

Клинические Обзоры в Эндокринологии 3/2017

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)
Догодин С.А. (Красноярск)
Зилов А.В. (Москва)
Мельниченко Г.А. (Москва)
Петунина Н.А. (Москва)
Халимов Ю.Ш. (Санкт-Петербург)

Редакция журнала

Директор ИД:
Гейне М.В.

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

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

Компьютерный дизайн:
Быстрова Я.В.

Выпускающий редактор:
Богданова Г.В.

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57778

Тираж: 3000 экз.

Адрес редакции:

127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2

e-mail: info@logospress.ru

http://logospress.ru

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Комбинированная терапия пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 2

Расширенный реферат статьи Min Kyong Moon, Kyu Yeon Hur, Seung-Hyun Ko et al. Combination therapy of oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus // Korean J Intern Med 2017; 32, 974–983
<http://doi.org/10.3904/kjim.2017.354>.

Самоконтроль гликемии в управлении сахарным диабетом 9

Г.Е. Рунова, В.В. Фадеев, кафедра эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Что делать в ситуации, когда оценка функции щитовидной железы дает неадекватные результаты? 15

Расширенный реферат статьи Mark Gurnell, David J. Halsall and V. Krishna Chatterjee. What should be done when thyroid function tests do not make sense? // Clinical Endocrinology, 2011, 74, 673–678.

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Новые подходы к изучению недостаточности надпочечников при критических состояниях 22

Расширенный реферат статьи Boonen E., Van den Berghe G. New concepts to further unravel adrenal insufficiency during critical illness // Eur J Endocrinol. 2016 Jul; 175 (1): R1–9.

НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Акромегалия и рак: возобновляя старые споры 31

Расширенный реферат статьи Boguszewski C.L., Ayuk J. Acromegaly and cancer: an old debate revisited // Eur J Endocrinol. 2016 Oct; 175–174: R147–56.

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Синдром Кляйнфельтера, сердечно-сосудистая система и тромбоземболическая болезнь: обзор литературы 40

Расширенный реферат статьи Salzano A., Arcopinto M., Marra A.M., Bobbio E., Esposito D., Accardo G., Giallauria F., Bossone E., Vigorito C., Lenzi A., Pasquali D., Isidori A.M., Cittadini A. Klinefelter syndrome, cardiovascular system, and thromboembolic disease: review of literature and clinical perspectives // Eur J Endocrinol. 2016 Jul; 175 (1): R 27–40.

ОСТЕОПОРОЗ И ПАТОЛОГИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Сердечно-сосудистые заболевания при первичном гиперпаратиреозе 49

Расширенный реферат статьи Pepe J., Cipriani C., Sonato C., Raimo O., Biamonte F., Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review // Eur J Endocrinol. 2017 Dec; 177 (6): R297–R308.

ОЖИРЕНИЕ И ПАТОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Гипоталамическое воспаление и питание 58

Расширенный реферат статьи Araujo E.P., Moraes J.C., Cintra D.E., Velloso L.A. Hypothalamic inflammation and nutrition // Eur J Endocrinol. 2016, 175 (3), R97–R105.

Комбинированная терапия пероральными сахароснижающими препаратами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Расширенный реферат статьи Min Kyong Moon, Kyu Yeon Hur, Seung-Hyun Ko et al. Combination therapy of oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus // Korean J Intern Med 2017; 32, 974–983 <http://doi.org/10.3904/kjim.2017.354>

Реферат подготовлен И.В. Полубояриновой.

Корейская диабетическая ассоциация (КДА) недавно обновила клинические рекомендации по сахароснижающей терапии у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). В отношении комбинированной терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) основные рекомендации не изменились по сравнению с 2015 г. Для внесения обновлений Комитет КДА по клиническим рекомендациям рассмотрел и обсудил результаты метаанализов и систематических обзоров по эффективности и безопасности ПССП, а также целого ряда клинических исследований, проведенных у корейских пациентов с СД2. Все ПССП были эффективны при добавлении к метформину или метформину вместе с производным сульфонилмочевины, однако влияние на массу тела и частоту гипогликемий у каждого препарата было разным. Таким образом, выбор второго препарата для добавления к метформину или третьего к комбинации метформин + производное сульфонилмочевины (СМ) должен основываться на клинических особенностях пациентов, а также эффективности, побочных эффектах, механизме действия, риске гипогликемии, влиянии на массу тела, предпочтениях пациента и сопутствующей патологии. В данном обзоре авторы обращаются к результатам метаанализов и систематических обзоров, сравнивающих эффективность и безопасность среди ПССП. Это поможет выбрать подходящий препарат для каждого пациента с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, эффективность, пероральные сахароснижающие препараты, практическое руководство.

Введение

По данным Корейской диабетической ассоциации (КДА) распространенность диабета среди взрослых в возрасте 30 лет и старше в 2014 г. составила около 13,7 % [1]. Известно, что хороший гликемический контроль является наилучшим способом профилактики поздних осложнений диабета [2], однако доля пациентов с установленным диагнозом диабета, достигающих контроля гликемии, составляет лишь 23,3 % при целевом уровне гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) ниже 6,5 % или 43,5 % при уровне HbA_{1c} < 7,0 % [1, 3]. Поскольку около 80 % пациентов с диабетом получают лечение пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) [1, 3], очень важно создать соответствующее руководство по выбору ПССП. Более того, большинство ПССП разрабатывались в западных странах, и, соответственно, данные по их

эффективности и безопасности были получены из клинических исследований на популяции европеоидов. Фармакодинамика и фармакокинетика определенных ПССП может отличаться среди разных этносов. Таким образом, является важным обсуждение данных, полученных для азиатской популяции. К счастью, за последние несколько лет было проведено много клинических исследований с участием корейских пациентов и опубликованы их результаты. Комитет по клиническим рекомендациям КДА представил экспертную позицию на 2017 г. в отношении фармакологической терапии небеременных взрослых пациенток с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и обширный обзор научных доказательств, включающих клинические исследования на корейской популяции пациентов. В этом обзоре авторы опи-

сывают результаты систематических обзоров и обсуждение их результатов, а также предлагают подходы к выбору комбинированной терапии ПССП у пациентов с СД2.

Рекомендации

Принципы лечения сахароснижающими препаратами

1. Метформин является предпочтительным пероральным сахароснижающим препаратом для начала терапии [А].
2. Если метформин противопоказан или есть его непереносимость, то в качестве препарата первой линии может быть использован сахароснижающий препарат другого класса, в зависимости от клинической ситуации [Е].
3. Если монотерапия неэффективна в достижении целей гликемического контроля, должна

Таблица 1. Обобщенные данные метаанализов, проводивших сравнение производных СМ и иДПП-4 в качестве добавления к терапии метформином

Исследование	Включенные работы (n)	Результаты
Palmer et al. (2016) [8]	301 РКИ, сравнивающие 2 класса ССП для лечения СД2 продолжительностью 24 недели и более	Отсутствие значимых различий по связи любых из 9 доступных классов ССП с риском сердечно-сосудистой и общей смертности. Все препараты были эффективны при добавлении к метформину
Mishriky et al. (2015) [7]	16 РКИ, сравнивавших иДПП-4 с СМ при добавлении их к терапии метформином	Более значимое снижение уровня HbA _{1c} от исходного к 12-й неделе лечения у производных СМ в сравнении с иДПП-4 (СР 0,21 %; 95 % ДИ 0,06–0,35). Отсутствие значимых различий на 52-й и 104-й неделях (СР 0,06 %; 95 % ДИ 0,03–0,15 и СР 0,02 %; 95 % ДИ 0,13–0,18 соответственно). Частота гипогликемий на 12, 52 и 104-й неделях была значимо выше на производных СМ (20, 24 и 27 % соответственно) по сравнению с иДПП-4 (6, 3 и 4 % соответственно)
Zhou et al. (2016) [9]	14 РКИ, сравнивавших иДПП-4 с СМ (5480 пациентов, рандомизированных для приема иДПП-4, и 5214 пациентов — для приема СМ)	При сравнении с СМ иДПП-4 были ассоциированы с меньшим снижением уровня HbA _{1c} (средневзвешенное различие (СВР) 0,08 %, 95 % ДИ 0,03–0,14, p = 0,001) и приводили к снижению массы тела на 1,945 кг (95 % ДИ –2,237...–1,653; p < 0,0001). СМ иДПП-4 способствовали меньшей резистентности к инсулину и более низким рискам НЯ и гипогликемий
Foroutan et al. (2016) [10]	10 РКИ, сравнивавших иДПП-4 и СМ при добавлении их к терапии метформином (10 139 пациентов)	иДПП-4 при сравнении с СМ не имели значимого различия по снижению уровня HbA _{1c} , тогда как отмечалось значимое снижение частоты гипогликемических событий на фоне приема иДПП-4. иДПП-4 были ассоциированы со значимой потерей массы тела (2,2 кг) по сравнению с СМ

РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СД2 — сахарный диабет 2 типа; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; СМ — производные сульфонилмочевины; СР — средняя разница; ДИ — доверительный интервал; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; СВР — средневзвешенное различие; ППН — глюкоза плазмы натощак; ППГ — постпрандиальная глюкоза крови; НЯ — нежелательные явления; ССП — сахароснижающие препараты.

быть назначена комбинированная терапия с использованием второго препарата с другим механизмом действия [А].

- Комбинация двух препаратов может быть использована для начала лечения, в зависимости от особенностей пациента [В].
- Хотя один пероральный препарат может быть назначен в максимальной дозировке, раннее начало комбинированной терапии приемлемо после рассмотрения эффективности в отношении сахароснижающего действия и побочных эффектов препарата [В].
- При выборе класса сахароснижающих препаратов для комбинированной терапии в первую очередь рассматриваются сахароснижающий эффект, риск гипогликемии, увеличение массы тела и сердечно-сосудистые преимущества, ассоциированные с препаратом [Е].
- Для комбинированной терапии более чем двумя классами сахароснижающих препаратов должны быть приняты во внимание различные механизмы действия, лекарственные взаимодействия и предпочтения пациента [С].

Какой препарат является наилучшим для добавления к терапии метформином? Существует 6 основных классов сахароснижающих препаратов (ССП),

которые могут быть скомбинированы с метформином. Это производные сульфонилмочевины (СМ), тиазолидиндионы (ТЗД), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2), агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 и инсулин. Американская диабетическая ассоциация не отдает предпочтение ни одному из препаратов и рекомендует делать выбор, основываясь на их эффективности, риске гипогликемии, влиянии на массу тела, побочных эффектах и стоимости [4]. Тем не менее Американская ассоциация клинических эндокринологов среди таблетированных сахароснижающих препаратов на первое место ставит иНГЛТ-2, далее следуют иДПП-4, ТЗД, ингибиторы α-глюкозидазы и СМ, при этом выбор препарата основывается на эффекте в отношении снижения массы тела [5]. В данной статье авторы представили сравнительный обзор ПССП, основанный на метаанализах, и предлагают руководство по выбору препарата для комбинации с метформином.

Сравнение производных СМ и ингибиторов ДПП-4 при добавлении в качестве второго препарата к терапии метформином

Ряд метаанализов сравнивал производные СМ и ингибиторы ДПП-4 при их добавлении к монотера-

пии метформином [6–11]. Ингибиторы ДПП-4 снижали уровень HbA_{1c} в той же мере [6, 7] или чуть меньше (разница в уровнях HbA_{1c} от 0,08 % до 0,21 %) [8, 9, 11] в сравнении с производными СМ при добавлении к терапии метформином (табл. 1). В одном из метаанализов, сравнивавших СМ и иДПП-4 при добавлении к метформину, было показано более значительное снижение уровня HbA_{1c} на 12-й неделе лечения по сравнению с исходным значением (средняя разница 0,21 %) у препаратов из группы СМ против иДПП-4, однако не было отмечено значимых различий на 52-й и 104-й неделях лечения [7]. Как и ожидалось, иДПП-4 были ассоциированы с более низким риском гипогликемий (отношение шансов (ОШ) 0,12) и увеличения массы тела (–0,58 кг) при сравнении с производными СМ. С точки зрения сердечно-сосудистых (СС) исходов не было отмечено значимых различий между иДПП-4 и СМ в отношении СС-смертности, смертности от всех причин, серьезных нежелательных явлений или инфаркта миокарда, однако иДПП-4 вместе с метформином демонстрировали более низкий риск инсульта в сравнении с комбинацией СМ и метформина (ОШ 0,47; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,23–0,95) в метаанализе 301 рандомизированного клинического исследования (РКИ), включавшего 118 094 пациентов, кото-

Таблица 2. Межгрупповые различия в изменении уровня HbA_{1c} при сравнении СМ и иНГЛТ-2 при их добавлении к терапии метформином [13]

Вмешательство	Исследования	Продолжительность, недель	Количество пациентов	HbA _{1c} иНГЛТ-2	HbA _{1c} контроль	Изменение HbA _{1c} (среднее различие)
Метформин + иНГЛТ-2 против метформин + СМ	Cefalu et al. (2013) [14]	104	1452	7,8	7,8	-0,19 (-0,29...-0,09)
	Nauck et al. (2011) [15]	208	814	7,7	7,7	-0,30 (-0,79...0,19)
	Ridderstrale et al. (2014) [16]	104	1549	7,9	7,9	-0,11 (-0,19...-0,03)
	Итого					-0,15 (-0,21...-0,09)

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; СМ — производные сульфонилмочевины; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2.

рый был опубликован в JAMA в 2016 г. [8]. В когортном исследовании 349 476 пациентов с СД2, использовавшем базу данных Корейской национальной службы страхования здоровья, тем не менее лечение комбинацией СМ + метформин было ассоциировано с повышением рисков сердечно-сосудистых заболеваний в целом (относительный риск (ОР) 1,2; 95 % ДИ 1,09–1,32), инфаркта миокарда (ОР 1,41; 95 % ДИ 1,04–1,91) и ишемического инсульта (ОР 1,51; 95 % ДИ 1,28–1,79) в сравнении со схемой терапии иДПП-4 + метформин [12]. Поскольку не проводилось никаких рандомизированных контролируемых проспективных исследований сердечно-сосудистых исходов для производных СМ и все возможные вмешивающиеся факторы не могут быть скорректированы в наблюдательных исследованиях, данные результаты следует интерпретировать с осторожностью. Тем не менее в отношении эффективности иДПП-4, по крайней мере, не хуже по отношению к производным СМ, а в плане безопасности — лучше.

Сравнение производных СМ и ингибиторов НГЛТ-2 при добавлении в качестве второго препарата к терапии метформином
 Два метаанализа показали, что иНГЛТ-2 при добавлении к тера-

пии метформином больше снижали уровень HbA_{1c} (0,15 %), чем производные СМ (табл. 2) [6, 13–16]. Вдобавок иНГЛТ-2 были ассоциированы с более низким риском гипогликемии и меньшим увеличением массы тела [6, 8, 13]. Поскольку эти работы включали только три исследования и в них были показаны различия по эффективности среди ингибиторов НГЛТ-2, необходимы дальнейшие исследования для изучения вопроса.

Исходя из объединенных данных четырех исследований III фазы по эмпаглифлозину в сравнении с плацебо изменение уровня HbA_{1c} от исходного составило -0,61 % (исходное значение 7,91 %) и -0,75 % (исходное значение 7,94 %), а динамика веса была -1,4 кг (исходно 70,3 кг) и -1,5 кг (исходно 72,1 кг) при условии использования эмпаглифлозина в дозах 10 или 25 мг соответственно при добавлении к метформину у азиатских пациентов с СД2 [18]. Эти результаты соответствуют данным, ранее полученным в исследовании по эмпаглифлозину III фазы, где в течение 24 недель скорректированное изменение уровня HbA_{1c} (среднее ± стандартное отклонение) от исходного составило -0,70 % ± 0,05 % для эмпаглифлозина в дозе 10 мг, и -0,77 % ± 0,05 % для препарата в

дозе 25 мг [19]. В отношении ипраглифлозина в комбинации с метформином в популяции корейских пациентов с СД2, не достигающих компенсации на монотерапии метформином, динамика HbA_{1c} от исходного составила -0,60 % (исходно 7,67 %), а изменение массы тела -1,53 кг (исходно 68,12 кг) [20]. Эти данные позволяют предположить, что эффективность иНГЛТ-2 при добавлении к терапии метформином в азиатской популяции сходна с таковой в европеоидной популяции.

Сравнение ингибиторов ДПП-4 и ингибиторов НГЛТ-2 при добавлении в качестве второго препарата к терапии метформином

Метаанализ 4 клинических исследований показал, что иНГЛТ-2 при добавлении к терапии метформином гораздо больше снижают уровень HbA_{1c} и массу тела, чем иДПП-4 (табл. 3) [13, 21–24]. В метаанализе, опубликованном в JAMA в 2016 г., доля отказа от продолжения терапии была значительно ниже при приеме иНГЛТ-2 (ОШ 0,68; 95 % ДИ 0,48–0,96) и выше на фоне иДПП-4 (ОШ 1,37; 95 % ДИ 1,07–1,76), чем при использовании производных СМ [8]. Кроме того, как иДПП-4, так и иНГЛТ-2 были ассоциированы с более низким риском гипогликемии в сравнении с производными СМ, и ОШ для обоих препаратов было сходным и составляло 0,12 [19].

Сердечно-сосудистая безопасность иДПП-4 была продемонстрирована в исследованиях SAVOR-TIMI (саксаглиптин), EXAMINE (алоглиптин) и TECOS (ситаглиптин) [25–27]. Тем не менее они не смогли показать СС преимущества. В противополож-

Таблица 3. Межгрупповые различия в изменении уровня HbA_{1c} при сравнении иДПП-4 и иНГЛТ-2 при их добавлении к терапии метформином [13]

Вмешательство	Исследования	Продолжительность, недель	Количество пациентов	HbA _{1c} иНГЛТ-2	HbA _{1c} контроль	Изменение HbA _{1c} (среднее различие)
Метформин + иНГЛТ-2 против метформин + иДПП-4	Lavalle-Gonzalez et al. (2013) [21]	26	1284	7,9	7,9	-0,12 (-0,23...-0,01)
	Rosenstock et al. (2012) [22]	12	451	7,7	7,6	-0,18 (-0,40...0,04)
	Rosenstock et al. (2015) [23]	24	534	8,9	9,0	-0,32 (-0,53...-0,11)
	DeFronzo et al. (2015) [24]	52	899	8,0	8,0	-0,16 (-0,33...0,01)

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2.

Таблица 4. Обобщенные данные метаанализов, проводивших сравнение тройной комбинированной терапии пероральными препаратами

Исследование	Включенные клинические исследования (n)	Результаты
Palmer и соавт. (2016) [8]	301 РКИ, сравнивающих два класса ССП для лечения СД2 в течение 24 недель и дольше	Нет значимых различий в ассоциации между любым из 9 доступных классов ССП (при монотерапии и в комбинации) и риском сердечно-сосудистой и общей смертности. Все препараты эффективны при добавлении к метформину
Mearns и соавт. (2015) [44]	20 РКИ, оценивающих 13 ССП у взрослых с СД2, не достигших гликемического контроля, несмотря на терапию метформинном и СМ	При сравнении с плацебо/контролем все ССП улучшали уровни HbA _{1c} , хотя и с разной силой (от 0,6 % для акарбозы до 1,2 % на лираглутиде. иНГЛТ-2 снижали вес (1,43–2,07 кг), тогда как ТЗД, гларгин и ситаглиптин приводили к увеличению веса (1,48–3,62 кг) в сравнении с плацебо/контролем. иНГЛТ-2, росиглитазон и лираглутид снижали САД при сравнении с плацебо/контролем, пиоглитазоном, гларгином и ситаглиптином (2,41–8,88 мм рт. ст.). Гларгин, ТЗД, лираглутид, ситаглиптин и канаглифлозин повышали риск гипогликемии по сравнению с плацебо/контролем (относительный риск 1,92–7,47), тогда как гларгин и росиглитазон увеличивали гипогликемии по сравнению с большинством других ССП (ОР 2,87–7,47). Канаглифлозин повышал риск инфекции мочевых путей в 3,9 раза в сравнении с плацебо/контролем
Downes и соавт. (2015) [41]	27 РКИ, сравнивавших двойную комбинацию метформин + СМ с другими тройными комбинациями	В отношении снижения HbA _{1c} все схемы тройной терапии были статистически значимо лучше двойной комбинации метформин + СМ, за исключением схемы метформин + ТЗД + иДПП-4. Ни одна из схем тройной терапии не продемонстрировала различий в HbA _{1c} при сравнении с другими тройными комбинациями. Схемы метформин + СМ + иНГЛТ-2 и метформин + СМ + аГПП-1 приводили к значимо более низкой массе тела, чем комбинации метформин + СМ + иДПП-4, метформин + СМ + инсулин и метформин + СМ + ТЗД; сочетание метформин + СМ + иДПП-4 приводило к значимо более низкой массе тела, чем метформин + СМ + инсулин и метформин + СМ + ТЗД. Метформин + СМ + инсулин, метформин + СМ + ТЗД и метформин + СМ + иДПП-4 повышали риск гипогликемии при сравнении с комбинацией метформин + СМ. Комбинация метформин + СМ + аГПП-1 снижала риск гипогликемий при сравнении с комбинацией метформин + СМ + инсулин
Lee и соавт. (2016) [42]	40 РКИ, сравнивающих двойную терапию с любой тройной комбинацией (15 182 участника)	При отсутствии сравнения или сравнении с плацебо, добавленным к двойной терапии, тройная комбинация приводила к значимому дополнительному среднему снижению HbA _{1c} от –0,56 % (иДПП-4) до –0,94 % (ТЗД). При добавлении к двойной терапии инсулин, ТЗД и СМ были ассоциированы с менее желательным изменением массы тела, тогда как аГПП-1 и иНГЛТ-2 — с более желательным при отсутствии сравнения или сравнении с плацебо. При отсутствии сравнения или сравнении с плацебо при добавлении к двойной терапии риск гипогликемии был более высоким для иДПП-4 (1,95), иНГЛТ-2 (2,27), аГПП-1 (2,61), ТЗД (2,83) и инсулина (5,94)
Lozano-Ortega и соавт. (2016) [43]	30 РКИ, сравнивавших иНГЛТ-2 с другими препаратами при добавлении к комбинации метформин + СМ	Среднее изменение (%) уровня HbA _{1c} в сравнении с плацебо составило –0,86 для иНГЛТ-2, –0,68 для иДПП-4; –0,93 для ТЗД и –1,07 для аГПП-1. Только иНГЛТ-2 и аГПП-1 привели к снижению веса (–1,71 и –1,14 кг соответственно) и уменьшению САД (–3,73 и –2,90 мм рт. ст. соответственно), тогда как все остальные варианты лечения показали отсутствие динамики веса или САД либо их увеличение

РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СД2 — сахарный диабет 2 типа; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; ССП — сахароснижающие препараты; СМ — производные сульфонилмочевины; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозный котранспортера-2; ТЗД — тиазолидинион; САД — систолическое АД; аГПП-1 — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1.

ность этому в исследовании по изучению сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД2 (EMPA-REG) пациенты, получавшие эмпаглифлозин, по сравнению с плацебо имели более низкую частоту развития первичной комбинированной СС точки (10,5 % vs 12,1 % в группе плацебо; 14 % уменьшение относительного риска), смерти по СС причинам (3,7 % vs 5,9 % соответственно; 38 % уменьшение относительного риска), госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (2,7 % и 4,1 % соответственно; 35 % уменьшение относительного риска) и смерти от всех причин (5,7 % и 8,3 % соответственно; 32 % уменьшение относительного риска) [28]. Кроме того, применение эмпаглифлозина было ассоциировано с замедлением прогрессии хронической болезни почек и более низкой долей клинически значимых почечных событий [29]. В последующих исследованиях

сердечно-сосудистой безопасности канаглифлозина CANVAS и почечных исходов CANVAS-Renal применение канаглифлозина также было ассоциировано с более низкой частотой ССЗ и почечных исходов [30].

Исходя из этих исследований, оказалось, что иНГЛТ-2 могут превосходить иДПП-4. Однако есть несколько моментов, которые стоит рассмотреть до того, как признать эти препараты лучшими. Во-первых, такие побочные эффекты иНГЛТ-2, как урогенитальные инфекции, эугликемический диабетический кетоацидоз или дегидратация, могут ограничить применение иНГЛТ-2. Во-вторых, как было показано, иДПП-4 более эффективны по сахароснижающему эффекту в азиатской популяции в сравнении с европеоидами [31]. Метаанализ показал, что иДПП-4 снижали уровень HbA_{1c} в большей степени в исследованиях, где от 50 % участников и более были азиатского

происхождения (взвешенное среднее различие (ВСР) –0,92 %; 95 % ДИ –1,03...–0,82), чем в тех, где менее 50 % участников были азиатами (ВСР –0,65 %; 95 % ДИ –0,69...–0,60). Межгрупповое различие составило –0,26 % (95 % ДИ –0,36...–0,17; p < 0,001) [11]. В исследованиях с пероральной комбинированной терапией HbA_{1c} снижался на 0,66 % в работах с преобладанием неазиатских участников, тогда как при доминировании участников азиатского происхождения он снижался на 0,85 %. На самом деле в клинических исследованиях, проведенных в Корее, на фоне иДПП-4 эффект снижения HbA_{1c} составлял от 0,8 % до 1,2 % после 24 недель лечения при исходном уровне HbA_{1c} около 8 % [32–34]. Эти результаты сравнимы с эффективностью иНГЛТ-2 [20].

Поэтому трудно дать исчерпывающий ответ, кто из этих двух групп препаратов, иНГЛТ-2 или иДПП-4, является предпочтитель-

ным в комбинированной терапии с метформином. Выбор соответствующего препарата должен производиться исходя из индивидуальных особенностей пациента и ответа на лечение.

Сравнение тиазолидиндионов с производными СМ или ингибиторами ДПП-4 при добавлении в качестве второго препарата к терапии метформином

Метаанализ показал, что при добавлении к метформину ТЗД снижают уровень HbA_{1c} сходно с производными СМ и несколько больше (0,12 %), чем иДПП-4 [6]. ТЗД значимо повышают массу тела по сравнению с СМ и иДПП-4 [6]. Этот метаанализ включал лишь 4 рандомизированных клинических исследования и 674 участников, таким образом, доказательная сила была средней. Вдобавок, как ранее упоминалось, нужно принять во внимание, что сахароснижающий эффект иДПП-4 может быть выше у азиатов, чем у европеоидов. В исследовании, сравнивающем эффективность вилдаглиптина (50 мг 2 раза в день) и пиоглитазона (15 мг в день) при добавлении к метформину у корейских пациентов с СД2, эффективность вилдаглиптина в отношении снижения уровня HbA_{1c} не уступала таковой у пиоглитазона, а также вилдаглиптин имел дополнительное положительное влияние на постпрандиальный уровень глюкозы в отличие от пиоглитазона [35]. С другой стороны, в исследовании, сравнивающем эффективность лобеглитазона и пиоглитазона при добавлении к метформину, оба препарата снижали уровень HbA_{1c} на 0,74 % к 24-й неделе лечения [36].

В проспективном исследовании по изучению макрососудистых событий на фоне терапии пиоглитазоном (PROactive Study) препарат снижал смертность от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт у пациентов с СД2, которые имели высокий риск макрососудистых осложнений [37]. Вдобавок в когортном ис-

следовании с участием 349 476 пациентов с СД2 лечение комбинацией пиоглитазон + метформин была ассоциирована со снижением рисков ССЗ в целом (ОР 0,89; 95 % ДИ 0,81–0,99), ишемического инсульта (ОР 0,81; 95 % ДИ 0,67–0,99) и повышенными рисками сердечной недостаточности (ОР 4,81; 95 % ДИ 3,53–6,56) в сравнении с комбинацией иДПП-4 + метформин [12]. Известно, что ТЗД имеют долгосрочный положительный эффект на гликемический контроль за счет улучшения чувствительности к инсулину и сохранения функции β-клеток [38–40]. В исследовании, сравнивавшем эффективность ТЗД с другими пероральными сахароснижающими средствами в отношении поддержания долгосрочного гликемического контроля при СД2, кумулятивная частота отказа от монотерапии в течение 5 лет была 15 % на фоне росиглитазона, 21 % на фоне метформина и 34 % на глибуриде [38]. Таким образом, затруднительно сказать, которая из групп является предпочтительной, а выбор подходящего препарата должен проводиться после рассмотрения индивидуальных особенностей.

Тройная комбинация пероральных ССП

Пять метаанализов было проведено для оценки сравнительной эффективности и безопасности тройной комбинации пероральных ССП (препараты добавлялись к комбинации метформин + СМ) (табл. 4) [8, 41–44]. Добавление третьего лекарства к метформину с СМ было статистически и клинически более эффективным в отношении снижения HbA_{1c}, чем просто двойная терапия метформином и производным СМ. В этих анализах было показано, что эффект снижения HbA_{1c} был лучше при комбинации с ТЗД (–0,93 %) и иНГЛТ-2 (–0,86 %), чем в случае иДПП-4 (–0,68 %) или акарбозы (–0,60 %). Тем не менее, когда эти тройные комбинации сравнивались между собой, не было выявлено статистически значимых различий в отношении изменения

HbA_{1c} для любого из сравнений. В сетевом метаанализе, включавшем 20 рандомизированных контролируемых исследований, канаглифлозин и ТЗД снижали HbA_{1c} примерно на 1 % (диапазон 0,98–1,2 %), тогда как акарбоза, дапаглифлозин, эмпаглифлозин и иДПП-4 снижали HbA_{1c} на 0,60–0,76 % при сравнении с плацебо/контролем [44]. Интересно, что тройная комбинация метформин + ТЗД + иДПП-4 не показала никакого улучшения по HbA_{1c} по сравнению с метформином + СМ [41]. В отношении массы тела, как и ожидалось, иНГЛТ-2 были ассоциированы со значимой потерей веса, а ТЗД и иДПП-4 приводили к значимому набору веса в сравнении с плацебо/контролем. В отношении гипогликемий, хотя результаты отличались в разных анализах, ТЗД при добавлении к комбинации метформин + СМ были ассоциированы со значительно более высокой частотой гипогликемии [8, 44]. Оказалось, что отсутствуют статистически значимые различия в риске гипогликемий между большинством схем тройной терапии [41]. По отношению к сердечно-сосудистой безопасности не было получено доказательств значимо различающихся ассоциаций с СС-смертностью, смертностью от всех причин или серьезными нежелательными явлениями среди любых классов препаратов, назначаемых в тройной комбинации [8]. Согласно этим проведенным анализам, комбинация метформин + СМ + ТЗД была наилучшей для снижения уровня HbA_{1c}, но при этом худшей в отношении увеличения массы тела и гипогликемий. Комбинация метформин + СМ + иНГЛТ-2 является второй наилучшей схемой для снижения уровня HbA_{1c}, а также лучшей в отношении снижения массы тела. Комбинация метформин + СМ + иДПП-4 относительно слабо снижает уровень HbA_{1c} при сравнении со схемами метформин + СМ + иНГЛТ-2 или метформин + СМ + ТЗД. Таким образом, иНГЛТ-2 являются разумным вариантом при выборе третьего препарата

для добавления к комбинации метформин + СМ. Тем не менее здесь следует помнить, что эффективность ИДПП-4 может быть выше у азиатов. На самом деле добавление гемиглиптина значительно снижало уровень HbA_{1c} (0,87 % к 24-й неделе) в сравнении с плацебо у 219 корейских пациентов с недостаточным гликемическим контролем на фоне метформина и глимепирида [45]. В другом исследовании добавление вилдаглиптина к метформину и СМ снижало скорректированные средние уровни HbA_{1c} на 1,19 % к 24-й неделе [32], и это снижение было сравнимым с таковым у ТЗД или ИНГЛТ-2.

Поскольку имеются лишь ограниченные данные по сравнению других тройных комбинаций, отличающихся от добавления третьего препарата к метформину + СМ, предшествующие описания тройной комбинированной терапии необходимо интерпретировать с осторожностью.

Выводы

При добавлении как к метформину, так и к комбинации метформин + СМ, ИНГЛТ-2 и ТЗД показали большую эффективность, чем ИДПП-4 и акарбоза, однако реальное различие было небольшим, в пределах 0,1–0,2 % HbA_{1c}. Хотя разница и была статистически значимой, это не доказывает ее клинической значимости, поскольку обычно изменение уровня HbA_{1c} > 0,3 % рассматривается как значимое. Вдобавок сообщалось о различиях в эффективности и безопасности каждого препарата даже внутри одного класса, отличался и ответ на разные препараты в зависимости от этнических и индивидуальных особенностей. Таким образом, выбор препарата требует рассмотрения многих аспектов, таких как предпочтения пациента, его особенности, сопутствующие заболевания и характеристики самого препарата, имея целью снижение уровня глюкозы крови и побочных эффектов, включая увеличение массы тела и гипогликемии.

Литература

1. Korean Diabetes Association. Diabetes Fact Sheet in Korea 2016 [Internet]. Seoul (KR): Korean Diabetes Association, c2011 [cited 2017 Oct 20]. Available from: <http://www.diabetes.or.kr/pro/news/admin.php?category=A&code=admin&number=1428&mode=view>.
2. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview // *Diabetes Care* 2014; 37: 9–16.
3. Ha KH, Kim DJ. Current status of managing diabetes mellitus in Korea // *Korean J Intern Med* 2016; 31: 845–850.
4. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment // *Diabetes Care* 2017; 40 (Suppl 1): S64–S74.
5. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2017 executive summary // *Endocr Pract* 2017; 23: 207–238.
6. Maruthur NM, Tseng E, Hutflless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med* 2016; 164: 740–751.
7. Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109: 378–388.
8. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis // *JAMA* 2016; 316: 313–324.
9. Zhou JB, Bai L, Wang Y, Yang JK. The benefits and risks of DPP4-inhibitors vs. sulfonylureas for patients with type 2 diabetes: accumulated evidence from randomised controlled trial // *Int J Clin Pract* 2016; 70: 132–141.
10. Foroutan N, Muratov S, Levine M. Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulfonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // *Clin Invest Med* 2016; 39: E48–E62.
11. Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, et al. Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // *Int J Clin Pract* 2015; 69: 292–304.
12. Seong JM, Choi NK, Shin JY, et al. Differential cardiovascular outcomes after dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sulfonylurea, and pioglitazone therapy, all in combination with metformin, for type 2 diabetes: a population-based cohort study // *PLoS One* 2015; 10: e0124287.
13. Storgaard H, Gluud LL, Bennett C, et al. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One* 2016; 11: e0166125.
14. Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, et al. Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial // *Lancet* 2013; 382: 941–950.
15. Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial // *Diabetes Care* 2011; 34: 2015–2022.
16. Ridderstrale M, Andersen KR, Zeller C, et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial // *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 691–700.
17. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis // *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 783–794.
18. Yoon KH, Nishimura R, Lee J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes from Asian countries: pooled data from four phase III trials // *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 1045–1049.
19. Haring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Diabetes Care* 2014; 37: 1650–1659.
20. Min KW, Ku BJ, Lee JH, et al. Addition of ipragliflozin to metformin treatment in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: subgroup analysis of a phase 3 trial // *Diabetes Metab J* 2017; 41: 135–145.
21. Lavalle-Gonzalez FJ, Januszewicz A, Davidson J, et al. Efficacy and safety of canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial // *Diabetologia* 2013; 56: 2582–2592.
22. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-

- glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2012; 35: 1232–1238.
23. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin // *Diabetes Care* 2015; 38: 376–383.
24. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin // *Diabetes Care* 2015; 38: 384–393.
25. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–1326.
26. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2013; 369: 1327–1335.
27. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2015; 373: 232–242.
28. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
29. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2016; 375: 323–334.
30. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2017; 377: 644–657.
31. Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Kwak SH, Park KS, Cho YM. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis // *Diabetologia* 2013; 56: 696–708.
32. Hong AR, Lee J, Ku EJ, et al. Comparison of vildagliptin as an add-on therapy and sulfonylurea dose-increasing therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes using metformin and sulfonylurea (VISUAL study): a randomized trial // *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 109: 141–148.
33. Jin SM, Park SW, Yoon KH, et al. Anagliptin and sitagliptin as add-ons to metformin for patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase III clinical trial with a 28-week extension // *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 511–515.
34. Kim MK, Rhee EJ, Han KA, et al. Efficacy and safety of teneligliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, combined with metformin in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: a 16-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial // *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 309–312.
35. Kim JH, Kim SS, Baek HS, et al. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in Korean patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // *Diabetes Metab J* 2016; 40: 230–239.
36. Jin SM, Park CY, Cho YM, et al. Lobeglitazone and pioglitazone as add-ons to metformin for patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, parallel-group, active-controlled, phase III clinical trial with a 28-week extension // *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 599–602.
37. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial // *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
38. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–2443.
39. Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, et al. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on β -cell function and insulin sensitivity in ADOPT // *Diabetes* 2011; 60: 1552–1560.
40. Mamza J, Mehta R, Donnelly R, Idris I. Important differences in the durability of glycaemic response among second-line treatment options when added to metformin in type 2 diabetes: a retrospective cohort study // *Ann Med* 2016; 48: 224–234.
41. Downes MJ, Bettington EK, Gunton JE, Turkstra E. Triple therapy in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis // *PeerJ* 2015; 3: e1461.
42. Lee CM, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis // *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 116: 149–158.
43. Lozano-Ortega G, Goring S, Bennett HA, Bergenheim K, Sternhufvud C, Mukherjee J. Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea // *Curr Med Res Opin* 2016; 32: 807–816.
44. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis // *Diabet Med* 2015; 32: 1530–1540.
45. Ahn CH, Han KA, Yu JM, et al. Efficacy and safety of gemigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with combination treatment of metformin and sulphonylurea: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study (TROICA study) // *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 635–643.

Самоконтроль гликемии в управлении сахарным диабетом

Г.Е. Рунова, В.В. Фадеев, кафедра эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

РЕЗЮМЕ

Самоконтроль гликемии является неотъемлемой частью управления сахарным диабетом, снижения риска развития острых и поздних осложнений диабета. Одна из причин неудовлетворительного гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом — недостаточный или неосмысленный самоконтроль уровня глюкозы крови. При сахарном диабете 1 типа увеличение частоты самоконтроля приводит к снижению уровня гликированного гемоглобина. В связи с противоречивыми результатами клинических исследований у пациентов с СД 2 типа особенно остро стоит вопрос экономической и клинической целесообразности регулярного контроля гликемии. Для большинства пациентов с сахарным диабетом характерна низкая приверженность выполнению рекомендаций по самоконтролю глюкозы крови. Наиболее частыми причинами недостаточного самоконтроля являются психологические, социальные и экономические. Благодаря совершенствованию используемых технологий процедура самостоятельного измерения гликемии упрощается, сводятся к минимуму технические ошибки при проведении контроля гликемии.

Современные методы оценки эффективности управления сахарным диабетом

К современным методам оценки эффективности управления сахарным диабетом можно отнести исследование гликированного гемоглобина, самоконтроль гликемии, а также недостаточно распространенные в РФ непрерывный мониторинг гликемии (в слепом режиме и режиме реального времени) и систему непрерывного мониторинга. Контроль гликемии является неотъемлемой частью управления сахарного диабета и профилактики или замедления прогрессирования острых и поздних осложнений диабета. Значительное число людей с сахарным диабетом не достигают целевых значений гликемии. Одна из распространенных причин, лежащих в основе этой проблемы, — недостаточный или формальный контроль уровня гликемии.

Показания к самоконтролю гликемии

Согласно данным крупных регистров в США и Европе, у пациентов с СД 1 типа увеличение частоты самоконтроля приводит к снижению уровня гликированного гемоглобина [3, 11, 12] независимо от возраста и способа вве-

дения инсулина (множественные инъекции или постоянная подкожная инфузия инсулина) (рисунок).

Активное внедрение в реальную клиническую практику современных технологий (инсулиновые помпы, непрерывное мониторирование гликемии) не только не избавило пациента от необходимости самоконтроля гликемии, а сделало контроль еще более необходимым и актуальным. Так, например, использование помпы требует минимум 4 измерений гликемии в день с точки зрения безопасности использования устройства и своевременной

диагностики гипергликемии (кетоза/кетацидоза) при нарушении проходимости инфузионной системы или неисправности помпы. Непрерывное мониторирование гликемии (CGMS), безусловно, обладает рядом преимуществ, но при этом низкая точность и большой период задержки (до 20 минут от реального значения гликемии) снижают ценность значений гликемии по данным сенсора и не позволяют титровать дозу инсулина на основании абсолютных значений гликемии. Дозу инсулина целесообразно корректировать лишь в зависимости от тенденции изменения

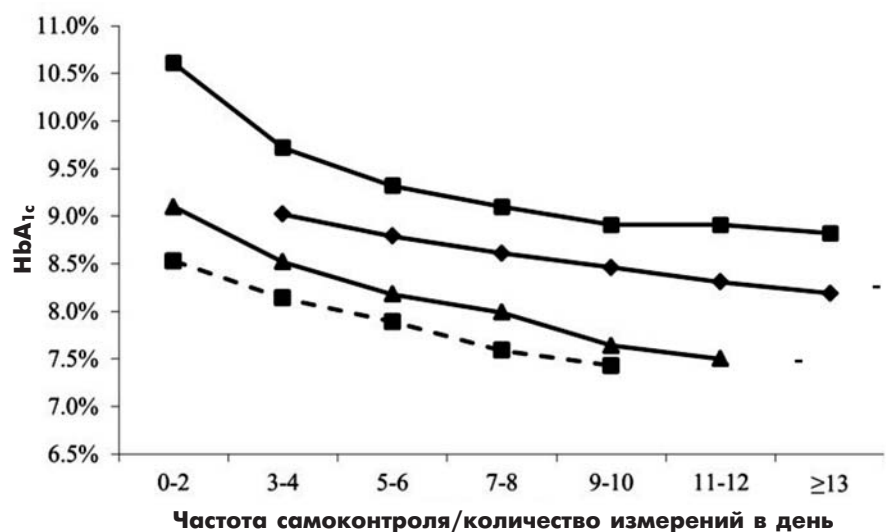


Рисунок. Зависимость уровня гликированного гемоглобина от частоты самоконтроля у пациентов с СД 1 типа различных возрастов [3]

гликемии по данным CGMS. Еще одной проблемой непрерывного мониторинга гликемии являются ложные сигналы тревоги о гипогликемии. Также использование CGMS подразумевает обязательную калибровку устройства на основании данных гликемии, полученных при самоконтроле (минимум один раз в 12 часов). Таким образом, самоконтроль гликемии остается актуальным и необходимым даже для тех пациентов, которые используют новейшие технологии управления диабетом.

