходной массе тела [44].

Потеря от 16 до 32 % массы тела от исходной в результате бариатрических операций у пациентов с морбидным ожирением может приводить к ремиссии СД 2 типа, особенно после шунтирования желудка с гастроеюноанастомозом по Ру [45–50]. Значительное снижение смертности от любых причин также было показано в наблюдательных исследованиях у пациентов, перенесших хирургическое лечение [51, 52]. Однако снижение массы тела несет позитивные эффекты (снижение риска развития или улучшение компенсации) в отношении далеко не всех заболеваний [38, 39, 42]. Например, на фоне снижения веса тяжелые обструктивные апноэ сна уменьшаются, однако не полностью исчезают даже после бариатрических операций [26]. Более того, благоприятные клинические эффекты умеренного снижения

веса, достигнутые путем интенсивной модификации образа жизни, не снижают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, что было показано в исследовании Look AHEAD study (период наблюдения 9,6 года) [53]. Кроме того, на фоне снижения веса может быть достигнуто улучшение психического здоровья пациентов [33, 54], и дополнительная поддержка психотерапевта крайне важна, особенно для лиц с выраженными или умеренно выраженными расстройствами, так как позволяет скорректировать пищевое поведение, в частности перекармливание [34].

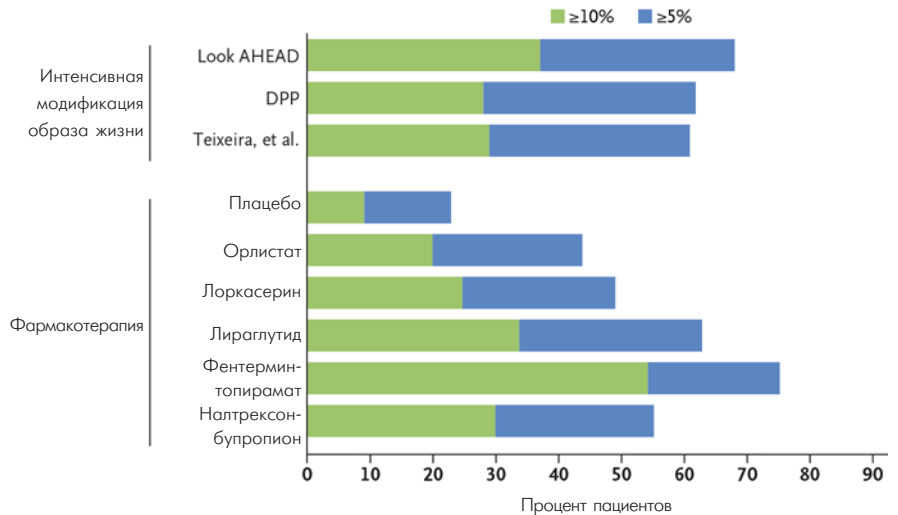
## Лечение и обследование

### Обследование

Не все лица с ожирением и избыточным весом имеют какие-либо кардиометаболические последствия и являются «метаболически здоровыми» пациентами с ожирением [55]. Совокупность ряда параметров, относящихся к инсулинорезистентности, связанной с увеличением количества висцерального и подкожного жира в верхней части туловища, лежит в основе метаболического синдрома [24, 31]. Хотя ИМТ является адекватным показателем степени ожирения в целом для популяции, индивидуальный риск для каждого пациента будет зависеть от анамнеза заболевания, наличия психических расстройств в анамнезе [33], лабораторных параметров, пищевого поведения, объема физической активности, режима питания и др. [34]. Окружность талии является не менее важным показателем количества висцерального и подкожного жира в абдоминальной области и может быть использована как оценочный фактор риска в дополнение к ИМТ [31, 39].

## Лечение

Лечение должно проводиться в соответствии с тяжестью ожирения, степенью выраженности коморбидных состояний, а также с учетом функциональных ограничений. Существуют алгоритмы лечения, предназначенные для вы-



**Рис. 1. Снижение массы тела за один год на фоне высокоинтенсивной модификации образа жизни или программ низкой/средней интенсивности в сочетании с фармакотерапией**

Показан процент пациентов в рандомизированных, контролируемых исследованиях, снижавших массу тела минимум на 5 % или на 10 % в течение года на фоне высокоинтенсивной МОЖ или программы низкой/средней интенсивности наблюдения (не более одной консультации в месяц) в сочетании с фармакотерапией. Процент пациентов, потерявших более 5 % массы тела, включал тех, кто снизил минимум 10 % массы тела от исходной. Например, 68 % пациентов в исследовании Look AHEAD снизили массу тела минимум на 5 %, 37 % из них — минимум на 10 %. Исследования по МОЖ (Look AHEAD [41], Diabetes Prevention Program (DPP) [43] и исследование, проведенное Teixeira и соавт. [58]) были отобраны как высококачественные исследования, данные которых использовались при создании алгоритмов лечения ожирения у взрослых, от 2013 г. [39]. Процент участников, потерявших минимум 5 или 10 % массы тела на фоне приема каждого из пяти одобренных для долгосрочного приема препаратов, был показан в метаанализе Khera et al. [59]. Данные о проценте участников с потерей веса за год минимум 15 % в исследовании Look AHEAD [41, 42] составил 16 %, в DPP [43] — 11 %, на фоне приема лираглутида [50] — 14 %, фентермин-топирамата [61] — 32 % и налтрексон-бупропиона [62] — 14 %

