

Клинические Обзоры в Эндокринологии 3/2019

**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)
Гринава Е.Н. (Санкт-Петербург)
Догадин С.А. (Красноярск)
Зилов А.В. (Москва)
Мельниченко Г.А. (Москва)
Петунина Н.А. (Москва)
Халимов Ю.Ш. (Санкт-Петербург)

Редакция журнала

Директор ИД
М.В. Гейне

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

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

Выпускающий редактор
Г.В. Богданова

**Свидетельство
о регистрации СМИ:**
ПИ № ФС77- 57778
Тираж 10000 экз.

Адрес редакции:
127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2
Email: info@logospress.ru
http://logospress.ru

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

**Обзор профиля безопасности фиксированной комбинации
инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида2**
Расширенный реферат статьи Frias J.P., Dex T., Roberts M., Kaplan A. A Review of the Safety and Adverse Event Profile of the Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide // Diabetes Ther 2019; 10: 21–33; <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0547-5>

**Метформин и профилактика сердечно-сосудистых осложнений
сахарного диабета 2 типа1 2**
Расширенный реферат статьи Luo F, Das A, Chen J, Wu P, Li X, Fang Z. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management // Cardiovasc Diabetol. 2019 Apr 27; 18 (1): 54. doi: 10.1186/s12933-019-0860-y

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Нарушения функции щитовидной железы у пожилых и их связь
с состоянием сердечно-сосудистой системы2 0**
Расширенный реферат статьи Barbesino G. Thyroid function changes in the elderly and their relationship to cardiovascular health: a mini-review // Gerontology 2019; 65: 1–8

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Эндокринные и иммунологические аспекты синдрома выгорания2 5
Расширенный реферат статьи Jonsdottir I.H., Dahlman A.S. Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review // European Journal of Endocrinology 2019; 180: 147–R158

НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Октреотид, 40 лет спустя3 1
Расширенный реферат статьи Lamberts S.W.J, Hofland L.J. Octreotid, 40 years later // European Journal of Endocrinology 2019; 181: R173–183; <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0074>

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Синдром Тернера: эпидемиологические, эндокринные
и метаболические особенности4 0**
Расширенный реферат статьи Gravholt C.H. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome // European Journal of Endocrinology 2004; 151: 657–687

ОСТЕОПОРОЗ И ПАТОЛОГИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Эффективен ли скрининг дефицита витамина D?7 0
Расширенный реферат статьи Minisola S., Colangelo L., Cipriani C., Pepe J., Cook D.P., Mathieu C. Screening for hypovitaminosis D: cost-effective or not? // European Journal of Endocrinology 2019; 180: D1–D7

ОЖИРЕНИЕ И ПАТОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

**Диагностика и лечение нарушений функции щитовидной железы
у пациентов с ожирением — что мы знаем?7 5**
Расширенный реферат статьи Gajda S.N., Kuryłowicz A., Zach M., Bednarczuk T., Wyleźół M. Diagnosis and treatment of thyroid disorders in obese patients — what do we know? // Endokrynologia Polska 2019; 70 (3): 270–276

Обзор профиля безопасности фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида*

Расширенный реферат статьи Frias J.P., Dex T., Roberts M., Kaplan A. A Review of the Safety and Adverse Event Profile of the Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide // *Diabetes Ther* 2019; 10: 21–33 <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0547-5>
Реферат подготовлен И.В. Полубояриновой.

Введение. Фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида представляет собой титруемую комбинацию фиксированного соотношения доз инсулина гларгин и ликсисенатида. В этом обзоре оценивается общий профиль безопасности и нежелательных явлений (НЯ) фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Методы. Авторы сопоставили данные на уровне пациентов, полученные в ходе клинических исследований: фазы 2 LixiLan (проверка концепции), фазы 3 LixiLan-L (пациенты на инсулинотерапии) и фазы 3 LixiLan-O (пациенты, не получавшие ранее инсулин), чтобы оценить НЯ, связанные с фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида. Описаны данные исследования ELIXA для изучения панкреатита и рака поджелудочной железы, а также исследований ELIXA и ORIGIN для оценки данных о сердечно-сосудистой безопасности.