Необходимая частота самоконтроля гликемии

В российских «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД» пациентам, получающим интенсифицированную инсулинотерапию, рекомендуется исследовать гликемию не менее 4 раз в день [1]. В рекомендациях ААСЕ/АСЕ говорится о необходимости контроля гликемии перед каждой инъекцией инсулина и более частом самоконтроле при частых гипогликемических эпизодах или недостижении целевого значения гликированного гемоглобина [4]. В рекомендациях ADA [5] детально оговариваются ситуации, требующие измерения гликемии: перед любым приемом пищи, перед сном, физической нагрузкой, в ситуациях, требующих концентрации внимания (например, перед вождением), при симптомах гипогликемии и после купирования гипогликемии, а в некоторых случаях — после еды. Важность самоконтроля подчеркивается тем, что в 2007 г. IDF было выпущено отдельное Руководство по контролю постпрандиальной гликемии, обновленное в 2011 г. (IDF). В Руководстве представлены данные, свидетельствующие о взаимосвязи между уровнем постпрандиальной гликемии и развитием осложнений СД. Согласно Руководству самоконтроль гликемии является оптимальным методом оценки содержания глюкозы в плазме с очень высоким уровнем доказательности.

Тем не менее для достижения эффективного гликемического контроля требуется обучение больных проведению контроля и интерпретации полученных результатов. Важным условием рационального гликемического контроля является своевременная коррекция терапии.

Если для пациентов с СД 1 типа существует надежная доказательная база о том, что частота самоконтроля достоверно снижает уровень гликированного гемоглобина и микрососудистые осложнения, то в отношении пациентов с СД 2 типа, не получающих интенсифицированную инсулинотерапию, данные клинических исследований не столь однозначны.

В российских алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом приводятся конкретные рекомендации по частоте самоконтроля (таблица).

Тем не менее самоконтроль глюкозы крови у пациентов с СД 2 типа, может рассматриваться в качестве неотъемлемого компонента лечения только тогда, когда результаты контроля гликемии используются для изменения поведения пациента в отношении питания и физической активности или анализируются врачом для модификации сахароснижающей терапии. Наиболее частой проблемой проведения контроля гликемии у человека с СД 2 типа является не его отсутствие, а рутинное бессмысленное исследование гликемии (в основном утром натощак) без каких-либо изменений в поведении, связанных с болезнью (изменение питания, обращение за медицинской помощью для коррекции терапии).

В связи с этим возникает вопрос экономической и клинической целесообразности регулярного контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа.

В работе Young L.A. и соавт. (2017) не было получено различий между пациентами с СД 2 типа (не получающими интенсифицированную инсулинотерапию), не проводящими самоконтроль и выполняющими одно измерение гликемии в день в отношении уровня гликированного гемоглобина и качества жизни. Данные результаты еще раз демонстрируют неоднозначную роль СКГ у больных с СД 2 типа.

Таким образом, преимущества самоконтроля глюкозы в крови у людей с СД 2 типа, не получающих инсулин, остается неясным, а противоречивые результаты рандомизированных контролируемых исследований лишь подогревают продолжающиеся дискуссии в данной области. Можно предположить, что противоречивые результаты обусловлены различиями в изучаемых популяциях и дизайне исследований. Тем не менее неуклонно увеличивается объем данных в отношении того, что структурированный СКГ, результаты которого используются для модификации образа жизни, питания или антигипергликемической терапии, приводит к снижению HbA_{1c}, улучшению общего состояния здоровья и снижению риска поздних осложнений СД.

Таким образом, терапевтическое обучение больных методам самоконтроля и интерпретации получаемых результатов является необходимым условием эффективного контроля гликемии.

Таблица. Частота самоконтроля при различных схемах сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа [1]

Сахароснижающая терапия	Частота самоконтроля
Интенсифицированная инсулинотерапия	Не менее 4 раз ежедневно
Пероральная сахароснижающая терапия, и/или агонисты рецепторов ГПП-1, и/или базальный инсулин	Не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю
Готовые смеси инсулина	Не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю
Диетотерапия	1 раз в неделю в разное время суток

В большинстве работ, оценивающих структурированное проведение самоконтроля, показано существенное улучшение показателей гликемии и гликированного гемоглобина при соблюдении необходимой частоты самоконтроля [22].

В исследовании STeP (the Structured Testing Program) были выделены два протокола проведения самоконтроля гликемии: группа активного контроля с ежеквартальными визитами и терапевтическим обучением и группа структурированного контроля, где помимо мероприятий, проводимых для больных из первой группы, пациентам было рекомендовано выполнение 7-точечного гликемического профиля на протяжении трех последовательных дней на 1, 3, 6, 9 и 12-м месяце наблюдения. В обеих группах наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина, более выраженное в группе структурированного контроля ($-1,2\%$ по сравнению с $-0,8\%$, $p < 0,03$) по сравнению с активным контролем гликемии. Средняя частота самоконтроля в первой группе составила 1,2 измерения в день по сравнению с 0,9 измерениями в день во второй группе, при этом наблюдалась тенденция к снижению частоты измерений гликемии на протяжении исследования. Несмотря на то что использование тест-полосок сократилось в обеих группах, наблюдался «дозозависимый» эффект снижения гликированного гемоглобина в зависимости от частоты самоконтроля.

В рекомендациях ADA [5] указывается, что СГК должен быть частью терапевтического обучения, а результаты СГК могут быть полезны в принятии решений, касающихся лечения сахарного диабета. Подчеркивается важность обучения пациента, регулярная оценка результатов самоконтроля, а также способность больного использовать данные СГК для подбора терапии.

В руководстве ААСЕ/АСЕ рекомендуется подбирать индивидуальную частоту самоконтроля

гликемии. Цель СГК — оказание поддержки в достижении индивидуальных целевых значений гликемии. Измерения гликемии считаются целесообразными, только если используются для изменения поведения и лечения сахарного диабета [4].

В рекомендациях NICE (National Institute of Health and Care Excellence) говорится об отсутствии необходимости регулярного контроля гликемии у пациентов с СД 2 типа, не получающих интенсифицированную инсулинотерапию. Исключение составляют следующие ситуации: подозрение на наличие гипогликемических эпизодов у пациентов, принимающих ТССП, способных привести к гипогликемии, во время вождения автомобилем или управления техникой, а также у беременных и планирующих беременность пациенток.

Приверженность пациентов выполнению врачебных рекомендаций по частоте самоконтроля

Управление диабетом в современном мире невозможно себе представить без самоконтроля гликемии, который позволяет максимально адаптировать дозы инсулина или схему сахароснижающей терапии под потребности конкретного пациента. Тем не менее большинство пациентов с СД 1 и 2 типа проводят самоконтроль гликемии существенно реже, чем им рекомендовано. В международном исследовании только 24 % пациентов с СД 1 типа и 40 % больных СД 2 типа проводили самоконтроль гликемии с необходимой частотой [25]. Аналогичная низкая приверженность выполнению рекомендаций, касающихся частоты СГК, наблюдалась в ряде подобных исследований [26–28]. Наиболее частыми барьерами на пути к самоконтролю гликемии являются:

- 1) психологические — стресс, страх, растерянность;
- 2) социальные (например, нежелание демонстрировать окружающим наличие сахарного диабета и, как следствие, отсут-

ствие самоконтроля на рабочем месте, в общественных местах, среди знакомых);

3) экономические (стоимость расходных материалов).

Также можно выделить отдельно отсутствие необходимого терапевтического обучения, т.е. человек с диабетом не понимает смысл и цели проведения СГК. К сожалению, одной из причин прекращения самоконтроля является недостаточное внимание к результатам СГК со стороны лечащего врача, отсутствие коррекции терапии или рекомендаций по изменению образа жизни при результатах, выходящих за пределы целевых значений, игнорирование данных дневника самоконтроля.

Для преодоления психологических и социальных барьеров со стороны пациента могут применяться специальные методики, включающие сочетание терапевтического обучения, поведенческих стратегий и психологической поддержки с целью изменения отношения пациента к самоконтролю вообще и контролю гликемии в частности. Поведенческие методики включают в себя постановку реалистичных целей, создание стратегий решения проблем и непрерывное подкрепление, направленное на предотвращение срывов, также применяется когнитивно-бихевиоральная терапия и мотивационное интервью.

Идея методики постановки целей заключается в формировании последовательных реалистичных задач и плана для их достижения. Создание стратегий решения проблем подразумевает обучение человека созданию плана по последовательному преодолению имеющихся препятствий. Методика подкрепления заключается в поощрении (например, финансовом или эмоциональном) желаемого поведения или наказания (система штрафов) за невыполнение поставленной задачи. Основными компонентами мотивационного интервью являются сочувствие и поддержка, признание права пациента на ошибку,

выявление противоречия между поведением больного и значимыми для него ценностями, положительная переработка имеющегося опыта, избегание споров, конфликтов и преодоление сопротивления пациента.

Еще одним немаловажным барьером к эффективному контролю сахарного диабета может стать не столько пропуск измерений гликемии, сколько предоставление недостоверных, выдуманных значений лечащему врачу в рукописном дневнике самоконтроля. В связи с этим, а также для упрощения и более наглядного представления информации целесообразно использовать возможности, которые предоставляют современные модели глюкометров в виде импортирования данных на компьютер и распечатки электронных дневников самоконтроля.

Технические аспекты самоконтроля

Важной составляющей самоконтроля гликемии является достоверность результатов исследования гликемии. До 2013 г. ко всем моделям глюкометров предъявлялось требование соответствия критериям аналитической точности ISO15197:2003. При уровне глюкозы крови от 4,2 ммоль/л и выше 95 % результатов и более не должны отклоняться от результатов эталонного анализатора более чем на 20 %, а при уровне глюкозы крови ниже 4,2 ммоль/л 95 % результатов и более не должны отклоняться от результатов эталонного анализатора более чем на $\pm 0,83$ ммоль/л. В 2013 г. были приняты новые критерии аналитической точности, в соответствии с которыми при уровне глюкозы крови от 5,55 ммоль/л и выше 95 % результатов и более не должны отклоняться от результатов эталонного анализатора более чем на 15 %, а при уровне глюкозы крови менее 5,55 ммоль/л 95 % результатов и более не должны отклоняться от результатов эталонного анализатора более чем на $\pm 0,83$ ммоль/л.

Для проведения анализа крови глюкометры используют цельную капиллярную кровь, тем не менее подавляющее большинство моделей, имеющих на рынке, откалиброваны по плазме крови. Это позволяет сравнивать результаты СКГ с лабораторными данными.

Пациенту рекомендуется регулярно проводить проверку исправности и точности глюкометра. При этом процедура проверки глюкометра должна быть доступна по времени и цене.

Факторы, способные повлиять на точность результатов самоконтроля, можно условно разделить на преаналитические, физиологические, факторы окружающей среды и факторы, обусловленные приемом медикаментозных препаратов.

Преаналитические факторы:

- большинство ошибок, более 90 %, возникает из-за неправильного использования глюкометра. Из-за небольшого объема капли крови, необходимого для измерения гликемии, даже минимальные остатки сладких растворов на руках могут повлиять на точность измерения (невывитые руки после фруктов, сладостей) [Tonyushkina K., Nichols J.H., 2011];
- неправильная/отсутствующая калибровка и кодировка прибора (во многих моделях современных глюкометров в настоящее время не требуется проводить кодирование глюкометра при замене упаковки с тест-полосками);
- использование тест-полосок с истекшим сроком годности (в настоящее время у большинства ведущих производителей глюкометров невозможно провести исследование гликемии тест-полоской с истекшим сроком годности);
- хранение тест-полосок в открытой или недостаточно закрытой упаковке;
- использование глюкометра с разряжающейся батареей;
- характеристики самих тест-полосок;

- вариабельность точности тест-полосок разных лотов;
 - использование различных методов для анализа интерстициальной жидкости (глюкозооксидазного и глюкозодегидрогеназного) потенциально влияет на точность измерения. Предполагается, что глюкозодегидрогеназный метод менее подвержен воздействию других веществ;
 - недостаточный объем капли крови (в большинстве современных моделей используется минимальная капля крови, до 0,3–0,6 мкл, существует возможность нанести повторную каплю при выявлении недостаточного объема крови для проведения исследования);
 - использование спирта для обработки мест забора крови (при необходимости обработки места прокола антисептиком необходимо дождаться высыхания спиртосодержащего раствора), использование для забора крови одного или двух «любимых» пальцев.
- Факторы окружающей среды:**
- температура окружающей среды, выходящая за рабочие диапазоны глюкометра; резкие перепады температуры окружающей среды (для минимизации данного фактора целесообразно подождать 15–30 минут перед проведением измерения), различия в температуре глюкометра и тест-полосок;
 - значительная высота над уровнем моря, как правило более 2000 м, может искажать показания гликемии как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения. Основной причиной ошибочных измерений считается разряженная атмосфера, дефицит кислорода;
 - электромагнитное излучение сотовых телефонов (рекомендуемое расстояние от телефона до глюкометра составляет не менее 50 см) [Mortazavi S. и соавт., 2014].
- Физиологические факторы**
- нарушение периферического кровообращения (например, при артериальной гипотензии,

особенно у пациентов в критическом состоянии, может ложно занижать значения гликемии). Таким образом, у пациентов в критическом состоянии необходимо использовать глюкометры, апробированные в подобных условиях;

- изменения гематокрита: низкий гематокрит — завышение гликемии, высокий гематокрит — занижение гликемии (современные глюкометры способны выполнять автоматическую поправку с учетом значений гематокрита, нивелируя неточности измерения);
- pO_2 может играть принципиальное значение у глюкометров, использующих глюкозооксидазный метод определения гликемии. При снижении парциального напряжения O_2 (пациенты с обструктивными заболеваниями легких) может наблюдаться завышение показателей гликемии, при его повышении — занижение гликемии. При этом глюкометры, в которых применяется глюкозодегидрогеназный метод, не подвержены влиянию парциального напряжения кислорода [Tang Z. и соавт., 2001];
- гипертриглицеридемия может приводить к ложному занижению показателей гликемии;
- гипербилирубинемия может приводить к ложному завышению показателей гликемии;
- повышение уровня мочевой кислоты может приводить к ложному завышению показателей гликемии.

Лекарственные препараты:

- ацетоаминофен может приводить к ложному завышению показателей гликемии;
- допамин, мальтоза, маннитол способны искажать значения гликемии.

Ежегодно появляются новые модели глюкометров, совершенствуются применяющиеся технологии, процедура самостоятельного измерения гликемии упрощается.

Наличие большого количества доступных моделей на рынке де-

лает выбор глюкометра непростой задачей. Глюкометры отличаются по размеру (маленький размер — не всегда преимущество, так как для пожилого человека со сниженным зрением и нарушенной мелкой моторикой проще использовать крупные модели); объему капли крови, необходимому для исследования, возможности нанесения дополнительной капли крови; возможности использования альтернативных мест для проведения анализа (например, предплечье); времени тестирования, объему памяти, возможности загрузки информации с глюкометра на компьютер. Ряд глюкометров позволяет ставить специальные отметки о времени измерения гликемии (до или после приема пищи и т.д.) и вводить дополнительную информацию (прием углеводов, лекарственных препаратов, физической активности). В некоторых моделях глюкометров имеется встроенная программа, позволяющая рассчитывать дозу инсулина на каждый прием пищи. Для людей с выраженным снижением зрения актуальны модели глюкометров с голосовыми подсказками.

Выбор глюкометра должен основываться на личных предпочтениях пациента (удобный размер, объем капли крови, возможность нанесения дополнительной капли крови, доступность тест-полосок, возможность импортировать данные на персональный компьютер и дистанционного общения с врачом). Предпочтение целесообразно отдавать глюкометрам с наибольшей точностью, соответствующим критериям аналитической точности ISO15197: 2013, и низкой восприимчивостью к потенциальным неблагоприятным факторам окружающей среды. В инструкции к глюкометру должна указываться полная информация о всех характеристиках аппарата, в том числе касающихся влияния pO_2 , использования и/или хранения в экстремальных условиях (при высокой или низкой температуре и влажности).

Прибор «Акку-Чек Перформа» удовлетворяет большинству требований, предъявляемых к современным глюкометрам. «Акку-Чек Перформа» соответствует международному стандарту ISO 15197:2013 и позволяет проводить измерение легко, быстро и комфортно. Прибор включается автоматически при введении в него тест-полоски, не требует кодирования, тест-полоска с капиллярным принципом заполнения и удобной воронкообразной зоной теста самостоятельно вбирает достаточную для анализа минимальную (0,6 мкл) каплю крови. Через 5 секунд на большом легко читаемом дисплее появится результат измерения. Для начала измерений не требуется предварительной настройки или специального обучения, что существенно упрощает процесс самоконтроля и минимизирует преаналитические ошибки. Для проведения измерения необходимо выполнить три шага без использования меню или кнопок. Производитель предоставляет гарантию на весь срок службы прибора и возможность бесплатной бессрочной замены глюкометра. Срок годности тест-полосок не зависит от момента вскрытия упаковки.

«Акку-Чек Перформа» обладает памятью на 500 измерений с датой и временем проведения анализа, в нем можно настроить напоминания об измерениях, ставить отметки до и после еды, а также тревожные сигналы при гипогликемии. Важной особенностью глюкометра является наличие инфракрасного порта для передачи данных на компьютер и ведение электронного дневника.

Допустимый диапазон температур для проведения измерений составляет от +8 °C до +44 °C, для хранения глюкометра от -25 °C до +70 °C. Допустимый диапазон значений гликемии соответствует 0,6–33,3 ммоль /л

Заключение

Самоконтроль гликемии следует использовать только тогда, когда человек с диабетом и/или врач

владеют знаниями, навыками и готовы использовать результаты СКГ для достижения поставленных задач в плане контроля диабета. СКГ должен использоваться в рамках терапевтического обучения при впервые выявленном сахарном диабете для улучшения понимания сахарного диабета и своевременной интенсификации лечения. СКГ может рассматриваться как неотъемлемая часть непрерывного терапевтического обучения в качестве поддержки людей с диабетом. Контроль гликемии может стать помощником в управлении сахарного диабета, ориентиром для изменения поведения и ТССТ. Протоколы проведения СКГ (частота и интенсивность) должны быть индивидуализированы в соответствии с нуждами конкретного пациента (образовательными, поведенческими и клиническими) и требованиями врача в отношении необходимых измерений гликемии и оценки эффективности проводимой терапии. Цель проведения самоконтроля должна быть согласована между врачом и пациентом.

Таким образом, самоконтроль при СД 2 типа важен при систематическом анализе полученных результатов и внесении соответствующих корректировок в терапию/поведение больного.

Литература

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., Григорьев О.Р., Есаян Р.М., Калашников В.Ю., Кураева Т.А., Липатов Д.В., Майоров А.Ю., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Р. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск) // Сахарный диабет. 2017; 18 (1S): 1–112.
- Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И., Ибрагимов А.И., Пекарева Е.В., Лаптев Д.Н., Глазунова А.М. Клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. 2015; 6.
- Miller K.M., Beck R.W., Bergsten R.M., Goland R.S., Haller M.J., McGill J.B., Rodriguez H., Simmons J.H., Hirsch I.B. Evidence of a Strong Association Between Frequency of Self-Monitoring of Blood Glucose and Hemoglobin A1c Levels in T1D Exchange Clinic Registry Participants // Diabetes Care. 2013; 36 (7): 2009–2014.
- Handelsman Y., Bloomgarden Z.T., Grunberger G., Umpierrez G., Zimmerman R.S. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan. 2015; 21 (4).
- American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. Glycemic targets // Diabetes Care 2016; 39 (Suppl. 1): S39–S46.
- Guideline for Management of postmeal Glucose in Diabetes. International Diabetes Federation, 2011.
- Patton S.R. Adherence to Glycemic Monitoring in Diabetes // J Diabetes Sci Technol. 2015; 9 (3): 668–675.
- Schramm W. Self-Monitoring of Blood Glucose: One Step Forward? // J Diabetes Sci Technol. 2012; 6 (4): 978–982.
- Taylor J.R., Campbell K.M. Home Monitoring of Glucose and Blood Pressure // American Family Physician. 2007; 76 (2): 255–260.
- Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of diabetes 2 type (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. 2000; 321: 405–412.
- Schutt M., Kern W., Krause U. DPV Initiative Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24,500 patients from 191 centers in Germany and Austria // Exp Clin Endocrinol Diabetes 2006; 114: 384–388.
- Ziegler R., Heidtmann B., Hilgard D., Hofer S., Rosenbauer J., Holl R. DPV-Wiss-Initiative Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes // Pediatr Diabetes 2011; 12: 11–17.
- Kolb H., Kempf K., Martin S., Stumvoll M., Landgraf R. On what evidence-base do we recommend self-monitoring of blood glucose? // Diabetes Res Clin Pract. 2010; 87: 150–156.
- Parkin C.G., Buskirk A., Hinnen D.A., Axel-Schweitzer M. Results that matter: structured vs unstructured self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes // Diabetes Res Clin Pract. 2012; 97: 6–15.
- Towfigh A., Romanova M., Weinreb J.E., Munjas B., Suttorp M.J., Zhou A., Shekelle P.G. Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis // Am J Manag Care 2008; 14: 468–475.
- McIntosh B., Yu C., Lal A., Chelak K., Cameron C., Singh S.R., Dahl M. Efficacy of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus managed without insulin: a systematic review and meta-analysis // Open Med 2010; 4: e102–e113.
- Farmer A.J., Perera R., Ward A., Heneghan C., Oke J., Barnett A.H., Davidson M.B., Guerci B., Coates V., Schwedes U., O'Malley S. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self-monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes // BMJ 2012; 344: e486.
- Malanda U.L., Welschen L.M., Riphagen I.I., Dekker J.M., Nijpels G., Bot S.D. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin // Cochrane Database Syst Rev 2012; 1: CD005060.
- Ezenwaka C.E., Dimgba A., Okali F., Skinner T., Extavour R., Rodriguez M., Jones-LeCointe A. Self-monitoring of SMBG IN CENTRAL AND EASTERN EUROPE 473 blood glucose improved glycaemic control and the 10-year coronary heart disease risk profile of female type 2 diabetes patients in Trinidad and Tobago // Niger J Clin Pract 2011; 14: 1–5.
- Martin S., Kolb H., Schneider B., Heinemann L., Weber C., Kocher S., Tshiananga J.K., Scherbaum W.A., Ludwig V. Myocardial infarction and stroke in early years after diagnosis of type 2 diabetes: risk factors and relation to self-monitoring of blood glucose // Diabetes Technol Ther 2009; 11: 234–241.
- Davis W.A., Bruce D.G., Davis T.M. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study // Diabetologia 2007; 50: 510–515.
- Duran A., Martin P., Runkle I., Perez N., Abad R., Fernandez M., Del Valle L., Sanz M.F., Calle-Pascual A.L. Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of newonset type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups // J Diabetes 2010; 2: 203–211.
- Kleefstra N., Hortensius J., Logtenberg S.J., Slingerland R.J., Groenier K.H., Houweling S.T., Gans R.O., van Ballegooye E., Bilo H.J. Self-monitoring of blood glucose in tablet-treated type 2 diabetic patients (ZODIAC) // Neth J Med 2010; 68: 311–316.
- Polonsky W.H., Fisher L., Schikman C.H., Hinnen D.A., Parkin C.G., Jelsovsky Z., Axel-Schweitzer M., Petersen B., Wagner R.S. A structured self-monitoring of blood glucose approach in type 2 diabetes encourages more frequent, intensive, and effective physician interventions: results from the STeP study // Diabetes Technol Ther 2011; 13: 797–802.
- Peyrot M., Rubin R.R., Lauritzen T., et al. Psychosocial problems and barriers to improved diabetes management: results of the Cross-National Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN) Study // Diabet Med. 2005; 22 (10): 1379–1385.
- Harris M.I., National Health and Nutrition Examination Survey. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2001; 24 (6): 979–982.
- Vincze G., Barner J.C., Lopez D. Factors associated with adherence to self-monitoring of blood glucose among persons with diabetes // Diabetes Educ. 2004; 30 (1): 112–125.
- Simmons J.H., Chen V., Miller K.M., et al. Differences in the management of type 1 diabetes among adults under excellent control compared with those under poor control in the T1D Exchange Clinic Registry // Diabetes Care 2013; 36 (11): 3573–3577.

Что делать в ситуации, когда оценка функции щитовидной железы дает неадекватные результаты?

Расширенный реферат статьи Mark Gurnell, David J. Halsall and V. Krishna Chatterjee. What should be done when thyroid function tests do not make sense? // *Clinical Endocrinology*, 2011, 74, 673–678.

Реферат подготовлен И.В. Хайкиной.

РЕЗЮМЕ

Интерпретация тестов функционального состояния щитовидной железы обычно не вызывает трудностей. Однако в небольшом числе случаев результаты оценки уровня тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона противоречат клинической картине или друг другу. В большинстве таких случаев переоценка клинической ситуации позволяет объяснить такие противоречия, но в части случаев неадекватные результаты могут быть объяснены лабораторной погрешностью или редкими генетическими дефектами в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси. Недоучет этих потенциальных подводных камней может привести к неправильной диагностике и неправильной тактике. В этом обзоре, уделяя наибольшее внимание сочетанию гипертироксинемии с подавленным уровнем тиреотропного гормона, мы показываем, как структурированный подход к исследованию позволяет адекватно интерпретировать неадекватные друг другу результаты оценки функционального состояния щитовидной железы.

Введение

Тесты функционального состояния щитовидной железы являются одними из наиболее часто запрашиваемых лабораторных исследований [1]. У большинства пациентов интерпретация этих тестов проста при одновременном определении уровня тиреоидных гормонов и ТТГ, подтверждающих эутиреоз, тиреотоксикоз или гипотиреоз в соответствии с клинической картиной. Однако в небольшой, но значимой группе наблюдений лабораторные результаты либо не соответствуют клинической картине и/или не соответствуют друг другу, т.е. нормальному функционированию гипоталамо-тиреоидной оси («курьезные результаты»). Установление правильного диагноза в этих случаях принципиальным образом зависит от тщательной оценки клинической картины в сочетании с целенаправленными лабораторными, радиологическими и генетическими обследованиями, в противном же случае может быть принято неправильное решение о диагнозе и назначено неадекватное лечение. На **рис. 1** показана схема тес-

тов функционального состояния щитовидной железы, типичная для классического тиреотоксикоза и гипотиреоза, вместе с различными отклонениями и возможные причины этого. Подробный обзор всех этих аномальных профилей выходит за рамки этой статьи, и читатель адресуется к другим ресурсам [2–4] для более детального обсуждения того, как интерпретировать противоречивые тесты функционального состояния щитовидной железы. В этой статье мы фокусируемся на дифференциальной диагностике состояний, ассоциированных с повышенными тиреоидными гормонами (Т4 и/или Т3), вместе с подавленным (некорректным) уровнем ТТГ и пытаемся ответить на вопрос «Что делать, если тесты функционального состояния щитовидной железы неадекватны?» Наш подход основан на двадцатилетнем опыте исследования таких случаев и предлагает алгоритм, который сочетает клинические, лабораторные, радиологические и генетические обследования. Формулировка этого алгоритма основывается на знании следующего:

- 1) физиология гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и факторы, регулирующие действие тиреоидных гормонов на тканевом/клеточном уровнях;
- 2) принципы, лежащие в основе лабораторной оценки уровней Т4, Т3 и ТТГ, и возможные механизмы лабораторной интерференции (погрешности);
- 3) причины гипертироксинемии с несупрессированным уровнем ТТГ.

Важно отметить, что многие из изложенных здесь руководящих принципов (например, исключение интерференции измерения или влияние сопутствующей лекарственной терапии) применимы и к другим клиническим ситуациям, где встречаются противоречивые результаты тестов оценки функционального состояния щитовидной железы.

Физиология гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и действие тиреоидных гормонов
Продукция Т4 и Т3 стимулируется тиреотропным гормоном гипофиза (ТТГ), синтез которого, в свою очередь, регулируется гормоном гипоталамуса — тиреотро-

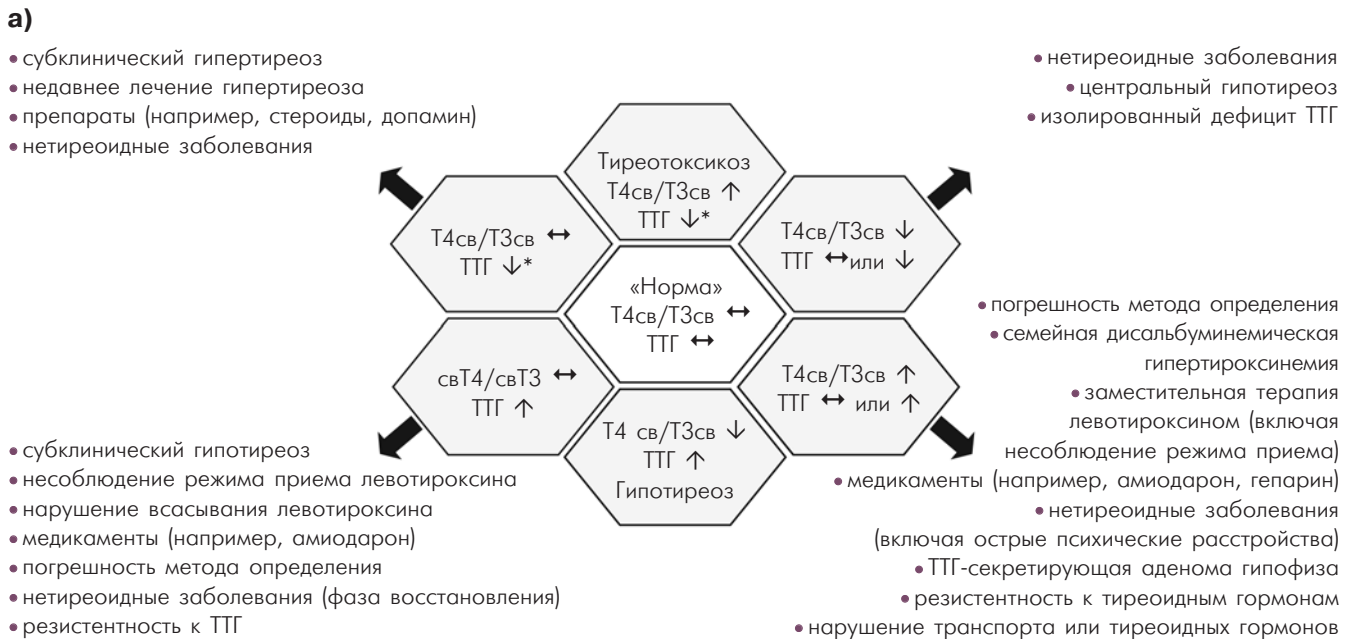
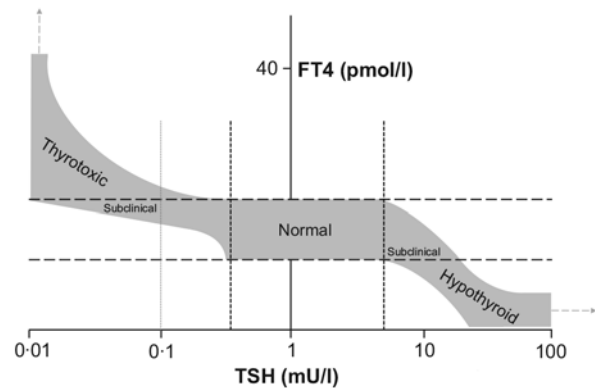


Рис. 1. Соотношение между свободными фракциями гормонов щитовидной железы и уровнем тиреотропного гормона при физиологических и патологических состояниях. Схематическое представление различных моделей функциональных тестов щитовидной железы и их причин

б)



пин-рилизинг гормоном (ТРГ). В свою очередь, T4 и T3 ингибируют продукцию ТТГ и ТРГ по механизму отрицательной обратной связи, таким образом, устанавливая равновесие: эта «точка взаимодействия» (равновесная точка) гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, и она четко регулируется в индивидуальных пределах [5], при этом отличается у разных людей, что, вероятно, связано с генетическими и другими факторами. Действие тиреоидных гормонов опосредовано двумя генами (THRA, THRB), которые кодируют три подтипа ядерных рецепторов различных тканей (TRα1: центральная нервная система, сердечная и скелетная мышцы; TRβ1: печень и почка; TRβ2: гипофиз и гипоталамус) [6]. На пререцепторном уровне клеточные дейодиназы (ДЙД) выступают посредниками метаболизма гормонов: в гипоталамусе и гипофизе дейодиназа 2 типа (ДЙД2) превращает T4 в T3; печеночная дейодиназа 1 типа (ДЙД1) опосредует преобразование гормонов на периферии, значительно увеличивая уровни циркулирующих T3; напротив, дейодиназа 3 типа (ДЙД3)

преобразует T4 в неактивные метаболиты (реверсивный T3 (rT3) и T2), таким образом, ограничивая активность тиреоидных гормонов [6]. Недавно было показано, что транспорт тиреоидных гормонов в клетку и из нее регулируется рядом мембранных белков (например, монокарбоксилатный транспортер 8 (MCT8)) [6].

Лабораторное определение T4, T3 и ТТГ, а также механизмы лабораторных погрешностей (интерференций)

Выбор тестов функционального состояния щитовидной железы первой линии варьирует между лабораториями; измерение только ТТГ (используя высокочувствительный анализ с референсным значением менее 0,1 мЕд/л) является наиболее четким тестом для первичной диагностики заболеваний щитовидной железы по причине логарифмической линейной связи между T4 и ТТГ (рис. 1б). Таким образом, у человека с интактной гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осью не-

большие изменения тиреоидного статуса обычно ассоциированы со значительным снижением (гипертиреозом) или повышением (гипотиреозом) уровня ТТГ, в то время как соответствующе измененный уровень T4/T3 может все еще оставаться в пределах референсных значений (как и в случае субклинического гипер- и гипотиреоза соответственно (рис. 1б)). Однако некоторые лаборатории рутинно определяют одновременно ТТГ и T4 (±T3) для более полной оценки гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, несмотря на то что это необходимо только, если есть клиническое подозрение на тиреоидную дисфункцию центрального генеза, при которой уровень ТТГ часто определяется в рамках референсного диапазона [1]. Взаимодействие со специалистами лаборатории может иметь ключевое значение

для понимания того, как могут возникнуть неадекватные результаты тестов функционального состояния щитовидной железы.

Изменение уровня белков, связывающих тиреоидные гормоны

Количественные

Гормоны щитовидной железы циркулируют связанными с белками-носителями (тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ), альбумин, транстиретин (преальбумин)), и их высокие концентрации могут привести к повышенному уровню общих фракций Т4 и Т3 при измерении [7]. Беременность, эстрогены (оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, тамоксифен), заболевания печени или редко встречающийся наследственный избыток ТСГ могут повысить уровни ТСГ [7]. Однако появление тестов, которые измеряют не связанные с белками фракции гормонов или свободные тиреоидные гормоны (Т4св, Т3св), в значительной степени устранило эту проблему, хотя все еще есть ситуации, когда возникают ложные результаты (более подробно обсуждаются ниже).

Качественный

Доминантно наследуемые генетические варианты альбумина, например семейная дисальбуминемическая гипертироксинемия (или транстиретина: транстиретин-ассоциированная гипертироксинемия), приводят к изменению сродства этих белков с йодтиронидами, что может привести к завышению уровня Т4св (реже — Т3св), особенно при одноступенчатом методе гормонального анализа; в некоторых случаях даже при двухступенчатом методе гормонального анализа возможны интерференции (погрешности) [7, 8]. Определение уровня гормонов методом равновесного диализа может обойти это (см. ниже). Генетическая диагностика семейной дисальбуминемической гипертироксинемии может выявить отдельные мутации гена альбумина (например, R218H/P, L66P) [8].

Интерференция исследования (лабораторная погрешность)

Определение ТТГ

Большинство имеющихся на рынке наборов для определения ТТГ используют неконкурентный, или «сэндвич», метод с двумя типами антител — антителами захвата и антителами детекции (меченые антитела), направленными против различных эпитопов ТТГ; фрагмент ТТГ, по существу, выступает в качестве моста между двумя типами антител. Антитела захвата, как правило, иммобилизованные на твердой фазе, обеспечивают хорошую сепарацию между собой связанных и несвязанных, таким образом повышая чувствительность; несколько различных антител детекции также могут быть использованы для повышения чувствительности метода.

Присутствие гетерологичных антител (к антигенам животных) в сыворотке пациента может влиять на результаты определения ТТГ, если эти антитела направлены против сходного антигена, как и антитела метода исследования. Таким образом, гетерологичные антитела, которые блокируют связывание ТТГ или с антителами захвата, или с антителами детекции, приведут к «негативной интерференции», обуславливая ложно низкий результат ТТГ. Напротив, гетерологичные антитела, которые способны перекрестно связывать антитела захвата и антитела детекции, могут быть причиной «позитивной интерференции», приводя к ложно высокому результату ТТГ [9, 10]. Многие производители включают панели антигенов или преиммунной сыворотки животного происхождения для нейтрализации гетерологичных антител. Однако гетерофильные антитела (которые являются слабыми полиспецифическими антителами, также способными вызывать негативные и позитивные интерференции) [11, 12] могут оказаться более трудными для удаления. Такое вмешательство в анализ ТТГ может наблюдаться в случаях болезни Грейвса (антитела к рецептору ТТГ) и у пациентов с положитель-

ным ревматоидным фактором [13]. Интерферирующие антитела могут также связывать аналит (ТТГ), а не антитела метода исследования. Примером такого типа интерференции является комплекс «макрогормонов», в котором специфический анти-ТТГ иммуноглобулин связывает ТТГ и нейтрализует его биологическую активность, но оставляет эпитопы доступными для взаимодействия с определяющими антителами [14, 15]. В результате имеет место такой же феномен, как и у пациентов с макропролактинемией. О том, что в результаты тестов вмешиваются описанные выше факторы, может свидетельствовать следующее:

- противоречивые результаты определения ТТГ при исследовании, в котором используются разные пары антител;
- изменение результата ТТГ после иммуносубтракции (с использованием полиэтиленгликоля или белка G/A);
- нелинейное измерение ТТГ после разбавления образца сыворотки: если ТТГ или реактивы слабо связывают интерферирующие антитела, это взаимодействие может быть нарушено разбавлением, и серии разбавления дадут разный результат определения ТТГ [9].

Определение Т4св/Т3св

Определение Т4св (и Т3св) является сложной задачей, поскольку метод должен обнаруживать очень низкие уровни свободного гормона по отношению к огромному избытку связанного с белком аналита (> 99,5 %). Относительно небольшой размер Т4 (и Т3) исключает использование метода «сэндвич»-формата, поэтому обычно используется «конкурентный метод»; здесь меченый Т4 конкурирует с Т4 сыворотки за фиксированное число участков связывания анти-Т4 антител. Методы определения свободных фракций гормонов разработаны таким образом, чтобы равновесие между Т4 и связывающими их белками сохранялось во время измерения, — так количество сме-

ценных меток отразит концентрацию «свободной», а не «общей» фракции гормонов. Ясно, что наличие факторов в сыворотке, которые влияют на это равновесие, будут искажать измерение гормонов. Примеры включают следующее:

- как фракционированный, так и нефракционированный гепарин могут быть причиной артефактного повышения концентрации Т4св/Т3св путем вытеснения Т4 и Т3 из их связи с транспортными белками [16]. Механизм плохо изучен, но, вероятно, включает в себя генерацию свободных жирных кислот (СЖК) через гепарин-опосредованную активацию эндотелиальной липопротеинлипазы с вытесняющими Т4 из связи с альбумином свободными жирными кислотами. Степень повышения СЖК является различной, и по мере продолжения сдвигов *in vitro* преаналитическая задержка может усугубить ситуацию [16]. Тестирование функции щитовидной железы до введения гепарина или путем измерения общего, а не свободного Т4 (по мере того как артефакт вторичен к смещению гормонов) может помочь решить проблему;
- циркулирующие антитела к Т4 и Т3, которые могут связывать метки [17, 18];
- гетерофильные антитела, блокирующие антитела, используемые в анализе [9];
- различные белки, связывающие гормоны щитовидной железы (например, альбумин при семейной дисальбуминемической гипертироксинемии) с измененным сродством к Т4 [7, 8].

Использование метода двухступенчатого анализа (метода обратной титрации) с этапом промывки до добавления метки позволяет уменьшить, но не полностью устранить описанные интерференции [9]. Если ошибочные результаты подозреваются при одноступенчатом анализе, то логическим шагом было бы повторное измерение методом двухступенчатого анализа. Если проблема сохраняется, определение уровня гормона ме-

тодом равновесного диализа остается золотым стандартом для исключения интерференции в определении Т4св [19, 20]. Однако метод равновесного диализа еще не так широко доступен, и измерение уровней общих фракций гормонов с оценкой связывающей способности Т4/Т3 поддерживается некоторыми клиницистами/лабораториями как альтернатива [21].

Другие причины гипертироксинемии с подавленным уровнем ТТГ

Низкий комплаенс или терапия левотироксином

Низкий комплаенс в отношении заместительной терапии левотироксином — частая причина аномальных тестов оценки функционального состояния щитовидной железы. Вследствие длинного и варьирующего периода полувыведения кратковременный прием препаратов тиреоидных гормонов может привести к их нормальному или повышенному уровню, но при этом ТТГ не нормализуется, так как уровень тиреоидных гормонов сильно варьирует [22]. Кроме того, следует признать, что в части случаев адекватная заместительная терапия гипотиреоза левотироксином в физиологической дозировке, приводящая к стойкой нормализации уровня ТТГ, может быть ассоциирована с умеренно повышенным уровнем Т4св, но нормальным уровнем Т3св.

Лекарственные препараты Амiodарон

Эффекты амiodарона на функцию щитовидной железы включают значительное угнетение ДИД1 и конверсии Т4 в Т3 в печени. У пациентов, получающих только амiodарон или амiodарон в комбинации с экзогенным левотироксином, отмечается повышение Т4св при нормальном ТТГ, но уровни Т3св, как правило, нормальные [23].

Другие препараты

Пропилтиоурацил, глюкокортикоиды, пропранолол и некоторые йодсодержащие контрастные ве-

щества или йодсодержащие пищевые добавки / безрецептурные лекарственные препараты также могут снижать конверсию Т4 в Т3 через подобный амiodарону механизм.

Нетиреоидные заболевания

Повышение уровня тиреоидных гормонов при неподдавленном уровне ТТГ представляет собой признанную модель при нетиреоидных заболеваниях, включающих острые психические состояния, но эти нарушения (которые отражают вторичный адаптивный ответ, а не первичную гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную дисфункцию) обычно восстанавливаются [24]. Если есть возможность определения уровня тиреоидных гормонов в образце, взятом до начала нетиреоидного заболевания, вопрос решается просто; большое значение имеют данные анамнеза.

Резистентность к тиреоидным гормонам и ТТГ-секретирующие аденомы гипофиза

Как было отмечено ранее, наиболее распространенные причины повышенного уровня тиреоидных гормонов и неподдавленного уровня ТТГ включают аналитическую интерференцию, или ассоциированы с хорошо известными клиническими ситуациями, или в контексте медикаментозной терапии. После их исключения дифференциальный диагноз проводится между резистентностью к тиреоидным гормонам и ТТГ-секретирующей аденомой гипофиза или иногда другими нарушениями транспорта или метаболизма тиреоидных гормонов.

Клинические особенности

Резистентность к тиреоидным гормонам (предполагаемая распространенность 1/50000) [6] и ТТГ-секретирующая аденома гипофиза (предполагаемая распространенность 1/1 млн) [25, 26] встречаются у пациентов любых возрастов и обоих полов. У пациентов с преимущественно центральной/гипофизарной резистентностью также отмечаются симптомы и признаки тиреотоксикоза,

поэтому эти признаки не позволяют дифференцировать эти два заболевания [6].