бора персонифицированных схем терапии, основанных на оценке индивидуального риска [38, 39, 56]. К трем основным способам лечения, имеющим высокую степень доказательности, относятся модификация образа жизни, фармакотерапия, бариатрическая хирургия [9, 38, 39, 57].

### Модификация образа жизни

Модификация образа жизни (МОЖ) направлена на изменение пищевого поведения и физической активности как фундаментального принципа снижения веса, с минимальным риском осложнений и невысокой стоимостью [39].

Целью МОЖ для пациентов с ожирением или избыточным весом является улучшение показате-

лей здоровья и параметров качества жизни путем умеренного снижения веса и его удержания. В соответствии с результатами крупных исследований, интенсивная МОЖ подразумевает частое консультирование пациентов (не менее 14 раз в течение 6 месяцев) [39] (табл. 1). Комплексные программы МОЖ, реализуемые специально подготовленными специалистами, приводят к потере 5–8 % массы тела [39] (рис. 1). Менее интенсивные программы применимы для предотвращения набора веса у пациентов с низким риском или для тех, кто отказался участвовать в программе интенсивной модификации образа жизни.

Бихевиоральная терапия является неотъемлемой частью программ по МОЖ и обучает пациен-

**Таблица 1.** Рекомендации по высокоинтенсивной комплексной модификации образа жизни с целью снижения 5–10 % массы тела и удержания достигнутого результата\*

Компонент лечения	Снижение веса	Удержание веса
Консультирование	Не менее 14 очных консультаций (индивидуальных или групповых) с подготовленным специалистом в течение 6 месяцев; рекомендации должны быть структурированными, осуществлять многофакторную (всеобъемлющую) поддержку, в том числе через Интернет. Коммерческие программы должны иметь высокий уровень доказательности	Очные или телефонные контакты один раз в месяц или более часто с квалифицированным специалистом в течение года и более
Диета	Низкокалорийная диета (как правило, 1200–1500 ккал/сут для женщин и 1500–1800 ккал/сут для мужчин) с макронутриентным составом, основанным на пищевых предпочтениях пациента и соматическом статусе	Гипокалорийное питание в соответствии с динамикой массы тела и выбором макронутриентного состава с учетом пищевых предпочтений пациента и его соматического статуса
Физическая активность	Не менее 150 минут аэробных нагрузок в неделю (например, быстрая ходьба)	200–300 минут аэробной нагрузки (например, быстрая ходьба)
Бихевиоральная терапия	Ежедневный контроль пищевого рациона и физической активности (дневники питания, приложения на смартфоне); еженедельный мониторинг массы тела; структурированная программа бихевиоральной терапии (как в DPP), включая постановку целей, решение проблем, контроль пищевых стимулов, регулярную обратную связь и поддержку квалифицированным специалистом	Эпизодический или регулярный контроль потребления пищи и физической активности, еженедельный контроль массы тела; осуществляемая квалифицированным специалистом структурированная программа бихевиоральной терапии, включающая решение проблем, когнитивные изменения и предотвращение повторного набора массы тела, регулярную обратную связь

\* Алгоритм «Лечение избыточного веса и ожирения у взрослых» [2013] Jensen и соавт. [39]. В соответствии с рекомендациями различные подходы в отношении модификации образа питания, независимо от выбора макронутриентного состава (даже в ситуации диет, предполагающих исключение каких-то видов продуктов), приводят к снижению массы тела при условии создания энергетического дефицита. Выбор диеты должен осуществляться с учетом потенциальной пользы в отношении существующих коморбидных состояний (например, СД 2 типа или артериальная гипертензия). В рекомендациях не рассматривается вероятная польза силовых тренировок в дополнение к аэробной физической активности. DPP — Diabetes Prevention Program.

тов техникам контроля над пищевым поведением, прививая новые привычки правильного питания и расширения физической активности [39]. На первом месте среди этих рекомендаций — регулярное ведение дневника питания, физической активности и контроль массы тела. Использование приложений для смартфонов, а также любых девайсов для учета физической активности помогает пациентам контролировать такие параметры, как потребление и расход энергии [39, 63]. Оценка динамики результатов должна проводиться не реже одного раза в неделю совместно с подготовленным специалистом, который обеспечивает поддержку в достижении целей и решении проблем [39].