Результаты. Пациенты, получавшие фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, имели улучшенный гликемический контроль с аналогичной частотой зарегистрированных симптоматических гипогликемий (уровень глюкозы в плазме крови $\leq 3,9$ ммоль/л) по сравнению с получавшими инсулин гларгин 100 ЕД/мл. Частота тяжелой гипогликемии (событие, требующее посторонней помощи) была низкой во всех группах лечения исследований LixiLan-L и LixiLan-O. Частота желудочно-кишечных НЯ у пациентов, получавших фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, была ниже по сравнению с монотерапией ликсисенатидом, но выше, чем у пациентов, получавших только инсулин гларгин 100 ЕД/мл. Желудочно-кишечные НЯ, как правило, были легкой или средней интенсивности и преходящими. Антитела, образующиеся в ответ на фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, не имели какого-либо существенного клинического влияния, при этом в популяциях с положительными и отрицательными антителами наблюдалась аналогичная безопасность. Частота аллергических реакций, злокачественных новообразований, нарушения почечной функции и сердечно-сосудистых событий была низкой и сопоставимой между группами лечения. Пожилой возраст (≥ 65 лет) и пол не влияли на эффективность или безопасность.

Заключение. Фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида имеет профиль безопасности, который соответствует профилям двух его активных компонентов — инсулина гларгин и ликсисенатида, без связи с панкреатитом или С-клеточными опухолями щитовидной железы, а также без предостережения об опасности (без black-box warning) фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида. Не было получено никаких неожиданных результатов по безопасности; фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида оказывала благотворное влияние на гликемический контроль без повышения риска гипогликемии, несмотря на большее снижение уровня гликированного гемоглобина. Кроме того, также было меньше желудочно-кишечных НЯ, связанных с фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, по сравнению с терапией только ликсисенатидом.

Финансирование: Sanofi US Inc.

Ключевые слова: нежелательное явление, комбинация фиксированных доз, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида-1, фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, инсулин гларгин, ликсисенатид, безопасность, сахарный диабет 2 типа.

ВВЕДЕНИЕ

Терапия агонистом рГПП-1 и базальным инсулином имеет благоприятный профиль нежелательных явлений (НЯ) и сопоставимое снижение уровня HbA_{1c} с более

низкой частотой зарегистрированных симптоматических гипогликемий (глюкоза в плазме крови $\leq 3,9$ ммоль/л) и большей потерей массы тела по сравнению с интенсификацией лечения с помощью

прандиального инсулина [1–7]. Данные, полученные в реальной клинической практике, показали, что для наращивания терапии за пределы базального инсулина обычно требуется среднее время

* В РФ зарегистрирована под торговым названием «Соликва СолоСтар®».

3,7 года и происходит только у 31 % нуждающихся в этом пациентов [8]. Кроме того, если пациенты не достигли целевого HbA_{1c} менее 7,0 % в течение 12 месяцев на базальном инсулине, условная вероятность достижения гликемических целей после этого существенно снижается [9]. Рекомендации Американской диабетической ассоциации/Европейской ассоциации по изучению диабета предполагают, что, когда базального инсулина недостаточно для достижения контроля у пациентов с СД2, агонисты рГПП-1 и быстродействующие инсулины становятся препаратами выбора, наиболее часто добавляемыми для достижения гликемического контроля [5]. Как правило, по мере увеличения сложности схемы лечения нарастает вероятность возникновения специфических побочных эффектов лекарств. Это в сочетании с опасениями пациента по поводу увеличения массы тела, гипогликемий, повышенным бременем инъекций и связанной с этим болью часто приводит к невозможности интенсификации терапии, к несоблюдению режима лечения и отсутствию достижения целевых показателей гликемии [10, 11]. Эти факторы могут быть устранены при использовании титруемых

комбинаций с фиксированным соотношением доз препаратов (КФС), поскольку осложнения, связанные с применением отдельных компонентов, могут быть сведены к минимуму [12].

Безопасность двух отдельных компонентов хорошо доказана при СД2. Важнейшее исследование ORIGIN показало, что инсулин гларгин не влияет на возникновение сердечно-сосудистых событий и приводит лишь к небольшому количеству эпизодов гипогликемии и незначительному увеличению веса [18]. Аналогичным образом исследование ELIXA показало, что добавление ликсисенатида к обычному лечению у пациентов с СД2 и острым коронарным синдромом в течение 180 дней после события имело нейтральное влияние на сердечно-сосудистые исходы, без различий в частоте серьезных НЯ или тяжелой гипогликемии по сравнению с плацебо [19].