Визуализация гипофиза

Очевидное поражение (макроаденома) может быть диагностирована при магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ). Тем не менее широкое использование МРТ приводит к тому, что последнее время увеличивается доля ТТГ-продуцирующих микроаденом, которые требуют дифференциальной диагностики с другими аденомами гипофиза [25, 26]. Так, у пациентов с резистентностью к тиреоидным гормонам могут сосуществовать гормонально-неактивные и другие инциденталомы гипофиза, а у пациентов с постоянно некомпенсированным гипотиреозом и хронически повышенным ТТГ могут образовываться вторичные аденомы гипофиза вследствие гиперплазии тиреотрофов [27].

Альфа-субъединица сыворотки
Избыточное содержание в сыворотке крови α -субъединиц гликопротеиновых гипофизарных гормонов (α -СУ) ассоциировано с ТТГ-секретирующей аденомой гипофиза [25, 26], но также выявляется при гормонально неактивных и СТГ-секретирующих опухолях гипофиза. Кроме того, нормальный уровень α -СУ, но повышенный молярный коэффициент α -СУ/ТТГ ($> 1,0$) являются общепризнанным критерием диагностики ТТГ-секретирующих микроаденом [25, 26]; однако последнее нуждается в тщательной интерпретации, учитывая клинические признаки: повышенные молярные коэффициенты отмечаются и у здоровых людей, особенно у женщин в постменопаузе.

Маркеры периферических эффектов тиреоидных гормонов
Среди различных периферических маркеров действия тиреоидных гормонов уровень сывороточного глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), оцененный с учетом возраста и гендерно-спе-

цифических референсных значений, является наиболее ценным тестом, поскольку он будет повышенным при ТТГ-секретирующей аденоме гипофиза и нормальным при периферической резистентности к тиреоидным гормонам [26]. Ложно низкий уровень ГСПГ может быть при смешанных СТГ/ТТГ-секретирующих аденомах гипофиза, поскольку его синтез ингибируется гормоном роста; с другой стороны, терапия синтетическими эстрогенами при резистентности к тиреоидным гормонам может быть причиной ложно повышенного уровня ГСПГ. Базальные уровни других биохимических показателей (например, холестерин, креатининкиназа) менее ценны, но динамика изменений этих параметров после назначения ТЗ (см. ниже) с референсными показателями здоровых людей может помочь дифференцировать рефрактерность или резистентность действия гормонов.

Динамическое тестирование (функциональные пробы)

У 80–90 % пациентов с ТТГ-секретирующей аденомой гипофиза отмечается сниженный или отсутствующий ответ ТТГ (прирост ТТГ < 150 % от базального) после стимуляции ТРГ [26]; наоборот, при резистентности к тиреоидным гормонам ответ ТТГ сохранен или даже повышен [6]. Протоколы тестов с ТЗ для подавления секреции ТТГ предполагают назначение литирона (L-T3) или в фиксированной дозировке (100 мкг в день), или поэтапно (50 потом 100, потом 200 мкг в день каждые 3 дня) в течение 10 дней с пробой с ТРГ и измерением других биохимических маркеров периферических эффектов гормонов щитовидной железы [6, 26, 28]. Секреция ТТГ у пациентов при опухолях гипофиза остается автономной, в то время как при резистентности к тиреоидным гормонам отмечается качественно нормальное подавление секреции ТТГ, но степень супрессии неполная. Тест с октреотидом (100 мкг s. c.) снижает уровни ТТГ, Т4св и Т3св как при резисте-

нтности к тиреоидным гормонам, так и при ТТГ-секретирующей аденоме гипофиза, но при длительном приеме пролонгированный аналог соматостатина поддерживает сниженные уровни тиреоидных гормонов при ТТГ-секретирующей аденоме, в то время как при резистентности к тиреоидным гормонам отмечается рефрактерность [29].

Тесты функционального состояния щитовидной железы у родственников

В общем 75 % случаев резистентности к тиреоидным гормонам являются преимущественно наследуемыми, остальная часть вызвана спорадическими мутациями *de novo* [6]. Таким образом, аналогичная картина аномальных тестов функционального состояния щитовидной железы у родственников первой линии родства дает веские основания предполагать резистентность к тиреоидным гормонам.

Генетическое обследование

Резистентность к тиреоидным гормонам ассоциирована с дефектами гена THRB, и их идентификация путем секвенирования может подтвердить диагноз; однако примерно в 15 % случаев резистентность к тиреоидным гормонам не связана с мутациями гена THRB, так что отсутствие аномалии в этом гене не исключает диагноз [6].

Другие генетические нарушения транспорта или метаболизма тиреоидных гормонов

Мутации MCT8

Ассоциированный с X-хромосомой дефект гена MCT8 (SLC16A2), кодирующего мембранный транспортер тиреоидных гормонов, приводит к заболеванию, проявляющемуся с раннего детства задержкой психомоторного развития, в том числе нарушением речи и спастическим тетрапарезом. Помимо неврологических нарушений, у пациентов мужского пола отмечается характерная картина аномальных тестов функционального состояния щитовидной желе-

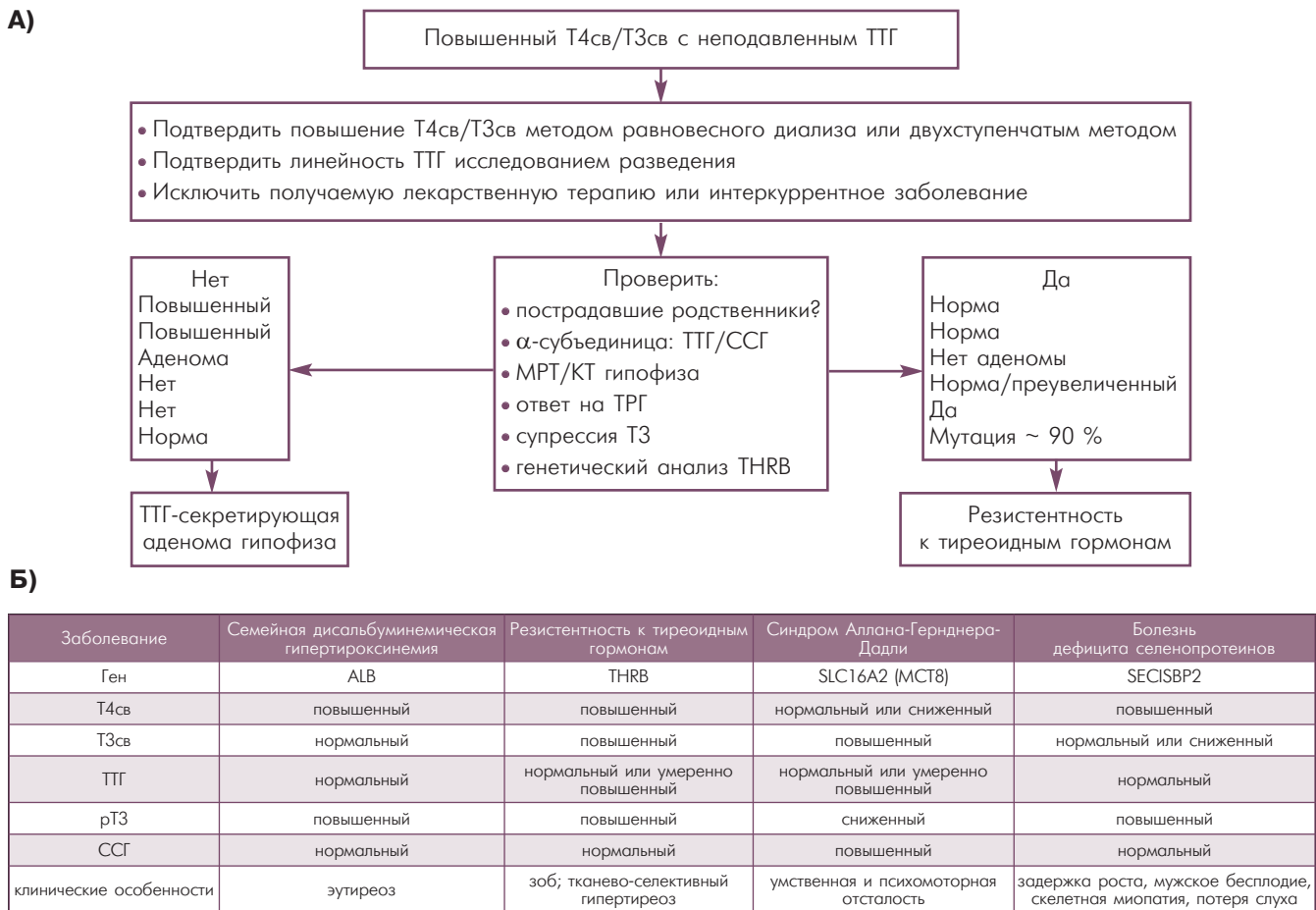


Рис. 2. Интерпретация повышения уровня гормонов щитовидной железы при неподдавленном ТТГ.

А) Алгоритм исключения артефакта исследования или других сопутствующих причин и дифференциальная диагностика между резистентностью к тиреоидным гормонам и ТТГ-секретирующей аденомой гипофиза.

Б) Типичная закономерность и клинические особенности тестов определения функционального состояния щитовидной железы при генетических заболеваниях, связанных с повышенным уровнем гормонов щитовидной железы.

T3св повышен при редком варианте гена альбумина (L66P), приводящем к семейной дисальбуминемической гипертироксинемии; КТ — компьютерная томография; T4св — свободный тироксин; T3св — свободный трийодтиронин; МРТ — магнитно-резонансная томография; rT3 — реверсивный T3; ССГ — секс-связывающий глобулин; THRБ — ген β к тиреоидным гормонам; ТРГ — тиротропин-релизинг гормон; ТТГ — тиреотропный гормон

зы с повышенным уровнем T3св, сниженным уровнем T4св и нормальным уровнем ТТГ [6, 30, 31].

Функциональная недостаточность дейодиназ

Ферменты дейодиназы являются частью большого семейства из 25 белков, содержащих селеноцистеин. Недавно описанное мульти-системное заболевание дефицита селенопротеина, манифестирующее с задержки роста в детстве или другими симптомами у взрослых (мужское бесплодие, скелетная миопатия, светочувствительность, потеря слуха), ассоциировано с нарушениями щитовидной

железы — повышенным уровнем T4св, нормальным/сниженным уровнем T3св и нормальным уровнем ТТГ вследствие функционального дефицита дейодиназ [6, 32–34].

Алгоритм, обобщающий подход к обследованию и дифференциальной диагностике гипертироксинемии с неподдавленным уровнем ТТГ, представлен на **рис. 2а** вместе с резюме основных лабораторных и клинических признаков генетических заболеваний, которые могут быть ассоциированы с повышенным уровнем тиреоидных гормонов и определяемым ТТГ (**рис. 2б**).

Литература

1. Beckett G.J., Toft, A.D. First-line thyroid function tests – TSH alone is not enough // *Clinical Endocrinology* 2003, 58: 20–21.
2. Association for Clinical Biochemistry/British Thyroid Association/British Thyroid Foundation joint guidelines. Available at: <http://www.acb.org.uk/docs/TFTguidelinefinal.pdf>.
3. National Academy of Clinical Biochemistry guidelines. Available at: <http://www.thyroid.org/professionals/education/nacb.html>.
4. Thyroid Disease Manager. Available at: <http://www.thyroidmanager.org>.
5. Andersen S., Pedersen K.M., Bruun N.H. et al. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease // *Journal of*

- Clinical Endocrinology and Metabolism 2002, 87: 1068–1072.
6. Gurnell M., Visser T., Beck-Peccoz P. et al. Resistance to thyroid hormone. In: J.L. Jameson, L.J. De Groot eds // Endocrinology, 6th edn. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA 2006, 1745–1759.
 7. Bartalena L., Robbins J. Variations in thyroid-hormone transport proteins and their clinical implications // Thyroid 1992, 2: 237–245.
 8. Cartwright D., O’Shea P., Rajanayagam O. et al. Familial dysalbuminemic hyperthyroxinaemia: a persistent diagnostic challenge // Clinical Chemistry 2009, 55:1044–1046.
 9. Despres N., Grant A.M. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical mis-information // Clinical Chemistry 1998, 44: 440–454.
 10. Verhoye E., Van den Bruel A., Delanghe J.R. et al. Spuriously high thyrotropin values due to anti-thyrotropin antibodies in adult patients // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2009, 47: 604–606.
 11. Kaplan I.V., Levinson S.S. When is a heterophile antibody not a heterophile antibody? When it is an antibody against a specific immunogen // Clinical Chemistry 1999, 45: 616–618.
 12. Ross H.A., Menheere P.P. Endocrinology Section of SKML (Dutch Foundation for Quality Assessment in Clinical Laboratories), Thomas C.M. et al. Interference from heterophilic antibodies in seven current TSH assays // Annals of Clinical Biochemistry 2008, 45: 616.
 13. Norden A.G., Jackson R.A., Norden L.E. et al. Misleading results from immunoassays of serum free thyroxine in the presence of rheumatoid factor // Clinical Chemistry 1997, 43: 957–962.
 14. Halsall D.J., Fahie-Wilson M.N., Hall S.K. et al. Macro thyrotropin-IgG complex causes factitious increases in thyroid-stimulating hormone screening tests in a neonate and mother // Clinical Chemistry 2006, 52: 1968–1969.
 15. Sakai H., Fukuda G., Suzuki N. et al. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone (TSH) level due to macro-TSH // Endocrine Journal 2009, 56: 435–440.
 16. Stevenson H.P., Archbold G.P., Johnston P. et al. Misleading serum free thyroxine results during low molecular weight heparin treatment // Clinical Chemistry 1998, 44: 1002–1007.
 17. Wood D.F., Zalin A.M., Ratcliffe W.A. et al. Elevation of free thyroxine measurements in patients without thyrotoxicosis // Quarterly Journal of Medicine 1987, 65: 863–870.
 18. Zouwail S.A., O’Toole A.M., Clark P.M. et al. Influence of thyroid hormone autoantibodies on 7 thyroid hormone assays // Clinical Chemistry 2008, 54: 927–928.
 19. Holm S.S., Hansen S.H., Faber J. et al. Reference methods for the measurement of free thyroid hormones in blood. Evaluation of potential reference methods for free thyroxine // Clinical Biochemistry 2004, 37: 85–93.
 20. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine IFCC, IFCC Scientific Division Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests WG-STFT, Thienpont L.M., Beastall G., Christofides N.D. et al. Proposal of a candidate international conventional reference measurement procedure for free thyroxine in serum // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine 2007, 45: 934–936.
 21. Stockigt J.R., Lim C. Medications that distort in vitro tests of thyroid function, with particular reference to estimates of serum free thyroxine // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2009, 23: 753–767.
 22. Morris J.C. How do you approach the problem of TSH elevation in a patient on high-dose thyroid hormone replacement? // Clinical Endocrinology 2009, 70: 671–673.
 23. Cohen-Lehman J., Dahl P., Danzi S. et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function // Nature Reviews Endocrinology 2010, 6:34–41.
 24. Arem R., Cusi K. Thyroid function testing in psychiatric illness // Trends in Endocrinology and Metabolism 1997, 8: 282–287.
 25. Socin H.V., Chanson P., Delemer B. et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients // European Journal of Endocrinology 2003, 148: 433–442.
 26. Beck-Peccoz P., Persani L., Mannavola D. et al. TSH-secreting adenomas // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2009, 23: 597–606.
 27. Gurnell M., Rajanayagam O., Barbar I. et al. Reversible pituitary enlargement in the syndrome of resistance to thyroid hormone // Thyroid 1998, 8: 679–682.
 28. Sarne D.H., Refetoff S., Rosenfield R.L. et al. Sex hormone-binding globulin in the diagnosis of peripheral tissue resistance to thyroid hormone: the value of changes after short term triiodothyronine administration // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1988, 66: 740–746.
 29. Mannavola D., Persani L., Vannucchi G. et al. Different response to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism // Clinical Endocrinology 2005, 62: 176–181.
 30. Friesema E.C., Grueters A., Biebermann H. et al. Associations between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation // Lancet 2004, 364: 1435–1437.
 31. Dumitrescu A.M., Liao X.H., Best T.B. et al. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene // American Journal of Human Genetics 2004, 74: 168–175.
 32. Dumitrescu A.M., Liao X.H., Abdullah M.S. et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism // Nature Genetics 2005, 37: 1247–1252.
 33. Schoenmakers E., Agostini M., Mitchell C. et al. Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans // Journal of Clinical Investigation 2010, 120: 4220–4235.
 34. Azevedo M.F., Barra G.B., Naves L.A. et al. Selenoprotein-related disease in a young girl caused by nonsense mutations in the SBP2 gene // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2010, 95: 4066–4071.

Новые подходы к изучению недостаточности надпочечников при критических состояниях

Расширенный реферат статьи Boonen E., Van den Berghe G. New concepts to further unravel adrenal insufficiency during critical illness // Eur J Endocrinol. 2016 Jul; 175 (1): R1–9.

Реферат подготовлен Т.Т. Дзигуа.

РЕЗЮМЕ

Термин «относительная надпочечниковая недостаточность при тяжелой соматической патологии» до настоящего времени остается спорным. Клинические исследования, направленные на изучение диагностических и терапевтических методов данного состояния, часто имеют противоречивые результаты. Основной причиной споров является недостаточно изученная патофизиология этого состояния. За последнее время были получены новые данные по патофизиологии ответа со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на критические состояния. Было обнаружено, что повышенный уровень кортизола в крови при критических состояниях в большей степени объясняется снижением распада кортизола, а не повышением его выработки. Уровень продукции кортизола при критических состояниях в дневное время почти в два раза выше, но ниже в сравнении со здоровыми людьми в ночное время. В свою очередь высокий уровень кортизола в плазме крови, обусловленный уменьшением скорости его распада, приводит к снижению уровня адренокортикотропного гормона за счет угнетения продукции по принципу обратной связи. Со временем это может приводить к недостаточной стимуляции и нарушению функции коры надпочечников. Таким образом объясняется высокая частота развития надпочечниковой недостаточности при продолжительном течении критического состояния. Эти данные стали новой основой для диагностики и лечения надпочечниковой недостаточности при критических состояниях, которая изменила направление дальнейших исследований.

Введение

Надпочечниковая недостаточность, развившаяся при критическом состоянии, впервые описана Hans Selye в 1946 г. С того времени были проведены многочисленные исследования, направленные на детальное изучение этого сложного заболевания. Позднее были введены понятия «абсолютная» и «относительная» надпочечниковая недостаточность у пациентов в критическом состоянии [1–3]. Абсолютная надпочечниковая недостаточность (АНН), которая диагностируется эндокринологами не только в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), хорошо изучена и связана со снижением выработки кортизола. Напротив, относительная надпочечниковая недостаточность (ОНН) относится к функциональной и, вероятно, переходящей недостаточности, развивающейся при критическом состоянии, и характеризуется недостаточной активацией коры надпочечников относительно степени стресса. Именно этот вопрос является предметом значительных раз-

ногласий [4–6]. В целом принято считать, что выраженная и постоянная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГН) оси в ответ на развитие критического состояния является жизненно важной. Это в большей мере основано на результатах исследований на животных, которые показали, что удаление надпочечников повышает смертность от сепсиса [7]. Тем не менее механизмы развития ОНН при критических состояниях изучены недостаточно, что приводит к продолжению споров о существовании такого состояния.

Механизм развития надпочечниковой недостаточности при критических состояниях

Абсолютная надпочечниковая недостаточность при критических состояниях

При критических состояниях, а также вне пределов ОРИТ, АНН имеет множество возможных причин [1–3]. АНН может быть разделена на первичную, вторичную и третичную. Первичная над-

почечниковая недостаточность развивается вследствие заболеваний коры надпочечников. Дисфункция надпочечников ввиду нарушения синтеза адренокортикотропного гормона (АКТГ) из-за нарушения работы гипофиза считается вторичной надпочечниковой недостаточностью, в то время как недостаточная секреция аргинин-вазопрессина либо кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) может вызывать третичную надпочечниковую недостаточность. Наиболее частой причиной третичной надпочечниковой недостаточности является длительный прием высоких доз глюкокортикоидов (ГК), что угнетает работу ГН оси по механизму отрицательной обратной связи [1–3].

У пациентов в критическом состоянии с наличием в анамнезе надпочечниковой недостаточности повышается риск аддисонического криза, развивающегося при обострении заболевания. Помимо риска, обусловленного ранее имевшейся надпочечниковой недостаточностью, новый эпизод абсолютной надпочечниковой не-

достаточности может быть спровоцирован самим критическим состоянием. Например, надпочечниковая недостаточность может быть вызвана кровоизлиянием в надпочечники либо тромбозом надпочечниковой вены — состояниями, риск которых повышен у пациентов в ОРИТ из-за нарушения свертывания крови при различных видах тяжелой патологии. Также некоторые препараты, часто применяемые в ОРИТ, могут нарушить синтез кортизола. Одним из таких препаратов является этomidат. Известно, что он подавляет выработку кортизола даже после однократного применения. В числе прочих препаратов с доказанным влиянием на ГН ось — азолы, антикоагулянты, фенобарбитал, фенитоин, рифампин, опиоиды, хлорпромазин и имипрамин [8].

АНН следует заподозрить в любом случае при возникновении гиповолемии и/или резистентной к катехоламинам гипотонии без других объяснимых причин, особенно если эти состояния развиваются у пациента с гиперпигментацией, гипонатриемией либо гиперкалиемией. Низкая концентрация кортизола в плазме со снижением уровня АКТГ или без него, при отсутствии повышения кортизола после стимуляции АКТГ позволяют подтвердить диагноз АНН. В целом считается, что пациентам с подтвержденным диагнозом первичной либо вторичной надпочечниковой недостаточности, а также пациентам, длительно получавшим системные ГК до развития критического состояния следует проводить дополнительную поддерживающую терапию гидрокортизоном для предотвращения адреналового криза [9, 10]. Пациенты с диагностированным острым надпочечниковым кризом в ОРИТ обычно получают высокие дозы ГК. Эта стратегия лечения основана на предположении о том, что выработка кортизола при критических состояниях в несколько раз повышается в сравнении с таковой у здоровых людей. Стандартная терапия предполагает внутривенное

болюсное введение 100 мг гидрокортизона с последующим назначением препарата в дозе 50–100 мг каждые 6 часов в первый день, 50 мг каждые 6 часов на второй день и 25 мг каждые 6 часов на третий день с постепенным понижением до поддерживающей дозы к 4–5 дню [9, 10].

ОНН в критическом состоянии
ОНН считается состояние, когда степень активации ГН оси недостаточна для выработки адекватного количества кортизола, даже если концентрация кортизола в плазме выше, чем у здорового человека [4]. Недавно был введен термин «**кортикостероидная недостаточность, обусловленная критическим состоянием**» (КНКС), означающая относительную недостаточность, которая может развиваться при критическом состоянии на любом уровне ГН оси и/или может быть вызвана резистентностью к кортизолу в периферических тканях-мишенях [5, 6]. Однако продолжается углубленное изучение возможных основополагающих механизмов развития этого состояния. Предполагается, что провоспалительные цитокины вызывают резистентность в периферических тканях-мишенях и угнетают функции АКТГ [2, 11, 12]. Более того, нарушение кровотока в передней доле гипофиза может приводить к ишемии либо некрозу, к накоплению оксида азота или центральных нейропептидов, что снижает секрецию АКТГ [3]. Также предполагается, что важную роль играют некоторые нейропептиды, окислительный стресс, нарушение кровотока в надпочечниках, недостаточность предшественников кортизола в связи с малой концентрацией холестерина в крови или вследствие приема препаратов, подавляющих синтез кортизола [8]. Так как холестерин вырабатывается в печени, у пациентов с патологией печени может нарушаться синтез холестерина, что может повышать риск развития надпочечниковой недостаточности. Более того, частота коагулопатий выше у пациентов с патологией

печени, что повышает риск кровоизлияния в надпочечники [13]. Резистентность тканей-мишеней к кортизолу — вторая часть определения КНКС, что означает снижение клеточного захвата глюкокортикоидов либо подавление экспрессии или активации глюкокортикоидных рецепторов (ГР). Низкий уровень кортизол-связывающего глобулина (КСГ) и снижение его аффинности может нарушать транспорт кортизола. Более того, при критическом состоянии может снизиться экспрессия ГР и аффинность ГР к кортизолу.

Диагностика ОНН, как в случае АНН, начинается с оценки клинических признаков. Гипотония, рефрактерная к инфузионной терапии и вазопрессорам, может быть признаком КНКС, даже при отсутствии других симптомов надпочечниковой недостаточности. Предлагаемые диагностические критерии КНКС у пациентов в критических состояниях основаны на результатах одного основного исследования Annane и соавт. [4], в котором было выявлено постепенное снижение уровня кортизола в плазме ниже 9 мг/дл (для перевода кортизола в единицы СИ (нмоль/л) умножить на 27,6) после введения 250 мкг АКТГ (для пересчета концентрации АКТГ в единицы СИ (пмоль/л) умножить на 0,22) при высокой исходной концентрации кортизола в плазме (> 34 мг/дл). Однако эти результаты не наблюдались в других клинических исследованиях, поэтому до сих пор не существует единой позиции относительно критериев диагностики ОНН [5]. При этом остается неустановленной доза АКТГ для АКТГ-стимуляционного теста. Введение 250 мкг АКТГ приводит к повышению уровня АКТГ выше физиологической нормы и, следовательно, может преодолеть резистентность к АКТГ. В качестве альтернативы было предложено использовать для стимуляции дозу 1 мкг. Диагностическая ценность этого метода недостаточно изучена у пациентов в критических состояниях, и результаты исследований являются противоречивыми [14, 15].

По мнению других авторов, диагноз КНКС может быть поставлен на основании случайного определения сниженного уровня кортизола в плазме менее 10 мкг/дл при критическом состоянии [5]. Тем не менее концентрация кортизола в плазме формируется в результате процессов выработки надпочечниками с последующей секрецией, распределением, связыванием и выведением. Кроме того, секреция кортизола имеет ритмический характер [16]. Таким образом, невозможно оценить скорость секреции кортизола надпочечниками при однократном измерении его концентрации. Более того, содержание общего кортизола в плазме дает мало информации о функции ГК. Только свободный кортизол способен проникать через клеточную мембрану и активироваться при связывании с глюкокортикоидными рецепторами (ГР) с дальнейшим формированием комплекса в ядре. Острый ответ на критическое состояние представляет собой быстрое снижение концентрации связывающих белков, КСГ и альбумина и нарушение аффинности связывания КРГ (которое развивается ввиду расщепления КРГ в очагах воспаления или в крови при лихорадке) [17–21]. Другие авторы считают, что уровень свободного кортизола в плазме является более информативным, чем общий кортизол для оценки функционального состояния ГН оси [22, 23]. Однако возможность определения уровня свободного кортизола в плазме в настоящее время ограничена, а референсные значения свободного кортизола в плазме при критических состояниях до настоящего времени не определены. Результаты многих клинических исследований на животных и людях свидетельствуют о том, что доступность ГР в различных тканях, аффинность ГР и его транспорт меняются при критических состояниях [24–29]. Например, у пациентов с сепсисом доминантная отрицательная β -изоформа ГР активируется в начале развития критического состояния, что подавляет действие ГК [25]. Наконец, низкая

точность и высокая вариабельность уровня кортизола при исследовании на разных анализаторах [30] еще больше ограничивает применение единого порогового значения кортизола в клинической практике для диагностики КНКС. Возможно, следует применять масс-спектрометрию, поскольку данный метод является более точным и менее чувствительным к искажающим факторам [31, 32].

Наиболее актуальное руководство по лечению сепсиса более не рекомендует применять стимуляционный тест с АКТГ для диагностики КНКС [33]. Вместо этого предлагается использовать результаты случайного измерения уровня кортизола ниже 18 мкг/дл у пациента с септическим шоком и наличием клинических симптомов надпочечниковой недостаточности в качестве показаний для начала введения стероидов [33]. Эти рекомендации все еще по большей части основаны на экспертном мнении.

Другие эксперты недавно выдвинули предположение о необходимости измерения содержания кортизола в межклеточной жидкости у пациентов в критических состояниях для оценки степени доступности кортизола для тканей-мишеней [34, 35]. С этой целью в подкожную жировую клетчатку устанавливается катетер для микродиализа. Однако при критических состояниях часто имеются отеки, показатели периферической системы кровообращения могут изменяться, и неясно, какие данные врач может получить о прочих интересующих тканях-мишенях по подкожной жировой клетчатке у пациента в критическом состоянии [36]. Практическая ценность данной инвазивной методики остается неясной.

Пожалуй, еще более противоречивым вопросом, чем диагностические критерии, является определение целесообразности лечения КНКС экзогенными ГК и какие дозы следует применять. Расхождения во мнениях в основном обусловлены противоречивыми результатами двух крупных

рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Первое крупное исследование Annane и соавт. [37] включало 300 пациентов с септическим шоком, получавших вазопрессоры. Всем пациентам проводился тест стимуляции АКТГ, после чего они были рандомизированы в группы плацебо либо 200 мг гидрокортизона в комбинации с 50 мг флудрокортизона в день в течение 7 дней. Исследование показало, что лечение ГК сократило период лечения вазопрессорами. Не было выявлено общего преимущества по показателям выживаемости, но в подгруппе пациентов с неудовлетворительным ответом кортизола на стимуляцию АКТГ проводимое лечение позволило снизить смертность в период 28 дней на 10 % (абсолютный показатель). Тем не менее был поднят вопрос целесообразности проведения анализа в данной подгруппе, а также наличия системной погрешности вследствие широкого применения этomidата в ходе данного исследования. Повторное РКИ не смогло подтвердить данный положительный эффект на выживаемость при лечении гидрокортизоном пациентов с септическим шоком. В действительности данное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование двойным слепым методом включало 499 пациентов и проводилось для оценки влияния на показатели смертности в период 28 дней в группах с применением 200 мг гидрокортизона в день либо плацебо в течение 5 дней, после чего следовал период снижения дозы [38]. Исследование показало, что лечение гидрокортизоном повышает АД, но не улучшает выживаемость ни у пациентов без ответа на стимуляцию АКТГ, ни в общей популяции. Кроме того, была отмечена более высокая частота рецидива септического шока. Тем не менее данное исследование также было раскритиковано в основном ввиду раннего прекращения, обусловленного малыми темпами набора пациентов, что снизило статистическую мощность исследования.

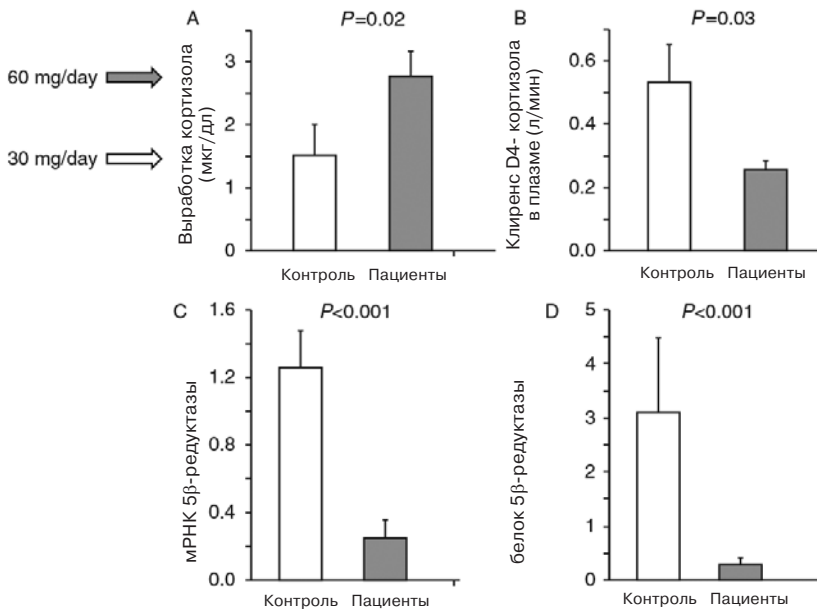


Рис. 1. (А) отражает выработку кортизола у пациентов в критических состояниях ($n = 11$, серый цвет) при сравнении с контролем ($n = 9$, белый цвет). (В) показатели клиренса кортизола в плазме после небольшой дозы дейтерий-меченого кортизола. Столбики обозначают средние значения и стандартную ошибку. На основании данных результатов проводилась оценка выработки кортизола за 24 часа, указанная стрелками. (С) и (D) показывают экспрессию мРНК и уровень экспрессии белка 5 β -редуктазы в печени у 20 контрольных субъектов (белый цвет) и 44 пациентов (серый цвет). Столбики обозначают средние значения и стандартную ошибку. Полученные данные содержания мРНК показаны с нормализацией по GAPDH (глицеральдегидфосфатдегидрогеназа) как кратность отличия от среднего в контрольной группе. Данные по содержанию белка отображены с нормализацией по уровню экспрессии белка СК-18 в виде кратности отличия от среднего контрольной группы. Изображение взято из публикации Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, Vanwijngaerden YM, Spriet I, Wouters PJ и Vander Perre S. Снижение метаболизма кортизола при критических состояниях

Систематический обзор результатов всех РКИ за последнее время позволил сделать вывод о том, что лечение гидрокортизоном не снижает смертность при тяжелом сепсисе [39]. Современные практические руководства рекомендуют, несмотря на слабый уровень доказательности, лечить ГК только пациентов с гипотонией, устойчивой к вазопрессорам либо инфузионной терапии. Рекомендованная начальная доза гидрокортизона составляет 200 мг в виде продолжительной инфузии с быстрым, постепенным снижением дозы при отсутствии необходимости использования вазопрессоров. Не рекомендуется лечение ГК пациентов с сепсисом без шока [33].

Регуляция ГН оси при критических состояниях

Дальнейшая оптимизация диагностики и лечения надпочечниковой недостаточности при критических состояниях требует углубленного изучения патофизиологии ГН оси. Считается, что ответ на стресс начинается на уровне гипоталамуса с высвобождения КРГ в систему воротной вены, что стимулирует выделение АКТГ кортикотрофами гипофиза. Это активирует выработку и высвобождение кортизола в коре надпочечников. Угнетающее действие кортизола по принципу отрицательной обратной связи на уровне КРГ и АКТГ может отключить данную активацию ГН оси для восстановления гомеостаза. Критическое

состояние является тяжелым физическим стрессом, и считается, что высокое содержание в плазме свободного и общего кортизола объясняются данной активацией ГН оси в стрессовых условиях. Однако небольшая концентрация АКТГ в плазме противоречит данному механизму активации ГН оси при критических состояниях. Vermes и соавт. [40] показали, что повышение уровня АКТГ в плазме у пациентов с тяжелой травмой либо сепсисом имело лишь преходящий характер, и спустя несколько дней снижались до уровня ниже показателей у контрольных здоровых субъектов. В более неоднородной группе пациентов с длительным пребыванием в ОРИТ наблюдалось подавление уровня АКТГ в плазме с первого дня пребывания в ОРИТ в течение первой недели после развития критического состояния. При этом наблюдался повышенный уровень кортизола в плазме [41].

Это расхождение между уровнями АКТГ и кортизола позволило предположить, что уровень кортизола при критических состояниях регулируют отличные от действия АКТГ механизмы. Теоретически, повышенная чувствительность к АКТГ может объяснить низкий уровень АКТГ и одновременно высокую концентрацию кортизола в крови. Однако тот факт, что концентрация кортизола после стимуляции АКТГ при критических состояниях никогда не увеличивается, а часто даже остается низкой, делает вышеприведенное предположение маловероятным [4]. Часто высказывались предположения о возможной роли других не-АКТГ-опосредованных стимуляторов выработки кортизола в коре надпочечников [12]. Исследования на животных и культурах клеток позволили изучить роль цитокинов, нейропептидов и прочих медиаторов повышения продукции кортизола. Учитывая, что до недавнего времени секреция кортизола не изучалась количественно в контексте современной интенсивной терапии, устойчивое предположение о постепенном повыше-

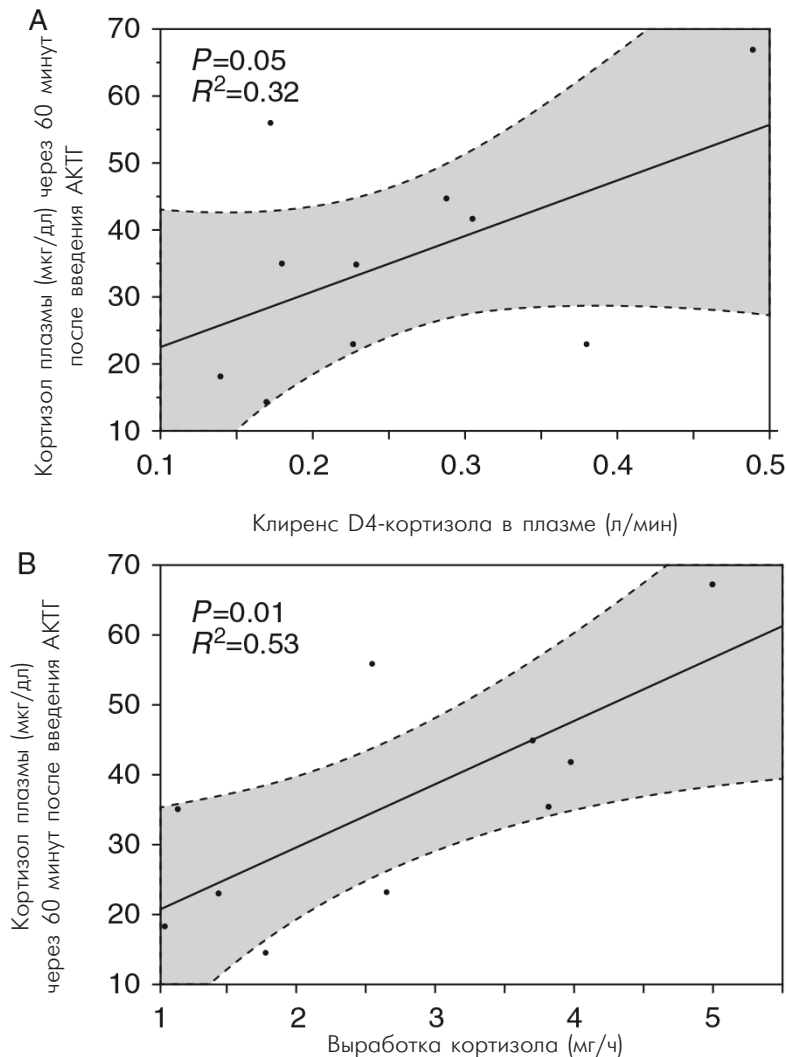


Рис. 2. (А) показывает корреляцию между клиренсом D4-кортизола в плазме с показателями ответа кортизола через 60 минут после введения АКТГ (250 мкг) у пациентов ($n = 10$). (В) показывает корреляцию между выработкой кортизола с показателями ответа концентрации кортизола в плазме через 60 минут после введения АКТГ (250 мкг) у пациентов ($n = 10$). Затемненная область демонстрирует 95 % ДИ. Изображение взято из Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, Vanwijngaerden Y-M, Spriet I, Wouters PJ и Vander Perre S и соавт. Пониженный метаболизм кортизола при критических состояниях

нии концентрации кортизола при критических состояниях было основано на повышении уровня циркулирующего свободного кортизола. В последнее время было проведено количественное изучение выработки кортизола при критических состояниях с применением «золотого стандарта» — методики отслеживания меченого дейтерием кортизола [41]. Данное исследование показало, что дневная выработка кортизола при критических состояниях была лишь в два раза больше аналогичных по-

казателей у здоровых субъектов, при этом было показано, что распад кортизола значительно снижался с 5-кратным повышением периода полувыведения кортизола. Таким образом можно объяснить высокий уровень кортизола в плазме (рис. 1). Снижение темпов распада кортизола объяснялось подавлением экспрессии и активности альфа-редуктазы в печени и подавлением активности 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы типа 2 в почках [41]. Последующее исследование с применением декон-

волюционного анализа с учетом пятикратного увеличения периода полувыведения кортизола показало, что ночная секреция кортизола была меньше, чем у здоровых субъектов [42]. Следовательно, скорость выработки кортизола за 24 часа у многих пациентов в критическом состоянии с высоким уровнем кортизола в плазме может и не быть настолько повышенной в сравнении с контрольной группой здоровых людей.

Исходя из этого, минимальная концентрация АКТГ в плазме объясняется высокой концентрацией кортизола в плазме из-за снижения его распада. Исследование образцов биопсии коры надпочечников, взятых после смерти пациентов от острого или хронического (7 дней либо более) критического состояния и в случае внезапной смерти вне больничных учреждений, показало наличие выраженного истощения содержания эфиров холестерина и подавление экспрессии АКТГ-регулирующих генов в случае хронического течения критического состояния [43]. К сожалению, образцы крови были недоступны (для определения взаимосвязи выявленных изменений с концентрациями АКТГ и кортизола в плазме). Эти изменения в коре надпочечников у пациентов с длительным пребыванием в ОРИТ также позволяют объяснить 20-кратно увеличенные показатели частоты развития симптоматической надпочечниковой недостаточности у пациентов в критических состояниях на фоне лечения в ОРИТ в течение более 14 дней [45].

Новые данные, указывающие на необходимость пересмотра критериев диагностики и лечения надпочечниковой недостаточности при критических состояниях? Полученные недавно новые факты не только изменили понимание регуляции ГН оси при критических состояниях, но также и предоставили новый контекст, указывающий на необходимость пере-

смотра подхода к диагностике и лечению надпочечниковой недостаточности в указанных условиях.

Во-первых, если первичная надпочечниковая недостаточность станет причиной недостаточного повышения выработки кортизола и, следовательно, недостаточного повышения уровня кортизола в плазме, следует ожидать повышения уровня АКТГ в плазме. Ранее это не сообщалось [40, 41]. Во-вторых, было показано, что постепенное нарастание ответа кортизола в тесте со стимуляцией АКТГ у пациентов в критических состояниях положительно коррелировало как со скоростью выработки кортизола, так и с показателями клиренса кортизола в плазме [41] (рис. 2). У пациентов со слабым ответом секреции кортизола на введение АКТГ ниже порога абсолютной надпочечниковой недостаточности [46] также отмечались самые высокие показатели распада кортизола. Показатели продукции кортизола у этих же пациентов оставались сопоставимыми с таковыми у здоровых лиц. Данное обстоятельство указывает на то, что слабое, постепенное повышение кортизола после стимуляции АКТГ дает очень мало информации об адекватности выработки кортизола, но может отражать степень снижения метаболизма кортизола. Это приводит к повышению уровня кортизола и указывает на определенную степень отрицательной обратной связи. У пациентов, получающих экзогенные ГК в течение длительного времени, отмечено подавление ответа кортизола на введение АКТГ при очень высоком содержании (экзогенных) ГК [47]. В-третьих, ответ на стимуляцию АКТГ очень плохо воспроизводится у пациентов в критических состояниях [48], при этом все больше фактических данных поддерживает гипотезу о том, что функция надпочечников при критических состояниях меняется динамически. Вероятно, повторное измерение концентрации кортизола в плазме с течением времени наряду с повторной стимуляцией АКТГ может пролить больше

света на природу дисфункции коры надпочечников у пациентов в критических состояниях. Предполагается, что степень ответа кортизола на АКТГ восстанавливается после выздоровления, при этом снижение показателей ответа кортизола при повторных проведениях стимуляционного теста с АКТГ указывало на неблагоприятный прогноз [23, 49, 50].