Врачи первичного звена часто дают рекомендации по изменению рациона питания и расширению физической активности, не предлагая пациентам интенсивной бихевиоральной терапии, направленной на изменение поведения [65]. Такой «неполноценный» подход к МОЖ разочаровывает обоих: и врача, и пациента, поэтому наиважнейшей задачей является реализация комплексного подхода в лечении, включающего поведенческую терапию, что осуществляется только командой подготовленных специалистов. УМСАs всё чаще предлагает версии программ по профилактике сахарного диабета и лечению ожирения. Однако любые, в том

числе коммерческие, программы могут быть рекомендованы пациентам, если их безопасность и эффективность будет доказана и опубликована (например, как «диета весонаблюдателей» Дженни Крейг) [39]. Программы модификации образа жизни, реализуемые посредством телефонных контактов, дают не менее хороший результат по сравнению с очным консультированием, способствуя, таким образом, развитию систем call-центров по управлению весом [67]. Разного рода web-мероприятия, подразумевающие персональную обратную связь, также могут быть использованы, однако приводят к снижению массы тела только у трети пациентов, что в два раза меньше, чем при очном консультировании [39, 68]. Однако дистанционные интернет-консультации имеют ряд преимуществ, таких как более широкий охват аудитории, удобство, низкая стоимость, доступность. Повторный набор массы тела по завершении программы МОЖ является распространенным явлением [39]. Наиболее эффективным методом профилактики является продолжение наблюдения (ежемесячно или раз в неделю, очно или посредством телефонных контактов) [39, 69]. Несмотря на то что долгосрочная бихевиоральная терапия крайне эффективна, она недоступна для широкого круга пациентов. Более того, когда пациенты достигают «весового плато»

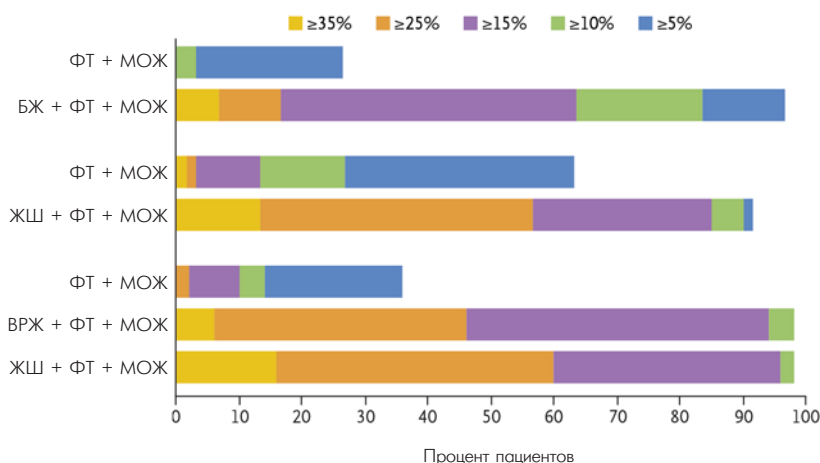
и/или результат не соответствует ожиданиям пациента, крайне сложно убедить его продолжать лечение [39].

#### Фармакотерапия

Фармакотерапия рекомендована в качестве дополнения к МОЖ для долговременного контроля над массой тела [9, 38, 70]. Она показана при ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> или при ИМТ от 27 до 29 кг/м<sup>2</sup> при наличии одного из коморбидных состояний [9]. Фармакотерапия приводит к дополнительному снижению массы тела только на фоне модификации образа жизни [9, 38, 70], в связи с чем эти два варианта лечения должны использоваться вместе.

Фентермин, недорогой и наиболее часто выписывавшийся препарат в США, был одобрен FDA в 1959 г. для краткосрочного использования (не более трех месяцев) [9]. Появление пяти новых одобренных FDA препаратов для снижения веса наряду со сложностями выписки фентермина привело к тому, что некоторые профессиональные группы препятствовали одобрению долгосрочного использования фентермина [9, 38, 70].

Требованиями FDA для одобрения нового препарата для снижения массы тела являются клинические исследования продолжительностью не менее одного года, демонстрирующие безопасность препарата и его эффективность



**Рис. 2. Снижение массы тела за один год после комплексного лечения, включающего бариатрические операции, в сравнении с модификацией образа жизни и фармакотерапией**

Показано значимое снижение массы тела за год у пациентов с ожирением и СД 2 типа, по данным рандомизированных, контролируемых исследований, оценивающих эффективность бандажирования желудка (БЖ) в комбинации с фармакотерапией (ФТ) и модификацией образа жизни (МОЖ) по сравнению с МОЖ в сочетании с ФТ [46]. Желудочное шунтирование по Ру (ЖШ) в комбинации с ФТ и МОЖ по сравнению с МОЖ + ФТ [75], вертикальная рукавная резекция желудка (ВРЖ) или желудочное шунтирование в комбинации с ФТ и МОЖ в сравнении с МОЖ + ФТ [76]. Процент пациентов, потерявших минимум 5 % от исходного веса, включал тех, кто потерял 10 % и более. Процент пациентов, потерявших минимум 10 % от исходной массы тела, включал пациентов, кто похудел минимум на 15 %. Например, 97 % участников, кому было проведено ЖШ, снизили вес минимум на 5 % от исходной массы тела, и 7 % из них — на 35 % от исходного