В этом обзоре обсуждается профиль безопасности и НЯ, связанные с фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида и отдельными компонентами в КФС, с использованием данных, представленных в ключевых клинических исследованиях сердечно-сосудистых исходов, таких как ORIGIN и ELIXA.

Программа клинической разработки фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида

Обоснование сочетания инсулина гларгин и ликсисенатида в одном титруемом комбинированном препарате (КФС) заключается в их взаимодополняющих механизмах действия. По данным DeFronzo и соавт., комбинация инсулина и агониста рГПП-1 нацелена на 7 из 8 патофизиологических дефектов, которые приводят к гипергликемии [20]. Инсулин гларгин в первую очередь снижает продукцию глюкозы в печени и увеличивает поглощение глюкозы в скелетных мышцах и жировой ткани, снижая уровень глюкозы в плазме натошак. Ликсисенатид в первую очередь действует через задержку опорожнения желудка; он увеличивает глюкозозависимую секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона, что приводит к снижению постпрандиальных колебаний уровня глюкозы [5, 21, 22]. Взаимодополняющие действия обоих препаратов суммированы на **рис. 1** [23]. Наиболее распространенным НЯ, связанным с инсулином гларгин, является гипогликемия, в то время

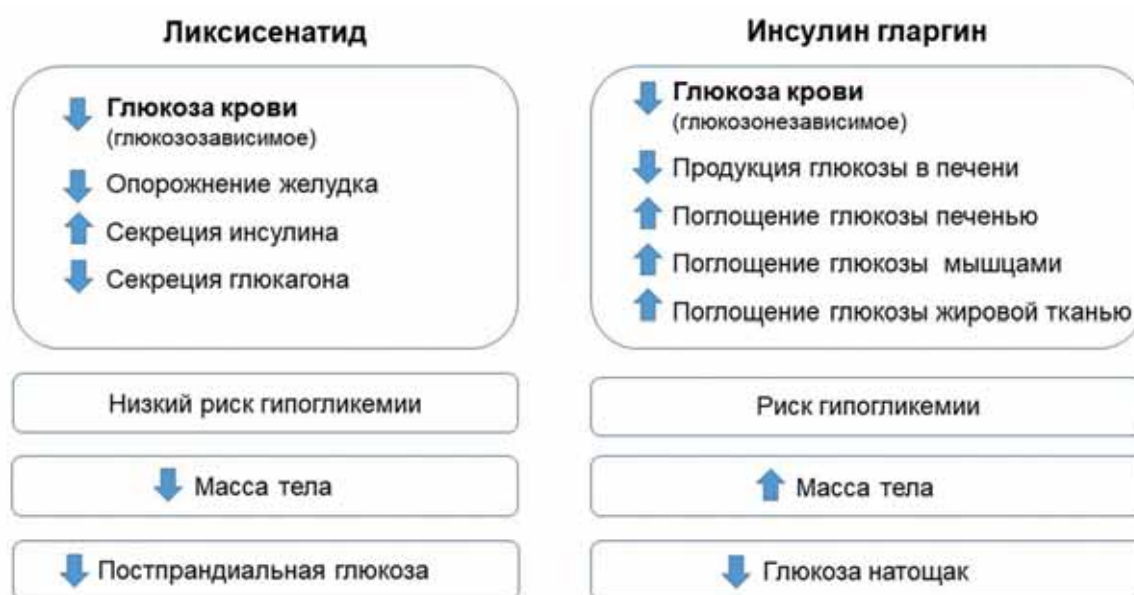


Рис. 1. Фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида сочетает в себе взаимодополняющие действия инсулина гларгин (направлено на глюкозу плазмы натошак) и ликсисенатида (направлено на глюкозу после приема пищи). Адаптировано из Rosenstock и соавт. [23]

как с ликсисенатидом наиболее часто ассоциированы НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [24–26], а другие события встречаются реже.