К сожалению, больших и правильно спроектированных проспективных клинических исследований с систематическим проведением тестов со стимуляцией АКТГ через повторяющиеся промежутки времени во время длительной фазы критического состояния и в период выздоровления в настоящее время нет.

Многочисленные измерения уровня кортизола могут играть важную роль с учетом ограничений, связанных с однократным измерением уровня общего либо свободного кортизола. Постоянный низкий уровень АКТГ в крови приводит к снижению АКТГ-стимулирующего действия на кору надпочечников [43], что может нарушить их функции и препятствовать выработке дополнительного кортизола всякий раз при появлении новых проблем при хроническом течении критического состояния. Это может характеризоваться прогрессирующим снижением концентрации кортизола в плазме с течением времени со снижением показателей нарастающего ответа кортизола в стимуляционном тесте с АКТГ. Такое течение предполагается по данным недавно проведенного небольшого исследования. Оно показало, что концентрация кортизола в плазме снижается в случае хронического заболевания [51].

Также сама по себе динамика данных повторных измерений содержания АКТГ в плазме с одновременным измерением уровня кортизола плазмы и интегрированием полученных результатов с результатами повторных тестов с АКТГ могла бы быть достаточно информативной. Если стабильное угнетение по принципу отрицательной обратной свя-

зи высоким уровнем нераспавшегося кортизола играет роль в снижении концентрации АКТГ в плазме при длительном критическом состоянии, можно предположить, что показатели АКТГ плазмы крови вырастут, как только распад кортизола восстановится до нормального уровня после выздоровления. С другой стороны, когда концентрации АКТГ остаются низкими, влияние на кору надпочечников может ограничить достаточную доступность кортизола при тяжелом течении критического состояния ввиду сниженной выработки кортизола и может показать, кому из пациентов может быть полезно лечение гидрокортизоном (рис. 3).

Недавно полученные данные и в самом деле подчеркивают важность правильного выявления пациентов с истинной надпочечниковой недостаточностью для последующего лечения. Проведенное исследование на животных показало, что лечение кортикостероидами оказало только благотворное влияние у мышей с сепсисом и абсолютной надпочечниковой недостаточностью, при этом вредило мышам без надпочечниковой недостаточности [52]. Помимо важности точного выявления субъектов лечения, также необходимо подобрать наилучшую тактику лечения. Предложенные в настоящее время дозы в 200 мг гидрокортизона в сутки, указываемые как «малые дозы» в литературе, фактически в 3–6 раз превышают скорость выработки кортизола, которая была недавно количественно определена у пациентов в критических состояниях [41]. Более того, принимая во внимание пятикратно увеличенный период полураспада кортизола у пациентов в критических состояниях по сравнению со здоровыми контрольными субъектами, гидрокортизон в дозе 200 мг в сутки приведет к повышению уровня кортизола в крови (и, возможно, в тканях) при критических состояниях, повышая риск побочных эффектов [41]. Снижение распада

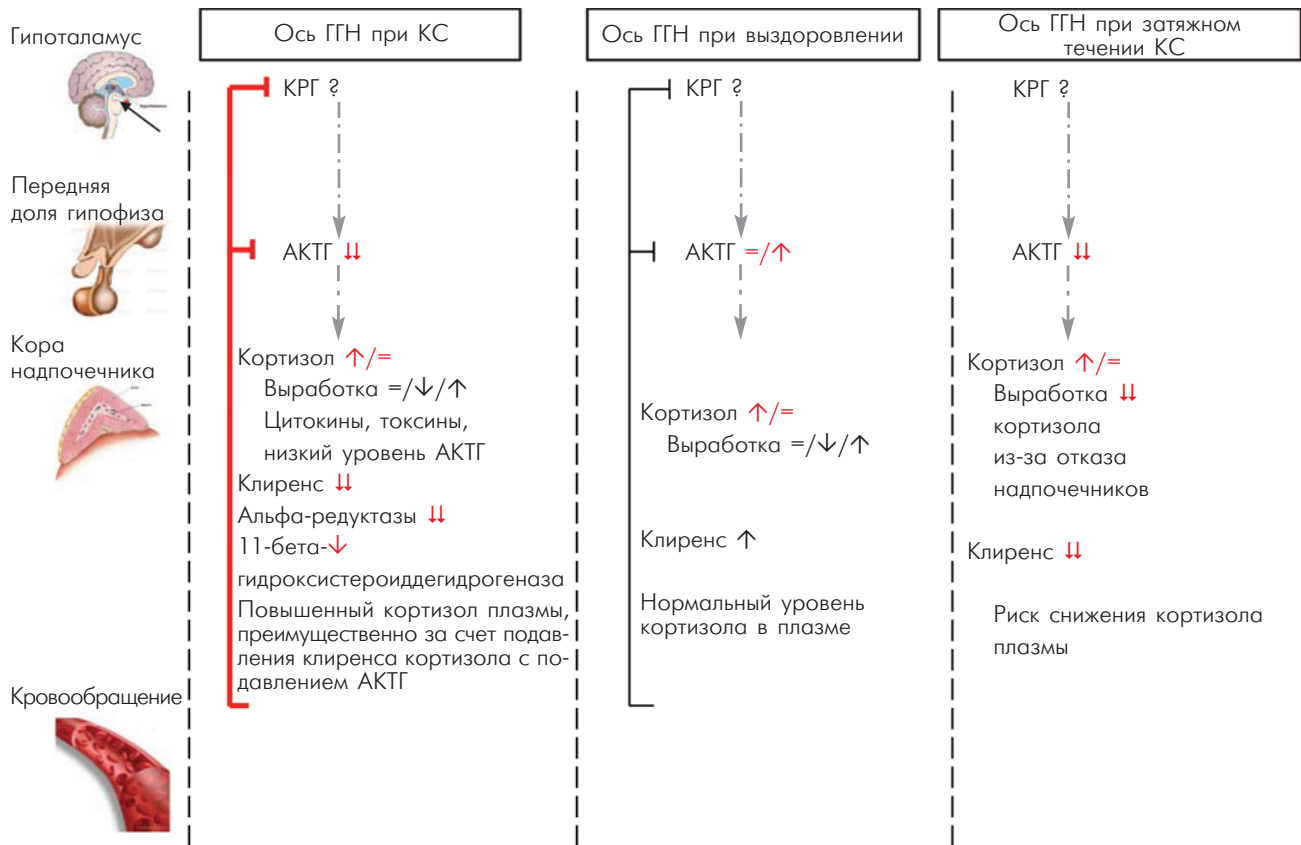


Рис. 3. Схематичное изображение системы регуляции ГН оси при критических состояниях, выздоровлении или хроническом течении критического состояния

кортизола может также быть эффективным механизмом, применяемым во время заболевания для регуляции доступности кортизола для специфических тканей, обеспечивая высокую доступность для тех органов, которые экспрессируют кортизол-метаболизирующие ферменты, в том числе печень и почки. При этом данный механизм может предотвратить возникновение слишком высоких концентраций кортизола в тканях, чувствительных к избыточной концентрации ГК, таких как, например, скелетная мускулатура. Лечение экзогенными ГК в высокой дозе приведет к повышению доступности кортизола во всех тканях, что объясняет потенциальное отрицательное влияние данного лечения [53, 54]. Полученные новые данные о повышении периода полураспада кортизола при критических состояниях не только влияют на выбор «кого» и «как» лечить от надпочечниковой недостаточности, но и также их

следует учитывать при назначении стероидов пациентам с надпочечниковой недостаточностью в ОРИТ. Требуется проведение большего числа исследований для дополнительного изучения диагностического и терапевтического применения новых патофизиологических данных.

Можно ли сделать предварительные рекомендации?

Несмотря на то что мы с нетерпением ждем, когда правильно спроектированные клинические исследования дадут нам больше данных о лучших способах диагностики и лечения пациентов с надпочечниковой недостаточностью в критическом состоянии, можно дать ряд эмпирических рекомендаций. Существует слишком мало (либо нет вообще) данных в поддержку наличия «относительной недостаточности надпочечников», требующей лечения в острой фазе заболевания. Длительно

наблюдаемые пациенты с симптомами надпочечниковой недостаточности и со снижением уровня кортизола в плазме, наряду с прогрессирующим снижением ответа кортизола на повторные стимуляции АКТГ, могут иметь риск наличия надпочечниковой недостаточности, ассоциированной с критическим состоянием. Экспериментальные руководства, применяемые в учреждении, где работают авторы, позволяют выявлять пациентов с риском наличия надпочечниковой недостаточности, подходящих для лечения с учетом следующего общего правила: пациенты в критическом состоянии с наличием характерных симптомов (например, необъяснимая вазоплегия и/или кома), находящиеся в ОРИТ более 6 дней, с прогрессирующим снижением уровня кортизола в плазме ниже 6 мкг/дл и с постепенным снижением показателей ответа кортизола на тест со стимуляцией АКТГ (250 мкг в/в болюс-

но) до уровня ниже 6 мкг/дл. Очевидно, что данные пороговые значения применимы только в рамках теста, используемого в этом учреждении (радиоиммуноанализ — набор «Immupotesh», Прага, Чешская Республика), и не могут распространяться на прочие тест-системы без проведения сравнительных валидационных исследований.

Что касается лечения, то устоявшаяся доза 200 мг гидрокортизона в сутки, скорее всего, слишком высока с учетом значительно увеличенного периода полураспада кортизола при критических состояниях. Данные исследований с применением стабильных изотопов [39] показывают, что доза 60 мг гидрокортизона может представлять интерес для изучения в ходе будущих исследований. Снижение дозы до самого низкого эффективного уровня (в максимально быстрый срок) рекомендуется для ограничения риска развития нежелательных эффектов от воздействия избыточных количеств ГК при критических состояниях.

Литература

- Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 1059–1067 (doi:10.1210/jc.2009-0032).
- Charmandari E, Nicolaides NC & Chrousos GP. Adrenal insufficiency // *Lancet* 2014; 21: 2152–2167 (doi:10.1016/S0140-6736(13)61684-0).
- Oelkers W. Adrenal insufficiency // *New England Journal of Medicine* 1996; 335: 1206–1212 (doi:10.1056/NEJM199610173351607).
- Anname D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P & Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin // *Journal of the American Medical Association* 2000; 283: 1038–1045 (doi:10.1001/jama.283.8.1038).
- Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine // *Critical Care Medicine* 2008; 36: 1937–1949 (doi:10.1097/CCM.0b013e31817603ba).
- Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency // *Chest* 2009; 135: 181–193 (doi:10.1378/chest.08-1149).
- Bertini R, Bianchi M & Ghezzi P. Adrenalectomy sensitizes mice to the lethal effects of interleukin 1 and tumor necrosis factor // *Journal of Experimental Medicine* 1988; 167: 1708–1712 (doi:10.1084/jem.167.5.1708).
- Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency // *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 2328–2339 (doi:10.1056/NEJMra0804635).
- Chung TT, Grossman A & Clark AJL. Adrenal insufficiency. In *Endocrinology Adult and Pediatric*, 6th edn, ch 6, pp 1853–1863. Eds JL Jameson & LJ De Groot. St Louis MO: WB Saunders, 2010.
- Debaveye Y, Vandenbrande J & Van den Berghe G. Endocrine emergencies. In *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiac Care*, 1st Edition, ch 68, pp 709–717. Eds M Tubaro, N Danchin, G Filippatos & P Goldstein. Oxford: Oxford University Press, 2011.
- Silverman MN & Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction // *Annals of the New York Academy of Sciences* 2012; 1261: 55–63 (doi:10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x).
- Bornstein SR, Engeland WC, Ehrhart-Bornstein M & Herman JP. Dissociation of ACTH and glucocorticoids // *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2008; 19: 175–180 (doi:10.1016/j.tem.2008.01.009).
- Tsai MH, Peng YS, Chen YC, Liu NJ, Ho YP, Fang JT, Lien JM, Yang C, Chen PC & Wu CS. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock // *Hepatology* 2006; 43: 673–681 (doi:10.1002/hep.21101).
- Moraes RB, Friedman G, Tonietto T, Saltz H & Czepielewski M. Comparison of low and high dose cosyntropin stimulation tests in the diagnosis of adrenal insufficiency in septic shock patients // *Hormone and Metabolic Research* 2012; 44: 296–301 (doi:10.1055/s-0032-1304320).
- Kozyra EF, Wax RS & Burry LD. Can microcosyntropin be used to evaluate adrenal insufficiency in critically ill patients? // *Annals of Pharmacotherapy* 2005; 39: 691–698 (doi:10.1345/aph.1E139).
- Gibbison B, Angelini GD & Lightman SL. Dynamic output and control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness and major surgery // *British Journal of Anaesthesia* 2013; 111: 347–360 (doi:10.1093/bja/aet077).
- Hamrahan AH, Oseni TS & Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients // *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 1629–1638 (doi:10.1056/NEJMoa020266).
- Cameron A, Henley D, Carrell R, Zhou A, Clarke A & Lightman S. Temperature-responsive release of cortisol from its binding globulin: a protein thermocouple // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 4689–4695 (doi:10.1210/jc.2010-0942).
- Chan WL, Carrell RW, Zhou A & Read RJ. How changes in affinity of corticosteroid-binding globulin modulate free cortisol concentration // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98: 3315–3322 (doi:10.1210/jc.2012-4280).
- Holland PC, Hancock SW, Hodge D, Thompson D, Shires S & Evans S. Degradation of albumin in meningococcal sepsis // *Lancet* 2001; 357: 2102–2104 (doi:10.1016/S0140-6736(00)05200-4).
- Pugeat M, Bonneton A, Perrot D, Rocle-Nicolas B, Lejeune H, Grenot C, De'chaud H, Brebant C, Motin J & Cuilleron CY. Decreased immunoreactivity and binding activity of corticosteroid-binding globulin in serum in septic shock // *Clinical Chemistry* 1989; 35: 1675–1679.
- Molenaar N, Johan Groeneveld AB, Dijkstra-bloem HM, de Jong MF, Girbes AR, Heijboer AC & Beishuizen A. Assessing adrenal insufficiency of corticosteroid secretion using free versus total cortisol levels in critical illness // *Intensive Care Medicine* 2011; 37: 1986–1993 (doi:10.1007/s00134-011-2342-x).
- Ho JT, Al-Musallhi H, Chapman MJ, Quach T, Thomas PD, Bagley CJ, Lewis JG & Torpy DJ. Septic shock and sepsis: a comparison of total and free plasma cortisol levels // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 105–114 (doi:10.1210/jc.2005-0265).
- Bergquist M, Nurkkala M, Rylander C, Kristiansson E, Hedenstierna G & Lindholm C. Expression of the glucocorticoid receptor is decreased in experimental *Staphylococcus aureus* sepsis // *Journal of Infection* 2013; 67: 574–583 (doi:10.1016/j.jinf.2013.07.028).
- Guerrero J, Gatica HA, Rodriguez M, Estay R & Goecke IA. Septicserum induces glucocorticoid resistance and modifies the expression of glucocorticoid isoforms receptors: a prospective cohort study and in vitro experimental assay // *Critical Care* 2013; 17: R107 (doi:10.1186/cc12774).
- Indyk JA, Candido-Vitto C, Wolf IM, Venkataraman S, Munoz R, Saladino RA, Witchel SF & Defranco DB. Reduced glucocorticoid receptor protein expression in children with critical illness // *Hormone Research in Paediatrics* 2013; 79: 169–178 (doi:10.1159/000348290).
- Peeters RP, Hagendorff A, Vanhorebeek I, Visser TJ, Klootwijk W, Mesotten D, Wouters PJ, Koper JW, de Jong FH, Feelders RA et al. Tissue mRNA expression of the glucocorticoid receptor and its splice variants in fatal critical illness //

- Clinical Endocrinology 2009; 71: 145–153 (doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03443.x).
28. Siebig S, Meinel A, Rogler G, Klebl E, Wrede CE, Gelbmann C, Froh S, Rockmann F, Bruennler T, Schoelmerich J et al. Decreased cytosolic glucocorticoid receptor levels in critically ill patients. *Anaesthesia and Intensive Care* 2010 38 133–140.
 29. van den Akker EL, Koper JW, Joosten K, de Jong FH, Hazelzet JA, Lamberts SW & Hokken-Koeliga AC. Glucocorticoid receptor mRNA levels are selectively decreased in neutrophils of children with sepsis // *Intensive Care Medicine* 2009; 35: 1247–1254 (doi:10.1007/s00134-009-1468-6).
 30. Cohen J, Ward G, Prins J, Jones M & Venkatesh B. Variability of cortisol assays can confound the diagnosis of adrenal insufficiency in the critically ill population // *Intensive Care Medicine* 2006; 32: 1901–1905 (doi:10.1007/s00134-006-0389-x).
 31. Stenman UH. Standardization of hormone determinations // *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism* 2013; 27: 823–830 (doi:10.1016/j.beem.2013.10.007).
 32. Keevil BG. Novel liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) methods for measuring steroids // *Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism* 2013; 27: 663–674 (doi:10.1016/j.beem.2013.05.015).
 33. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // *Critical Care Medicine* 2013; 41: 580–637 (doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af).
 34. Vassiliadi DA, Ilias I, Tzanela M, Nikitas N, Theodorakopoulou M, Kopterides P, Maniatis N, Diamantakis A, Orfanos SE, Perogamvros I et al. Interstitial cortisol obtained by microdialysis in mechanically ventilated septic patients: correlations with total and free serum cortisol // *Journal of Critical Care* 2013; 28: 158–165 (doi:10.1016/j.jcrc.2012.07.008).
 35. Venkatesh B, Morgan TJ & Cohen J. Interstitium: the next diagnostic and therapeutic platform in critical illness // *Critical Care Medicine* 2010; 38: S630–S636 (doi:10.1097/CCM.0b013e3181f24406).
 36. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S & Hollenberg SM. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival // *Annals of Emergency Medicine* 2007; 49: 88–98 (doi:10.1016/j.annemergmed.2006.08.021).
 37. Annane D, Se'ville V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock // *Journal of the American Medical Association* 2002; 288: 862–871 (doi:10.1001/jama.288.7.862).
 38. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock // *New England Journal of Medicine* 2008; 358: 111–124 (doi:10.1056/NEJMoa071366).
 39. Patel GP & Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock // *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2012; 15: 133–139 (doi:10.1164/rccm.201011-1897CI).
 40. Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM & Haanen C. Dissociation of plasma adrenocortisol and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80: 1238–1242 (doi:10.1210/jcem.80.4.7714094).
 41. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, Vanwijngaerden Y-M, Spriet I, Wouters PJ, Vander Perre S et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness // *New England Journal of Medicine* 2013; 368: 1477–1488.
 42. Boonen E, Meersseman P, Vervenne H, Meyfroidt G, Guza F, Wouters PJ, Veldhuis JD & Van den Berghe G. Reduced nocturnal ACTH-driven cortisol secretion during critical illness // *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism* 2014; 306: E883–E892 (doi:10.1152/ajpendo.00009.2014).
 43. Boonen E, Langouche L, Janssens T, Meersseman P, Vervenne H, De Samblanx E, Pironet Z, Van Dijk L, Vander Perre S, Derese I et al. Impact of duration of critical illness on the adrenal glands of human intensive care patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99: 4214–4222 (doi:10.1210/jc.2014-2429).
 44. Karpac J, Czyzewska K, Kern A, Brush RS, Anderson RE & Hochgeschwender U. Failure of adrenal corticosterone production in POMC-deficient mice results from lack of integrated effects of POMC peptides on multiple factors // *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 2008; 295: E446–E455 (doi:10.1152/ajpendo.00762.2007).
 45. Barquist E & Kirton O. Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient // *Journal of Trauma* 1997; 42: 27–31 (doi:10.1097/00005373-199701000-00006).
 46. Trainer PJ & Besser M. *The Bart's Endocrine Protocols*, 1st Edition, ch 1, p 52. Eds M Parkinson, D Jones & S Hunter. New York: Churchill Livingstone, 1995.
 47. Sacre K, Dehoux M, Chauveheid MP, Chauchard M, Lidove O, Roussel R & Papo T. Pituitary-adrenal function after prolonged glucocorticoid therapy for systemic inflammatory disorders: an observational study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98: 3199–3205 (doi:10.1210/jc.2013-1394).
 48. Loisa P, Uusaro A & Ruokonen E. A single adrenocorticotropic hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock // *Anesthesia & Analgesia* 2005; 101: 1792–1798 (doi:10.1213/01.ANE.0000184042.91452.48).
 49. Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H & Peter K. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery // *Intensive Care Medicine* 1996; 22: 894–899 (doi:10.1007/BF02044113).
 50. de Jong MF, Beishuizen A, van Schijndel RJ, Girbes AR & Groeneveld AB. Risk factors and outcome of changes in adrenal response to ACTH in the course of critical illness // *Journal of Intensive Care Medicine* 2012; 27: 37–44 (doi:10.1177/0885066610393456).
 51. Wu JY, Hsu SC, Ku SC, Ho CC, Yu CJ & Yang PC. Adrenal insufficiency in prolonged critical illness // *Critical Care* 2008; 12: R65 (doi:10.1186/cc6895).
 52. Ai J, Guo L, Zheng Z, Wang SX, Huang B & Li XA. Corticosteroid therapy benefits septic mice with adrenal insufficiency but harms septic mice without adrenal insufficiency // *Critical Care Medicine* 2015; 43: e490–e498 (doi:10.1097/CCM.0000000000001264).
 53. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, Bruyninckx F & Van den Berghe G. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit // *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2007; 175: 480–489 (doi:10.1164/rccm.200605-665OC).
 54. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F & Van den Berghe G. Clinical review: critical illness polyneuropathy and myopathy // *Critical Care* 2008; 12: 238 (doi:10.1186/cc7100).

Акромегалия и рак: возобновляя старые споры

Расширенный реферат статьи Boguszewski C.L., Ayuk J. Acromegaly and cancer: an old debate revisited // Eur J Endocrinol. 2016 Oct; 175–174: R147–56.

Реферат подготовлен С.Э. Мошениной.

РЕЗЮМЕ

Данные по популяции людей без акромегалии и продольные и поперечные исследования когорты пациентов с акромегалией, базируемые на основе экспериментальных данных и исследований на животных, показывают потенциальную связь между акромегалией и раком, в частности раком толстой кишки, в меньшей степени раком молочной, щитовидной и предстательной желез. Точные механизмы, лежащие в основе этой потенциальной связи, полностью выяснены не были. Результаты исследований по изучению заболеваемости раком и смертности при акромегалии оказались несопоставимы между собой: некоторые демонстрировали увеличение риска, другие такого увеличения не показали. В данной статье рассматриваются существующие данные, относящиеся к риску развития рака и смертности у пациентов с акромегалией, изучение ограничений дизайнов исследований, влияние изменений контроля над заболеванием и его исхода.

Введение

Акромегалия это наилучшая модель для понимания изменений, происходящих в организме при длительном воздействии гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Это редкое заболевание, возникающее, как правило, при появлении ГР-секретирующей аденомы гипофиза, лечение которого за два последних десятилетия было модифицировано с учетом имеющихся хирургических, лучевых и фармакологических методов лечения [1].

Общая смертность выше у пациентов с активной стадией акромегалии, в основном за счет кардиоваскулярной и респираторной патологии, тогда как нормализация уровней ГР и ИФР-1 сопровождается снижением смертности до ее значения в общей популяции [2, 3]. Ретроспективная оценка смертности показала, что в среднем 15–24 % смертей пациентов с акромегалией ассоциирована с раком, в особенности колоректальным раком, в меньшей степени раком молочной, щитовидной, предстательной желез и другими видами рака [4]. Остается неясным, связано ли повышение риска развития рака с увеличением уровня ГР и ИФР-1 при активной стадии акромегалии. На протяжении многих лет такая ассоциация поддерживалась рядом экс-

периментальных моделей и экспериментами над животными, а также эпидемиологическими данными о популяции людей без акромегалии и когортами пациентов с этим заболеванием [4–9]. Кроме того, было предположено, что генетические и/или эпигенетические изменения при акромегалии, старение и наличие некоторых сопутствующих заболеваний независимо от уровней гормонов могут предрасполагать к развитию рака [4, 6, 9, 10]. В то же время значительное количество клинических исследований не смогли продемонстрировать увеличение риска развития неопластических процессов при акромегалии; эта связь до сих пор дискуссионна [11]. В этом обзоре мы вновь вернулись к старой дискуссии, сделав особый акцент на крупных популяционных исследованиях, с определенным дизайном, где оценено влияние изменений качества контроля над заболеванием и исходов лечения с течением времени, также мы изучили возможные рекомендации по скринингу рака у пациентов с акромегалией.

Клиническая эпидемиология

Заболеваемость/распространенность
Обзор 17 исследований, опубликованных в период с 1957 по 2015 г., где изучалась распространенность

рака при акромегалии, определил 708 пациентов из 7723 с диагностированным раком, что свидетельствует о заболеваемости раком в среднем 10,8 %, от 4,8 до 21,3 % [12–28]. Стандартизованное отношение заболеваемости (СОЗ) было применимо к 11 исследованиям, и в трех из них риск рака не был повышен [12, 18, 28]. В пяти исследованиях СОЗ было увеличено в 1,5–3,4 раза [15, 16, 19, 21, 23], в то время как в двух исследованиях повышенный риск был доказан только в отношении женщин и только в одном исследовании — у мужчин [20] (таблица).

Существует множество проблем и ограничений в количественной оценке риска развития рака у пациентов с редким заболеванием (рисунок). Большинство исследований включают небольшое число наблюдений, что статистически недостоверно для таких факторов, как возраст и пол. Сравнение между более старыми и более поздними исследованиями является сложной задачей: как заболеваемость раком у населения в целом, так и продолжительность жизни у пациентов с акромегалией резко изменились за последние несколько десятилетий, и это повлияло на распространенность ассоциированных с акромегалией заболеваний [2, 29]. Кроме того, популяционные онкологические регистры и эпидемиология могут

Таблица. Распространенность рака при акромегалии

Ссылка	Страна	Пациенты (n)	Рак (n)	Распространенность (%)	СКД	Заключение
12	США	223	13	5,8	1,33	Не повышен
13	Великобритания	256	26	10,2	Женщины 1,87	Повышен у женщин
14	Великобритания	125	15	12	?	
15	США	87	7	8	2,4 (0,98–5,0)	
16	США	1041	89	8,5	1,6 (1,3–1,9)	Повышен
17	Австралия	50	7	14	Мужчины 1,2 (0,31–5,0) Женщины 4,3 (1,7–10,5)	Повышен
18	Великобритания	1239	7	6,4	0,76 (0,6–0,95)	Повышен у женщин
19	Сербия	220	23	10,5	34 (2,12–5,12)	Не повышен
20	Япония	44	5	11,4	Мужчины 3,53	Повышен
21	Швеция/Дания	1634	177	10,8	1,5 (1,3–1,8)	Повышен у мужчин
22	Испания	1219	90	7,4	?	Повышен
23	Финляндия	331	48	14,5	1,5 (1,1–1,9)	
24	Турция	105	16	15,2	?	Повышен
25	Польша	101	12	11,9	?	
26	Турция	160	34	21,3	?	
27	Мексика	442	21	4,8	?	
28	Германия	446	46	10,3	0,75 (0,55–1,0)	Не повышен
Всего		7723	708	10,8		

отличаться от центра к центру [29]. И наконец, гетерогенность сравнительных контрольных популяций, используемых в исследованиях, которые варьировали в зависимости от данных, опубликованных в литературе, к стационарным пациентам без акромегалии или общей популяции.

Существует пять больших исследований в США [16], Великобритании [18], Швеции/Дании [21], Финляндии [23] и Германии [28], которые смогли оценить общую распространенность рака при акромегалии по сравнению с общей популяцией. Суммарно было рассмотрено 439 случаев нескольких видов злокачественных новообразований у 4690 пациентов, при этом СОЗ был выше в трех исследованиях [16, 21, 23] и был ниже или не отличался от общей популяции в двух [18, 28]. Одной из причин таких противоречий, которые возникают в крупных исследованиях, является то, что риск развития рака как при акромегалии, так и без нее может фактически различаться в разных условиях, что делает невозможным качественное обобщение полученных результатов [30]. Например, уровень заболеваемости и смертности при колоректальном раке варьируется по всему миру с неко-

торыми различиями у людей с разным уровнем жизни [31]. Однако, как правило, большинство исследователей согласны с тем, что независимо от причины, если акромегалия и увеличивает риск разви-

Генетическая/эпигенетическая восприимчивость
Повышение продолжительности жизни при акромегалии
Болезни, ассоциированные с акромегалией
Положительные клинические испытания
Стойкое повышение уровней ГР и ИФР-1

Негативные клинические испытания
Повышенный уровень IGFBP3



Рисунок. Баланс между гипотетическим за и против в отношении риска развития рака при акромегалии. Акромегалия характеризуется персистирующим повышением уровня ГР, ИФР-1 и IGFBP3, что приводит к непредсказуемому дисбалансу регуляции клеточного цикла. Клинические исследования пришли к противоречивым выводам. Генетическая и эпигенетическая предрасположенность, увеличение предполагаемой продолжительности жизни при акромегалии вследствие совершенствования подходов к лечению этого заболевания и его осложнений являются потенциальными факторами, приводящими к увеличению заболеваемости раком, но их роль пока в полной мере не продемонстрирована. Опубликованные исследования так или иначе имеют ряд ограничений, связанных с включенными пациентами, контрольной группой или методами оценки риска развития злокачественных заболеваний

тия рака, величина этой ассоциации невелика [3, 9, 10].

Смертность

Общие показатели смертности у больных акромегалией сопоставимы с общепопуляционными, если циркулирующие уровни ГР и ИФР-1 нормализованы в процессе лечения. В этом контексте смертность, ассоциированная с раком при акромегалии, не увеличена [2, 3]. Однако в двух исследованиях [18, 32] пациенты с активной стадией заболевания и стабильно высокими уровнями ГР и ИФР-1 имели значительно более высокую смертность от рака, особенно колоректального, чем пациенты с нормальными значениями ГР и ИФР-1, хотя в целом смертность от рака была не больше наблюдаемой смертности в общей популяции и продолжительность заболевания и возраст пациента в его дебюте на это не влияют [4, 10, 11].

При анализе данных когорты 442 пациентов с акромегалией одного из центров в Мехико стандартизированный коэффициент смертности (СКС) был схож с та-

ковым в общей популяции, но среди 22 пациентов, умерших за время наблюдения, наиболее частой причиной смерти был рак [27]. Новообразования были независимым предиктором смертности и в недавно проведенном итальянском мультицентровом исследовании с 1512 пациентами, у которых снижение СКС было связано с лучшим контролем болезни [33]. Эти новые неожиданные выводы контрастируют со всеми предыдущими тезисами, при которых рак не увеличивает смертность при акромегалии, а ведущими причинами смерти являются сердечно-сосудистые и респираторные заболевания. Еще предстоит уточнить, поменялись ли факторы, влияющие на смертность при акромегалии в настоящее время, когда продолжительность жизни таких пациентов становится больше благодаря контролируемому мультимодальному терапевтическому подходу и тщательному управлению сопутствующими заболеваниями.

Специфические виды рака

На протяжении многих лет с акромегалией ассоциировалось множество различных видов рака, в том числе новообразования желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы, молочной железы, легких, предстательной железы, кожи, мягких тканей, головного мозга, костей и лимфатической и гемопоетической систем [4, 10, 11]. В уникальном исследовании Mustacchi и Shimkin [12] показано, что в основном такие новообразования являлись раком легких у мужчин и аденокарциномой молочной железы и эндометрия у женщин. Интересно, что колоректальный рак описан не был. С тех пор рак толстого кишечника находится в центре внимания вместе с вопросами о риске его возникновения при акромегалии. Аналогично этому некоторыми исследователями прошлых лет была выявлена высокая распространенность рака щитовидной железы [24, 26], и эти два злокачественных новообразования мы и обсудим более подробно ниже. Несмотря на био-

логические доказательства и эпидемиологические данные о том, что в общей популяции повышенный риск рака молочной железы ассоциирован с более высоким уровнем ИФР-1, у пациенток с акромегалией эта ассоциация не была убедительно продемонстрирована ни в одном из крупных эпидемиологических исследований. То же самое можно сказать и о раке предстательной железы у мужчин с акромегалией и раке легких у пациентов обоих полов [4–9].

Колоректальный рак

Самые сильные и спорные дебаты в отношении рака при акромегалии, несомненно, связаны с колоректальным раком. В большинстве развитых стран рак толстой кишки является третьей по частоте диагностики злокачественной опухолью; во всем мире это четвертая ведущая причина смерти, связанной с раком, с некоторым преобладанием мужчин над женщинами. [31]. Уровень заболеваемости, смертности и тенденции в области этого вида рака показали значительные изменения как на региональном, так и общемировом уровнях – число случаев растет во многих странах с низким и средним уровнем развития, в то время как в развитых странах, где заболеваемость раком толстой кишки всегда была самой большой в мире, этот показатель уменьшается или остается стабильным [31]. Хотя риск развития колоректального рака увеличивается с возрастом, отмечается увеличение как спорадических, так и наследственных форм заболевания у лиц моложе 50 лет [34]. Генетические, этнические, экологические и особенно диетические факторы являются важными детерминантами колоректального канцерогенеза [35, 36]. Чаще всего рак толстой кишки локализуется в предраковых полипах, и предполагается, что злокачественная трансформация занимает примерно 10–15 лет [7]. Влияние всех этих факторов способствует развитию колоректального рака в общей популяции, их следует принимать во внимание при эпидемиологичес-

ких исследованиях на специфических группах населения.

С 1970-х по начало 2000-х гг. множество описаний клинических случаев, небольших ретроспективных исследований и дюжина перспективных исследований показали увеличение количества выявления предраковых полипов и аденокарцином толстой кишки у пациентов с акромегалией. Анализ четырех исследований типа «случай-контроль», включавших не менее 100 пациентов, показал распространенность аденоматозных полипов у 12–26 % пациентов — это выше, чем ожидалось, в трех исследованиях [37–39] и неотличимо от группы контроля в одном [40]. Повышенный риск развития колоректального рака наблюдался в двух исследованиях [38, 39], показатели распространенности около 4–5 % и отношение шансов и 95 % доверительные интервалы составили 4,9 (1,1–22,4) и 13,5 (3,1–75) соответственно. Два из трех крупных популяционных ретроспективных исследований, опубликованных в этот период, выявили выше показатель стандартизированного отношения случаев [3,1 (95 % ДИ 1,7–5,1) и 2,6 (95 % ДИ 1,6–3,8)] для колоректального рака у пациентов с акромегалией [16, 21], но одно исследование, оценившее стандартизованное отношение случаев в 1,68 (95 % ДИ 0,87–2,93), показало отсутствие связи с повышенным риском [18]. В общей сложности эти три крупных демографических исследования показали двукратное увеличение риска колоректального рака. Как и ожидалось, интерпретация и оценка результатов различались. Одна сторона утверждала, что доказательства были весомыми и пациенты с акромегалией должны рассматриваться как группа высокого риска для развития этой неоплазии [7, 16, 21]. Другая сторона указала на имеющиеся различия, в частности отсутствие учета соответствующих возрастных, половых различий и разницы влияния окружающей среды, что могло привести к переоценке риска [11, 40]. С этой точки зрения риски пациентов с

акромегалией превышают таковые в популяции в целом, такие пациенты должны обследоваться неагрессивно [9].

В 2008 г. был опубликован метаанализ 9 относительно однородных контролируемых исследований [41]. В общей сложности проанализированы данные 701 пациента с акромегалией и 1573 человек группы контроля; и результаты показали значительное увеличение риска развития аденомы толстой кишки и рака толстой кишки при акромегалии в сравнении с группой контроля с соотношением шансов равным 2,5 и 4,3 соответственно. Наоборот, два совсем недавно опубликованных демографических исследования не нашли никакого увеличения риска рака толстой кишки при акромегалии [23, 28]; однако в финской когорте авторы наблюдали три случая рака против 0,7 ожидаемых случаев после 5-летнего наблюдения (стандартизированный коэффициент достоверности 4,44, 95 % ДИ 0,91–13,0) среди плохо леченых пациентов [23].

Помимо прочего, при анализе общей заболеваемости раком у пациентов с акромегалией существуют проблемы оценки риска колоректального рака. 35–68 % аденоматозных полипов при акромегалии — это образования, находящиеся справа в восходящем или поперечном отделах толстого кишечника, что свидетельствует о необходимости проведения колоноскопии всех отделов для точной оценки распространенности процесса [4, 7, 10, 42]. Это требование обычно не выполняется у пациентов с акромегалией из-за недостаточной подготовки кишечника, увеличения длины толстой кишки и извитости ее сегментов. Однако эти технические препятствия могут увеличить риск серьезных осложнений, связанных с процедурой, таких как боль, перфорация и кровотечение, что ставит под сомнение целесообразность выполнения скрининговой колоноскопии [9]. И конечно, колоноскопия при акромегалии это процедура для опытного эндоскопического персонала.

Ассоциированный с возрастом риск развития полипов и колоректального рака является еще одним спорным вопросом, некоторые исследования [39], но не все [40], показывают существенно большее количество молодых пациентов с акромегалией и злокачественными поражениями толстой кишки. Изменения толстого кишечника при акромегалии обладают некоторыми особенностями. Аденоматозные полипы множественны, более крупные и с большей дисплазией, чем у пациентов без акромегалии, все характеристики связаны с высоким риском злокачественной прогрессии [42]. Они также более распространены у мужчин, у пациентов с продолжительностью заболевания более 5 лет и в случаях с наследственным анамнезом полипов толстой кишки [4, 11]. Вероятность развития рецидива при выявлении полипа составляет 25–41 % в течение трех лет, а риск появления новых аденом связан с наличием полипов при первичной колоноскопии и стойко повышенными уровнями ГР и ИФР-1 [43]. Напротив, нормальная исходная колоноскопия в сочетании с контролируемой акромегалией сильно профилактируют негативные исходы. С таким количеством переменных различных факторов неудивительно, что рекомендации по скринингу и наблюдению за изменениями в толстом кишечнике при акромегалии различаются одно от другого.

Рак щитовидной железы

В обзоре 11 опубликованных до 2004 г. исследованиях рак щитовидной железы составил 3,1 % от злокачественных явлений при акромегалии, такой процент сопоставим с общей популяцией [4, 10]. Три широкомасштабных исследования, опубликованные в тот период, показали стандартизированный коэффициент достоверности (СКД) равным (95 % ДИ) 4,3 (0,2–21,4), 2,5 (0,07–14,1) и 3,7 (1,8–10,9), и только у одного пациента с акромегалией в каждой когорте был выявлен рак щитовидной железы [16, 18, 21]. Метаана-

лиз трех этих больших исследований показал СКД 3,6 (95 % ДИ 1,6–8,1). Однако после 2004 г. в 11 небольших исследованиях, включавших 125 пациентов с акромегалией, большинство которых было обследовано на предмет заболеваний щитовидной железы, выявлены 73 случая (всего 1041 пациент) рака щитовидной железы (68 папиллярный и 5 фолликулярный), что говорит о распространенности, равной 7 %, что более чем в два раза чаще, чем за предыдущий период [24, 44–53]. Количество таких пациентов в этих исследованиях варьировало от 3 до 15. В этот же период были опубликованы еще два крупных исследования. В одном из них [23] 6 случаев рака щитовидной железы были выявлены у 331 пациента, СКД был значимо выше как у мужчин (28,6, 95 % ДИ 5,9–83,5; три случая), так и у женщин (8,8, 95 % ДИ 1,8–25,9; три случая.) Во втором исследовании [28] диагностированы три случая рака щитовидной железы у 446 пациентов, в результате чего СКД был оценен в 2,0 с большим ДИ 95 % 0,4–5,8 в связи с низким числом наблюдаемых и ожидаемых случаев. Кроме того, в метаанализе пяти исследований типа «случай-контроль» оценили отношение шансов как 7,5 (95 % ДИ 2,8–21,9), придя к выводу, что риск рака щитовидной железы при акромегалии значительно увеличен [54].

На первый взгляд кажется, что риск рака щитовидной железы в акромегалии значительно вырос в прошлом десятилетии, но это маловероятно [55–57]. Перекрестный сравнительный анализ когорты пациентов с акромегалией с группой контроля обычно приводит к переоценке, отражающей низкую распространенность онкологии населения в целом [9, 28]. В этом контексте минимальные изменения в заболеваемости могут привести к резким изменениям и в относительном риске. Узловой зоб — это распространенное заболевание, и многие люди в общей популяции имеют бессимптомные злокачественные новообразования щитовидной железы

[58]. В нескольких исследованиях всем пациентам с акромегалией проводилось УЗИ щитовидной железы при диагностике, без включения в группу сравнения или с включением в группу контроля. Более того, критерии для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии варьировали в разных исследованиях, а в некоторых случаях рекомендации по дальнейшему исследованию узловых образований щитовидной железы не выполнялись [58]. Кроме того, в этих исследованиях есть множество примеров микропапиллярной карциномы и случайно диагностированных опухолей, дальнейшее развитие и влияние которых на выживаемость при акромегалии остались неизвестны. Это наблюдение соответствует исследованиям, проведенным по популяции в целом, — явное увеличение заболевания раком щитовидной железы связано со скрининг-эффектом при использовании современных диагностических средств и случайного обнаружения неагрессивных опухолей щитовидной железы [55–57].

Течение рака щитовидной железы при акромегалии не отличается от такового у других пациентов, демонстрируя хороший прогноз и низкий уровень смертности. Отмечены несколько сообщений об агрессивных, мультифокальных или анапластических опухолях [4, 7, 9–11]. Частота мутаций BRAF не увеличивается, а возможно, и снижается при папиллярном раке щитовидной железы у пациентов с акромегалией [51, 59].

Активность заболевания

Роль ГР и ИФР-1 в развитии опухолей была широко исследована в условиях избытка и дефицита ГР. Имеются существенные доказательства исследований *in vitro* и *in vivo*, что ГР и ИФР-1 стимулируют клеточную пролиферацию, дифференциацию и подвижность и блокируют апоптоз как в нормальных, так и в опухолевых тканях. В отличие от этого, ГР-зависимый ИФР-связывающий глобулин 3 (IGFBP3) способствует апоптозу, регулирует ИФР-1 и обладает ан-

типролиферативным действием [5]. В популяции в целом циркулирующие уровни ИФР-1 напрямую ассоциированы с риском развития колоректального рака, рака молочной, щитовидной и предстательной желез, тогда как связи между уровнем IGFBP3 и раком предстательной железы и молочной железы в постменопаузе нет [6, 60]. Люди с врожденными дефицитом ГР и ИФР-1 вследствие мутации рецепторов ГР или ГР-рилизинг гормона защищены от развития рака [61, 62]. Хотя все эти данные очень убедительно указывают на роль оси ГР — ИФР в опухолеобразовании, ошибочно просто экстраполировать эти выводы на пациентов с акромегалией.