(различие в динамике веса между основной группой и группой плацебо должно составлять не менее 5 %). Альтернативным показателем эффективности может являться минимум 35 % пациентов, потерявших 5 % или более от исходной массы тела в группе лечения, или количество таких пациентов должно быть минимум в два раза больше, чем в группе плацебо [70]. Пять медикаментозных препаратов, одобренных для долгосрочного применения, включают два комбинированных и три монокомпонентных. Основные характеристики этих препаратов, которые обычно применяются на фоне незначительного или умеренного изменения образа жизни и бихевиоральной терапии (консультирование не более одного раза в месяц), представлены в табл. 2. В клинических исследованиях продолжительностью один год средняя потеря веса за три месяца терапии орлистатом, или лоркасеринном, или лираглутидом, которые имеют разный меха-

низм действия, составляла от 5,8 до 8,8 кг (5,8–8,8 % от исходной массы тела) [9, 60, 71, 72]. Снижение массы тела на фоне плацебо, по данным метаанализов, составляет от 2,6 до 5,3 кг [59].

Два комбинированных препарата (фентермин-топирамат и налтрексон-бупропион) включают в себя компоненты, которые предположительно действуют на центральные механизмы контроля массы тела [61, 62]. В исследованиях продолжительностью один год суммарная потеря веса на фоне приема комбинированных препаратов варьировала от 6,2 до 10,2 кг (6,4–9,8 % от исходной массы тела); снижение массы тела в группе плацебо составило 8,8 кг (группа контроля фентермин-топирамата) и 5,0 кг (группа контроля для налтрексон-бупропиона) [59, 61, 62]. Эффективность снижения массы тела на фоне одобренных FDA фармацевтических препаратов показана на рис 2.

Снижение массы тела на фоне фармакотерапии, как правило, ас-

социируется со снижением факторов риска и улучшением хронических коморбидных состояний (например, снижение гликированного гемоглобина у лиц с СД 2 типа). При этом возможны и отрицательные эффекты, например в виде тахикардии или уменьшения вероятности ожидаемого снижения артериального давления [62]. Иницированные FDA в этой связи постмаркетинговые исследования СС-исходов у пациентов, получающих лечение этими препаратами, пока не завершены, за исключением Лираглутида [60].

Достижению лучших результатов лечения способствует совместное назначение препаратов, снижающих массу тела и улучшающих компенсацию коморбидных состояний, коррекция психических расстройств [9, 38].

По целому ряду причин врачи не назначают фармакотерапию ожирения в том объеме, который бы следовало ожидать, учитывая распространенность заболевания [70]. Во-первых, пациентов обычно разочаровывает умеренная потеря веса. Неудовлетворенность результатом в сочетании с необходимостью самостоятельно оплачивать лечение может быть причиной кратковременного применения препарата вместо длительного лечения. Также у некоторых практикующих врачей сохраняются опасения по поводу безопасности препаратов, и они находятся в ожидании результатов клинических исследований. И наконец, такое частое явление, как возврат потерянных килограммов [70], разочаровывает и пациентов, и самих врачей. Таким образом, долгосрочное использование медикаментозных препаратов для лечения ожирения необходимо так же, как и лечение артериальной гипертензии, дислипидемии и СД 2 типа.

#### Бариатрическая хирургия

Между 2000 и 2010 г. распространенность морбидного ожирения (ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>) увеличилась на 70 % [73]. Так как высокие показатели заболеваемости и смертности ассоциированы с ИМТ > 35 при ус-