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида была впервые продемонстрирована в 24-недельном, рандомизированном, открытом, активно контролируемом исследовании фазы 2 (подтверждение концепции) [23], в котором сравнивали комбинацию инсулина гларгин и ликсисенатида с инсулином гларгин у ранее не получавших инсулин взрослых пациентов с СД2 и неадекватным контролем гликемии на метформине. Комбинация состояла из инсулина гларгин и ликсисенатида в соотношении 2:1 (при максимальной дозе инсулина гларгин 60 единиц в день и ликсисенатида 30 мкг в день) по сравнению с инсулином гларгин в отдельности без ограничения верхнего предела его доз. В этом исследовании фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида значительно снижала уровень HbA_{1c} и в большей степени по сравнению с терапией только инсулином гларгин, при сопоставимой частоте гипогликемий и значимом снижении массы тела. Два последующих открытых рандомизированных с параллельными группами, многоцентровых исследования фазы 3, LixiLan-L [14] и LixiLan-O [13], дополнительно продемонстрировали эффективность и безопасность фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида. В этих исследованиях максимальная доза инсулина гларгин была ограничена до 60 единиц в день, при этом соотношение инсулина гларгин к ликсисенатиду составляло либо 2:1 (ручка А), либо 3:1 (ручка В). Первичной конечной точкой эффективности в обоих исследованиях было изменение HbA_{1c} от исходного уровня до 30-й недели. Оба исследования также имели вводный период, в котором до рандомизации оптимизировали либо дозу гларгин (LixiLan-L), либо дозу метформина (LixiLan-O). LixiLan-L сравнивал фиксированную комбинацию инсулина глар-

гин 100 ЕД/мл и ликсисенатида с инсулином гларгин у пациентов, не достигавших адекватного контроля на базальном инсулине без или с 1–2 пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). В LixiLan-L фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида показала большее снижение уровня HbA_{1c} от исходного по сравнению с инсулином гларгин отдельно (–1,1 % против –0,6 %, $p < 0,0001$) и значимо большее число пациентов, получавших фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, достигли целевого значения HbA_{1c} менее 7,0 % (55 % против 30 % соответственно, $p < 0,001$). Кроме того, фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида превосходила инсулин гларгин в достижении комбинированной конечной точки $HbA_{1c} < 7,0$ % без увеличения веса и без зарегистрированных симптоматических гипогликемий (20 % против 9 % соответственно, $p < 0,001$) на 30-й неделе исследования [14]. LixiLan-O сравнивал фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида с его компонентами — инсулином гларгин или ликсисенатидом — у пациентов, не достигавших контроля гликемии на фоне приема метформина с или без второго ПССП, который впоследствии отменяли. Как и в LixiLan-L, большее снижение уровня HbA_{1c} от исходного было достигнуто с помощью фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида по сравнению с инсулином гларгин (–1,6 % против –1,3 % соответственно, $p < 0,0001$) и значимо больше пациентов, получавших фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, по сравнению с инсулином гларгин, достигли целевого уровня $HbA_{1c} < 7,0$ % (74 % против 59 % соответственно, $p < 0,0001$) и комбинированной конечной точки $HbA_{1c} < 7,0$ % без увеличения массы тела и без зарегистрированных симптоматических гипогликемий (32 % против 19 % соответственно, $p < 0,0001$). Фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида также вызывала

меньше желудочно-кишечных НЯ по сравнению с ликсисенатидом отдельно (27,1 % против 36,9 % соответственно) [13]. Как и следовало ожидать, пациенты в исследовании LixiLan-L отличались от пациентов в исследовании LixiLan-O такими характеристиками, как более длительный стаж диабета (средняя продолжительность 12 лет и 8,8 года соответственно) и более прогрессирующее течение, требующее терапии базальным инсулином [13, 14]. В целом исследования LixiLan продемонстрировали, что фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида значительно улучшила гликемический контроль при сравнении с отдельными его компонентами, с риском гипогликемии, сопоставимым с инсулином гларгин, уменьшением прироста массы тела по сравнению с инсулином гларгин и снижением частоты желудочно-кишечных НЯ в сравнении с ликсисенатидом.