Акромегалия характеризуется длительной и чрезмерной секрецией ГР, что, в свою очередь, способствует усилению секреции ИФР-1 и IGFBP3, в результате чего возникает непредсказуемый сдвиг регуляции клеточного цикла, характеризующийся конкуренцией между сигналами для роста клеток и сигналами для их смерти [4, 8, 11]. Последствия этих антагонистических механизмов являются основой для возникновения споров о рисках рака у пациентов с активной фазой акромегалии. Как уже обсуждалось ранее, связь между уровнями ГР и ИФР-1, продолжительность течения акромегалии и наличие злокачественных новообразований, особенно рака толстой кишки и щитовидной железы, до сих пор не изучены. Есть некоторые доказательства, что сохраняющиеся после лечения высокие уровни ГР и ИФР-1 связаны с появлением новых аденом толстой кишки и, возможно, рака толстого кишечника, особенно у пациентов с имеющейся ранее патологией кишечника [43]. Непонятно, есть ли связь между объемом щитовидной железы, длительностью заболевания и уровнем гормонов [56]. Недавно немецкий Реестр акромегалии, в который собраны ретроспективные и проспективные данные 57 специализированных эндокринных центров по всей Германии, не мог найти значительных свя-

зей между типом рака, длительностью заболевания или активностью болезни [28]. Взятые вместе, эти результаты позволяют предположить, что избыток ГР и ИФР-1 может играть скромную роль в канцерогенезе при акромегалии, и если и существует какая-либо связь между акромегалией и раком, то ее следует рассматривать только при взаимодействии с другими факторами риска (рисунки).

Генетические и эпигенетические события

Большинство ГР-секретирующих аденом гипофиза являются спорадическими, но для небольшого количества случаев имеется и генетическая предрасположенность. Семейные синдромы, связанные с акромегалией, это множественная эндокринная неоплазия I типа (МЭН I), МЭН IV, синдром МакКьюна-Олбрайта и комплекс Карни. Более того, врожденные мутации в гене белка, взаимодействующего с рецептором ароматических углеводов, и X-хромосомные микродупликации приводят к аденомам гипофиза [1]. Существуют также данные по пациентам с акромегалией с несколькими различными опухолями, где генетический дефект был заподозрен, но не верифицирован [63].

Было высказано предположение, что генетические и эпигенетические факторы, предрасполагающие к развитию ГР-секретирующих аденом гипофиза, могут также и предрасполагать к развитию различных доброкачественных и злокачественных опухолей [10].

Обоснование этой идеи следует в основном из шведской базы данных по семейным формам рака, в которой с помощью родителей и пробандов найдена значительная связь между аденомами гипофиза и гемангиоэпителиомами нервной системы, лейкемией, колоректальным раком, раком молочной железы в дополнение к некоторым другим типам опухоли [64]. Из этих результатов неясна доля случаев, приходящихся на семейные синдромы, но большинство

описанных опухолей не были связаны с МЭН, синдромом МакКьюна-Олбрайта или комплексом Карни. Также для поддержки этой гипотезы использовались экспериментальные модели, обеспечивая связь между факторами окружающей среды и общими эпигенетическими событиями, принимающими участие в развитии аденом гипофиза и опухолей в молочной железе, предстательной железе, толстом кишечнике, печени и легких [10, 65].

В некоторых крупных исследованиях значительное количество пациентов было исключено из анализа, так как диагноз рака предшествовал акромегалии, что, безусловно, повлияло на оценку риска рака в исследованиях [16, 18]. Данные исключения были оправданы, так как идея состояла в исследовании частоты развития опухоли при чрезмерной секреции гормонов у пациентов с акромегалией. Однако возможность того, что акромегалия и рак имеют схожие генетические и эпигенетические связи, всколыхнула некоторые вопросы по методологии исследований. Немецкий Регистр по акромегалии смог пролить свет на проблему [28]. В Регистр включено 445 пациентов с акромегалией, 42 из них с диагнозом «рак». Авторы оценили СКД по трем периодам наблюдения:

- 1) заболеваемость раком с рождения;
- 2) вместе с диагнозом акромегалии и
- 3) диагностирован за 8 лет до дебюта акромегалии.

Только четырем пациентам диагностировали рак более чем за 8 лет до постановки диагноза акромегалия, и СКД был схожим в разные периоды наблюдения. Эти результаты подразумевают, что генетические и эпигенетические факторы не играют важной роли в риске рака при акромегалии.

Старение и заболеваемость

Пациенты с акромегалией теперь живут дольше, а риск развития рака напрямую связан с возрастом. Это означает, что возраст-ассоци-

ированные заболеваемость раком и смертность, ранее клинически не значимые при акромегалии, в настоящее время стали более актуальными. В соответствии с этим два последних исследования показали, что смертность при акромегалии может быть успешно снижена при использовании современных методов лечения, и в обоих из этих исследований самой частой причиной смерти был рак, и он стал независимым предиктором смертности [27, 33].

Влияние заболеваний, ассоциированных с акромегалией, на риск развития рака является еще одним объектом интереса. Ожирение и сахарный диабет ассоциируются с повышенной заболеваемостью и смертностью от злокачественных новообразований среди населения в целом, включая и рак толстой кишки, молочной, предстательной и щитовидной желез [66]. Есть несколько потенциальных факторов для объяснения связи между ожирением, диабетом и раком, в том числе и инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, высокий уровень ИФР-1, гипергликемия, дислипидемия и нарушения кишечной микробиоты [66]. Примечательно, что все эти факторы также присутствуют в акромегалии, и они могут усиливать риск развития рака. Метаанализ 15 исследований среди общей популяции показал, что диабет ассоциирован с повышенным риском возникновения колоректального рака, и очень хотелось бы применить это же правило при оценке рака толстого кишечника у пациентов с акромегалией [67]. При этом увеличенный уровень инсулина натощак связан с 8,6–14,8-кратным повышением риска развития аденомы толстой кишки при акромегалии [68]. В одном из недавних исследований данных, полученных из трех специализированных центров Канады, с описанием 408 случаев у пациентов с акромегалией и сопутствующим сахарным диабетом злокачественные опухоли развивались в три раза чаще, чем у таких же пациентов без диабета [69].

Рекомендации

На протяжении многих лет было опубликовано несколько клинических алгоритмов для управления акромегалией, начиная с пионерской статьи о выводах международной рабочей группы, проведенной в 1999 г. в Кортине, Италия, до разработки Консенсуса для лечения акромегалии [70] и последнего Руководства по клинической практике, опубликованного Эндокринологическим обществом [71]. В старом издании было заявлено, что «связь между акромегалией и злокачественными заболеваниями не полностью достоверна», тогда как в последнем, опубликованном в 2014 г., мы можем прочитать, что «влияние акромегалии на риск рака и смертность спорна». Эти два предложения с разницей в 15 лет показывают, что есть еще нерешенные вопросы.

В отношении рака молочной железы у женщин с акромегалией и рака предстательной железы у мужчин с акромегалией экспертами было достигнуто согласие: по современным алгоритмам наблюдение таких пациентов должно осуществляться так же, как и для населения в целом [70–72]. Такое единодушие, однако, не наблюдается тогда, когда речь идет о раке толстой кишки. Доклад рабочей группы из Кортины гласил, что агрессивная диагностическая настойчивость оправдана для колоректального рака при акромегалии, предполагая выполнение полной колоноскопии всем больным, которая должна периодически повторяться с учетом индивидуальных факторов риска, таких как наличие полипов и отягощенный семейный анамнез [70]. Дальнейшие сообщения от группы по созданию Консенсуса по акромегалии настоятельно рекомендовали выполнение колоноскопии при постановке диагноза у всех пациентов [73]. Напротив, на совместной конференции научно-исследовательского общества по изучению ГР и Общества по изучению гипофиза в 2004 г. было заявлено, что колоноскопия должна проводиться у пациентов с акро-

мегалией только в возрасте старше 50 лет, по общепринятым для скрининга колоректального рака рекомендациям [72]. Другие ученые утверждали, что наблюдение при акромегалии должно начаться раньше, в возрасте 40 лет, для раннего выявления предраковых полипов [7, 42, 43]. В алгоритмах Общества эндокринологов скрининговая колоноскопия была предложена (а не рекомендована) при обследовании всех больных с акромегалией, несмотря на то, что такие рекомендации были отнесены к категории данных с низким уровнем доказательности [71]. Возможно, что истина, способная примирить различные взгляды и достичь оптимального соотношения риск/польза, находится где-то посередине. Имеется очень мало доказательств необходимости выполнения колоноскопии пациентам с акромегалией моложе 40 лет, тогда как нет и никаких оснований для невыполнения колоноскопии лицам старше 50 лет, так как иссечение аденом в этой возрастной группе снижает риск колоректального рака у лиц со средним риском, риски же при акромегалии находятся чуть выше этих значений [4, 9, 74]. В возрастной группе 40–50 лет решение должно рассматривать индивидуально с учетом всех факторов риска. В местах, где нет специалистов по эндоскопии, возможен более безопасный скрининг, такой как компьютерная томографическая колонография [74–76].

Для пациентов с акромегалией с нормальной исходной колоноскопией и контролируемым заболеванием последующее наблюдение проводится так же, как и для популяции в целом. Если полип обнаружен впервые, целесообразно выполнить повторную колоноскопию через 3–5 лет, в зависимости от количества, размеров полипов и гистологического заключения. Повторное обследование пациентов с нормальной исходной колоноскопией и стойко повышенными уровнями ГР и ИФР-1 является спорным, но наиболее разумным видится выполнение колоноскопии через 5 лет [42, 43, 73].

Несмотря на проведенные за последние 10 лет исследования, показавшие, что рак щитовидной железы является одним из наиболее часто выявляемых злокачественных новообразований в акромегалии, большинство алгоритмов об этом не упоминают. Исключение составляет отчет Эндокринологического общества, где сказано, что УЗИ щитовидной железы необходимо выполнить пациентам с пальпируемыми узлами в щитовидной железе [71]. Мы думаем так же, так как нет доказательств того, что агрессивный подход к обнаружению малых, бессимптомных злокачественных образований с низким риском влияет на смертность пациентов с акромегалией, в действительности же может способствовать инвалидизации и ухудшению качества жизни.

Литература

- Capatina C & Wass JA. 60 years of Neuroendocrinology: acromegaly // *Journal of Endocrinology* 2015; 226: 141–160 (doi: 10.1530/JOE-15-0109).
- Holdaway IM, Bolland MJ & Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly // *European Journal of Endocrinology* 2008; 159: 89–95 (doi: 10.1530/EJE-08-0267).
- Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, Toogood AA, Aragon-Alonso A, Sheppard MC, Bates AS & Stewart PM. Mortality in patients with pituitary disease // *Endocrine Reviews* 2010; 31: 301–342 (doi: 10.1210/er.2009-0033).
- Colao A, Ferone D, Marzullo P & Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management // *Endocrine Reviews* 2004; 25: 102–152 (doi: 10.1210/er.2002-0022).
- Kopchick JJ, List EO, Kelder B, Gosney ES & Berryman DE. Evaluation of growth hormone (GH) action in mice: discovery of GH receptor antagonists and clinical indications // *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014; 386: 34–45 (doi: 10.1016/j.mce.2013.09.004).
- Clayton PE, Banerjee I, Murray PG & Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk // *Nature Reviews Endocrinology* 2011; 7: 11–24 (doi: 10.1038/nrendo.2010.171).
- Jenkins PJ & Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 2935–2941.
- Jenkins PJ, Mukherjee A & Shalet SM. Does growth hormone cause cancer? // *Clinical Endocrinology* 2006; 64: 115–121 (doi: 10.1111/cen.2006.64.issue-2).
- Renehan AG & Brennan BM. Acromegaly, growth hormone and cancer risk // *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 22: 639–657 (doi: 10.1016/j.beem.2008.08.011).
- Loeper S & Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2008; 9: 41–58 (doi: 10.1007/s11154-007-9063-z).
- Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 2929–2934 (doi: 10.1210/jcem.86.7.7635).
- Mustacchi P & Shimkin MB. Occurrence of cancer in acromegaly and in hypopituitarism // *Cancer* 1957; 10: 100–104 (doi: 10.1002/(ISSN).1097-0142).
- Nabarro JDN. Acromegaly // *Clinical Endocrinology* 1987 26 481–512 (doi: 10.1111/j.1365-2265.1987.tb00805.x).
- Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T & Hadden DR. Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland // *Ulster Medical Journal* 1990; 59: 55–62.
- Barzilay J, Heatley GJ & Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly // *Archives of Internal Medicine* 1991; 151: 1629–1632 (doi: 10.1001/archinte.1991.0040080113022).
- Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S & Fraumeni JF Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer // *Cancer* 1991; 68: 1673–1677 (doi: 10.1002/1097-0142(19911015).68:8<1673::AID-CNCR2820680802>3.0.CO;2-0).
- Cheung NW & Boyages SC. Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly // *Clinical Endocrinology* 1997 47 323–327 (doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2561053.x).
- Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA & Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 2730–2734 (doi: 10.1210/jcem.83.8.5007).
- Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, Obradovic S, Zoric S, Simic M, Penezic Z et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group // *Clinical Endocrinology* 1998; 49: 441–445. (doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00536.x).
- Higuchi Y, Saeki N, Iuchi T, Uchino Y, Tatsuno I, Uchida D, Tanaka T, Noguchi Y, Nakamura S, Yasuda T et al. Incidence of malignant tumors

- in patients with acromegaly // *Endocrine Journal* 2000; 47: (Supplement). S57–S60 (doi: 10.1507/endocrj.47.SupplMarch_S57).
21. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellekjær L, Ekblom A, Olsen JH, Baron JA & Fraumeni JF Jr. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark // *Cancer Causes Control* 2002; 13: 395–400 (doi: 10.1023/A: 1015713732717).
 22. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B et al. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA) // *European Journal of Endocrinology* 2004; 15: 439–446 (doi: 10.1530/eje.0.1510439).
 23. Kauppinen-Makelin R, Sane T, Valimäki MJ, Markkanen H, Niskanen L, Ebeling T, Jaatinen P, Juonala M, Pukkala E & Finnish Acromegaly Study Group. Increased cancer incidence in acromegaly – a nationwide survey // *Clinical Endocrinology* 2010; 72: 278–279. (doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03619.x).
 24. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N & Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly // *Pituitary* 2010; 13: 42–48 (doi: 10.1007/s11102-010-0224-9).
 25. Baldys-Waligorska A, Krzentowska A, Golkowski F, Sokolowski G, Hubalewska-Dydejczyk A. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients // *Endokrynologia Polska* 2010; 61: 29–34.
 26. Dagdelen S, Cinar N & Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly // *Pituitary* 2014; 17: 299–306 (doi: 10.1007/s11102-013-0501-5).
 27. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, Lopez-Felix B et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99: 4438–4446. (doi: 10.1210/jc.2014-2670).
 28. Petroff D, Tonjes A, Grussendorf M, Droste M, Dimopoulou C, Stalla G, Jaursch-Hancke C, Mai M, Schopohl J & Schofl C. The incidence of cancer among acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015; 100: 3894–3902 (doi: 10.1210/jc.2015-2372).
 29. Patel JD, Krilov L, Adams S, Aghajanian C, Basch E, Brose MS, Carroll WL, de Lima M, Gilbert MR, Kris MG et al. Clinical cancer advances 2013: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology // *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32: 129–160 (doi: 10.1200/JCO.2013.53.7076).
 30. Torre LA, Siegel RL, Ward EM & Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends: an update // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2016; 25: 16–27 (doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578).
 31. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A & Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality // *Gut* 2016; pii: gutjnl-2015-310912 (doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912).
 32. Holdaway IM, Rajasoorya RC & Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 667–674 (doi: 10.1210/jc.2003-031199).
 33. Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, Berchialla P, Borraccino A, De Marinis L, Pivonello R, Grottoli S, Losa M, Cannavo S et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey // *European Journal of Endocrinology* 2012; 167: 189–198 (doi: 10.1530/EJE-12-0084).
 34. Tezcan G, Tunca B, Ak S, Cecener G & Egeli U. Molecular approach to genetic and epigenetic pathogenesis of early-onset colorectal cancer // *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 2016; 8: 83–98 (doi: 10.4251/wjgo.v8.i1.83).
 35. Zhang K, Civan J, Mukherjee S, Patel F & Yang H. Genetic variations in colorectal cancer risk and clinical outcome // *World Journal of Gastroenterology* 2014; 20: 4167–4177 (doi: 10.3748/wjg.v20.i15.4167).
 36. Chan AT & Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer // *Gastroenterology* 2010; 138: 2029–2043.e10 (doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.057).
 37. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, Duysburgh I, Stevenaert A, Tabarin A, Delwaide J et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995; 80: 3223–3226 (doi: 10.1210/jcem.80.11.7593429).
 38. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, Wass JA & Besser M. Acromegaly colonic polyps and carcinoma // *Clinical Endocrinology* 1997; 47: 17–22 (doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1911029.x).
 39. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, Scillitani A, Attanasio R, Cecconi E, Daffara F et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 84–90 (doi: 10.1210/jc.2004-0240).
 40. Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J, Ball SG & Shalet SM. The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 3417–3424 (doi: 10.1210/jc.85.9.3417).
 41. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G & Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis // *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14: 3484–3489.
 42. Lois K, Bukowczan J, Perros P, Jones S, Gunn M & James RA. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines // *Pituitary* 2015; 18: 568–574. (doi: 10.1007/s11102-014-0586-5).
 43. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL, Akker SA, Drake WM, Fairclough PD, Grossman AB et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines // *European Journal of Endocrinology* 2010; 163: 21–28 (doi: 10.1530/EJE-09-1080).
 44. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, Gorges R, Schmid KW & Mann K. Impact of disease activity on thyroid diseases in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2004; 112: 225–230. (doi: 10.1055/s-2004-817967).
 45. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, Carta A, Gange mi P, Bondanelli M, Vigneri R, degli Uberti EC & Pezzino V. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly // *Clinical Endocrinology* 2005; 63: 161–167 (doi: 10.1111/cen.2005.63.issue-2).
 46. Ruchala M, Skiba A, Gurgul E, Uruski P, Wasko R & Sowinski J. The occurrence of thyroid focal lesions and a need for fine needle aspiration biopsy in patients with acromegaly due to an increased risk of thyroid cancer // *Neuroendocrinology Letters* 2009; 30: 382–386.
 47. Rogozinski A, Furioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R, Reyes A & Lowenstein A. Thyroid nodules in acromegaly // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2012; 56: 300–304 (doi: 10.1590/S0004-27302012000500004).
 48. Uchoa HB, Lima GA, Correa LL, Vidal AP, Cavallieri SA, Vaisman M, Buescu A & Gadelha MR. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2013; 57: 685–690 (doi: 10.1590/S0004-27302013000900003).
 49. dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG, Carvalho VC, Lopes MH, Montenegro R, Montenegro R Jr, Vilar L, Albano MF, Alves AR et al. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study // *Pituitary* 2013; 16: 109–114 (doi: 10.1007/s11102-012-0383-y).

50. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B & Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients // *Endocrine* 2014; 45: 114–121 (doi: 10.1007/s12020-013-9981-3).
51. Kim HK, Lee JS, Park MH, Cho JS, Yoon JH, Kim SJ & Kang HC. Tumorigenesis of papillary thyroid cancer is not BRAF-dependent in patients with acromegaly // *PLoS ONE* 2014; 9 e110241 (doi: 10.1371/journal.pone.0110241).
52. Mian C, Ceccato F, Barollo S, Watutantrige-Fernando S, Albiger N, Regazzo D, de Lazzari P, Pennelli G, Rotondi S, Nacamulli D et al. AHR over-expression in papillary thyroid carcinoma: clinical and molecular assessments in a series of Italian acromegalic patients with a long-term follow-up // *PLoS ONE* 2014; 9 e101560 (doi: 10.1371/journal.pone.0101560).
53. Reverter JL, Fajardo C, Resmini E, Salinas I, Mora M, Llatjos M, Sessimo G, Rius F, Halperin I, Webb SM et al. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? // *PLoS ONE* 2014; 9 e104174 (doi: 10.1371/journal.pone.0104174).
54. Wolinski K, Czarnywojtek A & Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly – meta-analysis and systematic review // *PLoS ONE* 2014; 9 e88787. (doi: 10.1371/journal.pone.0088787).
55. Netea-Maier RT, Aben KK, Casparie MK, den Heijer M, Grefte JM, Slootweg P & Hermus A. Trends in incidence and mortality of thyroid carcinoma in The Netherlands between 1989 and 2003: correlation with thyroid fine-needle aspiration cytology and thyroid surgery // *International Journal of Cancer* 2008; 123: 1681–1684 (doi: 10.1002/ijc.23678).
56. Dabrowska AM, Tarach JS, Kurowska M & Nowakowski A. Thyroid diseases in patients with acromegaly // *Archives of Medical Science* 2014; 10: 837–845 (doi: 10.5114/aoms.2013.36924).
57. Colonna M, Uhry Z, Guizard AV, Delafosse P, Schvartz C, Belot A, Grosclaude P & FRANCIM Network. Recent trends in incidence, geographical distribution, and survival of papillary thyroid cancer in France // *Cancer Epidemiology* 2015; 39: 511–518 (doi: 10.1016/j.canep.2015.04.015).
58. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M et al. 2015; American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid* 2016; 26: 1–133 (doi: 10.1089/thy.2015.0020).
59. Aydin K, Aydin C, Dagdelen S, Tezel GG & Erbas T. Genetic alterations in differentiated thyroid cancer patients with acromegaly // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2016; 124: 198–202 (doi: 10.1055/s-0035-1565061).
60. Chi F, Wu R, Zeng YC, Xing R & Liu Y. Circulation insulin-like growth factor peptides and colorectal cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis // *Molecular Biology Reports* 2013; 40: 3583–3590 (doi: 10.1007/s11033-012-2432-z).
61. Aguiar-Oliveira MH, Oliveira FT, Pereira RM, Oliveira CR, Blackford A, Valenca EH, Santos EG, Gois-Junior MB, Meneguz-Moreno RA, Araujo VP et al. Longevity in untreated congenital growth hormone deficiency due to a homozygous mutation in the GHRH receptor gene // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 714–721 (doi: 10.1210/jc.2009-1879).
62. Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, Wei M, Madia F, Cheng CW, Hwang D, Martin-Montalvo A, Saavedra J, Ingles S et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer and diabetes in humans // *Science Translational Medicine* 2011; 3: 70ra13 (doi: 10.1126/scitranslmed.3001845).
63. Boguszewski CL, Figuera TM, Bornschein A, Marques FM, Denes J, Rattenbery E, Maher ER, Stals K, Ellard S & Korbonits M. Genetic studies in a coexistence of acromegaly, pheochromocytoma, gastrointestinal stromal tumor (GIST). and thyroid follicular adenoma // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2012; 56: 507–512 (doi: 10.1590/S0004-27302012000800008).
64. Hemminki K, Forsti A & Ji J. Incidence and familial risks in pituitary adenoma and associated tumors // *Endocrine-Related Cancer* 2007; 14: 103–109 (doi: 10.1677/ERC-06-0008).
65. Farrell WE. Epigenetic mechanisms of tumorigenesis // *Hormone and Metabolic Research* 2005; 37: 361–368 (doi: 10.1055/s-2005-870153).
66. Gallagher EJ & LeRoith D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer // *Diabetes Care* 2013; 36 (Supplement 2). S233–S239 (doi: 10.2337/dcS13-2001).
67. Larsson SC, Orsini N & Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis // *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97: 1679–1687 (doi: 10.1093/jnci/dji375).
68. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Ferone D, Minuto F, Marzullo P & Lombardi G. The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 3854–3860 (doi: 10.1210/jc.2006-2551).
69. Cheng S, Gomez K, Serri O, Chik C & Ezzat S. The role of diabetes in acromegaly associated neoplasia // *PLoS ONE* 2015; 10: e0127276 (doi: 10.1371/journal.pone.0127276).
70. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K & Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 526–529 (doi: 10.1210/jcem.85.2.6363).
71. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA & Endocrine Society. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99: 3933–3951 (doi: 10.1210/jc.2014-2700).
72. 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 // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 3099–3102 (doi: 10.1210/jc.2003-031138).
73. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA & Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications // *Pituitary* 2013; 16: 294–302 (doi: 10.1007/s11102-012-0420-x).
74. Provenzale D, Jasperson K, Ahnen DJ, Aslanian H, Bray T, Cannon JA, David DS, Early DS, Erwin D, Ford JM et al. Colorectal cancer screening, version 1.2015 // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2015; 13: 959–968.
75. Ramos O Jr, Boguszewski CL, Teixeira S, De Bem R, Parolim B & Prolla JC. Performance of computed tomographic colonography for the screening of colorectal polyp in acromegalic patients: a prospective study // *Arquivos de Gastroenterologia* 2009; 46: 90–96 (doi: 10.1590/S0004-28032009000200003).
76. Resmini E, Tagliafico A, Bacigalupo L, Giordano G, Melani E, Rebora A, Minuto F, Rollandi GA & Ferone D. Computed tomography colonography in acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009; 94: 218–222 (doi: 10.1210/jc.2008-1479).

Синдром Кляйнфельтера, сердечно-сосудистая система и тромбоэмболическая болезнь: обзор литературы

Расширенный реферат статьи Salzano A., Arcopinto M., Marra A.M., Bobbio E., Esposito D., Accardo G., Giallauria F., Bossone E., Vigorito C., Lenzi A., Pasquali D., Isidori A.M., Cittadini A. Klinefelter syndrome, cardiovascular system, and thromboembolic disease: review of literature and clinical perspectives // Eur J Endocrinol. 2016 Jul; 175 (1): R 27–40.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч.

РЕЗЮМЕ

Синдром Кляйнфельтера (СК) — наиболее часто встречающаяся абберация половых хромосом у мужчин, с примерной частотой 1 случай на 500–700 новорожденных. По данным крупных исследований, среди пациентов с СК смертность выше, чем в общей популяции. Среди причин смерти доминируют метаболические, сердечно-сосудистые осложнения и нарушения гемостаза. В предлагаемом обзоре предпринята попытка систематизировать имеющиеся данные о сердечно-сосудистом риске и метаболических нарушениях у пациентов с СК.

Введение

Синдром Кляйнфельтера (СК) — самая распространенная патология половых хромосом (47, XXУ, или мозаичный кариотип), клинически проявляющаяся гипергонадотропным гипогонадизмом [1]. Частота развития этого синдрома составляет примерно 1 на 660 новорожденных [2, 3]. Впервые упоминание об этом заболевании было сделано 70 лет назад [1], но о заболеваемости и смертности среди пациентов с СК по-прежнему известно немного. По данным крупных эпидемиологических исследований, смертность среди пациентов с СК выше, чем в общей популяции [4–8]. При этом особенно высока смертность от сердечно-сосудистых заболеваний: при СК риск смерти в целом выше на 40 %, (отношение рисков (ОР) для общей смертности — 1,40; и ОР для сердечно-сосудистой смертности — 1,41). Возможно, это заниженные показатели, поскольку часто СК остается невыявленным, а следовательно, и не учтенным в регистрах.

СК сопровождается снижением толерантности к физическим нагрузкам, субклиническими сердечно-сосудистыми аномалиями и повышенной частотой разнообразных сердечно-сосудистых событий, одна-

ко, как ни странно, пациенты с этим синдромом имеют меньший риск ишемической болезни сердца [7].

Задачей настоящего обзора стал анализ возможных взаимосвязей СК с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нарушениями гемостаза и тромбозами. В обзор включены 90 работ, отобранных из базы Medline по ключевым словам «синдром Кляйнфельтера», «сердечно-сосудистый», «сердце», «врожденные аномалии», «сахарный диабет», «метаболический синдром», «гемостаз и тромбоз», «гиперагрегация тромбоцитов».

Сердечно-сосудистые риски при синдроме Кляйнфельтера

Повышенная сердечно-сосудистая смертность при СК предполагает и большую распространенность метаболических факторов риска у этих пациентов.

Метаболический синдром

Небольшое количество работ, посвященных метаболическому синдрому (МС) среди мужчин с СК, выявили высокую распространенность этого состояния (табл. 1). В исследовании Wojesen и соавт. [9] распространенность МС среди 70 пациентов с СК оказалась многок-

ратно выше, чем в контрольной выборке здоровых людей (42 % против 10 % в контроле).

В других работах с аналогичными по размеру выборками пациентов с СК также были получены очень высокие показатели распространенности МС, от 34 % [10] до 50 % [11], не только в сравнении со здоровым контролем, но и в сравнении с мужчинами, получающими заместительную терапию тестостероном по поводу гипогонадотропного гипогонадизма [11]. Даже у подростков с СК в препубертате распространенность МС оказалась выше (примерно 7 %), чем у здоровых детей такого же возраста [12]. У детей и подростков (4–18 лет) с одинаковыми индексами массы тела (ИМТ) при СК выявлено большее содержание жировой ткани, особенно висцеральной (ВЖТ), на фоне снижения тощей массы тела в сравнении с общей популяцией [13]. Wojesen и соавт. [9] считают, что основным предиктором МС при СК является повышенное количество ВЖК. Интересно, что если при анализе в качестве контроля избрать количество ВЖТ, то влияние гипогонадизма на появление МС и инсулинорезистентности исчезает, что подтверждает гипотезу о том, что

выраженность инсулинорезистентности, секреция глюкозы печенью и секреция инсулина не зависят от уровня половых гормонов [14]. Авторы предположили, что при СК существует порочный круг, когда гипогонадизм изменяет состав тела, увеличивая количество жировой ткани (особенно висцеральной), тем самым нарушая обмен углеводов, вызывая инсулинорезистентность, которая усугубляет гипогонадизм, напрямую угнетая остаточный синтез тестостерона в клетках Лейдига. Несмотря на относительно небольшой объем выборки в этих исследованиях, они подтверждают гипотезу о том, что висцеральное ожирение предшествует гипогонадизму, а МС может быть ассоциирован с СК вне зависимости от гипогонадизма. Кроме этого, и заместительная терапия тестостероном, по-видимому, не меняет распространенности МС [9, 11] и не улучшает проявления инсулинорезистентности. Интересно, что МС тесно связан с проявлениями хронического воспаления, а именно патологической продукцией цитокинов. В частности, избыток SCL2 сопровождается развитием инсулинорезистентности. У пациентов с СК также было выявлено повышенное содержание SCL2 в сравнении с контрольной группой здоровых людей при отсутствии различий в сывороточных уровнях CXCL10 и адипонектина [15]. Исследования *in vitro* показали, что тестостерон обладает мощным противовоспалительным действием и способен уменьшать выработку провоспалительных цитокинов, в том числе и SCL2. Острая депривация тестостерона у здоровых мужчин приводит к выраженному повышению уровней SCL2, которые, однако, не нормализуются после восстановления физиологических концентраций тестостерона. Кроме этого, существует полиморфизм андрогеновых рецепторов, который обуславливает различия в клинических эффектах заместительной терапии тестостероном при СК [16–18]. Помимо гормональных факторов, в развитие МС

при СК вносит вклад и генетическая предрасположенность, реализуемая инфильтрацией факрофагов в жировой ткани [15].

Сахарный диабет

С тех пор как Mirouze и его коллеги в 1966 г. использовали термин «предиабет» при СК [19], целый ряд исследований были посвящены изучению сахарного диабета (СД) у этих пациентов [5, 7, 19–26]. В крупных регистровых исследованиях [5, 7] относительные риски (ОР) СД у здоровых лиц и у пациентов с СК составили соответственно 1,64 и 7,07. При этом заместительная терапия тестостероном не изменяет распространенность или заболеваемость СД при СК (табл. 1). К сожалению, информация о терапии тестостероном у мужчин с СК крайне неоднородна по длительности терапии и используемым препаратам. Опираясь на имеющиеся сведения, нельзя исключить, что необратимость метаболических эффектов обусловлена неадекватными схемами приема тестостерона с выраженными перепадами его концентраций при использовании старых инъекционных форм эфиров тестостерона или недостаточной абсорбцией новых форм. Последний метаанализ, посвященный сердечно-сосудистой безопасности заместительной терапии тестостероном в общей популяции, не смог продемонстрировать различий в частоте событий между различными формами препаратов тестостерона [27]. Однако в официальных рекомендациях для снижения риска повышения гематокрита рекомендовано использование трансдермальных или длительно действующих инъекционных форм тестостерона ундеcanoата [28, 29].

Дислипидемия

Дислипидемия при СК проявляется повышением уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов [30]. При заместительной терапии тестостероном отмечается некоторое снижение ЛНП и общего холестерина [9]. Но

это не всегда подтверждается другими исследованиями [11] (табл. 1).

C-реактивный белок

C-реактивный белок (СРБ) — хорошо известный маркер воспаления и предиктор сердечно-сосудистых событий [31]. При СК он также оказывается повышенным [9, 32] и существенно снижается на фоне заместительной терапии тестостероном [9].

Клетки-предшественники эндотелия

Доказано, что уменьшение циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников (ЭКП) является независимым фактором прогрессирования атеросклероза и сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [33]. Концентрация и миграционная активность ЭКП обратно коррелирует с риском развития ишемической болезни сердца [34, 35]. Di Mambro и коллеги продемонстрировали снижение количества ЭКП у 68 мужчин с СК в сравнении с соответствующими по возрасту здоровыми мужчинами или пациентами с гипогонадизмом, при этом независимо от уровня тестостерона и наличия других факторов сердечно-сосудистого риска [36, 37]. В отличие от здоровых мужчин с гипогонадизмом, при СК терапия тестостероном не оказывала влияния на количество ЭКП [38]. В другой работе Ru и соавт. [39] тоже показал, что при СК уровень тестостерона не коррелирует с количеством EPCs (табл. 1). Учитывая нарастающий интерес к изучению ЭКП [40–44], мы ожидаем новых исследований с ними при СК.

Лептин и адипонектин

Лептин — интересный биомаркер, отвечающий за афферентный сигнал в механизме отрицательной обратной связи, регулирующем количество жировой ткани [45]. Уровень лептина у пациентов с СК повышен [9] и не изменяется при назначении тестостерона [9].

Интересно, что пациенты с СК каким-то образом защищены от развития артериальной гипертензии (АГ). Возможно, это связано с

физиологическим действием адипонектина. Низкие уровни этого гормона ассоциированы с системной артериальной гипертензией, СД и коронарной болезнью сердца [46–48]. Хотя для МС в общей популяции характерно снижение адипонектина, у мужчин с СК и МС обнаруживаются нормальные уровни этого гормона [9], что, возможно, защищает их от развития АГ. Следует отметить, что гипогонадизм при СК, скорее, относительный, чем абсолютный. Неподавленные уровни адипонектина могут быть результатом противонаправленных эффектов субнормальных концентраций тестостерона и ожирения.

Структурные и функциональные изменения сердца и сосудов при синдроме Кляйнфельтера

К особенностям ЭКГ у пациентов с СК можно отнести укорочение интервала QT. При этом на фоне терапии тестостероном скорректированный интервал QT (QT_к) оказался короче, чем без терапии [49], и не было выявлено специфических генетических мутаций, ответственных за укорочение QT. Таким образом, можно предположить, что некоторые гены на X хромосоме могут участвовать в регуляции QT, а тестостерон значимо влияет на эту регуляцию. В недавнем исследовании ЕХАКТ было также отмечено выраженное нарушение ритмогенной стабильности у мужчин с СК [50]. Длительность QT_к оказалась намного короче у лиц с высокой активностью дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ). Патологически короткий QT_к (< 370 мс) обнаружен у 11 пациентов с СК, но ни у единого человека из контрольной группы здоровых лиц. Изменения QT также оказались более выраженными у пациентов с дополнительной отцовской X хромосомой. Следует отметить, что уровень тестостерона не коррелирует с длительностью QT_к [50]. Karagoz и соавт. [51] описали клинический случай дисфункции синусового узла у 22-летнего муж-

чины с СК, потребовавшей имплантации искусственного водителя ритма.

Несколько опубликованных работ посвящены исследованию структуры левого желудочка (ЛЖ) при СК [52, 53]. Примерно у 55 % пациентов с СК обнаруживается пролапс митрального клапана (ПМК) [54, 55]. Однако в других работах с большим размером выборки [11, 14] (25 и 69 пациентов с СК соответственно) высокая распространенность ПМК не подтвердилась. Andersen и коллеги [14], изучая функцию ЛЖ у 25 пациентов с СК, обнаружили лишь легкое изменение систолической функции (уменьшение степени и скорости растяжения ЛЖ) при сохранной фракции выброса. Анализ подгрупп показал, что только лица с СК и МС имели эти нарушения, вне зависимости от проводимой заместительной терапии тестостероном (средняя длительность терапии 9,5 лет). Систолическая функция ЛЖ, скорее, корректировалась с уровнем триглицеридов и общим количеством жировой ткани. Это позволяет предположить, что дисфункция миокарда, скорее, связана с метаболическими нарушениями и МС, чем с самим СК [56, 57].

Pasquali и соавт. [11] не нашли существенных структурных или функциональных нарушений ЛЖ у 69 пациентов с СК в сравнении с контрольной группой здоровых лиц. Что касается диастолической функции, то, по данным Andersen и соавт. [14], диастолическая дисфункция ЛЖ обнаруживается у 20 % пациентов с СК. При этом показатели диастолической функции значимо коррелировали с общим содержанием жировой ткани в организме [14]. Заместительная терапия тестостероном, по-видимому, не улучшает диастолическую функцию [11] (табл. 2).

При физической нагрузке у пациентов с СК, как получающих терапию, так и нет, снижается максимальный захват кислорода в легких (VO₂ max). Показатели VO₂ max оказались в обратной корреляционной зависимости от количества жировой ткани в организ-

ме, уровня 17 (ОН)-эстрадиола и возраста и положительно коррелировали с количеством свободной от жира мышечной ткани [11, 58]. У лиц с СК также существенно чаще, чем у здоровых людей, при физической нагрузке отмечается хронотропная несостоятельность (ХН), которая определяется как доля ожидаемой максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) (78 против 91 %, $p < 0,05$) и меньший прирост ЧСС на фоне максимальной нагрузки (74 против 91 уд/мин, $p < 0,01$) (табл. 2). ХН — частый феномен при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [58], который клинически проявляется снижением толерантности к нагрузке и снижением качества жизни, а также является независимым предиктором серьезных сердечно-сосудистых событий и смертности в целом [59, 60].

Толщина комплекса интимамедиа сонной артерии (кТИМ) — суррогатный маркер атеросклероза и сердечно-сосудистых событий. Уменьшение обусловленного током крови растяжения сосудистой стенки (FMD) как проявление нарушенной эндотелий-зависимой вазодилатации тоже рассматривается как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний, однако его роль в стратификации риска пока продолжает обсуждаться [61, 62]. Foresta и коллеги [63] сравнивали 92 человека с СК с контрольной группой и выявили уменьшение диаметра плечевой, общей сонной, общей бедренной артерий. При этом между группами не было различий в показателях ТИМ и FMD. В другой работе Pasquali и соавт. [11] у пациентов с СК описано выраженное увеличение кТИМ (табл. 2). Однако эти изменения нельзя рассматривать как клинически значимые, поскольку в обоих исследованиях ТИМ не превышала 0,9 мм [64].

В животных моделях СК описаны изменения сосудов яичек [65]. Изменения плотности сосудистого рисунка и кровотока обнаруживаются и у мальчиков с СК в пубертате [66]. Эти изменения коррелируют со степенью повышения

лютеинизирующего гормона (ЛГ). Практически ничего неизвестно о состоянии микрососудистого русла в других тканях, однако повышенная частота аутоиммунных расстройств при СК предполагает, что в нарушении перфузии тканей могут участвовать и другие механизмы [67].

Несмотря на то что СК — второе по распространенности хромосомное заболевание и почти 15–20 % всех врожденных заболеваний сердца и сосудов (ССЗ) обусловлены хромосомными нарушениями [68, 69], о распространенности врожденных ССЗ среди пациентов с СК известно крайне мало. Vojesen и соавт. [4] описывают значимое увеличение риска ССЗ (ОШ 4,71) при СК в сравнении с общей популяцией. В выборке из 3550 человек с СК, по данным Swerdlow и коллег [7], ССЗ стали причиной смерти у пяти (стандартизированное отношение смертности — 7,3). Насколько нам известно, все случаи ССЗ при СК исчерпывающе описаны [68–94].

Обобщая вышесказанное, отметим, что СК характеризуется субклиническими нарушениями систолической и диастолической функции ЛЖ, а также функции эндотелия и сниженной толерантностью к физической нагрузке. В целом эти пациенты более подвержены риску сердечно-сосудистых заболеваний.

Гемостаз и тромбозы при синдроме Кляйнфельтера

По данным крупных регистровых исследований [4–7], пациенты с СК подвержены риску тромбозов. Гипотеза нарушенного баланса между тромбозом и гемостазом предполагает высокую распространенность (7–13 %) [95, 96] рецидивирующих трофических язв при СК [97], которые могут развиваться при посттромботическом синдроме. Венозная недостаточность среди лиц с СК встречается чаще (примерно 20 %), чем в общей популяции [98]. Также среди этих пациентов несколько выше частота мезентериальных тромбозов [99] и артериальных инфарктов

Таблица 1. Эффекты заместительной терапии тестостероном в отношении сердечно-сосудистых факторов риска при синдроме Кляйнфельтера

Источник	Число пациентов	Результаты	Эффекты терапии
<i>Метаболический синдром</i>			
9	71	42 % СК / 10 % контроль	—
10	60	34 %	—
11	69	50 % СК / 10 %	Без эффекта
12	89	7 % у молодых СК; 24 % НОМА >2,5	—
<i>Сахарный диабет</i>			
20	ОЛ	12 %	—
21	50	10 %	—
22	895	6,5 % в Японии	Без эффекта
23	ОЛ	15–50 % в западных странах 3,9–4,1 % в Японии	—
5	781	Отношение рисков СД 1,64	
7	3518	Коэффициент смертности от СД — 7,07 стандартизированная смертность — 5,8 отношение рисков 1,6	
<i>Дислипидемия</i>			
9	71	Повышение общего холестерина и ЛНП, триглицеридов и снижение ЛВП	Противоречивые эффекты тестостерона
29	ОЛ		
12	89		
<i>Гормоны и биомаркеры</i>			
9	71	Повышение СРБ	Снижение СРБ
31	19 без терапии + 20 с терапией		
9	71	Повышение лептина	Без эффекта
31	19 без терапии + 20 с терапией	Нормальный адипонектин при СК с МС	Без эффекта
11	69		
35	68	Снижение количества эндотелиальных клеток-предшественников при СК	Без эффекта
38	36		

ОЛ — обзор литературы.