**\*\* Таблица 2.** Лекарственные препараты, одобренные FDA для долговременного использования

Препарат	Основной механизм действия	Доза	Продолжительность исследования (недели)	Эффективность (потеря массы тела, %)	Нежелательные явления	Противопоказания
Орлистат [71]	Ингибирование желудочных и панкреатических липаз	120 мг перед едой 3 раза в день	52	Препарат, 8,8 (8,8); плацебо, 5,8 (5,8); PSWL, 2,6	Со стороны желудочно-кишечного тракта обусловлены повышением количества жира в кале	Беременность, хроническая мальабсорбция, холестаз
Лоркасерин [72]	Селективный агонист рецепторов 5HT <sub>2C</sub> , что приводит к увеличению насыщения и снижению потребления пищи	10 мг 2 раза в день	52	Препарат, 5,8 (5,8); плацебо, 2,2 (2,2); PSWL, 3,2	У пациентов без СД: головная боль, головокружение, слабость, тошнота, сухость во рту, запоры; у пациентов с СД: гипогликемии, головная боль, боли в спине, слабость	Беременность
Лираглутид [60]	Агонист ГПП-1, замедляет опорожнение желудка, снижая потребление пищи	Начальная доза 0,6 мг п/к с увеличением 1 раз в неделю до 3 мг п/к	56	Препарат, 8,4 (8,0); плацебо, 2,8 (2,6); PSWL, 5,3	Тошнота, рвота, запоры, гипогликемии, диарея, головная боль, слабость, головокружения, боли в животе, повышение уровня липазы	Беременность, анамнез, отягощенный по медуллярному раку щитовидной железы, МЭН-2
Фентермин-топирамат [61]	Фентермин (стимуляция высвобождения норэпинефрина) Топирамат (активация ГАМКергических систем и блокада глутаматергических рецепторов). Снижает аппетит и уменьшает потребление пищи	Начальная доза 3,75/23 мг в течение 2 недель, рекомендованная доза 7,5/46 мг, максимальная доза — 15/92 мг	56	Препарат, 8,1 (7,8) — в рекомендованной дозе, 10,2 (9,8) — в максимальной дозе; плацебо, 1,4 (1,2); PSWL, 8,8	Расстройства сна, запоры, парестезии, головокружения	Беременность, тиреотоксикоз, глаукома, гиперчувствительность к симпатомиметическим аминам, использование MAO-ингибиторов
Налтрексон-бупропион [62]	Налтрексон (агонист опиоидных рецепторов); бупропион (ингибитор обратного захвата допамина и норэпинефрина) Активирует центры ЦНС, снижая потребление пищи	1 таб. в день (8 мг налтрексона и 90 мг бупропиона) — с увеличением дозы до 4 таб. в день к концу 4 недели	56	Препарат, 6,2 (6,4); плацебо, 1,3 (1,2); PSWL, 5,0	Тошнота, запоры, головная боль, рвота, головокружения, расстройство сна, диарея, сухость во рту	Неконтролируемая АГ, нервная анорексия, булимия, алкогольная или лекарственная зависимость, использование MAO-И, длительное использование опиоидов, беременность

\* Для каждого препарата — данные по снижению массы тела 3-й фазы клинических исследований, предоставленных FDA для утверждения [60–62, 71, 72]. ЦНС — центральная нервная система, ГАВА — гамма-аминобутиратная кислота, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид, 5HT<sub>2C</sub> — 5-гидрокситриптамин 2С, MAO-И — моноаминоксидазный ингибитор.  
† Данные по снижению веса на фоне плацебо (PSWL) взяты из метаанализа [59].

ловии наличия коморбидных состояний, применение хирургических методов лечения резко возросло. Несмотря на большую эффективность по сравнению с модификацией образа жизни и применением фармакотерапии, эти процедуры также сопряжены и с большим риском [38, 39, 57, 74].

В США в настоящее время выполняется три вида бариатрических операций, четвертая процедура, билиопанкреатическое шунтирование, выполняется менее чем в 2 % случаев [57, 74]. Лапароскопическое бандажирование желудка — наименее инвазивная и безопасная процедура, во время которой на область дна желудка накладывается регулируемый (наддувной) силиконовый бандаж, что позволяет разделить желудок на две части и сформировать «новый» желудок меньшего объема (12–15 мл). Именно в этой части желудка находятся рецепторы, посылающие сигналы в мозг о том, что желудок полон и наступило насыщение [57]. Эта процедура является обратимой и не влечет за собой анатомических изме-

нений. При шунтировании желудка с формированием гастроюноанастомоза по Ру формируется «малый» желудочек небольшого объема (< 50 мл) в области дна желудка, из которого пища сразу поступает в тонкую кишку, подшиваемую непосредственно к «новому» малому желудку. Таким образом, происходит ограничение потребления пищи и снижается всасывание питательных веществ за счет формирования «короткого» пути ее прохождения, минуя большую часть желудка (95 %), 12-перстную кишку и значительную часть тонкой кишки [57]. Вертикальная гастропластика подразумевает выключение из процесса пищеварения до 70 % полости желудка путем прошивания в вертикальном направлении передней и задней стенок желудка по малой кривизне, что приводит к значительному ускорению процесса опорожнения желудка [57, 74].

Бандажирование желудка приводит к снижению массы тела на 15–20 % в течение года. Более значительной потери веса позволяет достичь выполнение шунтирова-

ния желудка по Ру и вертикальная гастропластика: примерно 30 и 25 % от исходной массы тела соответственно [52, 57, 74, 75]. Более половины пациентов после проведения желудочного шунтирования по Ру достигают более 25 % снижения массы тела за год (рис. 2) [75].