МЕТОДЫ

В этом обзоре авторы сопоставили данные на уровне пациентов, полученные в исследовании подтверждения концепции LixiLan, исследованиях LixiLan-L и LixiLan-O для оценки НЯ, связанных с лечением фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида [13, 14, 23]. Пул данных 2222 пациентов из исследований LixiLan фаз 2/3 был использован для суммирования сведений о злокачественных новообразованиях, НЯ со стороны почек и оцененных как аллергические реакции, а также об основных сердечно-сосудистых событиях, реакциях в месте инъекций и заболеваниях щитовидной железы. Пул данных 1899 пациентов, участвовавших в исследованиях фазы 3 LixiLan, стал первичной основой для описания общих нежелательных явлений, возникших после начала лечения, связанных с препаратом, серьезных и ведущих к прекращению терапии НЯ, а также подтвержденных событий со стороны поджелудочной железы. Исследования LixiLan-L и LixiLan-O использовались отдельно для обеспечения общего представления о частоте гипогликемий.

Также авторы описывают данные исследования ELIXA для определения частоты возникновения панкреатита и рака поджелудочной железы, а также исследования ORIGIN и ELIXA для данных о сердечно-сосудистой безопасности [18, 19]. Данные, представленные в этом обзоре, были собраны из исследований, для которых все данные находятся в открытом доступе; никаких новых данных сгенерировано не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Безопасность фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида

Краткая информация о НЯ, зарегистрированных в клинических испытаниях фиксированной

комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида фазы 3, представлена в табл. 1 и 2 [27].

Гипогликемия

Гипогликемия является одним из наиболее распространенных НЯ у пациентов, получающих инсулинотерапию [28], и представляет собой серьезный барьер для инициации инсулина и интенсификации лечения. Боязнь гипогликемии часто приводит к прекращению терапии, что еще больше способствует неоптимальному гликемическому контролю. Частота гипогликемии, регистрируемая в клинических исследованиях, варьирует в зависимости от используемого определения гипогликемии, продолжительности СД2, возраста пациента, функции почек, дозы инсулина, уровня глюкозы в плазме натощак, интенсивности контроля глюкозы и фоновой терапии, подразумевая, что сравнения между исследованиями

могут быть неубедительными [28]. Поэтому в этом разделе отдельно обсуждаются показатели гипогликемии, отмеченные в исследованиях LixiLan-L и LixiLan-O.

Частота зарегистрированной симптоматической гипогликемии (уровень глюкозы в плазме крови $\leq 3,9$ ммоль/л) у пациентов, получавших фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, составила 40,0 % в исследовании LixiLan-L и 25,6 % в исследовании LixiLan-O (табл. 3), что при сравнении выгодно отличается от частоты зарегистрированных симптоматических гипогликемий у пациентов, получавших только инсулин гларгин (LixiLan-L 42,5 %; LixiLan-O 23,6 %) [13, 14]. Следовательно, число пациентов, испытывавших гипогликемию в каждом из исследований, не было выше на терапии фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида

Таблица 1. НЯ, связанные с лечением фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, по обобщенным данным исследований LixiLan фазы 3 [27]

Нежелательные явления	Данные исследований фазы 3		LixiLan-O
	Фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (n = 834)	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (n = 832)	Ликсисенатид (n = 233)
Любые НЯ, связанные с лечением, n (%)	462 (55,4)	418 (50,2)	157 (67,4)
Серьезные НЯ, связанные с лечением, n (%)	38 (4,6)	37 (4,4)	9 (3,9)
Любые НЯ, связанные с лечением и приведшие к смерти, n (%)	3 (0,4)	5 (0,6)	1 (0,4)
Любые НЯ, связанные с лечением и приведшие к постоянному прекращению лечения препаратом, n (%)	22 (2,6)	12 (1,4)	21 (9,0)

Примечание: n (%) — число и процент пациентов с по крайней мере одним нежелательным явлением, связанным с лечением.

Таблица 2. НЯ, связанные с лечением фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, которые привели к прекращению приема препарата в контролируемых исследованиях фазы 3 [27]

Нежелательные явления	Данные исследований фазы 3		LixiLan-O
	Фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (n = 834)	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (n = 832)	Ликсисенатид (n = 233)
Желудочно-кишечные НЯ, связанные с лечением, n (%)	8 (1,0)	1 (0,1)	12 (5,2)
Тошнота, n (%)	6 (0,7)	0	6 (2,6)
Рвота, n (%)	2 (0,2)	0	4 (1,7)
Диарея, n (%)	1 (0,1)	0	2 (0,9)
Кожные и подкожные изменения, n (%)	4 (0,5)	1 (0,1)	1 (0,4)
Крапивница, n (%)	3 (0,4)	0	1 (0,4)

Выделенные термины для двух и более пациентов в любой группе лечения.
n (%) — число и процент пациентов с по крайней мере одним нежелательным явлением, связанным с лечением.