[5–7, 55, 100]. Риск рецидивирующих венозных или артериальных тромбозов при СК в 5–20 раз выше, чем среди здоровых мужчин [95]. При этом ни одно исследование пока систематически не изучало эту проблему. Лишь на основании серии случаев и работ с небольшими выборками можно выдвинуть несколько гипотез относительно патогенеза тромбозов при СК: (i) сосудистые аномалии или повышенный риск венозных тромбозов [101–104]; (ii) нарушения фибринолиза с повышением плазменной активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) [105–110]; (iii) повышение активности VIII фактора свертывания крови [111, 112]; (iv) гиперагрегация тромбоцитов [113, 114]. Недавно мы предприняли попытку оценить реактивность тромбоцитов и экспрессию маркеров активации тромбоцитов в одномоментном исследовании среди

мужчин с СК. В основную группу вошли 23 пациента, получающих терапию тестостероном, в контрольную — 46 соответствующих по возрасту здоровых мужчин. Мы выявили повышенную активацию тромбоцитов при СК [115], (v) дефицит и угнетение С и S протеинов [116–123]; (vi) повышенный уровень гомоцистеина, связанный с нарушениями антитромбина III (АТ-III) [124]; (vii) нарушения V фактора Лейдена [125–127].

Стоит отметить роль заместительной терапии тестостероном в нарушениях гемостаза. Несмотря на известное влияние андрогенов на систему свертывания [128–134], у пациентов с СК не получено убедительных данных о том, что заместительная терапия увеличивает риск венозных тромбозов.

В отдельных сообщениях отмечено ускоренное заживление трофических язв голени и улучшение лабораторных параметров на

Таблица 2. Морфологические и функциональные исследования сердечно-сосудистой системы при синдроме Кляйнфельтера

Источник	Число пациентов (СК/контроль)	Результаты	Эффект терапии тестостероном
<i>Электрокардиография</i>			
48	62/62	Укорочение QT при СК, особенно на фоне терапии тестостероном	
49	132/100	Патологическое укорочение QT при СК	
<i>Эхокардиография</i>			
52	22	Высокая распространенность пролапса митрального клапана (55 %) при СК	—
51	22		
54	Клин. случай		
53	Клин. случай		
11	69/48	Небольшая диастолическая дисфункция при СК	Без эффекта
14	25/25	Субклиническая дисфункция ЛЖ при СК	Без эффекта
<i>Нагрузочные пробы</i>			
11	69/48	Снижение пиковой VO_2 и общей нагрузки при СК Увеличение распространенности хронотропной несостоятельности: 25 из 48 (52 %) по сравнению с субъектами контроля	Без эффекта Без эффекта
9	70/71	Снижение потребления кислорода при нагрузке при СК	Без эффекта
<i>Исследования сосудов</i>			
62	92/50	Сужение диаметра сонных, плечевых, бедренных артерий и брюшной аорты при СК	—
11	69/48	Утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий при СК	Без эффекта

фоне заместительной терапии [110, 111, 122, 123, 135]. С другой стороны, некоторые авторы считают, что тестостерон негативно влияет на параметры гемостаза [136]. В исследовании Di Minno и соавт. у пациентов с СК, получающих заместительную терапию, не было выявлено взаимосвязей между повышением активации тромбоцитов и уровнями тестостерона или эстрадиола [115]. Однако эта работа ограничена тем, что в ней не было группы сравнения без терапии тестостероном.

Очевидна необходимость дальнейших контролируемых исследований для изучения патогенеза тромбозов при СК. Важно отметить, что при дифференциальной диагностике длительно незаживающих язв нижних конечностей у мужчин следует заподозрить и исключить СК.

Связаны сердечно-сосудистые нарушения при синдроме Кляйнфельтера с гипогонадизмом или с самим синдромом?

На сегодняшний день можно сформулировать две основные гипотезы развития сердечно-сосудистых осложнений при СК: или

гипогонадизм ответственен за сердечно-сосудистые нарушения, или они обусловлены самим синдромом. В данном разделе статьи обсуждаются обе гипотезы.

Гипогонадизм может играть решающую роль в развитии метаболических нарушений, включая метаболический синдром и дислипидемию, снижая толерантность к физическим нагрузкам и приводя к поражению сердца и сосудов. Однако, по имеющимся данным, заместительная терапия тестостероном при СК существенно не повышает устойчивость к нагрузкам и не влияет на мышечную силу или инсулинорезистентность [11] в отличие от общей популяции мужчин [137], что не подтверждает патогенетическую роль гипогонадизма. Здесь следует отметить, что клинический ответ на терапию тестостероном в существенной степени зависит от полиморфизма X-сцепленного гена андрогеновых рецепторов, который характеризуется числом повторов нуклеотидной последовательности ЦАГ (чем длиннее ряд последовательностей ЦАГ, тем ниже чувствительность рецептора к андрогенам) [18, 138]. Большое количество ЦАГ-последовательностей — частая находка в генотипе

СК [18]. Vojesen и коллеги изучали полиморфизм ЦАГ в генотипе СК. В их исследование были включены 70 пациентов с СК и 70 здоровых мужчин соответствующего возраста. Авторы работы показали, что хотя количество повторений ЦАГ между группами не различалось, у мужчин с СК полиморфизм ЦАГ был связан с изменениями роста, размахом рук, уровнем общего холестерина, гемоглобина и гематокрита, но не влиял на эффекты заместительной терапии тестостероном [139].

Pasquali и соавт. предположили, что сердечно-сосудистые нарушения при СК вызваны собственно хромосомной аномалией [11]. В своей работе авторы специально изучали группу мужчин с гипогонадизмом и нормальным кариотипом, получающих адекватную заместительную терапию тестостероном, у которых произошла нормализация сердечно-сосудистых и метаболических показателей, чего не наблюдалось у пациентов с СК при сопоставимой по эффективности заместительной терапии.

СК можно рассматривать как естественную модель депривации андрогенов у человека. Учитывая все известные сердечно-сосудистые эффекты тестостерона [140–144], было бы интересно исследовать сердечно-сосудистые функции у молодых мужчин с СК для оценки отдаленных последствий длительного дефицита (или нечувствительности) тестостерона.

Хромосомопатия при СК может быть тесно связана с активностью тестостерона в тканях, в частности сердца и сосудов. Кроме этого, существует предположение о том, что вследствие сосудистых аномалий с яичках при СК снижена собственно секреция тестостерона и нарушен ее ритм [65].

Клиническая значимость сердечно-сосудистых нарушений при СК
Мужчины с СК подвержены повышенному риску развития МС и СД. Метаболические нарушения могут сопровождаться систолической и диастолической дисфу-

нкции сердца и сосудистыми нарушениями, которые, в свою очередь, усугубляют нарушения сердечно-легочной деятельности. По данным большинства исследований, описанные изменения не поддаются коррекции при заместительной терапии тестостероном [13, 30, 145–149]. В связи с этим кажется рациональным активно выявлять возможные метаболические и сосудистые нарушения у пациентов с СК для наиболее раннего начала терапии и снижения сердечно-сосудистого риска.

В частности, при установлении диагноза СК в детстве всем пациентам показано проведение эхокардиографии для выявления возможных врожденных аномалий развития сердца. При диагностировании заболевания у взрослых основная цель эхокардиографии заключается в выявлении систолической и диастолической дисфункции [150, 151].

В заключение необходимо сказать, что СК часто долгое время остается недиагностированным. Поэтому мы предлагаем кардиологам рассмотреть возможность последующей консультации эндокринолога для некоторых пациентов с морфологическими и функциональными сердечно-сосудистыми аномалиями и с фенотипом, характерным для СК (высокий рост, узкие плечи, широкие бедра, гинекомастия, крипторхизм).

Литература

- Bojesen A, Juul S & Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88: 622–626.
- Morris JK, Alberman E, Scott C & Jacobs P. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? // *European Journal of Human Genetics* 2008; 16: 163–170.
- Klinefelter HF Jr, Reifenstein EC, Albright F. Syndrome characterized by gynaecomastia, aspermatogenesis without a Leydigism, and increased excretion of follicle stimulating hormone // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1942; 2: 615–627.
- Bojesen A & Gravholt CH. Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47, XXY) // *Acta Paediatrica* 2011; 100: 807–813.
- Bojesen A, Juul S, Birkebaek N & Gravholt CH. Increased mortality in Klinefelter syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89: 3830–3834.
- Bojesen A, Juul S, Birkebaek NH & Gravholt CH. Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91: 1254–1260.
- Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF & Jacobs PA. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90: 6516–6522.
- Price WH, Clayton JF, Collyer S & de Mey R. Mortality ratios and life expectancy in X chromatin positive males // *Journal of Epidemiology and Community Health* 1985; 39: 33–38.
- Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Mosekilde L, Bennett P, Laurberg P, Frystyk J, Flyvbjerg A, Christiansen JS et al. The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism // *Diabetes Care* 2006; 29: 1591–1598.
- Ishikawa T, Yamaguchi K, Kondo Y, Takenaka A & Fujisawa M. Metabolic syndrome in men with Klinefelter's syndrome // *Urology* 2008; 71: 1109–1113.
- Pasquali D, Arcopinto M, Renzullo A, Rotondi M, Accardo G, Salzano A, Esposito D, Saldamarco L, Isidori AM, Marra AM et al. Cardiovascular abnormalities in Klinefelter syndrome // *International Journal of Cardiology* 2013; 168: 754–759.
- Bardsley MZ, Falkner B, Kowal K & Ross JL. Insulin resistance and metabolic syndrome in prepubertal boys with Klinefelter syndrome // *Acta Paediatrica* 2011; 100: 866–870.
- Akslae L, Link K, Giwercman A, Jorgensen N, Skakkebaek NE & Juul A. 47, XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management // *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2013; 163: 55–63.
- Andersen NH, Bojesen A, Kristensen K, Birkebaek NH, Fedder J, Bennett P, Christiansen JS & Gravholt CH. Left ventricular dysfunction in Klinefelter syndrome is associated to insulin resistance, abdominal adiposity and hypogonadism // *Clinical Endocrinology* 2008; 69: 785–791.
- Rotondi M, Coperchini F, Renzullo A, Accardo G, Esposito D, Gropelli G, Magri F, Cittadini A, Isidori AM, Chiovato L et al. High circulating levels of CCL2 in patients with Klinefelter's syndrome // *Clinical Endocrinology* 2014; 80: 465–467.
- Ferlin A, Schipilliti M, Vinanzi C, Garolla A, Di Mambro A, Selice R, Lenzi A & Foresta C. Bone mass in subjects with Klinefelter syndrome: role of testosterone levels and androgen receptor gene CAG polymorphism // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96: E739–E745.
- Meurer M, Kuhnle U, Lindl U & Keller U. Androgen receptors in Klinefelter's syndrome // *Lancet* 1993; 341: 1351.
- Zitzmann M, Depenbusch M, Gromoll J & Nieschlag E. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89: 6208–6217.
- Mirouze J, Jaf ol C, Bernard C & Cartry E. The prediabetes of Klinefelter's syndrome // *Diabetes* 1966; 14: 57–59.
- Nielsen J, Johansen K & Yde H. Frequency of diabetes mellitus in patients with Klinefelter's syndrome of different chromosome constitutions and the XYY syndrome. Plasma insulin and growth hormone level after a glucose load // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1969; 29: 1062–1073.
- Jackson IM, Buchanan KD, McKiddie MT & Prentice CR. Carbohydrate metabolism in Klinefelter's syndrome // *Journal of Endocrinology* 1966; 35: 169–172.
- Becker KL, Hoffman DL, Underdahl LO & Mason HL. Klinefelter's syndrome. Clinical and laboratory findings in 50 patients // *Archives of Internal Medicine* 1966; 118: 314–321.
- Takeuchi Y, Murata Y, Sintani J, Masukawa H, Nakamura R, Oi K, Kato Y & Niinomi M. Klinefelter's syndrome accompanied by mixed connective tissue disease and diabetes mellitus // *Internal Medicine* 1999; 38: 875–881.
- Ota K, Suehiro T, Ikeda Y, Arii K, Kumon Y & Hashimoto K. Diabetes mellitus associated with Klinefelter's syndrome: a case report and review in Japan // *Internal Medicine* 2002; 41: 842–847.
- Milcou SM, Ionesco B & Bucur A. Glucide metabolism in Klinefelter's disease // *La Revue française d'endocrinologie clinique* 1971; 12: 305–314.
- Esmann V, Nielsen J & Petersen GB. A case of Klinefelter's syndrome with 48, XXXY and diabetes mellitus // *Acta Medica Scandinavica* 1969; 186: 27–33.
- Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori AM, Sforza A, Mannucci E & Maggi M. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis // *Expert Opinion on Drug Safety* 2014; 13: 1327–1351.
- Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropoulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, Agrwal N, Elamin MB, Gallegos-Orozco JF, Wang AT et al. Clinical review 1: adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95: 2560–2575.
- Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, Corona G, Ferlin A, Francavilla S, Santi D & Maggi M. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology // *Journal of Endocrinological Investigation* 2015; 38: 103–112.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M & Nieschlag E. Klinefelter's syndrome // *The Lancet* 2004; 364: 273–283.
- Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, Hutchinson WL & Pepys MB. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg cohort study, 1984 to 1992 // *Circulation* 1999; 99: 237–242.

32. Host C, Bojesen A, Frydstyk J, Flyvbjerg A, Christiansen JS & Gravholt CH. Effect of sex hormone treatment on circulating adiponectin and subforms in Turner and Klinefelter syndrome // *European Journal of Clinical Investigation* 2010; 40: 211–219.
33. Schmidt-Lucke C, Rossig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kamper U, Dimmeler S & Zeiher AM. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair // *Circulation* 2005; 111: 2981–2987.
34. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM & Dimmeler S. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease // *Circulation Research* 2001; 89: E1–E7.
35. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, Aicher A, Martin H, Zeiher AM & Dimmeler S. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease // *Circulation* 2001; 103: 2885–2890.
36. Di Mambro, Ferlin A, De Toni L, Selice R, Caretta N & Foresta C. Endothelial progenitor cells as a new cardiovascular risk factor in Klinefelter's syndrome // *Molecular Human Reproduction* 2010; 16: 411–417.
37. Foresta C, Caretta N, Lana A, De Toni L, Biagioli A, Ferlin A & Garolla A. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells in hypogonadal men // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91: 4599–4602.
38. Foresta C, Ferlin A, De Toni L, Lana A, Vinanzi C, Galan A & Caretta N. Circulating endothelial progenitor cells and endothelial function after chronic Tadala 1 treatment in subjects with erectile dysfunction // *International Journal of Impotence Research* 2006; 18: 484–488.
39. Ru BZ, Gao XC, Yue WW & Hu P. Testosterone level not significantly correlates to endothelial progenitor cells in Klinefelter's syndrome patients // *Zhonghua Nan Ke Xue* 2012; 18: 67–69.
40. Sanchez-Hernandez Y, Laforenza U, Bonetti E, Fontana J, Dragoni S, Russo M, Avelino-Cruz JE, Schinelli S, Testa D, Guerra G et al. Store-operated Ca(2+) entry is expressed in human endothelial progenitor cells // *Stem Cells and Development* 2010; 19: 1967–1981.
41. Moccia F, Dragoni S, Lodola F, Bonetti E, Bottino C, Guerra G, Laforenza U, Rosti V & Tanzi F. Store-dependent Ca(2+) entry in endothelial progenitor cells as a perspective tool to enhance cell-based therapy and adverse tumour vascularization // *Current Medicinal Chemistry* 2012; 19: 5802–5818.
42. Moccia F, Lodola F, Dragoni S, Bonetti E, Bottino C, Guerra G, Laforenza U, Rosti V & Tanzi F. Ca2+ signalling in endothelial progenitor cells: a novel means to improve cell-based therapy and impair tumour vascularization // *Current Vascular Pharmacology* 2014; 12: 87–105.
43. Dragoni S, Laforenza U, Bonetti E, Reforgiato M, Poletto V, Lodola F, Bottino C, Guido D, Rappa A, Pareek S et al. Enhanced expression of Stim, Orai and TRPC transcripts and proteins in endothelial progenitor cells isolated from patients with primary myelofibrosis // *PLoS One* 2014; 9: e91099.
44. Lodola F, Laforenza U, Bonetti E, Lim D, Dragoni S, Bottino C, Ong HL, Guerra G, Ganini C, Massa M et al. Store-operated Ca2+ entry is remodelled and controls in vitro angiogenesis in endothelial progenitor cells isolated from tumoral patients // *PLoS One* 2012; 7: e42541.
45. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight // *Nutrition Reviews* 1998; 56: s38–s46; discussion s54–s75.
46. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F & Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension // *American Journal of Hypertension* 2003; 16: 72–75.
47. Kumada M, Kihara S, Sumitsuiji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2003; 23: 85–89.
48. Saely CH, Risch L, Hoe e G, Rein P, Muendlein A, Marte T, Aczel S, Langer P & Drexel H. Low serum adiponectin is independently associated with both the metabolic syndrome and angiographically determined coronary atherosclerosis // *Clinica Chimica Acta* 2007; 383: 97–102.
49. Jorgensen IN, Skakkebaek A, Andersen NH, Pedersen LN, Hougaard DM, Bojesen A, Trolle C & Gravholt CH. Short QTc interval in males with Klinefelter syndrome—influence of CAG repeat length, body composition, and testosterone replacement therapy // *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2015; 38: 472–482.
50. Zitzmann M, Bongers R, Werler S, Bogdanova N, Wistuba J, Kliesch S, Gromoll J & Tuttelmann F. Gene expression patterns in relation to the clinical phenotype in Klinefelter syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 100: E518–E523.
51. Karagoz A, Dikbas O, Teker E, Vural A, Gunaydin ZY & Bektas O. Sinus node dysfunction requiring permanent pacemaker implantation in a young adult with Klinefelter syndrome // *American Journal of Case Reports* 2015; 16: 136–139.
52. Fricke GR, Mattern HJ, Schweikert HU & Schwanitz G. Klinefelter's syndrome and mitral valve prolapse. An echocardiographic study in twenty-two patients // *Biomedicine & Pharmacotherapy* 1984; 38: 88–97.
53. Fricke GR, Mattern HJ & Schweikert HU. Mitral valve prolapse in Klinefelter syndrome // *Lancet* 1981; 2: 1414.
54. Ueki Y, Izawa A, Ebisawa S, Motoki H, Miyashita Y, Tomita T, Koyama J, Takano T, Amano J & Ike-da U. Infective endocarditis associated with mitral valve prolapse in a patient with Klinefelter syndrome // *Internal Medicine* 2014; 53: 969–972.
55. Murray FE. Mesenteric vein thrombosis associated with Klinefelters syndrome — a case report // *Angiology* 1988; 39: 45–48.
56. Fang ZY, Leano R & Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in sub-clinical diabetic heart disease // *Clinical Science (London)* 2004; 106: 53–60.
57. Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG, Giannetti M, Talini E, Nardi C, Pedrizzetti G et al. Relationship between preclinical abnormalities of global and regional left ventricular function and insulin resistance in severe obesity: a Collor Doppler imaging study // *International Journal of Obesity (London)* 2006; 30: 948–956.
58. Cittadini A, Marra AM, Arcopinto M, Bobbio E, Salzano A, Sirico D, Napoli R, Colao A, Longobardi S, Baliga RR et al. Growth hormone replacement delays the progression of chronic heart failure combined with growth hormone deficiency: an extension of a randomized controlled single-blind study // *JACC: Heart Failure* 2013; 1: 325–330.
59. Brubaker PH & Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management // *Circulation* 2011; 123: 1010–1020.
60. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE & Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality // *Journal of the American Medical Association* 1999; 281: 524–529.
61. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR & Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study, 1987–1993 // *American Journal of Epidemiology* 1997; 146: 483–494.
62. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M & Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // *Circulation* 2007; 115: 459–467.
63. Foresta C, Caretta N, Palego P, Ferlin A, Zuccarello D, Lenzi A & Selice R. Reduced artery diameters in Klinefelter syndrome // *International Journal of Andrology* 2012; 35: 720–725.
64. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS & American Society of Echocardiography carotid intima-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; quiz 189–190.
65. Tuttelmann F, Damm OS, Luetjens CM, Baldi M, Zitzmann M, Kliesch S, Nieschlag E, Gromoll J, Wistuba J & Simoni M. Intratesticular testosterone is increased in men with Klinefelter syndrome and may not be released into the bloodstream owing to altered testicular vascularization — a preliminary report // *Andrology* 2014; 2: 275–281.
66. Radicioni AF, De Marco E, Gianfrilli D, Granato S, Gandini L, Isidori AM & Lenzi A. Strategies and advantages of early diagnosis in Klinefelter's syndrome // *Molecular Human Reproduction* 2010; 16: 434–440.

67. Panimolle F, Tiberti C, Granato S, Semeraro A, Gianfrilli D, Anzuini A, Lenzi A & Radicioni A. Screening of endocrine organ-specific humoral autoimmunity in 47,XXY Klinefelter's syndrome reveals a significant increase in diabetes-specific immunoreactivity in comparison with healthy control men // *Endocrine* 2015; 49: 606–610.
68. Emerit I, de Grouchy J, Vernant P & Corone P. Chromosomal abnormalities and congenital heart disease // *Circulation* 1967; 36: 886–905.
69. Blue GM, Kirk EP, Sholler GF, Harvey RP & Winlaw DS. Congenital heart disease: current knowledge about causes and inheritance // *Medical Journal of Australia* 2012; 197: 155–159.
70. Yin M, Dong L, Zheng J, Zhang H, Liu J & Xu Z. Meta-analysis of the association between MTHFR C677T polymorphism and the risk of congenital heart defects // *Annals of Human Genetics* 2012; 76: 9–16.
71. Adatia I, Coe JY & Harder J. Transposition of the great arteries in a neonate with Klinefelter's syndrome // *Pediatric Cardiology* 1987; 8: 285–286.
72. Liu J, Moullick A, Mesia CI, Ge S, Obiri N & Anderson CE. Transposition of the great arteries in a neonate with Klinefelter syndrome—an incidental finding or a true association // *American Journal of Medical Genetics Part A* 2015; 167A: 268–270.
73. Rohde RA. The chromosomes in heart disease. Clinical and cytogenetic studies of sixty-eight cases // *Circulation* 1966; 34: 484–502.
74. Zhang Y. Congenital defect of the partial atrioventricular canal with Klinefelter syndrome // *BMJ Case Reports* 2009; bcr10.2008.1121.
75. Gautier M & Nouaille J. Systematic study of the Barr body in 500 infants with severe congenital heart diseases // *Archives Francaises de Pediatrie* 1967; 24: 109.
76. Velagaleti GV, Kumar A, Lockhart LH & Matalon R. Patent ductus arteriosus and microdeletion 22q11 in a patient with Klinefelter syndrome // *Annales de Genetique* 2000 43 105–107.
77. Yoshida K, Ryu T, Ogata T, Tsuji S, Tokushima T, Utsunomiya T & Matsuo S. An elderly man with Klinefelter syndrome associated with hypertrophic cardiomyopathy, sick sinus syndrome, and coronary arteriovenous fistula // *Japanese Circulation Journal* 1998; 62: 222–224.
78. Rosenthal A. Cardiovascular malformations in Klinefelter's syndrome: report of three cases // *Journal of Pediatrics* 1972; 80: 471–473.
79. Peet J, Weaver DD & Vance GH. 49, XXXXY: a distinct phenotype. Three new cases and review // *Journal of Medical Genetics* 1998; 35: 420–424.
80. Agarwal S & Dekam MJ. Multiple cardiac anomalies in an elderly man with Klinefelter's syndrome // *Singapore Medical Journal* 2011; 52: e15–e17.
81. Shen Z, Zou CC, Shang SQ, & Jiang KW. Down-Klinefelter syndrome (48, XXY, +21) in a child with congenital heart disease: case report and literature review // *Internal Medicine* 2012; 51: 1371–1374.
82. Hustinx TW, Eberle P, Geerts SJ, ten B & Woltring LM. Mongoloid twins with 48 chromosomes (AA plus A21XXY) // *Annals of Human Genetics* 1961; 25: 111–115.
83. Serra W, De Iaco G, Reverberi C & Gherli T. Pulmonary embolism and patent foramen ovale thrombosis: the key role of TEE // *Cardiovascular Ultrasound* 2007; 5: 26.
84. De Grouchy J, Emerit I, De Gennes JL & Vernant P. [Klinefelter's syndrome in a 6-year-old trisomy-21 boy // *La Presse Medicale* 1965; 73: 1209–1212.
85. Hecht F, Nievaard JE, Duncanson N, Miller JR, Higgins JV, Kimberling WJ, Walker FA, Smith GS, Thuline HC & Tischler B. Double aneuploidy: the frequency of XXY in males with Down's syndrome // *The American Journal of Human Genetics* 1969; 21: 352–359.
86. Erdtmann B, de Freitas AA, de Souza RP & Salzano FM. Klinefelter's syndrome and G trisomy. *Journal of Medical Genetics* 1971 8 364–368.
87. Efinski D, Duma H, Apostolovski B, Sofjanov N, Ristevski B & Darkovski S. Klinefelter's and Down's syndrome in an adolescent with abnormal EEG // *Clinical Genetics* 1974; 5: 81–85.
88. Akbas E, Soylemez F, Savasoglu K, Halliogluand O & Balci S. A male case with double aneuploidy (48, XXY, +21) // *Genetic Counseling* 2008; 19: 59–63.
89. Gerretsen MF, Peelen W, Rammeloo LA, Koolbergen DR & Hruja J. Double aortic arch with double aneuploidy — rare anomaly in combined Down and Klinefelter syndrome // *European Journal of Pediatrics* 2009; 168: 1479–1481.
90. Jeanty C & Turner C. Prenatal diagnosis of double aneuploidy, 48, XXY, +21, and review of the literature // *Journal of Ultrasound in Medicine* 2009; 28: 673–681.
91. Said SA, Bux JJ & van de Weel FA. Coronary-cameral fistula in association with Klinefelter syndrome: exercise-induced ventricular tachycardia late after surgical ligation // *International Journal of Cardiology* 1992; 36: 111–114.
92. Hou JW. 49, XXXXY syndrome // *Chang Gung Medical Journal* 2004; 27: 551–554.
93. Ford CE, Jones KW, Miller OJ, Mittwoch U, Penrose LS, Ridler M & Shapiro A. The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter syndrome // *The Lancet* 1959; 1: 709–710.
94. Harnden DG, Miller OJ & Penrose LS. The Klinefelter mongolism type of double aneuploidy // *Annals of Human Genetics* 1960; 24: 165–169.
95. Campbell WA & Price WH. Venous thromboembolic disease in Klinefelter's syndrome // *Clinical Genetics* 1981; 19: 275–280.
96. Campbell WA, Newton MS & Price WH. Hypostatic leg ulceration and Klinefelter's syndrome // *Journal of Mental Deficiency Research* 1980; 24: 115–117.
97. Yabuno Y, Tosa M, Iwakiri I, Nomoto S, Kaneko M, Kuwahara K, Hyakusoku H & Murakami M. Refractory leg ulcers associated with Klinefelter syndrome // *Journal of Nippon Medical School* 2015; 82: 64–67.
98. Becker KL. Clinical and therapeutic experiences with Klinefelter's syndrome // *Fertility and Sterility* 1972; 23: 568–578.
99. Rouffy J, Pestel M, Cortot A, Sikorav H, Michaux A & Julien R. Klinefelter's syndrome, endogenous hypertriglyceridemia, and arteriopathy of the lower limbs. Apropos of a case // *Annales de Medecine Interne (Paris)* 1973; 124: 201–206.
100. Okayama S, Uemura S & Saito Y. Hypertrophic cardiomyopathy and mesenteric venous thrombosis in a patient with Klinefelter syndrome // *International Journal of Cardiology* 2013; 166: e50–e52.
101. Verp MS, Simpson JL & Martin AO. Hypostatic ulcers in 47, XXY Klinefelter's syndrome // *Journal of Medical Genetics* 1983; 20: 100–101.
102. Howell R. Hypostatic ulceration and Klinefelter's syndrome // *British Medical Journal* 1978; 2: 95–96.
103. Angel JR, Parker S, Sells RE & Atallah E. Recurrent deep vein thrombosis and pulmonary embolism in a young man with Klinefelter's syndrome and heterozygous mutation of MTHFR-677C>T and 1298A>C // *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2010; 21: 372–375.
104. Wierda E, Reesink HJ, Bruining H, van Delden OM, Kloek JJ & Bresser P. Successful pulmonary endarterectomy in a patient with Klinefelter syndrome // *Case Reports in Pulmonology* 2012; 2012: 104195.
105. Iwaki T, Urano T & Umemura K. PAI-1, progress in understanding the clinical problem and its aetiology // *British Journal of Haematology* 2012; 157: 291–298.
106. Zollner TM, Veraart JC, Wolter M, Hesse S, Villemur B, Wenke A, Werner RJ, Boehncke WH, Jost SS, Scharrer I et al. Leg ulcers in Klinefelter's syndrome — further evidence for an involvement of plasminogen activator inhibitor-1 // *British Journal of Dermatology* 1997; 136: 341–344.
107. Veraart JC, Hamulyak K, Neumann HA & Engelen J. Increased plasma activity of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in two patients with Klinefelter's syndrome complicated by leg ulcers // *British Journal of Dermatology* 1994; 130: 641–644.
108. Veraart JC, Neumann HA, Veraart CJ & Engelen J. Leg ulcers with hyperpigmented maculae and white atrophy as manifestation of Klinefelter syndrome // *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1994; 138: 86–89.
109. Veraart JC, Hamulyak K & Neumann HA. Klinefelter's syndrome as a model for skin changes in venous insufficiency // *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1994; 144: 277–278.
110. Pernod G, Villemur B, Bosson JL, Truche H, Franco A & Polack B. Leg ulcers and Klinefelter's syndrome: role of PAI-1 // *British Journal of Dermatology* 1996; 134: 605–606.
111. Dissemond J, Knab J, Lehnen M & Goos M. Increased activity of factor VIII coagulant associated with venous ulcer in a patient with Klinefelter's syndrome // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2005; 19: 240–242.
112. Mantle DJ, Pye C, Hardisty RM & Vessey MP. Plasma factor-VIII concentrations in XXX women // *Lancet* 1971; 1: 58–59.

113. Norris PG, Rivers JK, Machin S, Dowd PM & Grifths WA. Platelet hyperaggregability in a patient with Klinefelter's syndrome and leg ulcers // *British Journal of Dermatology* 1987; 117: 107–109.
114. Higgins EJ, Tidman MJ, Savidge GF, Beard J & MacDonald DM. Platelet hyperaggregability in two patients with Klinefelter's syndrome complicated by leg ulcers // *British Journal of Dermatology* 1989; 120: 322.
115. Di Minno MN, Esposito D, Di Minno A, Accardo G, Lupoli G, Cittadini A, Giugliano D & Pasquali D. Increased platelet reactivity in Klinefelter men: something new to consider // *Andrology* 2015 3 876–881.
116. Miller RA, Tremann JA & Ansell JS. The conservative management of renal vein thrombosis // *Journal of Urology* 1974; 111: 568–571.
117. Clouse LH & Comp PC. The regulation of hemostasis: the protein C system // *New England Journal of Medicine* 1986; 314: 1298–1304.
118. Ranganath LR, Jones L, Lim AG, Gould SR & Goddard PF. Thrombophilia in a man with long-standing hypogonadism // *Postgraduate Medical Journal* 1997; 73: 761–763.
119. Mount GR & Roebuck JD. Antiphospholipid syndrome in a 21-year-old with Klinefelter syndrome // *Journal of Clinical Rheumatology* 2009; 15: 27–28.
120. Boos CJ & Mat n G. Klinefelter's syndrome manifesting as an acute pulmonary embolus in a 52-year-old man // *Endocrine Practice* 2002; 8: 68–69.
121. Igawa K & Nishioka K. Leg ulcer in Klinefelter's syndrome // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2003; 17: 62–64.
122. De Morentin HM, Dodiuk-Gad RP & Brenner S. Klinefelter's syndrome presenting with leg ulcers // *Skinmed* 2004; 3: 274–278.
123. Goto Y, Uhara H, Murata H, Koga H, Kosho T, Yamazaki M, Takata M & Okuyama R. Leg ulcers associated with positive lupus anticoagulant in two cases of Klinefelter's syndrome // *Acta Dermatovenereologica* 2011; 91: 90–91.
124. Ramaker J, Goerd S, Zouboulis CC, Schramm W & Orfanos CE. Recurrent thrombophlebitis and ulcer crurum as manifestations of hereditary blood coagulation disorders and Klinefelter syndrome. Discussion based on 4 case examples // *Hautarzt* 1997; 48: 634–639.
125. Depaire-Duclos F, Gris JC, Dandurand M & Guillot B. Thrombotic Klinefelter syndrome associated with factor V Leiden mutation // *Archives of Dermatology* 1997; 133: 1051–1052.
126. Lapecorella M, Marino R, De Pergola G, Scaraggi FA, Speciale V & De Mitrio V. Severe venous thromboembolism in a young man with Klinefelter's syndrome and heterozygosis for both G20210A prothrombin and factor V Leiden mutations // *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2003; 14: 95–98.
127. Ayli M & Ertek S. Serious venous thromboembolism, heterozygous factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in a patient with Klinefelter syndrome and type 2 diabetes // *Internal Medicine* 2009; 48: 1681–1685.
128. Caron P, Bennet A, Camare R, Louvet JP, Boneu B & Sie P. Plasminogen activator inhibitor in plasma is related to testosterone in men // *Metabolism* 1989; 38: 1010–1015.
129. De Pergola G, De Mitrio V, Sciarafa M, Pannacciulli N, Minenna A, Giorgino F, Petronelli M, Laudadio E & Giorgino R. Lower androgenicity is associated with higher plasma levels of prothrombotic factors irrespective of age, obesity, body fat distribution, and related metabolic parameters in men // *Metabolism* 1997; 46: 1287–1293.
130. Bennett SA & Birnboim HC. Receptor-mediated and protein kinase-dependent growth enhancement of primary human fibroblasts by platelet activating factor // *Molecular Carcinogenesis* 1997; 20: 366–375.
131. Winkler UH. Hormone replacement therapy and hemostasis: principles of a complex interaction // *Maturitas* 1996; 24: 131–145.
132. Winkler UH. Effects of androgens on haemostasis // *Maturitas* 1996; 24: 147–155.
133. Arcopinto M, Cella CA, Wesolowski R, Salzano A, Bossone E, Cittadini A & Baliga RR. Primary prevention of cancer-related thrombosis: special focus on ambulatory patients. *International Journal of Cardiology* 2014; 173: 583–584.
134. Marra AM, Arcopinto M, Bobbio E, Salzano A, Sacca L & Cittadini A. An unusual case of dilated cardiomyopathy associated with partial hypopituitarism // *Internal and Emergency Medicine* 2012; 7 (Supplement 2): S85–S87.
135. Thukuntla S & Kumar P. Improvement of venous leg ulcers with androgen replacement therapy in a patient with undiagnosed Klinefelter syndrome // *Dermato-endocrinology* 2011; 3: 233–234.
136. Ozbek M, Ozturk MA, Ureten K, Celeni O, Erdogan M & Haznedaroglu IC. Severe arterial thrombophilia associated with a homozygous MTHFR gene mutation (A1298C) in a young man with Klinefelter syndrome // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2008; 14: 369–371.
137. Kovac J, Pastuszak AW, Lamb DJ & Lipshultz LI. Testosterone supplementation therapy in the treatment of patients with metabolic syndrome // *Postgraduate Medicine* 2014; 126: 149–156.
138. Ferlin A, Schipilliti M & Foresta C. Bone density and risk of osteoporosis in Klinefelter syndrome // *Acta Paediatrica* 2011; 100: 878–884.
139. Bojesen A, Hertz JM & Gravholt CH. Genotype and phenotype in Klinefelter syndrome — impact of androgen receptor polymorphism and skewed X inactivation // *International Journal of Andrology* 2011; 34: e642–e648.
140. Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P, Pelliccia F, Panina G, Cerquetani E, della Monica PL, Bon gli B, Volpe M & Chierchia SL. Acute antiischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease // *Circulation* 1999; 99: 1666–1670.
141. Rosano GM, Sheiban I, Massaro R, Pagnotta P, Marazzi G, Vitale C, Mercurio G, Volterrani M, Averza A & Fini M. Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina // *International Journal of Impotence Research* 2007; 19: 176–182.
142. Arcopinto M, Salzano A, Isgaard J & Cittadini A. Hormone replacement therapy in heart failure // *Current Opinion in Cardiology* 2015; 30: 277–284.
143. Arcopinto M, Salzano A, Bossone E, Ferrara F, Bobbio E, Sirico D, Vriz O, De Vincentiis C, Matarazzo M, Saldamarco L et al. Multiple hormone deficiencies in chronic heart failure // *International Journal of Cardiology* 2015; 184: 421–423.
144. 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 & Metabolism* 2015; 100: 644–652.
145. Bojesen A & Gravholt CH. Klinefelter syndrome in clinical practice // *Nature Clinical Practice Urology* 2007; 4: 192–204.
146. Radicioni AF, Ferlin A, Balercia G, Pasquali D, Vignozzi L, Maggi M, Foresta C & Lenzi A. Consensus statement on diagnosis and clinical management of Klinefelter syndrome // *Journal of Endocrinological Investigation* 2010; 33: 839–850.
147. Groth KA, Skakkebaek A, Host C, Gravholt CH & Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome — a clinical update // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98: 20–30.
148. Gies I, Unuane D, Velkeniers B & De Schepper J. Management of Klinefelter syndrome during transition // *European Journal of Endocrinology* 2014; 171: R67–77.
149. Nieschlag E, Werler S, Wistuba J & Zitzmann M. New approaches to the Klinefelter syndrome // *Annales d'Endocrinologie (Paris)* 2014; 75: 88–97.
150. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *European Heart Journal* 2012; 33: 1635–1701.
151. Zannad F, Dallongeville J, Macfadyen RJ, Ruilope LM, Wilhelmssen L, De Backer G, Graham I, Lorenz M, Mancia G, Morrow DA et al. Prevention of cardiovascular disease guided by total risk estimations — challenges and opportunities for practical implementation: highlights of a Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) workshop of the ESC Working Group on cardiovascular pharmacology and drug therapy // *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2012; 19: 241–249.

Сердечно-сосудистые заболевания при первичном гиперпаратиреозе

Расширенный реферат статьи Pepe J., Cipriani C., Sonato C., Raimo O., Biamonte F., Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review // Eur J Endocrinol. 2017 Dec; 177 (6): R297–R308.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

РЕЗЮМЕ

Данные о сердечно-сосудистых заболеваниях при первичном гиперпаратиреозе (ПГПТ) противоречивы. В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания не относятся к критериям выполнения хирургического лечения ПГПТ. Целью данного исследования являлся анализ доступной информации о влиянии ПГПТ на сердечно-сосудистую систему. Учитывая влияние паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальция на кардиомиоциты, проводящие системы сердца, сосуды, эндотелиальные клетки и бета-клетки поджелудочной железы, выполнен ряд работ о взаимосвязи ПГПТ (манифестного и субклинического) с артериальной гипертензией, нарушениями ритма сердца, эндотелиальной дисфункцией (ранним маркером атеросклероза), нарушениями углеводного обмена и метаболическим синдромом. Однако результаты, полученные главным образом в обсервационных исследованиях, противоречивы. Более того, в различных исследованиях продемонстрированы также противоречивые результаты паратиреоидэктомии на исходы сердечно-сосудистых заболеваний, что может быть связано с несколькими потенциальными вмешивающимися факторами. Возможно, этим расхождению способствовали различия в методах, используемых для исключения имеющихся факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также различных характеристиках пациентов и показателях кальция крови. Единственный метаанализ, проведенный у пациентов с ПГПТ, показал положительный эффект паратиреоидэктомии на индекс массы миокарда левого желудочка (предиктор сердечно-сосудистой смертности) и, что более важно, что наиболее высокий дооперационный уровень ПТГ был связан с наибольшими улучшениями. Частота сердечно-сосудистых заболеваний принципиально не отличается при нормокальциемическом и традиционном ПГПТ, тем самым подтверждая роль ПТГ в развитии сердечно-сосудистой патологии. Для определения влияния паратиреоидэктомии на сердечно-сосудистые заболевания и смертность необходимо проведение долгосрочных продольных рандомизированных клинических исследований.

Для первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) характерно наличие гиперкальциемии и повышенного или высоконормального уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) [1]. Типичными осложнениями гиперпаратиреоза являются нефролитиаз и остеопороз [2]. В отношении осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при ПГПТ существуют разногласия, о которых упоминается в ряде обзоров по данной теме [3–6]. В последних рекомендациях по лечению ПГПТ наличие сердечно-сосудистых осложнений не относится к показаниям для проведения паратиреоидэктомии (ПТЭ), в основном из-за противоречивых данных в отношении регресса осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы после хирургического вмешательства [2].

В 2008 г. появились новые данные о сердечно-сосудистых проявлениях ПГПТ, в том числе у паци-

ентов с мягкой формой ПГПТ, являющейся наиболее частой формой ПГПТ [7] и нормокальциемической формой ПГПТ (НК-ПГПТ). Нормокальциемический ПГПТ был признан в качестве самостоятельного заболевания в 2009 г., для него свойственен нормальный уровень кальция при повышенном ПТГ [8] и исключении других причин вторичного ГПТ. Выделение разных форм ПГПТ можно назвать весьма произвольными, несмотря на то что это важно с точки зрения выбора тактики лечения, а также с точки зрения эпидемиологии ПГПТ. Цель настоящего обзора состояла в описании сердечно-сосудистых осложнений ПГПТ и изучении противоречий по данной теме. Поиск литературы выполнялся в базе данных Medline для статей, опубликованных на английском языке до 30 апреля 2017 г. Особое внимание уделялось статьям, опубликованным после 2008 г.

Влияние кальция, паратиреоидного гормона на кардиомиоциты, проводящую систему сердца и эндотелиальные клетки в физиологических условиях

В последнее время признается влияние ПТГ на сосудистую стенку, сердечно-сосудистую систему, а также его пара- или аутокринное действие в сердце [4]. ПТГ оказывает непосредственное влияние на кардиомиоциты за счет активации протеинкиназы С, приводящей к их гипертрофии [9]. На животных моделях продемонстрированы хронотропные эффекты ПТГ и влияние на коронарный кровоток и сократимость [10]. Кальций также влияет на сокращения кардиомиоцитов. В нормальных кардиомиоцитах ионизированный кальций (Ca^{++}) проникает в клетки через Ca^{++} -каналы L-типа, вызывая высвобождение Ca^{++} из саркоплазматического ре-

тикулума (СР) через каналы рианодинных рецепторов 2 типа. Во время диастолы Ca^{++} удаляется из цитозоля путем обратного захвата в СР и трансмембранной экстрюзии через $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$ транспортеры. Недавно было продемонстрировано, что утечка Ca^{++} в саркоплазматический ретикулум и увеличение активности транспортеров может увеличить риск суправентрикулярных аритмий [11, 12].

Кальций и ПТГ оказывают свое влияние не только на кардиомиоциты, но также и на гладкомышечные клетки сосудов. Сосудорасширяющее действие ПТГ опосредованно прямым вазорелаксирующим эффектом на гладкомышечные клетки сосудистой стенки за счет ингибирования кальциевых каналов L-типа [13]. И кальций, и ПТГ влияют на эндотелиальные клетки. ПТГ вовлечен в экспрессию эндотелиальных проатеросклеротических и провоспалительных факторов, таких как рецепторы конечных продуктов гликирования и интерлейкина-6 [14]. ПТГ стимулирует экспрессию мРНК VEGF 165, участвующего в сосудистом росте, таким образом, обладая потенциалом для ускоренного образования и прогрессирования сосудистого атеросклероза и ремоделирования [15]. Предполагается, что ПТГ модулирует эндотелиальную функцию путем увеличения продукции эндотелиального оксида азота, мощного вазодилатора [14]. Кальциевые сигнальные пути также играют прямую роль в регуляции эндотелиальной проницаемости [16].