После бандажирования желудка пациенты в среднем набирают 5–10 % веса за последующие 10 лет наблюдения [45, 52]. Полный возврат массы тела встречается гораздо чаще после этой операции, чем после вертикальной гастропластики и желудочного шунтирования. Сомнения в отношении достаточной эффективности и высокая частота повторных операций снизили использование операции желудочного шунтирования в США до 6 % в 2013 г., в то время как количество проводимых вертикальных гастропластик и желудочных шунтирований по Ру составило 49 и 43 % соответственно.

Выраженные клинические улучшения после хирургических вмешательств наблюдаются и в отношении коморбидных состояний,

особенно при СД 2 типа, в большей степени после вертикальной гастропластики и желудочного шунтирования, чем при бандажировании желудка. Шесть рандомизированных исследований продолжительностью два года и более показали высокую частоту ремиссии сахарного диабета среди пациентов, леченных хирургическим путем [45–50]. Например, в одном трехлетнем исследовании [49] частота ремиссии составила 5 % в группе интенсивной фармакотерапии в чистом виде, 24 % — в группе интенсивной фармакотерапии в комбинации с вертикальной гастропластикой и 38 % — в группе интенсивной фармакотерапии в сочетании с желудочным шунтированием.

Значительная и стабильная потеря массы тела, а также стойкие метаболические улучшения после желудочного шунтирования и вертикальной гастропластики происходят в основном в результате повышения насыщения и длительного отсутствия чувства голода. Сложные механизмы, которые учитывают эти эффекты, являются предметом текущих исследований; предполагаемые механизмы, вагусные сигналы включают изменения вкуса, пищевые пристрастия, частоту опорожнения желудка, активность гастроинтестинальных гормонов, кишечный микробиом [57].

В связи с увеличением использования лапароскопических процедур частота 30-дневной смертности для всех бариатрических вмешательств снизилась за последние 10 лет. Бандажирование желудка в настоящее время имеет наименьший периоперационный риск смертности (около 0,002 %), в то время как подобный риск при вертикальной гастропластике и желудочном шунтировании составляет соответственно 0,3 и 0,2 % [57, 77]. Серьезные периоперационные нежелательные явления наряду с этими показателями составляют порядка 1 % для желудочного шунтирования и около 5 % для вертикальной рукавной гастрэктомии и желудочного шунтирования [57, 77, 78]. Около

четверти пациентов, пролеченных путем бандажирования желудка или желудочного шунтирования, требуют повторного хирургического вмешательства в течение последующих 10 и более лет наблюдения; для вертикальной рукавной гастрэктомии подобные данные отсутствуют в силу того, что этот метод применяется недавно [57]. Необходимо проведение дополнительных долгосрочных исследований для подтверждения имеющихся данных [57, 73, 79].

Ограничения существующих хирургических вмешательств включают высокую исходную стоимость, риск краткосрочных и долгосрочных осложнений [57, 73, 77, 79], повторный набор веса у 5–20 % пациентов [45–50, 55]. Однако вертикальная рукавная гастрэктомиа и желудочное шунтирование по Ру являются на сегодняшний день самым эффективным лечением морбидного ожирения и коморбидных состояний, с ним ассоциированных, приводят к снижению смертности и сокращению расходов на здравоохранение.

### Барьеры терапии

Только незначительная часть пациентов, имеющих показания для трех описанных выше видов лечения, в действительности получают их. Барьеры к лечению состоят в следующем:

- органы здравоохранения и страховые компании не признают ожирение заболеванием, при котором необходимо длительное медицинское наблюдение пациента;
- недостаточная подготовка врачей в области правильного питания и лечения ожирения;
- инертность со стороны врачей ограничивает экономическую целесообразность затрат на процедуры лечения;
- недостаток эффективных и доступных программ по модификации образа жизни, которые могут быть реализованы местно или дистанционно с низкой стоимостью для различных слоев населения;
- ограничения в направлении пациентов с морбидным ожирением

к опытным хирургам, даже несмотря на то, что эффективность бариатрической хирургии имеет высокий уровень доказательности (A) (в том числе с улучшениями по результатам крупных многоцентровых рандомизированных исследований и метаанализов) [39].

Есть надежда, что растущая национальная междисциплинарная сеть медицинских специалистов, прошедших обучение и имеющих сертификат специалиста по лечению ожирения, сможет устранить некоторые из этих препятствий на пути к оказанию эффективной помощи пациентам.

### Заключение

Создание условий для здорового образа жизни в нашей современной среде, в том числе профилактики ожирения, является одной из самых больших проблем для человечества. Практикующие врачи, оказывающие помощь пациентам с ожирением в одиночку, своими усилиями неспособны обеспечить всю многоплановую помощь пациенту, что приводит к росту распространенности ожирения, однако меры помощи, описанные здесь, могут принести пользу пациентам, к которым они будут применены. Гораздо большие усилия должны быть направлены как на профилактику ожирения, так и на лечение и быть частью глобальной кампании по борьбе с хроническими заболеваниями.

### Литература

1. Health, United States, 2015: with special feature on racial and ethnic health disparities. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2016: 461.
2. Stecker T, Sparks S. Prevalence of obese patients in a primary care setting // *Obesity* (Silver Spring) 2006; 14: 373–6.
3. AMA adopts new policies on second day of voting at annual meeting. Press release of the American Medical Association, June 18, 2013 (<http://www.npr.org/documents/2013/jun/ama-resolution-obesity.pdf>).
4. Jones DS, Podolsky SH, Greene JA. The burden of disease and the changing task of medicine // *N Engl J Med* 2012; 366: 2333–8.
5. Hall KD, Guo J, Dore M, Chow CC. The progressive increase of food waste in America and its environmental impact // *PLoS One* 2009; 4(11): e7940.

6. Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses // *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 174–86.
7. Church TS, Thomas DM, Tudor-Locke C, et al. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity // *PLoS One* 2011; 6(5): e19657.
8. von Loeffelholz C. The role of non-exercise activity thermogenesis in human obesity. In: De Groot LJ, ed. *Endotext*. South Dartmouth, MA: MDText.com, 2000.
9. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 342–62.
10. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, et al. Ten putative contributors to the obesity epidemic // *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009; 49: 868–913.
11. Omran AR. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change // *Milbank Mem Fund Q* 1971; 49: 509–38.
12. Bray MS, Loos RJ, McCaffery JM, et al. NIH working group report—using genomic information to guide weight management: from universal to precision treatment // *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24: 14–22.
13. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity // *Clin Sci (Lond)* 2016; 130: 943–86.
14. van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity // *Cell* 2015; 161: 119–32.
15. van Dijk SJ, Tellam RL, Morrison JL, Muhlhauser BS, Molloy PL. Recent developments on the role of epigenetics in obesity and metabolic disease // *Clin Epigenetics* 2015; 7: 66.
16. MacLean PS, Higgins JA, Giles ED, Sherk VD, Jackman MR. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss // *Obes Rev* 2015; 16: Suppl 1: 45–54.
17. Leibel RL, Seeley RJ, Darsow T, Berg EG, Smith SR, Ratner R. Biologic responses to weight loss and weight regain: report from an American Diabetes Association research symposium // *Diabetes* 2015; 64: 2299–309.
18. Ochner CN, Tsai AG, Kushner RF, Wadden TA. Treating obesity seriously: when recommendations for lifestyle change confront biological adaptations // *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 232–4.
19. Thomas DM, Bouchard C, Church T, et al. Why do individuals not lose more weight from an exercise intervention at a defined dose? An energy balance analysis // *Obes Rev* 2012; 13: 835–47.
20. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Shen W, Redman L, Thomas D. Weight loss composition is one-fourth fat-free mass: a critical review and critique of this widely cited rule // *Obes Rev* 2014; 15: 310–21.
21. Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins // *J Biol Chem* 2010; 285: 17271–6.
22. Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, et al. Beta-cell function in obesity: effects of weight loss // *Diabetes* 2004; 53: Suppl 3: S26–S33.
23. Shen W, Wang Z, Punyanita M, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification // *Obes Res* 2003; 11: 5–16.
24. Tchkonja T, Thomou T, Zhu Y, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots // *Cell Metab* 2013; 17: 644–56.
25. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ // *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 512–8.
26. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, et al. Bariatric surgery or non-surgical weight loss for obstructive sleep apnoea? A systematic review and comparison of meta-analyses // *Obes Surg* 2015; 25: 1239–50.
26. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, et al. Bariatric surgery or non-surgical weight loss for obstructive sleep apnoea? A systematic review and comparison of meta-analyses // *Obes Surg* 2015; 25: 1239–50.
27. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis // *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 471–8.
28. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications // *Ann Intern Med* 2005; 143: 199–211.
29. Heymsfield SB, Hu HH, Shen W, Carmichael O. Emerging technologies and their applications in lipid compartment measurement // *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 688–98.
30. McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease // *Clin Liver Dis* 2004; 8: 521–33. metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 943162.
31. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014; 2014: 943162.
32. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer // *Oncogene* 2004; 23: 6365–78.
33. Berkowitz RI, Fabricatore AN. Obesity, psychiatric status, and psychiatric medications // *Psychiatr Clin North Am* 2011; 34: 747–64.
34. Wadden TA, Sarwer DB. Behavioral assessment of candidates for bariatric surgery: a patient-oriented approach // *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: Suppl 2: 53S–62S.
35. Faith MS, Butryn M, Wadden TA, Fabricatore A, Nguyen AM, Heymsfield SB. Evidence for prospective associations among depression and obesity in population-based studies // *Obes Rev* 2011; 12(5): e438–e453.
36. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, et al. Quantification of the effect of energy imbalance on body-weight // *Lancet* 2011; 378: 826–37.
37. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss // *N Engl J Med* 2011; 365: 1597–604.
38. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity // *Endocr Pract* 2016; 22: Suppl 3: 1–203.
39. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. Expert Panel Report: guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults // *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22: Suppl 2: S41–410.
40. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity // *Cell Metab* 2016; 23: 591–601.
41. The Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial // *Diabetes Care* 2007; 30: 1374–83.
42. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2011; 34: 1481–6.
43. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403.
44. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-Year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study // *Lancet* 2009; 374: 1677–86.
45. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, The New England Journal of Medicine?Downloaded from nejm.org by VALENTIN FADEYEV on January 24, 2017. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 2017 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. et al. Three-year outcomes of bariatric surgery vs lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: a randomized clinical trial // *JAMA Surg* 2015; 150: 931–40.
46. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *JAMA* 2008; 299: 316–23.
47. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 413–22.
48. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2012; 366: 1577–85.
49. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes — 3-year outcomes // *N Engl J Med* 2014; 370: 2002–13.
50. Wentworth JM, Playfair J, Laurie C, et al. Multidisciplinary diabetes care with and without bariatric surgery in overweight people: a randomised controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 545–52.
51. Adams TD, Arterburn DE, Nathan DM, Eckel RH.