Первичный гиперпаратиреоз и сердечно-сосудистые факторы риска

Артериальная гипертензия

Распространенность артериальной гипертензии при ПППТ составляет от 40 до 65 % [17–20]. Единого объяснения механизма развития АГ при ПППТ не существует, тем не менее потенциальными причинами могут являться изменения в системе ренин-ангиотензин-альдостерон [21–23], дисфункция или

структурные изменения сосудистого сопротивления и вазодилатации [24, 25] и/или чрезмерная вазоконстрикция в ответ на прессорные гормоны [26, 27]. Продемонстрировано наличие одномерной корреляции между уровнем ПТГ и средним суточным АД [28], однако при выполнении многофакторного анализа в других работах подобной тенденции не сохранялось [29, 30]. В недавнем исследовании, где была использована крупная национальная база данных пациентов, обратившихся за медицинской помощью в стационар, продемонстрировано (распространенность ПППТ составила 0,1 % среди 37 922 больных), что ПППТ является независимым фактором риска АГ (ОШ 1,3; $p < 0,0001$) [31].

В нескольких исследованиях показано, что через 6 месяцев [32], год [33] и 5 лет [34] после ПТЭ наблюдается снижение артериального давления, в то время как в других работах клинически значимых изменений не наблюдалось [35]. Tomaschitz и соавт. сообщили о снижении АД у пациентов с консервативной тактикой лечения ПППТ антагонистом минералокортикоидных рецепторов (эплереноном), который при этом не оказывал влияния на ПТГ [36].

Противоречивые результаты исследований (возможно, обусловленные различиями в выборках пациентов) не позволяют в настоящее время включить артериальную гипертензию в список показаний для выполнения ПТЭ [37]. Имеются ограниченные данные о влиянии ПТЭ на АД у пациентов с мягким ПППТ. В одной из работ показано снижение АД через год после хирургического вмешательства [38], в то время как в другом исследовании оно оставалось стабильным через 6 месяцев после ПТЭ [39, 40]. Необходимо отметить, что единственное рандомизированное двухлетнее исследование у пациентов с мягкой формой ПППТ не смогло продемонстрировать преимуществ ПТЭ или ухудшения артериальной гипертензии на фоне консервативного лечения [41]. В нескольких очень маленьких ретроспективных исследова-

ниях распространенность АГ среди пациентов с нормокальциемической формой ПППТ оказалась аналогичной таковой у пациентов с гиперкальциемией [42–44]; однако данные об эффекте ПТЭ в такой популяции отсутствуют.

Углеводный обмен

Распространенность сахарного диабета 2 типа среди больных с ПППТ оценивается приблизительно в 8 %, тогда как распространенность ПППТ у пациентов с СД 2 типа составляет около 1 %, что выше, чем в общей популяции [45, 46]. В большой когорте пациентов не было получено подтверждений высокой распространенности сахарного диабета 2 типа у больных с ПППТ, несмотря на большую распространенность среди пожилых пациентов и мужчин [47]. Различия, вероятно, связаны с ретроспективным характером наблюдения и отсутствием адекватной группы контроля [47]. Менее очевидные изменения, такие как нарушенная толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность, также описаны у пациентов с ПППТ некоторыми [48–50], но не всеми авторами [35]. Точный механизм, лежащий в основе этих нарушений, не известен. В общей популяции наблюдается выраженная корреляция между гомеостазом кальция и изменением уровня глюкозы, инсулинорезистентностью и функцией бета-клеток. В частности, кальций влияет на аффинность инсулиновых рецепторов и чувствительность к инсулину [51], а концентрация ПТГ также является независимой детерминантой чувствительности к инсулину [52].

В ряде исследований через 6 месяцев [28, 33, 53, 54] или 12 месяцев [55] после ПТЭ наблюдалось улучшение углеводного обмена, тогда как в ряде других работ подобных изменений отмечено не было [56, 57]. У больных с мягкой формой ПППТ согласно некоторым данным также наблюдалось увеличение инсулинорезистентности (НОМА IR) по сравнению с группой контроля [54]; по данным других исследователей, наруше-

ний углеводного обмена не наблюдалось [56]. ПТЭ у больных с мягким ПГПТ не приводила к улучшению показателей углеводного обмена [41, 57–59]. У пациентов с бессимптомным ПГПТ консервативная тактика наблюдения на протяжении 18 месяцев не сопровождалась прогрессированием нарушений фосфорно-кальциевого и углеводного обмена [60].

Противоречивые данные также характерны для нормокальциемической формы ПГПТ. Hagstrom и соавт. продемонстрировали, что глюкоза натощак у пациентов с ПГПТ оказалась существенно выше, чем у группы контроля, несмотря на то что находилась в пределах референсных значений [61]. В двух исследованиях не получено различий в отношении нарушенной гликемии натощак у пациентов с нормокальциемической ПГПТ и больных с гиперкальциемией [19, 42]. Ozturk и соавт. показали, что среди пациентов с НК-ПГПТ распространенность нарушений углеводного обмена аналогична таковой среди больных с гиперкальциемической формой и существенно выше, чем в группе контроля [43]. В отношении гликированного гемоглобина результаты работ Hagstrom и соавт. и Ozturk и соавт. оказались аналогичны [61]. Консервативное наблюдение пациентов с НК-ПГПТ продемонстрировало отсутствие ухудшений со стороны углеводного обмена, данные об эффектах ПТЭ в данной популяции отсутствуют [62]. Одной из причин выраженной вариабельности результатов исследований может быть использование различных параметров для оценки углеводного обмена (инсулинорезистентность, глюкоза натощак, гликированный гемоглобин).

Атеросклероз

При ПГПТ исследовались суррогатные маркеры атеросклероза. Высокий уровень ПТГ может быть связан с атерогенезом за счет кальцификации сосудов и ремоделирования, обусловленного прямым взаимодействием с рецепторами ПТГ, расположенных на со-

судах, а также за счет воспалительных изменений или сосудистой дисфункции [63]. Поток-опосредованное расширение плечевой артерии («золотой стандарт» оценки эндотелиальной дисфункции), нарушенное при ПГПТ, улучшается после ПТЭ [24, 25]. Существует обратная зависимость между поток-опосредованным расширением и уровнем сывороточного кальция [64]. При этом ряд авторов не обнаружили улучшений после ПТЭ [26].

У пациентов с мягким ПГПТ наблюдалось нарушение поток-опосредованного расширения по сравнению с группой контроля, а также его обратная зависимость от уровня кальция и ПТГ и значительное улучшение после ПТЭ [65]. Вопреки этим наблюдениям Carrelli и соавт. продемонстрировали нормальное поток-опосредованное расширение плечевой артерии у больных с мягким ПГПТ и отсутствие изменений через год после ПТЭ. Тем не менее у пациентов с исходно нарушенным поток-опосредованным расширением плечевой артерии наблюдались значительные улучшения после ПТЭ [66].

Эндотелиальная дисфункция может напрямую способствовать увеличению жесткости и уменьшению артериальной эластичности. Повышенная жесткость сосудов считается ранним маркером атеросклероза. В одном из исследований было показано, что для пациентов с ПГПТ характерно наличие значительно более высокого значения жесткости сосудистой стенки по сравнению с группой контроля [67, 68] и ее улучшение через 6 месяцев после ПТЭ [67]. Однако Rosa и соавт. предположили, что этот эффект, скорее всего, был обусловлен снижением артериального давления после операции [68]. Мягкий ПГПТ *per se* считается наиболее мощным предиктором повышенной жесткости аорты по сравнению с другими традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, связанными со степенью повышения ПТГ [69, 70]. Тем не менее согласно данным

Varletta и соавт. различий в аортальной жесткости у пациентов с ПГПТ и контрольной группой не наблюдалось [40]. В одной из работ продемонстрировано улучшение скорости пульсовой волны (маркера аортальной жесткости) после ПТЭ [71], однако Cansu и соавт. опять же объясняют это, скорее, изменением АД после операции [72]. При НК-ПГПТ аортальная жесткость меняется так же, как и при гиперкальциемическом варианте ПГПТ; влияние ПТЭ на аортальную жесткость в этой популяции больных еще не исследовалась [19].

Метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний у населения в целом [73]. При симптоматическом ПГПТ распространенность МС составляет от 8 до 59 % [75, 76], что аналогично или несколько выше, чем в общей популяции [35, 74]. Существует несколько работ, в которых исследовалось изменение каждого компонента МС после ПТЭ, но только Ishay и соавт. оценили компоненты МС через год после операции у пациентов с РНРТ [35]. Согласно их данным, ПТЭ не влияла на распространенность МС, но после поправки по возрасту и окружности талии было выявлено, что у пациентов с тяжелым ПГПТ по сравнению с группой контроля риск развития МС в 14,2 раза выше, а также наблюдается его снижение до 1,3 после ПТЭ [35].

Luboshitzky и соавт. показали, что распространенность МС ниже при мягком ПГПТ (34,3 %) по сравнению с манифестным ПГПТ (37,5 %) [77]; однако Procopio и соавт. продемонстрировали значительно большую распространенность МС (47,6 %) у пациентов с бессимптомным ПГПТ по сравнению с манифестным ПГПТ (8,7 %) [50]. У больных с ПГПТ Delfini и соавт. показали более высокий уровень лептина и низкий уровень адипонектина по сравнению с контрольной группой [78]; это наблюдение представляет особый интерес, так как предполагается, что

существует некоторая связь между адипокинами и метаболизмом костной ткани [79].

По данным Luigi и соавт., при бессимптомном ПГПТ ПТЭ приводила к снижению распространенности МС (38 % vs 28 %) через 6 месяцев после хирургического вмешательства [28]. У пациентов с НК-ПГПТ распространенность МС (по критериям IDF 2006 г.) была такой же, как у больных с гиперкальциемическим ПГПТ и у контрольной группы [43]. Hagstrom и соавт., независимо от других исследователей, продемонстрировали, что при НК-ПГПТ наблюдалось увеличение уровня проатерогенных липопротеинов, ИМТ и глюкозы по сравнению группой контроля. ПТЭ имела преимущества только в отношении влияния на проатерогенные липопротеины [61].

Первичный гиперпаратиреоз и сердечно-сосудистые изменения

Структурные изменения сердца

Нарушение работы сердца, прежде всего нарушение систолической и диастолической функции желудочков, подробно описано в обзорах литературы, опубликованных до 2008 г. [3–5]. После 2008 г. было опубликовано несколько исследований; в частности, в 2010 г. Farahnk и соавт. сообщили об отсутствии значимых нарушений фракции выброса левого желудочка и конечного систолического объема левого желудочка [80]. В двух работах, проведенных у пациентов с мягким ПГПТ, также отсутствовала диастолическая дисфункция [81, 82]. Единственное рандомизированное исследование, проведенное Persson и соавт. для исследования влияния ПТЭ на эти параметры у больных с мягким ПГПТ, не смогло продемонстрировать преимуществ хирургической тактики лечения [82]. В недавнем исследовании, где применялись новые методы для оценки глобальной сократительной функции левого желудочка (которые включают как диастолическую, так и систолическую функцию), показано на-

рушение сократительной функции у пациентов с ПГПТ, включая больных с мягкой формой [83]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), хорошо известный фактор риска сердечно-сосудистой смертности в общей популяции [84], повышается у пациентов с ПГПТ, согласно данным некоторых, но не всех исследований [3–5, 81]. В недавнем метаанализе, проведенном McMaohn и соавт., в который было включено 15 исследований и в общей сложности 457 пациентов с ПГПТ, продемонстрировано, что через шесть месяцев после ПТЭ наблюдается снижение индекса ММЛЖ в среднем на 12,5. Особенно важно, что наиболее высокий дооперационный уровень ПТГ был связан с более значимыми улучшениями [85]. Недавнее исследование показало, что ремоделирование миокарда связано с медленно прогрессирующим воспалением [86]. Кроме того, маркеры костного ремоделирования, такие как N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа (P1NP), остеокальцин, костная щелочная фосфатаза (ЩФ) и С-концевой телопептид (СТХ), по-видимому, ассоциированы с систолической и диастолической функцией [87]. Еще одна характерная особенность, свойственная для пациентов с ПГПТ, — кальцификация миокарда и клапанов сердца [3–5].

Интересно отметить, что единственная статья, опубликованная после 2008 г. на данную тему, показала, что при мягком ПГПТ кальцификация аорты обусловлена не уровнем кальция, а значением ПТГ [88]. На настоящее время исследований, касающихся структурных изменений сердца при НК-ПГПТ, не проводилось.

Нарушения проводимости

Хорошо известно, что гиперкальциемия может приводить к нарушениям на ЭКГ, таким как укорочение интервала QT, иногда сопровождающееся удлинением интервала PR и длительности QRS [89]. Короткий интервал QT связан с повышенным риском развития аритмий и внезапной

сердечной смерти [90], и что еще более важно, в общей популяции недавно было показано, что длительность интервала QT, даже в пределах нормальных референсных диапазонов, связана с повышенным риском смерти [91]. Тем не менее сообщения о нарушениях ритма сердца у пациентов с ПГПТ носят, как правило, описание клинических случаев [92, 93]. По мнению авторов обзора, это связано со сложностью регистрации кратковременных эпизодов нарушения ритма у больных с ПГПТ. Nilsson и соавт. [25] в ходе нагрузочного теста (экспериментальный метод, физиологически индуцирующий укорочение QT) показали увеличение частоты желудочковых экстрасистол. Необходимо признать, что в данную работу также включались пациенты с сахарным диабетом и/или ишемической болезнью сердца. Авторы обзора провели аналогичное по дизайну исследование, для того чтобы избежать потенциальных искажений, из работы были исключены пациенты с СД и/или ИБС. Было обнаружено, что ПГПТ был ассоциирован с желудочковыми экстрасистолиями на фоне нагрузочного теста, кроме того, уровень сывороточного кальция являлся предиктором желудочковых экстрасистол во время пиковых нагрузок [94]. Даже при нормальных средних значениях интервала QT у больных ПГПТ он был значительно короче по сравнению с группой контроля. Необходимо отметить, что в данном исследовании только 6 пациентов из 30 имели кальций в сыворотке крови на 1 мг/дл выше референсного диапазона. Согласно данным Nilsson и соавт., ПТЭ значительно не влияла на частоту желудочковых экстрасистол, при этом необходимо напомнить, что в данную работу включались пациенты, в том числе с СД и/или ИБС [25]. В рандомизированном исследовании авторов обзора (где критерием исключения являлось наличие СД и/или ИБС) через 6 меся-

цев после ПТЭ по данным нагрузочного теста было показано снижение частоты желудочковых экстрасистол и восстановление длительности интервала QT [95]. В этом контексте Birgander et al. продемонстрировал ранее неизвестное нарушение катехоламинового ответа на нагрузочный стресс-тест у пациентов с ПГПТ, сопровождавшееся изменениями вариабельности сердечного ритма (предиктора аритмий). Через 6 месяцев после ПТЭ катехоламиновый ответ и нарушения ритма восстанавливались [96]. Аналогичный результат был получен Curione и соавт., которые выполнили суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, исследуя вариабельность сердечного ритма и интервал QT у пациентов с бессимптомным ПГПТ [97]. Повышенный симпатический тонус (укороченный интервал QTc и отсутствие физиологической адаптации продолжительности QT к интервалу R-R) восстанавливался через 18 месяцев после ПТЭ, но не ранее 4 месяцев [97, 98]. Нарушения ритма сердца у пациентов с НК-ПГПТ не исследовались.

Крупные сосуды при ПГПТ

Рядом авторов было показано, что толщина комплекса интима-медиа, являющегося мощным предиктором системного атеросклероза и цереброваскулярных событий, повышена у пациентов с ПГПТ [65, 99–101]. Однако большинство исследователей не обнаружили структурных изменений сонных артерий при ПГПТ [24, 25, 40, 49, 102–105], так же как и значимого эффекта от ПТЭ в отношении данного показателя [24, 25, 40, 104], за исключением одного исследования [33].

Согласно данным Tuna и соавт., ПТЭ улучшает толщину комплекса интима-медиа у пациентов с мягким ПГПТ [65], в работе Ring и соавт. подобного эффекта не наблюдалось [105]. Walker и соавт. наблюдали улучшение только у пациентов с исходно измененной толщиной комплекса интима-медиа ано-

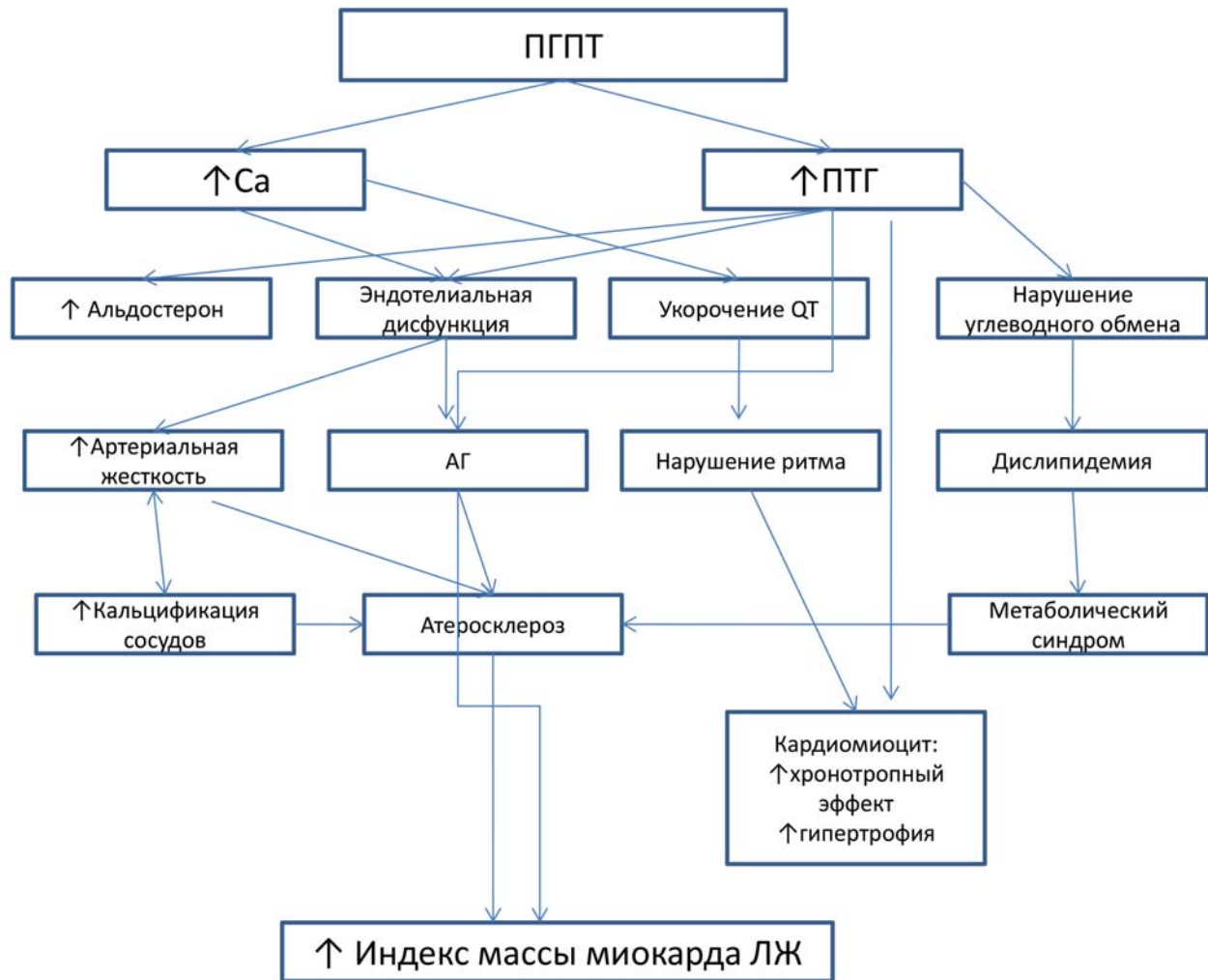
мальным ИМТ [106]. У больных с НК-ПГПТ значения толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий были значительно выше (независимо от уровня кальция в сыворотке крови) по сравнению с контрольной группой. ПТЭ сопровождалась улучшением комплекса интима-медиа только у пациентов с гиперкальциемией, но не с НК-ПГПТ [72]. Что касается кальцификации брюшной аорты, то ее распространенность среди постменопаузальных женщин с симптоматическим ПГПТ была значительно выше, чем в группе контроля, и коррелировала с уровнем ПТГ [107].

Streeten и соавт. не обнаружили клинически значимую кальцификацию коронарной артерии при помощи компьютерной томографии [108], в то время как Osto и соавт., используя трансторакальную доплерографию, выявили микрососудистую дисфункцию [109]. В недавнем исследовании, в котором оценивалась перфузия миокарда при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, продемонстрировано, что резерв коронарного кровотока значительно снижен у пациентов с ПГПТ и зависит от длительности заболевания [110].

У пациентов с симптоматическим ПГПТ через шесть месяцев после ПТЭ отсутствовали улучшения в отношении кальцификации коронарных сосудов; однако половина включенных пациентов имели АГ и дислипидемию [111]. В работе, проведенной с использованием трансторакального доплера, через 6 месяцев после ПТЭ наблюдалось снижение дисфункции микрососудов. В единственном исследовании, выполненном у пациентов с мягким ПГПТ Kerez и соавт., кальциевый индекс у пациентов с ПГПТ и АГ оказался существенно выше, чем у пациентов с ПГПТ и нормальным АД, а также чем у группы контроля [112]. Существенных различий в отношении кальциевого индекса у пациентов с ПГПТ и нормальным АД и контрольной группой не выявлено. У больных с НК-ПГПТ кальциевый индекс не изучался.

Первичный гиперпаратиреоз и сердечно-сосудистая смертность

В исследованиях, проведенных в когортах, набранных в течение последнего тысячелетия, получена нормальная или повышенная сердечно-сосудистая смертность у пациентов с ПГПТ по сравнению с общей популяцией и различными исходами ПТЭ [3–5]. Совсем недавно Clifton-Bligh и соавт. провели проспективное исследование у пациентов с ПГПТ, включенных с 1961 по 1994 г., и наблюдали их до 2011 г. Они показали, что при любой тактике лечения (хирургической или консервативной) пациенты имели повышенный риск смертности независимо от уровня кальция. Они также подчеркнули, что другие факторы риска, такие как СД, ИБС, АГ, оказывают значительное влияние на смертность [113]. В противовес нескольким исследованиям, выполненным до 1990-х гг. [115, 116], в ретроспективном популяционном наблюдательном исследовании пациентов с мягким ПГПТ (PEARS), включенных в период между 1997 и 2006 г., получено увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [114]. Было показано, что кальций является предиктором риска смертности от всех причин в краткосрочной перспективе, но не оказывает существенного влияния на другие исходы, в то время как исходный ПТГ является лучшим маркером долгосрочных исходов [117]. Таким образом, сохраняется неразрешенным вопрос относительно того, какой из двух показателей, кальций или ПТГ, обуславливает более высокую смертность среди больных с ПГПТ. К сожалению, на настоящий момент отсутствуют данные по смертности при НК-ПГПТ, которые могли бы помочь ответить на этот вопрос и лучше понять роль высокого уровня ПТГ. Однако недавний метаанализ, проведенный на общей популяции, показал, что более высокий уровень ПТГ в сыворотке крови связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [118].



Будущие перспективы

Накопленные на настоящий момент данные свидетельствуют о высоком сердечно-сосудистом риске при ПГПТ, реализующемся через различные механизмы (**рисунок**). Тем не менее подавляющее большинство исследований, проведенных на сегодняшний день, являются нерандомизированными, наблюдательными, кросс-секционными или выполненными в одном центре. После 2008 г. было проведено только три рандомизированных исследования:

- 1) два у больных с мягким ПГПТ, не показавших улучшения со стороны артериального давления и чувствительности к инсулину после ПТЭ [41], а также улучшений структуры сердца [82];
- 2) одно — у пациентов с манифестным ПГПТ, продемонстрировавшее снижение частоты нарушений ритма после ПТЭ [95].

По этой причине необходимы дальнейшие продольные рандомизированные исследования для принятия решения о необходимости включения сердечно-сосудистых осложнений в число критериев для проведения ПТЭ [119]. Было бы также важно проанализировать возможные различия в сердечно-сосудистых факторах риска, связанных с полом, этнической принадлежностью, наследственными формами ПГПТ и эффектами таких препаратов, как цинкальцет [120–124].

Литература

1. Minisola S, Pepe J, et al. The diagnosis and management of hypercalcaemia // *BMJ* 2015; 350: h2723.
2. Khan AA, Hanley DA, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus // *Osteop. Int.* 2017; 28: 1–19.

3. Andersson P, Rydberg E & Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease — a review // *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1776–1787.
4. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP & Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system // *Cur. Osteop. Report* 2008; 6: 77–83.
5. Walker MD & Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism // *J. of Endocrin. Invest.* 2008; 31: 925–931.
6. Ybarra J, Donate T et al. Primary hyperparathyroidism, insulin resistance, and cardiovascular disease: a review // *Nursing Clinics of North America* 2007; 42: 79–85.
7. Silverberg SJ, Clarke BL, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2014; 99: 3580–3594.
8. Cusano NE, Silverberg SJ & Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Densitometry* 2013; 16: 33–39.
9. Schluter KD & Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide // *Cardiovasc. Res.* 1998; 37: 34–41.
10. Dipette DJ, Christenson W, et al. Cardiovascular responsiveness to parathyroid hormone (PTH) and

- PTH-related protein in genetic hypertension // *Endocrin.* 1992; 130: 2045–2051.
11. El-Sherif N & Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis // *Cardiol. J.* 2011; 18: 233–2345.
 12. Voigt N, Li N, Wang Q, et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leak and increased Na⁺-Ca²⁺ exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation // *Circulation* 2012; 125: 2059–2070.
 13. Pang PKT, Wang R, et al. Specific inhibition of long-lasting, L-type calcium channels by synthetic parathyroid hormone // *PNAS* 1990; 87: 623–627.
 14. Rashid G, Bernheim J, et al. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways // *Am. J. of Physiology: Ren. Phys.* 2007; 292: F1215–F1218.
 15. Rashid G, Bernheim J, et al. Parathyroid hormone stimulates the endothelial expression of vascular endothelial growth factor // *Eur. J. of Clin. Invest.* 2008; 38: 798–803.
 16. Lum H & Malik AB. Regulation of vascular endothelial barrier function // *Am. J. of Phys.* 1994; 267: 223–241.
 17. Heyliger A, Tangpricha V, et al. Parathyroidectomy decreases systolic and diastolic blood pressure in hypertensive patients with primary hyperparathyroidism // *Surgery* 2009; 146: 1042–1047.
 18. Schiffel H & Lang SM. Hypertension secondary to PHPT: cause or coincidence? // *Int. J. of Endocrin.* 2011; 2011: 6.
 19. Tordjman KM, Yaron M, et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism // *Eur. J. of Endocr.* 2010; 162: 925–933.
 20. Letizia C, Ferrari P, et al. Ambulatory monitoring of blood pressure (AMBp) in patients with primary hyperparathyroidism // *J. of Hum. Hypertension* 2005; 19: 901–906.
 21. Brunaud L, Germain A, et al. Serum aldosterone is correlated positively to parathyroid hormone (PTH) levels in patients with primary hyperparathyroidism // *Surgery* 2009; 146: 1035–1041.
 22. Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, et al. Parathyroid hormone, aldosterone-to-renin ratio and fibroblast growth factor-23 as determinants of nocturnal blood pressure in primary hyperparathyroidism: the eplerenone in primary hyperparathyroidism trial // *J. of Hypertension* 2016; 34: 1778–1786.
 23. Tomaschitz A, Ritz E, et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease // *Metabolism* 2014; 63: 20–31.
 24. Kosch M, Hausberg M, et al. Impaired flow mediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy // *Cardiovas. Res.* 2000; 47: 813–818.
 25. Nilsson IL, Aberg J, et al. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy // *Surgery* 1999; 126: 1049–1055.
 26. Neunteufl T, Heher S, et al. Effects of successful parathyroidectomy on altered arterial reactivity in patients with hypercalcaemia: results of a 3-year follow-up study // *Clin. Endocrin.* 2000; 53: 229–23.
 27. Rodriguez-Portales JA & Fardella C. Primary hyperparathyroidism and hypertension: persistently abnormal pressor sensitivity in normotensive patients after surgical cure // *J. of Endocrin. Invest.* 1994; 17: 307–311.
 28. Luigi P, Chiara FM, et al. Arterial hypertension, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular organ damage in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy: preliminary results // *Int. J. of Endocrin.* 2012; 2012: 1–10.
 29. Lumachi F, Camozzi V, et al. Arterial blood pressure, serum calcium and PTH in elderly men with parathyroid tumors and primary hyperparathyroidism // *Anticancer Res.* 2011; 31: 3969–3972.
 30. Lumachi F, Ermani M, et al. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: results of a multivariate analysis // *Eur. J. of Endocrin.* 2002; 146: 643–647.
 31. Kalla A, Krishnamoorthy P, et al. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: results from the National Inpatient Sample // *Int. J. of Cardiol.* 2017; 227: 335–337.
 32. Rydberg E, Birgander M, et al. Effect of successful parathyroidectomy on 24-h ambulatory blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism // *Int. J. of Card.* 2010; 142: 15–21.
 33. Karakose M, Caliskan M, et al. The impact of parathyroidectomy on serum ADAMTS1, ADAMTS4 levels, insulin resistance, and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism // *Endocrine* 2017; 55: 283–288.
 34. Nilsson IL, Aberg J, et al. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism // *Surgery* 2005; 137: 632–638.
 35. Ishay A, Herer P & Luboshitzky R. Effects of successful parathyroidectomy on metabolic cardiovascular risk factors in patients with severe primary hyperparathyroidism // *Endocrine Practice* 2011; 17: 584–590.
 36. Tomaschitz A, Verheyen N, et al. Effect of eplerenone on parathyroid hormone levels in patients with primary hyperparathyroidism: results from the EPATH randomized, placebo-controlled trial // *J. of Hypert.* 2016; 34: 1347–1356.
 37. Bilezikian JP, Brandi ML, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2014; 99: 3561–3569.
 38. Feldstein CA, Akopian M, et al. Long-term effects of parathyroidectomy on hypertension prevalence and circadian blood pressure profile in primary hyperparathyroidism // *Clin. and Exp. Hypert.* 2010; 32: 154–158.
 39. Farahnak P, Larfars G, et al. Mild primary hyperparathyroidism: vitamin D deficiency and cardiovascular risk markers // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2011; 296: 2112–2118.
 40. Barletta G, De Feo ML, et al. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: a study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2000; 85: 1815–1821.
 41. Bollerslev J, Rosen T, et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2009; 94: 2255–2261.
 42. Tuna MM, Calpskan M, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism is associated with complications similar to those of hypercalcemic hyperparathyroidism // *J. of Bone and Mineral Met.* 2016; 34: 331–335.
 43. Yener Ozturk F, Erol S, et al. Patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism may have similar metabolic profile as hypercalcemic patients // *Endocrine J.* 2016; 63: 111–118.
 44. Chen G, Xue Y, et al. Is normocalcemic primary hyperparathyroidism harmful or harmless? // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2015; 100: 2420–2424.
 45. Taylor WH. The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives // *Diab. Med.* 1991; 8: 683–687.
 46. Taylor WH & Khaleeli AA. Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus // *Diab. Med.* 1997; 14: 386–389.
 47. Cardenas MG, Vigil KJ, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism // *Endocrine Pract.* 2008; 14: 69–75.
 48. Kumar S, Olukoga AO, et al. Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism // *Clin. Endocrin.* 1994; 40: 47–53.
 49. Stamatelopoulos K, Athanasouli F, et al. Hemodynamic markers and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2014; 99: 2704–2711.
 50. Procopio M, Barale M, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms // *Endocrine* 2014; 47: 581–589.
 51. Sun G, Vasdev S, et al. Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insulin resistance, and beta-cell function in the Newfoundland population // *Diabetes* 2005; 54: 3336–3339.
 52. Chiu KC, Chuang LM, et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level // *Metabolism* 2000; 49: 1501–1505.
 53. Cvijovic G, Micic D, et al. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism — an never ending story? // *Exp. and Clin. Endocrin. and Diab.* 2015; 123: 336–341.

54. Tassone F, Procopio M, et al. Insulin resistance is not coupled with defective insulin secretion in primary hyperparathyroidism // *Diab. Med.* 2009; 26: 968–973.
55. Norenstedt S, Pernow Y, et al. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a randomized double-blind study // *Eur. J. of Endocrin.* 2013; 69: 795–804.
56. Gianotti L, Tassone F, et al. Relationship between insulin sensitivity and bone mineral density in primary hyperparathyroidism // *Clin. Endocrin.* 2014; 81: 350–355.
57. Putnam R, Dhibar DP, et al. Effect of curative parathyroidectomy on insulin resistance // *Ind. J. of Endocrin. and Met.* 2016; 20: 784–789.
58. Almqvist EG, Bondeson AG, et al. Factors influencing insulin sensitivity in patients with mild primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy // *Scand. J. of Clin. and Lab. Invest.* 2012; 72: 92–99.
59. Farahnak P, Larfars G, et al. Mild primary hyperparathyroidism: vitamin D deficiency and cardiovascular risk markers // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2011; 96: 2112–2118.
60. Ayturk S, GURSOY A, et al. Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2006; 91: 4260–4263.
61. Hagstrom E, Lundgren E, et al. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening // *Eur. J. of Endocrin.* 2006; 155: 33–39.
62. Diri H, Unluhizarci K & Kelestimur F. Investigation of glucose intolerance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism: 4-year follow-up // *Endocrine* 2014; 47 971–972.
63. Hagstrom E, Michaelsson K, et al. Plasma-parathyroid hormone is associated with subclinical and clinical atherosclerotic disease in 2 community-based cohorts // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2014; 34: 1567–1573.
64. Baykan M, Erem C, et al. Impairment of flow mediated vasodilatation of brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism // *Int. J. of Card. Imaging* 2007; 23: 323–328.
65. Tuna MM, Dogan BA, et al. Impaired endothelial function in patients with mild primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy // *Clin. Endocrin.* 2015; 83: 951–956.
66. Carrelli AL, Walker MD, et al. Endothelial function in mild primary hyperparathyroidism // *Clin. Endocrin.* 2013; 78: 204–209.
67. Dural C, Okoh AK, et al. A pilot study investigating the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness and coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism // *Surgery* 2016; 159: 218–224.
68. Rosa J, Raska I Jr, et al. Pulse wave velocity in primary hyperparathyroidism and effect of surgical therapy // *Hypert. Res.* 2011; 34: 296–300.
69. Rubin MR, Maurer MS, et al. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2005; 90: 3326–333.
70. Smith JC, Page MD, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2000; 85: 3515–3519.
71. Schillaci G, Pucci G, et al. Large-artery stiffness: a reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism // *Atherosclerosis* 2011; 218: 96–101.
72. Cansu GB, Yilmaz N, et al. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotid intima-media thickness and arterial stiffness // *Clin. Endocrin.* 2016; 84: 39–47.
73. Grundy SM, Cleeman JJ, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement // *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.
74. Tassone F, Gianotti L, et al. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism // *J. of Endocrin. Invest.* 2012; 35: 841–846.
75. Mendoza-Zubieta V, Gonzalez-Villasenor GA, et al. High prevalence of metabolic syndrome in a mestizo group of adult patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) // *BMC Endocrine Disorders* 2015; 15: 16.
76. Han D, Trooskin S & Wang X. Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism // *J. of Endocrin. Invest.* 2012; 35: 548–552.
77. Luboshitzky R, Chertok-Schaham Y, et al. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism // *J. of Endocrin. Invest.* 2009; 32: 317–321.
78. Delfini E, Petramala L, et al. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism // *Metabolism* 2007; 56: 30–36.
79. Pepe J, Cipriani C, et al. Adipokines and bone metabolism: an interplay to untangle // *J. of Endocrin. Invest.* 2016; 39: 1359–1361.
80. Farahnak P, Ring M, et al. Cardiac function in mild primary hyperparathyroidism and the outcome after parathyroidectomy // *Eur. J. of Endocrin.* 2010; 163: 461–467.
81. Walker MD, Fleischer JB, et al. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2010; 95: 2172–2179.
82. Persson A, Bollerslev J, et al. & SIPH Study Group. Effect of surgery on cardiac structure and function in mild primary hyperparathyroidism // *Clin. Endocrin.* 2011; 74: 174–180.
83. Ozdemir D, Kalkan GY, et al. Evaluation of left ventricle functions by tissue doppler, strain, and strain rate echocardiography in patients with primary hyperparathyroidism // *Endocrine* 2014; 47: 609–617.
84. Levy D, Garrison RJ, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // *New Eng. J. of Med.* 1990; 322: 1561–1566.
85. McMahon DJ, Carrelli A, et al. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2015; 100: 4399–4407.
86. Verheyen N, Meintzer A, et al. Low-grade inflammation and tryptophan-kynurenine pathway activation are associated with adverse cardiac remodeling in primary hyperparathyroidism: the EPATH trial // *Clin. Chem. and Lab. Med.* 2017; 55: 1034–1042.
87. Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, et al. Relationship between bone turnover and left ventricular function in primary hyperparathyroidism: the EPATH trial // *PLoS ONE* 2017; 12: e0173799.
88. Iwata S, Walker MD, et al. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2012; 97: 132–137.
89. Lind L & Ljunghall S. Serum calcium and the ECG in patients with primary hyperparathyroidism // *J. of Electrocard.* 1994; 27: 99–103.
90. Napolitano C, Bloise R, et al. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation // *Circulation* 2012; 125: 2027–2034.
91. Zhang Y, Post WS, et al. QT-interval duration and mortality rate: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arch. of Int. Med.* 2011; 171: 1727–1733.
92. Chang CJ, Chen SA, et al. Ventricular tachycardia in a patient with primary hyperparathyroidism // *Pacing and Clin. Electrophys.* 2000; 23: 534–537.
93. Kiewiet RM, Ponsse HH, et al. Ventricular fibrillation in hypercalcaemic crisis due to primary hyperparathyroidism // *Nether. J. of Med.* 2004; 62: 94–96.
94. Pepe J, Curione M, et al. Arrhythmias in primary hyperparathyroidism evaluated by exercise test // *Eur. J. of Clin. Invest.* 2013; 43: 208–214.
95. Pepe J, Curione M, et al. Parathyroidectomy eliminates arrhythmic risk in primary hyperparathyroidism, as evaluated by exercise test // *Eur. J. of Endocrin.* 2013; 169: 255–261.
96. Birgander M, Juul-Moller S, et al. Adrenergic and cardiac dysfunction in primary hyperparathyroidism // *Clin. Endocrin.* 2012; 76: 189–195.
97. Curione M, Letizia C, et al. Increased risk of cardiac death in primary hyperparathyroidism: what is a role of electrical instability? // *Int. J. of Card.* 2007; 121: 200–202.
98. Curione M, Amato S, et al. Parathyroidectomy erases increased myocardial electrical vulnerability in patients with primary hyperparathyroidism. // *Int. J. of Card.* 2010; 141: 201–202.
99. Nuzzo V, Tauchmanova L, et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism // *Eur. J. of Endocrin.* 2002; 147: 453–459.
100. Walker MD, Fleischer J, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2009; 94 3849–3856.

101. Fallo F, Camporese G, et al. Ultrasound evaluation of carotid artery in primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2003; 88: 2096–2099.
102. Kosch M, Hausberg M, et al. Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism // *Am. J. of Hypert.* 2000; 13: 759–764.
103. Kosch M, Hausberg M, et al. Arterial distensibility and pulse wave velocity in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy // *Clin. Nephrol.* 2001; 55: 303–308.
104. Lumachi F, Ermani M, et al. Intima-media thickness measurement of the carotid artery in patients with primary hyperparathyroidism. A prospective case-control study and long-term follow-up // *In Vivo* 2006; 20: 887–890.
105. Ring M, Farahnak P, et al. Arterial structure and function in mild primary hyperparathyroidism is not directly related to parathyroid hormone, calcium, or vitamin D // *PLoS ONE* 2012; 7: e39519.
106. Walker MD, Rundek T, et al. Effect of parathyroidectomy on subclinical cardiovascular disease in mild primary hyperparathyroidism // *Eur. J. of Endocrin.* 2012; 167: 277–285.
107. Pepe J, Diacinti D, et al. High prevalence of abdominal aortic calcification in patients with primary hyperparathyroidism as evaluated by Kauppila score // *Eur. J. of Endocrin.* 2016; 175: 95–100.
108. Streeten EA, Munir K, et al. Coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism in comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis // *Endocrine Practice* 2008; 14: 155–161.
109. Osto E, Fallo F, et al. Coronary microvascular dysfunction induced by primary hyperparathyroidism is restored after parathyroidectomy // *Circulation* 2012; 126: 1031–1039.
110. Marini C, Giusti M, et al. Reduced coronary flow reserve in patients with primary hyperparathyroidism: a study by G-SPECT myocardial perfusion imaging // *Eur. J. of Nuclear Med. Molecular Imaging* 2010; 37: 2256–2263.
111. Dural C, Okoh AK, et al. A pilot study investigating the effect of parathyroidectomy on arterial stiffness and coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism // *Surgery* 2016; 159: 218–224.
112. Kepez A, Harmanci A, et al. Evaluation of subclinical coronary atherosclerosis in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism patients // *Int. J. of Cardio. Imag.* 2009; 25: 187–193.
113. Clifton-Bligh PB, Nery ML, et al. Mortality associated with primary hyperparathyroidism // *Bone* 2015; 74: 121–124.
114. Yu N, Donnan PT, et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) // *Clin. Endocrin.* 2010; 73: 30–34.
115. Wermers RA, Khosla S, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population based study // *Am. J. of Med.* 1998; 104: 115–122.
116. Soreide JA, van Heerden JA, et al. Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism // *Surgery* 1997; 122: 1117–1123.
117. Yu N, Leese GP & Donnan PT. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS) // *Clin. Endocrin.* 2013; 79: 27–34.
118. van Ballegooijen AJ, Reinders I, et al. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Am. Heart J.* 2013; 165: 655–664.
119. Walker MD, Rubin M & Silverberg SJ. Nontraditional manifestations of primary hyperparathyroidism // *J. of Clin. Densitometry* 2013; 16: 40–47.
120. De Lucia F, Minisola S, et al. Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism // *J. of Endocrin. Invest.* 2013; 36: 123–126.
121. Minisola S, Pepe J, et al. Explaining geographical variation in the presentation of primary hyperparathyroidism // *Lancet Diab. and Endocrin.* 2016; 4: 641–643.
122. Hu S, Cai X, et al. Impact of ethnic background on clinical characteristics and cardiovascular risk factors among patients with primary hyperparathyroidism // *Endocrine Pract.* 2016; 22: 323–327.
123. Pepe J, Cipriani C, et al. Sporadic and hereditary primary hyperparathyroidism // *J. of Endocrin. Invest.* 2011; 34: 40–44.
124. Eller-Vainicher C, Chiodini I, et al. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity // *J. of Bone and Min.Res.* 2009; 24: 1404–1410.
125. Cipriani C, Biamonte F, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology // *J. of Clin. Endocrin. and Met.* 2015; 100: 1309–1315.