- Clinical outcomes of metabolic surgery: microvascular and macrovascular complications // *Diabetes Care* 2016; 39: 912–23.
52. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects // *N Engl J Med* 2007; 357: 741–52.
  53. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2013; 369: 145–54.
  54. Kalarchian MA, King WC, Devlin MJ, et al. Psychiatric disorders and weight change in a prospective study of bariatric surgery patients: a 3-year follow-up // *Psychosom Med* 2016; 78: 373–81.
  55. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions? A systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med* 2013; 159: 758–69.
  56. Canadian Obesity Network. 5As Teamproject. 2016 ([http://www.obesitynetwork.ca/5As\\_Team](http://www.obesitynetwork.ca/5As_Team)).
  57. O'Brien P. Surgical treatment of obesity. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., eds. *Endotext*. South Dartmouth, MA: MDText.com, January 19, 2016.
  58. Teixeira PJ, Silva MN, Coutinho SR, et al. Mediators of weight loss and weight loss maintenance in middle-aged women // *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 725–35.
  59. Khera R, Murad MH, Chandar AK, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis // *JAMA* 2016; 315: 2424–34.
  60. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management // *N Engl J Med* 2015; 373: 11–22.
  61. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet* 2011; 377: 1341–52.
  62. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II) // *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 935–43.
  63. Steinberg DM, Tate DF, Bennett GG, Ennett S, Samuel-Hodge C, Ward DS. The efficacy of a daily self-weighing weight loss intervention using smart scales and e-mail // *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 1789–97.
  64. Wadden TA, Butryn ML, Hong PS, Tsai AG. Behavioral treatment of obesity in patients encountered in primary care settings: a systematic review // *JAMA* 2014; 312: 1779–91.
  65. Antognoli EL, Seeholzer EL, Gullett H, Jackson B, Smith S, Flocke SA. Primary care resident training for obesity, nutrition, and physical activity counseling: a mixed-methods study // *Health Promot Pract* 2016 July 08 (Epub ahead of print).
  66. Ackermann RT, Liss DT, Finch EA, et al. A randomized comparative effectiveness trial for preventing type 2 diabetes // *Am J Public Health* 2015; 105: 2328–34.
  67. Appel LJ, Clark JM, Yeh H-C, et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice // *N Engl J Med* 2011; 365: 1959–68.
  68. Harvey-Berino J, West D, Krukowski R, et al. Internet delivered behavioral obesity treatment // *Prev Med* 2010; 51: 123–8.
  69. Perri MG, Limacher MC, Durning PE, et al. Extended-care programs for weight management in rural communities the Treatment of Obesity in Underserved Rural Settings (TOURS) randomized trial // *Arch Intern Med* 2008; 168: 2347–54.
  70. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review // *JAMA* 2014; 311: 74–86.
  71. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial // *JAMA* 1999; 281: 235–42.
  72. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, et al. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management // *N Engl J Med* 2010; 363: 245–56.
  73. Sturm R, Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States // *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 889–91.
  74. Schauer PR, Mingrone G, Ikramuddin S, Wolfe B. Clinical outcomes of metabolic surgery: efficacy of glycemic control, weight loss, and remission of diabetes // *Diabetes Care* 2016; 39: 902–11.
  75. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial // *JAMA* 2013; 309: 2240–9.
  76. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes // *N Engl J Med* 2012; 366: 1567–76.
  77. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery // *N Engl J Med* 2009; 361: 445–54.
  78. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults // *BMJ* 2014; 349: g3961.
  79. Puzziferri N, Roshek TB III, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review // *JAMA* 2014; 312: 934–42.