Гипоталамическое воспаление и питание

Расширенный реферат статьи Araujo E.P., Moraes J.C., Cintra D.E., Velloso L.A. Hypothalamic inflammation and nutrition // Eur J Endocrinol. 2016, 175 (3), R97–R105.

Реферат подготовлен А.С. Погореловой.

РЕЗЮМЕ

Специфические подгруппы нейронов гипоталамуса играют важную роль в регуляции энергетического гомеостаза всего организма. Исследования показали, что насыщенные жиры, присутствующие в больших количествах в западном рационе питания, могут активировать воспалительную реакцию в гипоталамусе, влияя на способность таких нейронов должным образом реагировать на насыщение и адипостатические сигналы. В первой части данного обзора будут рассмотрены механизмы развития дисфункции гипоталамуса, вызванной насыщенными жирными кислотами. Затем будут представлены и обсуждены недавно опубликованные исследования, продемонстрировавшие механизмы, опосредующие некоторые противовоспалительные эффекты ненасыщенных жирных кислот в гипоталамусе, и потенциал для изучения этих механизмов для предотвращения или лечения ожирения.

Введение

Прием пищи и энергозатраты контролируются специальными нейронами гипоталамуса, которые реагируют на адипостатические факторы и факторы насыщения, присутствующие в кровообращении [1–3]. Лептин обеспечивает наиболее сильные адипостатические сигналы, в то время как инсулин, холецистокинин, грелин, глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и ряд нутриентов действуют как модуляторы активности нейронов гипоталамуса [4–7].

Сбалансированная активность гипоталамических нейронов важна для поддержания стабильности массы тела в течение длительного времени [2, 3]. Однако исследования показали, что повышенное употребление насыщенных жиров может нарушить эту систему, приводя к прогрессирующему повышению анаболизма, что вызывает ожирение [8–10].

Длинноцепочечные насыщенные жиры обычно встречаются в западном типе питания, и их отрицательное влияние на сердечно-сосудистые заболевания широко освещено в литературе [11, 12]. Совсем недавно опубликованные исследования показали, что насыщенные жиры могут индуцировать воспалительную реакцию в гипоталамусе, приводя к прогрессирующему повреждению нейронов, которые контро-

лируют потребление пищи и расход энергии [13–17]. В данном обзоре будут рассмотрены данные, свидетельствующие о том, что насыщенные жиры в рационе выступают важными пусковыми факторами воспаления в гипоталамусе и его дисфункции при ожирении. Более того, представлены результаты исследований, демонстрирующие потенциально положительную роль полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в качестве противовоспалительных средств, снижающих воспаление в гипоталамусе, вызванное питанием.

Устойчивость гипоталамуса к лептину — важный признак ожирения

Идентификация лептина в 1994 г. [18] вызвала большие надежды относительно потенциального использования рекомбинантного лептина в качестве фармакологического средства лечения ожирения. Тем не менее у большинства людей с ожирением уровень лептина повышен, а экзогенный лептин способствует лишь незначительным изменениям массы тела [19, 20]. В совокупности экспериментальные и клинические исследования показали, что большинство людей с избыточной массой тела и модели животных с алиментарным ожирением устойчивы к адипостатическим эффектам

лептина [21–23]. Однако определение устойчивости к лептину и установление механизмов его развития были предметом интенсивного исследования и обсуждения [24, 25]. Во-первых, определение устойчивости к лептину как биологического явления, характеризующегося сниженной способностью лептина уменьшать потребление пищи и способствовать потере массы тела, может привести к концептуальному недоразумению. Например, довольно распространенные генетические нарушения MCR4 не вызывают нарушения трансдукции сигнала лептина, но приводят к нарушению пищевой реакции на лептин [26]. Подобная концепция применима для всех причин ожирения, которые вызваны нарушениями, возникающими на ранних этапах пути лептина или влияющими на сигнальные пути, отличные от системы импульсов лептина [25]. Тем не менее в настоящее время принято считать, что в большинстве случаев ожирения устойчивость к лептину играет важную роль [24]. В результате ранних попыток охарактеризовать механизмы, лежащие в основе резистентности к лептину, определен SOCS3 (супрессор цитокиновых сигналов-3) в качестве отрицательного модулятора сигнала лептина, возникающий в нейронах гипоталамуса в ответ на стимуляцию лептина [27]. Лептин-индуциро-

ванный SOCS3 связывается с JAK2 (Янус-киназой 2) и блокирует трансдукцию нисходящих сигналов лептина, не влияя на экспрессию рецептора лептина, OBRB [27]. Более того, недостаточность SOCS3 в головном мозге повышает чувствительность к лептину и препятствует развитию ожирения у мышей [28, 29]. Таким образом, SOCS3 является частью важного механизма, связанного с развитием устойчивости к лептину при состояниях повышения уровня лептина в крови [30]. Однако в большинстве случаев ожирения гиперлептинемия развивается параллельно с прибавкой массы тела и приобретает существенное значение на поздних стадиях ожирения.

Для изучения ранних механизмов, вовлеченных в развитие устойчивости гипоталамуса к лептину, в исследованиях оценивалось влияние рациона с высоким содержанием жиров на гипоталамус. Большой прогресс в этой области был обеспечен демонстрацией того, что жиры, входящие в рацион, могут вызывать экспрессию воспалительных белков, в частности фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкин-1-бета (ИЛ-1 β), в гипоталамусе [13]. Длинноцепочечные насыщенные жирные кислоты вызывают воспаление в гипоталамусе, индуцируя активацию сигнала толл-подобного рецептора-4 (TLR4) в микроглии [15]. Воспалительные цитокины, высвобождаемые микроглией в гипоталамической среде, индуцируют экспрессию нейронами CX3CL1 (фракталкина) [31]. Фракталкин группирует периферические моноциты для усиления и продления воспалительного процесса в гипоталамусе [31]. Важным аспектом воспаления в гипоталамусе, вызванного питанием, является то, что внутриклеточная серин/треонин киназа, активирующаяся в ответ на воспалительные сигналы, может целенаправленно блокировать ключевые белки систем сигнализации лептина и инсулина, тем самым устанавливая связь между воспалением в гипоталаму-

се и устойчивостью к адипостатическим сигналам [25].

Воспаление в гипоталамусе при ожирении

Воспаление в гипоталамусе, ассоциированное с ожирением, состоит из двух фаз, как и большинство воспалительных процессов в организме [17, 32, 33]. Как известно, первая фаза происходит вскоре после воздействия антигена и включает в себя рекрутинг воспалительных клеток и локальную продукцию хемокинов и цитокинов; после устранения угрожающего антигена вторая фаза, или фаза разрешения, обеспечивает подходящую среду для постепенного возвращения к гомеостазу [17, 32, 33]. Если антигенный стимул сохраняется, переход от первой фазы ко второй может быть нарушен, приводя к хроническому состоянию и в конечном итоге к потере функциональности [17, 32, 33]. В случае ассоциированного с ожирением воспаления в гипоталамусе первая волна воспалительной активности обнаруживается уже через день после поступления большого количества пищевых жиров [17]. Интенсивность воспаления значительно снижается в течение второй и третьей недель и возобновляется только через 3–4 недели с гораздо большей интенсивностью [17]. При сохранении рациона с высоким содержанием жиров воспаление в гипоталамусе усиливается (таким образом, характеризуя нарушение фазы разрешения) путем активации дополнительных механизмов, таких как «стресс» эндоплазматического ретикулума (ЭР) и протеинкиназа-С-тета (PKC θ) [14, 16, 34], которые в конечном итоге будут играть важную роль в повреждении гипоталамуса, связанного с воспалением.

При экспериментальном алиментарном ожирении состав жиров в рационе является сложным, и определение типов жирных кислот с высокой провоспалительной активностью в гипоталамусе может помочь разработать наиболее подходящие диетические подходы к предотвращению

и лечению ожирения. Выявление про- и противовоспалительных эффектов жирных кислот, введенных непосредственно в гипоталамус, установило, что стеарат (C18:0), арахидат (C20:0) и бегеновая кислота (C22:0) обладали наиболее выраженной воспалительной активностью, вызывая повышенную экспрессию ФНО- α и ИЛ-1 β [15]. Напротив, олеиновая кислота (C18:1) и линоленовая кислота (C18:3) проявляли самую сильную противовоспалительную активность, индуцируя экспрессию интерлейкина-10 (ИЛ-10) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в гипоталамусе [15]. Как генетическое, так и фармакологическое ингибирование TLR4 способно снизить воспалительную активность насыщенных жиров в гипоталамусе [15, 35]. Более того, ингибирование TLR4 также может снизить «стресс» ЭР, индуцированный питанием, что указывает на то, что TLR4 предшествует «стрессу» ЭР при воспалении гипоталамуса, ассоциированного с ожирением [15]. Однако исследования показали, что «стресс» ЭР также является важным компонентом воспалительной активности гипоталамуса у животных с ожирением, и блокирование «стресса» ЭР химическими шаперонами способно снизить воздействие пищевых жиров на аномальную регуляцию нейрон гипоталамуса, участвующих в энергетическом гомеостазе [16, 36]. На рисунке показан современный вид механизма и клеток, участвующих в воспалении гипоталамуса, вызванного питанием.

Следует отметить, что не только жирные кислоты, присутствующие в рационе, могут вызвать воспаление в гипоталамусе. Исследования показали, что питание, богатое углеводами, также может в определенных экспериментальных условиях активировать воспаление в гипоталамусе. Например, питание, богатое сахарозой, может вызвать воспаление в гипоталамусе без астроглиоза, но степень воспаления и его связь с ожирением зависит от периода жизни, когда начат соответствующий характер питания [37]. Дру-

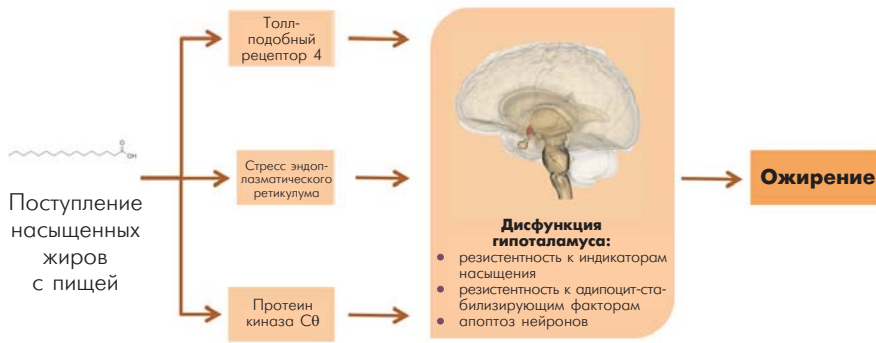


Рисунок. Поступление жиров с пищей вызывает воспалительный процесс в гипоталамусе. Длинноцепочечные насыщенные жиры в пище действуют посредством толл-подобного рецептора 4 (TLR4), «стресса» эндоплазматического ретикулума (ЭР) и с участием протеин-киназы Сθ (PKCθ) в гипоталамусе, приводя к дисфункции ключевых нейронов, участвующих в ответе на насыщение, а также к дисфункции адипоцит-стабилизирующих факторов и, таким образом, создавая предрасположенность к ожирению

гое исследование показало, что питание, богатое фруктозой, может вызвать активацию воспалительных маркеров, в особенности фракталкина и его рецептора в гипоталамусе грызунов, ответ, который включает микроглию и астроциты [38]. В будущем будет важно определить, являются ли эффекты углеводов в отношении индуцирования воспаления в гипоталамусе прямыми или включают промежуточные продукты, такие как повышенный периферический синтез жирных кислот.

Хроническое воспаление в гипоталамусе, вызванное питанием, разрушает нейронные схемы, вовлеченные в энергетический гомеостаз всего организма

Большинство людей с ожирением, которые обращаются за медицинской помощью и диетическими рекомендациями для контроля ожирения, не могут поддерживать снижение массы тела в течение продолжительного периода времени [39–41]. Даже пациенты, перенесшие бариатрические операции, вновь набирают вес спустя годы после операции [42]. Таким образом, длительное ожирение приводит к формированию дисфункциональной системы контроля насыщения и энергозатрат в гипоталамусе [1, 43]. Экспериментальные исследования показали, что при длительном питании с высоким содержанием жиров нейроны гипоталамуса могут подвергаться апоптозу [17, 44]. Интересно, что,

по крайней мере, по результатам трех различных исследований определены нейроны РОМС (проопиомеланокортина) в качестве основных мишеней апоптоза, связанного с воспалением [17, 44, 45]. Постоянное сокращение популяции нейронов РОМС гипоталамуса приводит к дисбалансу в нейронах РОМС/NPY (нейропептид Y), которые могут обеспечить клеточную основу для объяснения дисфункции гипоталамического адипостата.

В нескольких исследованиях изучалось влияние длительного ожирения на функцию гипоталамуса [13–17, 44, 46, 47]. Дисфункция разных аспектов механизма белкового гомеостаза (протеостаза) является важным механизмом, способствующим повреждению нейронов гипоталамуса. Протеостаз — это процесс, посредством которого клетки поддерживают белки в приемлемом функциональном состоянии [48]. Из-за разнообразия механизмов, участвующих в синтезе, сортировке, фолдинге и деградации белков, протеостаз является сложной функцией для любой клетки [49]. Несмотря на тот факт, что аминокислотная последовательность важна для функции белка, только когда белки свернуты должным образом, они становятся полностью функционирующими [50]. В эукариотических клетках некоторые субклеточные компартменты эволюционировали, чтобы создать надлежащие условия, которые способствуют правильному фолдингу белков [50]. В целом эта система известна, как сеть протеостаза [51].

Как потребление большого количества жиров, так и процесс старения могут вызвать экспрессию трансформирующего ростового фактора-бета (ТРФ-β) астроцитами в гипоталамусе [52]. После высвобождения из астроцитов ТРФ-β активирует ТРФ-βR2 в нейронах РОМС, индуцируя образование РНК-содержащих стрессовых гранул, которые оказывают влияние на протеостаз, изменяя скорость трансляции некоторых белков [52]. В случае ожирения и старения стрессовые гранулы в нейронах РОМС индуцируют активацию сигнала ядерного фактора каппа В (NFκB), что приводит к дисфункции активности нейронов РОМС. Важным результатом этого процесса является то, что гипоталамус не может осуществлять надлежащий контроль над глюконеогенезом печени [52]. Таким образом, ранний дефект в механизме, тесно связанном с протеостазом нейронов, может способствовать нарушению толерантности к глюкозе через связь между гипоталамусом и печенью [52, 53].

Жиры в рационе также могут влиять на протеостаз, индуцируя «стресс» ЭР в нейронах гипоталамуса [14–16]. ЭР — органелла, ответственная за трансляцию и фолдинг до 30 % мембранных и секреторных белков [54]. Алиментарные жиры могут напрямую или опосредованно индуцировать «стресс» ЭР [55]. Ранние исследования показали, что перегрузка нутриентами, включая липиды, может быть определена ЭР, что приводит к активации реакции несвернутых белков [56, 57]. Этот процесс первоначально был выяв-

лен в периферических тканях, которые являются мишенями для действия инсулина [56, 57]. Позднее было показано, что он также происходит и в гипоталамусе, способствуя развитию устойчивости к лептину [14–16]. Более того, TLR4, активированный в ответ на перегрузку жирами, обеспечивает дополнительные сигналы, которые усиливают «стресс» ЭР в различных тканях, включая гипоталамус [15, 58]. Во время ранней индукции «стресса» ЭР имеются стимулы для повышения экспрессии шаперонов, которые направлены на восстановление гомеостаза ЭР [55, 59]. Тем не менее длительное употребление жиров в рационе способствует прогрессированию «стресса» ЭР, что приводит к активации воспалительной реакции и в конечном итоге к апоптозу [55, 59].

Если, с одной стороны, транскрипция и фолдинг являются важными этапами протеостаза, то, с другой стороны, существуют механизмы, используемые при удалении и переработке старых и неправильно свернутых белков, чтобы избежать накопления груза, что может повредить целостность клетки [48]. По меньшей мере два из этих механизмов были выявлены в гипоталамусе в экспериментальных моделях ожирения: система убиквитин/протеасома и аутофагия.

В недавнем исследовании использовалась матрица ПЦР в реальном времени для оценки влияния потребления пищевых жиров на экспрессию транскриптов, кодирующих гипоталамические белки, участвующие в системе убиквитин/протеасома (УПС) [46]. В целом УПС отвечает за деградацию до 80 % короткоживущих белков в любой клетке организма [60]. Определение белков для деградации зависит от действия сложной ферментативной системы, которая активирует молекулы убиквитина, которые должны быть связаны с некоторыми остатками лизина в белке-мишени [61]. После убиквитинирования белки сортируются для деградации протеасо-

мами [61]. В гипоталамусе грызунов с ожирением до 15 % белков, участвующих в работе УПС, модулируются тем или иным образом [46]. Это приводит к резким изменениям количества убиквитинированных белков и протеасом в нейронах гипоталамуса [46]. Чем дольше длится употребление жиров, тем больше влияние на УПС, что указывает на то, что потребление большого количества жиров оказывает зависящее от времени действие, повреждающее УПС в ключевых нейронах гипоталамуса, что влияет на энергетический гомеостаз всего организма [46].

УПС способна разрушить большинство пептидов и некомплексных белков [60]; тем не менее большие комплексы белков и аномальные белки часто ускользают от УПС и в конечном итоге деградируют с помощью аутофагии [62]. Худые мышцы демонстрируют конститутивную аутофагию в нейронах гипоталамуса [46, 47]. Однако при питании с высоким содержанием жиров аутофагическая активность в медиобазальных отделах гипоталамуса сильно нарушена [46, 47, 63]. Угнетение гипоталамической аутофагии у худых мышцей способно индуцировать повышенное потребление калорий и ожирение, что сопровождается активацией воспаления в гипоталамусе через сигнальный путь NFκB [47]. Интересно, что изменение аутофагии в разных подклассах нейронов медиобазального отдела гипоталамуса вызывает различные фенотипические исходы. Если аутофагия ингибируется в нейронах AgRP, мыши едят меньше и являются худыми [64], в то время как, если аутофагия ингибируется в нейронах POMC, мыши едят больше и страдают ожирением [65, 66]. Таким образом, регулирование аутофагии в ответ на пищевые стимулы является важным механизмом, участвующим в контроле энергетического гомеостаза всего организма. Фактически, было предложено, что аутофагия функционирует параллельно с малонил-СоА и РК80 в качестве липидных сенсоров в гипоталамусе [67].

Полиненасыщенные жирные кислоты и восстановление вызванных диетой нарушений функции гипоталамуса

Эпидемиологические исследования продемонстрировали неоспоримые доказательства преимуществ диеты с ПНЖК при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [68, 69]. Большая часть положительных эффектов ПНЖК обусловлена их противовоспалительными свойствами [70]. Проведенные в течение последних 40 лет исследования установили конкретные механизмы угнетающего действия ПНЖК на воспалительный процесс [70–74]. Среди множества системных эффектов ПНЖК снижение инсулинорезистентности является важным фактором, позволяющим объяснить долгосрочные метаболические преимущества данной группы диетических липидов [75, 76]. Однако только в 2010 г. в этой области произошел прорыв, когда был установлен атипичный механизм уменьшения метаболического воспаления и снижения инсулинорезистентности [73].

Связываясь с GPR120, докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты могут активировать атипичный сигнальный путь, который блокирует TNF-α- и TLR4-зависимую активацию c-Jun N конечной киназы и NFκB [73]. GPR120 принадлежит к обширному семейству G-белок-связанных рецепторов [73]. Через лиганд GPR120 связывается с β-аррестин-2, обеспечивающим противовоспалительную функцию рецептора. После связывания с GPR120 β-аррестин-2 блокирует TAB1, предотвращая его взаимодействие с TAK — важным промежуточным звеном в провоспалительном процессе, инициирующемся активацией TNF-α рецептора и TLR4 [73]. При системной инсулинорезистентности обе ПНЖК, функционирующие в качестве природных лигандов GPR120, и фармакологический препарат с высоким сродством к рецептору угнетали метаболическое воспаление и по-

вышали толерантность к глюкозе [73]. Благодаря недавно разработанной небольшой молекуле, способной активировать GPR120 и повышать толерантность к глюкозе на животных моделях диабета, этот рецептор занимает стратегическую позицию и является потенциальной мишенью при коррекции метаболических нарушений [77].

ПНЖК также могут уменьшить воспаление в гипоталамусе на животных моделях ожирения [78]. При ожирении на фоне диеты с высоким содержанием жиров замена свиного жира на льняное или оливковое масло привела к уменьшению калорийности рациона и снижению прибавки веса [78]. Это сопровождалось угнетением экспрессии воспалительных цитокинов в гипоталамусе и улучшением толерантности к глюкозе во всем организме [78]. Для проверки гипотезы о прямом действии ПНЖК на гипоталамус мышам с ожирением осуществлялись инъекции в гипоталамус чистых препаратов олеиновой либо линоленовой кислот и оценивался ряд воспалительных и метаболических параметров. Результаты исследования показали, что обе ненасыщенные жирные кислоты при введении в гипоталамус приводили к уменьшению объема употребляемой пищи и снижению прибавки массы тела. Указанный эффект сопровождался угнетением воспаления в гипоталамусе и снижением экспрессии проапоптотических маркеров [78]. Ожидается подавление воспаления в гипоталамусе сопровождалось уменьшением резистентности к лептину и повышением экспрессии ПОМК [78]. Аналогично эффектам ПНЖК на жировую ткань и печень олеиновая и линоленовая кислоты обуславливают активацию GPR120 и блокируют включение в воспалительный процесс TAV1 в гипоталамусе [78].

Способность ПНЖК стимулировать нейрогенез — другой недавно возникший важный аспект положительного действия ПНЖК в гипоталамусе [79]. Замена насы-

щенных на ненасыщенные жиры в рационе приводила к увеличению нейрогенеза в гипоталамусе у мышей с ожирением [79]. Даже у худых мышей повышенное потребление ПНЖК приводило к тенденции увеличения нейрогенеза в гипоталамусе. При непосредственном введении в гипоталамус докозагексаеновая кислота индуцировала нейрогенез в большей степени, чем нейротрофический фактор мозга, известный стимулятор нейрогенеза [79, 80].

Характеристика механизмов, вовлеченных в индуцированный докозагексаеновой кислотой нейрогенез в гипоталамусе, свидетельствует об обеспечении рецептором GPR40 как минимум части эффектов ПНЖК [79]. Экспрессия в гипоталамусе GPR40 усиливается ПНЖК, приводя к увеличению экспрессии нейротрофического фактора мозга и стимуляции нейрогенеза. Фармакологическая блокада GPR40 снижает экспрессию нейротрофического фактора мозга и нарушает индуцированный докозагексаеновой кислотой нейрогенез в гипоталамусе. Интересно, что большинство новых стимулированных докозагексаеновой кислотой нейронов экспрессируют анорексигенный нейромедиатор ПОМК [79]. Тем не менее необходимо отметить, что в связи с увеличением распространенности ожирения с возрастом физиологическое, зависящее от возраста угнетение нейрогенеза может негативно повлиять на механизмы, стимулирующие нейрогенез в более молодом возрасте. В соответствии с этим недавно опубликованное исследование показало, что старение, даже независимо от ожирения, может вызвать воспалительный процесс в гипоталамусе, влияющий на нейрогенез [81]. В перспективе важно оценить возможность алиментарных факторов угнетать или даже обратить антинейрогенные эффекты старения.

Заключение

Жиры в рационе питания — важный фактор, определяющий активность нейронов гипоталамуса, вовлеченных в контроль за прие-

мом пищи и затратами энергии. Ранние исследования показали, что регуляторные функции жиров зависят от их метаболизма в определенных подгруппах нейронов гипоталамуса [7, 82]. Однако в настоящее время известно, что входящие в рацион насыщенные жиры могут оказывать прямое воздействие на функцию нейронов гипоталамуса, индуцируя воспалительный процесс через активацию TLF4 и «стресса» ЭР [15, 16]. Внутриклеточные киназы, активирующиеся в ответ на употребление жиров, могут нарушить восприимчивость нейронов гипоталамуса к насыщению и адипогенетическим факторам, вызывая предрасположенность к ожирению. Кроме того, жиры в рационе могут вызвать хронический апоптоз ключевых нейронов гипоталамуса, что может способствовать рецидиву ожирения.

Помимо повреждающего влияния насыщенных жиров на нейроны гипоталамуса, исследования продемонстрировали, что ПНЖК могут угнетать вызванное богатой жирами диетой воспаление в гипоталамусе и способствуют восстановлению подгруппы ключевых нейронов, стимулируя нейрогенез. Таким образом, сигнальные пути в гипоталамусе объясняют важную роль ПНЖК в алиментарных и фармакологических подходах к лечению ожирения.

Литература

1. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS & Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight // *Nature* 2006; 443: 289–295 (doi: 10.1038/nature05026).
2. Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG & Seeley RJ. Food intake and the regulation of body weight // *Annual Review of Psychology* 2000; 51: 255–277 (doi: 10.1146/annurev.psych.51.1.255).
3. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ & Baskin DG. Central nervous system control of food intake // *Nature* 2000; 404: 661–671 (doi: 10.1038/35007534).
4. Gautron L & Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance // *Journal of Clinical Investigation* 2011; 121: 2087–2093 (doi: 10.1172/JCI45888).
5. Hussain SS & Bloom SR. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity // *International Journal of Obesity* 2013; 37: 625–633 (doi: 10.1038/ijo.2012.93).

6. Myers MG Jr, Munzberg H, Leininger GM & Leshan RL. The geometry of leptin action in the brain: more complicated than a simple ARC // *Cell Metabolism* 2009; 9: 117–123 (doi: 10.1016/j.cmet.2008.12.001).
7. Lam TK, Schwartz GJ & Rossetti L. Hypothalamic sensing of fatty acids // *Nature Neuroscience* 2005; 8: 579–584 (doi: 10.1038/nn1456).
8. Velloso LA & Schwartz MW. Altered hypothalamic function in diet-induced obesity // *International Journal of Obesity* 2011; 35: 1455–1465 (doi: 10.1038/ijo.2011.56).
9. Velloso LA, Folli F & Saad MJ. TLR4 at the crossroads of nutrients gut microbiota, and metabolic inflammation // *Endocrine Reviews* 2015; 36: 245–271 (doi: 10.1210/er.2014.1100).
10. Kalin S, Heppner FL, Bechmann I, Prinz M, Tschop MH & Yi CX. Hypothalamic innate immune reaction in obesity // *Nature Reviews Endocrinology* 2015; 1: 339–351 (doi: 10.1038/nrendo.2015.48).
11. Myles IA. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity // *Nutrition Journal* 2014; 13: 61 (doi: 10.1186/1475-2891-13-61).
12. Mente A, de Koning L, Shannon HS & Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease // *Archives of Internal Medicine* 2009; 169: 659–669 (doi: 10.1001/archinternmed.2009.38).
13. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, Saad MJ & Velloso LA. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus // *Endocrinology* 2005; 146: 4192–4199 (doi: 10.1210/en.2004.1520).
14. Zhang X, Zhang G, Zhang H, Karin M, Bai H & Cai D. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity // *Cell* 2008; 135: 61–73 (doi: 10.1016/j.cell.2008.07.043).
15. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, Tsukumo DM, Anhe G, Amaral ME, Takahashi HK et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity // *Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2009; 29: 359–370 (doi: 10.1523/JNEUROSCI.2760-08.2009).
16. Ozcan L, Ergin AS, Lu A, Chung J, Sarkar S, Nie D, Myers MG Jr & Ozcan U. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance // *Cell Metabolism* 2009; 9: 35–51 (doi: 10.1016/j.cmet.2008.12.004).
17. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, Zhao X, Sarruf DA, Izgur V, Maravilla KR et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans // *Journal of Clinical Investigation* 2012; 122: 153–162 (doi: 10.1172/JCI59660).
18. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L & Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature* 1994; 372: 425–432 (doi: 10.1038/372425a0).
19. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial // *JAMA* 1999; 282: 1568–1575 (doi: 10.1001/jama.282.16.1568).
20. Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ & Campfield LA. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB).administration in obese men // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85: 4003–4009.
21. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Lollmann B, Lowell BB & Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action // *Nature Medicine* 1995; 1: 1311–1314.
22. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK & Considine RV. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance // *Lancet* 1996; 348: 159–161 (doi: 10.1016/S0140-6736(96)03173-X).
23. Arch JR, Stock MJ & Trayhurn P. Leptin resistance in obese humans: does it exist and what does it mean? // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 1998; 22: 1159–1163 (doi: 10.1038/sj.ijo.0800779).
24. Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ & Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect // *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2010; 21: 643–651 (doi: 10.1016/j.tem.2010.08.002).
25. Thaler JP, Guyenet SJ, Dorfman MD, Wisse BE & Schwartz MW. Hypothalamic inflammation: marker or mechanism of obesity pathogenesis? // *Diabetes* 2013; 62: 2629–2634 (doi: 10.2337/db12-1605).
26. Farooqi IS & O'Rahilly S. Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity // *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2008; 4: 569–577.
27. Bjorbaek C, El-Haschimi K, Frantz JD & Flier JS. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance // *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274: 30059–30065 (doi: 10.1074/jbc.274.42.30059).
28. Mori H, Hanada R, Hanada T, Aki D, Mashima R, Nishinakamura H, Torisu T, Chien KR, Yasukawa H & Yoshimura A. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity // *Nature Medicine* 2004; 10: 739–743 (doi: 10.1038/nm1071).
29. Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, Tzamelis I, Bjorbaek C & Flier JS. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3 // *Nature Medicine* 2004; 10: 734–738 (doi: 10.1038/nm1072).
30. Munzberg H & Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance // *Nature Neuroscience* 2005; 8: 566–570 (doi: 10.1038/nn1454).
31. Morari J, Anhe GF, Nascimento LF, de Moura RF, Razolli D, Solon C, Guadagnini D, Souza G, Mattos AH, Tobar N et al. Fractalkine (CX3CL1) is involved in the early activation of hypothalamic inflammation in experimental obesity // *Diabetes* 2014; 63: 3770–3784 (doi: 10.2337/db13-1495).
32. Hickman SE & El Khoury J. Mechanisms of mononuclear phagocyte recruitment in Alzheimer's disease // *CNS & Neurological Disorders — Drug Targets* 2010; 9: 168–173.
33. Aguzzi A, Barres BA & Bennett ML. Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? // *Science* 2013; 339: 156–161 (doi: 10.1126/science.1227901).
34. Benoit SC, Kemp CJ, Elias CF, Abplanalp W, Herman JP, Migrenne S, Lefevre AL, Cruciani-Guglielmacci C, Magnan C, Yu F et al. Palmitic acid mediates hypothalamic insulin resistance by altering PKC-theta subcellular localization in rodents // *Journal of Clinical Investigation* 2009; 119: 2577–2589 (doi: 10.1172/JCI36714).
35. Milanski M, Arruda AP, Coope A, Ignacio-Souza LM, Nunez CE, Roman EA, Romanatto T, Pascoal LB, Caricilli AM, Torsoni MA et al. Inhibition of hypothalamic inflammation reverses diet-induced insulin resistance in the liver // *Diabetes* 2012; 61: 1455–1462 (doi: 10.2337/db11-0390).
36. Valdearcos M, Robblee MM, Benjamin DJ, Nomura DK, Xu AW & Koliwad SK. Microglia dictate the impact of saturated fat consumption on hypothalamic inflammation and neuronal function // *Cell Reports* 2014; 9: 2124–2138 (doi: 10.1016/j.celrep.2014.11.018).
37. Fuente-Martín E, García-Caceres C, Díaz F, Argente-Arizon P, Granada M, Barrios V, Argente J & Chowen JA. Hypothalamic inflammation without astrogliosis in response to high sucrose intake is modulated by neonatal nutrition in male rats // *Endocrinology* 2013; 154: 2318–2330 (doi: 10.1210/en.2012-2196).
38. Xu MX, Yu R, Shao LF, Zhang YX, Ge CX, Liu XM, Wu WY, Li JM & Kong LD. Up-regulated fractalkine (FKN) and its receptor CX3CR1 are involved in fructose-induced neuroinflammation: suppression by curcumin // *Brain, Behavior, and Immunity* 2016. In press (doi: 10.1016/j.bbi.2016.01.001).
39. Haber S. Effective treatment of obesity produces remission, not cure // *International Journal of Obesity* 1980; 4: 265–267.
40. Goodrick GK & Foreyt JP. Why treatments for obesity don't last // *Journal of the American Dietetic Association* 1991; 91: 1243–1247.
41. Kraschnewski JL, Boan J, Esposito J, Sherwood NE, Lehman EB, Kephart DK & Sciamanna CN. Long-term weight loss maintenance in the United States // *International Journal of Obesity* 2010; 34: 1644–1654 (doi: 10.1038/ijo.2010.94).
42. Kalarichian MA, Marcus MD, Courcoulas AP, Cheng Y, Levine MD & Josbeno D. Optimizing long-term weight control after bariatric surgery: a pilot study // *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2012; 8: 710–715 (doi: 10.1016/j.soard.2011.04.231).
43. Morton GJ, Meek TH & Schwartz MW. Neurobiology of food intake in health and disease // *Nature Reviews Neuroscience* 2014; 15: 367–378 (doi: 10.1038/nrn3745).
44. Moraes JC, Coope A, Morari J, Cintra DE, Roman EA, Pauli JR, Romanatto T, Carvalheira JB, Oliveira AL, Saad MJ et al. High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons // *PLoS ONE* 2009; 4: e5045 (doi: 10.1371/journal.pone.0005045).
45. Li J, Tang Y & Cai D. IKKbeta/NF-kappaB disrupts adult hypothalamic neural stem cells to mediate a neurodegenerative mechanism of dietary obesity and pre-diabetes // *Nature Cell Biology* 2012; 14: 999–1012 (doi: 10.1038/ncb2562).

46. Ignacio-Souza LM, Bombassaro B, Pascoal LB, Portovedo MA, Razolli DS, Coope A, Victorio SC, de Moura RF, Nascimento LF, Arruda AP et al. Defective regulation of the ubiquitin/proteasome system in the hypothalamus of obese male mice // *Endocrinology* 2014; 155: 2831–2844 (doi: 10.1210/en.2014-1090).
47. Meng Q & Cai D. Defective hypothalamic autophagy directs the central pathogenesis of obesity via the IκappaB kinase beta (IKKbeta)/ NF-kappaB pathway // *Journal of Biological Chemistry* 2011; 286: 32324–32332 (doi: 10.1074/jbc.M111.254417).
48. Powers ET & Balch WE. Diversity in the origins of proteostasis networks — a driver for protein function in evolution // *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 2013; 14: 237–248 (doi: 10.1038/nrm3542).
49. Tokuriki N & Tawfik DS. Stability effects of mutations and protein evolvability // *Current Opinion in Structural Biology* 2009; 19: 596–604 (doi: 10.1016/j.sbi.2009.08.003).
50. Broadley SA & Hartl FU. The role of molecular chaperones in human misfolding diseases // *FEBS Letters* 2009; 583: 2647–2653 (doi: 10.1016/j.febslet.2009.04.029).
51. Balch WE, Morimoto RI, Dillin A & Kelly JW. Adapting proteostasis for disease intervention // *Science* 2008; 319: 916–919 (doi: 10.1126/science.1141448).
52. Yan J, Zhang H, Yin Y, Li J, Tang Y, Purkayastha S, Li L & Cai D. Obesity- and aging-induced excess of central transforming growth factor-beta potentiates diabetic development via an RNA stress response // *Nature Medicine* 2014; 20: 1001–1008 (doi: 10.1038/nm.3616).
53. Araujo EP, de Souza CT & Velloso LA. Atypical transforming growth factor-beta signaling in the hypothalamus is linked to diabetes // *Nature Medicine* 2014; 20: 985–987 (doi: 10.1038/nm.3673).
54. Wolff S, Weissman JS & Dillin A. Differential scales of protein quality control // *Cell* 2014; 157: 52–64 (doi: 10.1016/j.cell.2014.03.007).
55. Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease // *Cell* 2010; 140: 900–917 (doi: 10.1016/j.cell.2010.02.034).
56. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, Tuncman G, Gorgun C, Glimcher LH & Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes // *Science* 2004; 306: 457–461 (doi: 10.1126/science.1103160).
57. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L, Furuhashi M, Vaillancourt E, Smith RO, Gorgun CZ & Hotamisligil GS. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes // *Science* 2006; 313: 1137–1140 (doi: 10.1126/science.1128294).
58. Coope A, Milanski M, Arruda AP, Ignacio-Souza LM, Saad MJ, Anhe GF & Velloso LA. Chaperone insufficiency links TLR4 protein signaling to endoplasmic reticulum stress // *Journal of Biological Chemistry* 2012; 287: 15580–15589 (doi: 10.1074/jbc.M111.315218).
59. Cnop M, Foufelle F & Velloso LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes // *Trends in Molecular Medicine* 2012; 18: 59–68 (doi: 10.1016/j.molmed.2011.07.010).
60. Nath D & Shadan S. The ubiquitin system // *Nature* 2009; 458: 421 (doi: 10.1038/458421a).
61. Pickart CM & Fushman D. Polyubiquitin chains: polymeric protein signals // *Current Opinion in Chemical Biology* 2004; 8: 610–616 (doi: 10.1016/j.cbpa.2004.09.009).
62. Nakatogawa H, Suzuki K, Kamada Y & Ohsumi Y. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast // *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 2009; 10: 458–467 (doi: 10.1038/nrm2708).
63. Portovedo M, Ignacio-Souza LM, Bombassaro B, Coope A, Reginato A, Razolli DS, Torsoni MA, Torsoni AS, Leal RF, Velloso LA et al. Saturated fatty acids modulate autophagy's proteins in the hypothalamus // *PLoS ONE* 2015; 10: e0119850 (doi: 10.1371/journal.pone.0119850).
64. Kaushik S, Rodriguez-Navarro JA, Arias E, Kiffin R, Sahu S, Schwartz GJ, Cuervo AM & Singh R. Autophagy in hypothalamic AgRP neurons regulates food intake and energy balance // *Cell Metabolism* 2011; 14: 173–183 (doi: 10.1016/j.cmet.2011.06.008).
65. Schneeberger M, Altirriba J, Garcia A, Esteban Y, Castano C, Garcia-Lavandera M, Alvarez CV, Gomis R & Claret M. Deletion of miRNA processing enzyme Dicer in POMC-expressing cells leads to pituitary dysfunction, neurodegeneration and development of obesity // *Molecular Metabolism* 2012; 2: 74–85 (doi: 10.1016/j.molmet.2012.10.001).
66. Kaushik S, Arias E, Kwon H, Lopez NM, Athonvarengkul D, Sahu S, Schwartz GJ, Pessin JE & Singh R. Loss of autophagy in hypothalamic POMC neurons impairs lipolysis // *EMBO Reports* 2012; 13: 258–265 (doi: 10.1038/embor.2011.260).
67. Le Stunff H, Coant N, Migrenne S & Magnan C. Targeting lipid sensing in the central nervous system: new therapy against the development of obesity and type 2 diabetes // *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2013; 17: 545–555 (doi: 10.1517/14728222.2013.768233).
68. Bjerregaard P, Mulvad G & Pedersen HS. Cardiovascular risk factors in Inuit of Greenland // *International Journal of Epidemiology* 1997; 26: 1182–1190 (doi: 10.1093/ije/26.6.1182).
69. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC & Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART) // *Lancet* 1989; 2: 757–761 (doi: 10.1016/S0140-6736(89)90828-3).
70. Fischer S & Weber PC. Prostaglandin I3 is formed in vivo in man after dietary eicosapentaenoic acid // *Nature* 1984; 307: 165–168 (doi: 10.1038/307165a0).
71. Schmitz G & Ecker J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids // *Progress in Lipid Research* 2008; 47: 147–155 (doi: 10.1016/j.plipres.2007.12.004).
72. Serhan CN, Chiang N & Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators // *Nature Reviews Immunology* 2008; 8: 349–361 (doi: 10.1038/nri2294).
73. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, Li P, Lu WJ, Watkins SM & Olefsky JM. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects // *Cell* 2010; 142: 687–698 (doi: 10.1016/j.cell.2010.07.041).
74. Delerive P, Gervois P, Fruchart JC & Staels B. Induction of IκappaBalpha expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators // *Journal of Biological Chemistry* 2000; 275: 36703–36707 (doi: 10.1074/jbc.M004045200).
75. Taouis M, Dagou C, Ster C, Durand G, Pinault M & Delarue J. N-3 polyunsaturated fatty acids prevent the defect of insulin receptor signaling in muscle // *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism* 2002; 282: E664–E671 (doi: 10.1152/ajpendo.00320.2001).
76. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R, Ishibashi S, Osuga J, Yamada N & Shimano H. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression // *Hepatology* 2003; 38: 1529–1539 (doi: 10.1053/jhep.2003.09028).
77. Oh da Y, Walenta E, Akiyama TE, Lagakos WS, Lackey D, Pessentheiner AR, Sasik R, Hah N, Chi TJ, Cox JM et al. A Gpr120-selective agonist improves insulin resistance and chronic inflammation in obese mice // *Nature Medicine* 2014; 20: 942–947 (doi: 10.1038/nm.3614).
78. Cintra DE, Ropelle ER, Moraes JC, Pauli JR, Morari J, Souza CT, Grimaldi R, Stahl M, Carvalheira JB, Saad MJ et al. Unsaturated fatty acids revert diet-induced hypothalamic inflammation in obesity // *PLoS ONE* 2012; 7: e30571 (doi: 10.1371/journal.pone.0030571).
79. Nascimento LF, Souza GF, Morari J, Barbosa GO, Solon C, Moura RF, Victorio SC, Ignacio-Souza LM, Razolli DS, Carvalho HF et al. Omega-3 fatty acids induce neurogenesis of predominantly POMC-expressing cells in the hypothalamus // *Diabetes* 2016; 65: 673–686 (doi: 10.2337/db15-0008).
80. Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ & Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus // *Journal of Neuroscience* 2001; 21: 6706–6717.
81. Zhang G, Li J, Purkayastha S, Tang Y, Zhang H, Yin Y, Li B, Liu G & Cai D. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK-beta, NF-kappaB and GnRH // *Nature* 2013; 497: 211–216 (doi: 10.1038/nature12143).
82. Lam TK, Poci A, Gutierrez-Juarez R, Obici S, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Schwartz GJ & Rossetti L. Hypothalamic sensing of circulating fatty acids is required for glucose homeostasis // *Nature Medicine* 2005; 11: 320–327 (doi: 10.1038/nm1201).