Таблица 3. Гипогликемические события в исследованиях LixiLan-O и LixiLan-L

	LixiLan-O			LixiLan-L	
	Фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (n = 469)	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (n = 467)	Ликсисенатид (n = 233)	Фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (n = 365)	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл (n = 365)
Зарегистрированные эпизоды симптоматических гипогликемий (ГП ≤ 70 мг/дл [3,9 ммоль/л])					
n (%)	120 (25,6)	110 (23,6)	15 (6,4)	146 (40,0)	155 (42,5)
Событий на пациента в год	1,4	1,2	0,3	3,03	4,22
Серьезная симптоматическая гипогликемия					
n (%)	0	1 (0,2)	0	4 (1,1)	1 (0,3)
Событий на пациента в год	0	< 0,01	0	0,02	< 0,01

ГП — глюкоза плазмы.

по сравнению с инсулином гларгин отдельно, несмотря на более низкий уровень HbA_{1c} в группах фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида. Более высокая частота гипогликемии, наблюдаемая в исследовании LixiLan-L, вероятно, связана с большей длительностью (стажем) течения диабета у пациентов и большей продолжительностью инсулинотерапии [29]. В исследовании LixiLan-L частота случаев гипогликемии была ниже на фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида по сравнению с терапией только инсулином гларгин (3,03 против 4,22 случая на пациента в год соответственно) и была сходной между фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида и инсулином гларгин отдельно в LixiLan-O (1,4 против 1,2 события на пациента в год соответственно). Эти данные демонстрируют, что риск зарегистрированной симптоматической гипогликемии у пациентов, получающих инсулин гларгин в комбинации с ликсисенатидом (т.е. фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида), ниже или сопоставим с таковым у пациентов, получающих только инсулин гларгин.

Частота тяжелой гипогликемии (событие, требующее помощи третьей стороны), как правило, была низкой в обоих исследованиях:

как в LixiLan-L [n = 4 (1,1 %) и n = 1 (0,3 %) для группы фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида и группы инсулина гларгин, соответственно], так и в LixiLan-O [n = 0 (0,0 %), n = 1 (0,2 %), n = 0 (0,0 %) в группах фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, инсулина гларгин и ликсисенатида соответственно] [13, 14].

Желудочно-кишечная переносимость

В целом исследования LixiLan продемонстрировали низкую распространенность желудочно-кишечных (ЖК) НЯ с низкой частотой стойкого прекращения лечения при использовании фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида по сравнению с одним только ликсисенатидом [30]. Возникавшие ЖК побочные эффекты были в основном легкой и средней степени тяжести, преходящими и происходили преимущественно в течение первых 8 недель лечения [13, 14]. Частота ЖК НЯ у пациентов, получавших фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, была ниже, чем у пациентов с терапией только ликсисенатидом, в то время как частота этих событий у пациентов, получавших инсулин гларгин, была предсказуемо ниже, чем в группе

лечения фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида [13].

В исследовании LixiLan-L желудочно-кишечные НЯ были отмечены у 17,0 % пациентов, получавших фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, по сравнению с 7,9 % пациентов в группе инсулина гларгин. Эти НЯ были в основном легкими, тошнота возникла у 10,4 % пациентов (против 0,5 % в группе инсулина гларгин), диарея — у 4,4 % пациентов (против 2,7 % на инсулине гларгин) и рвота — у 3,6 % (против 0,5 % на инсулине гларгин) [14]. В исследовании LixiLan-O частота ЖК НЯ составляла 21,7 % среди пациентов, получавших фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, по сравнению с 12,6 % в группе инсулина гларгин и 36,9 % среди пациентов, получавших ликсисенатид. Тошнота была наиболее распространенным ЖК НЯ, которое возникало на фоне терапии фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида и встречалось у 9,6 % пациентов (против 3,6 % в группе инсулина гларгин и против 24,0 % в группе ликсисенатида). 9,0 % пациентов испытывали диарею (против 4,3 % на инсулине гларгин и против 9,0 % на ликсисенатиде), и у 3,2 % возникла рвота (в сравнении с 1,5 % на фоне инсулина гларгин и с 6,4 % на фоне ликсисенатида) [13].

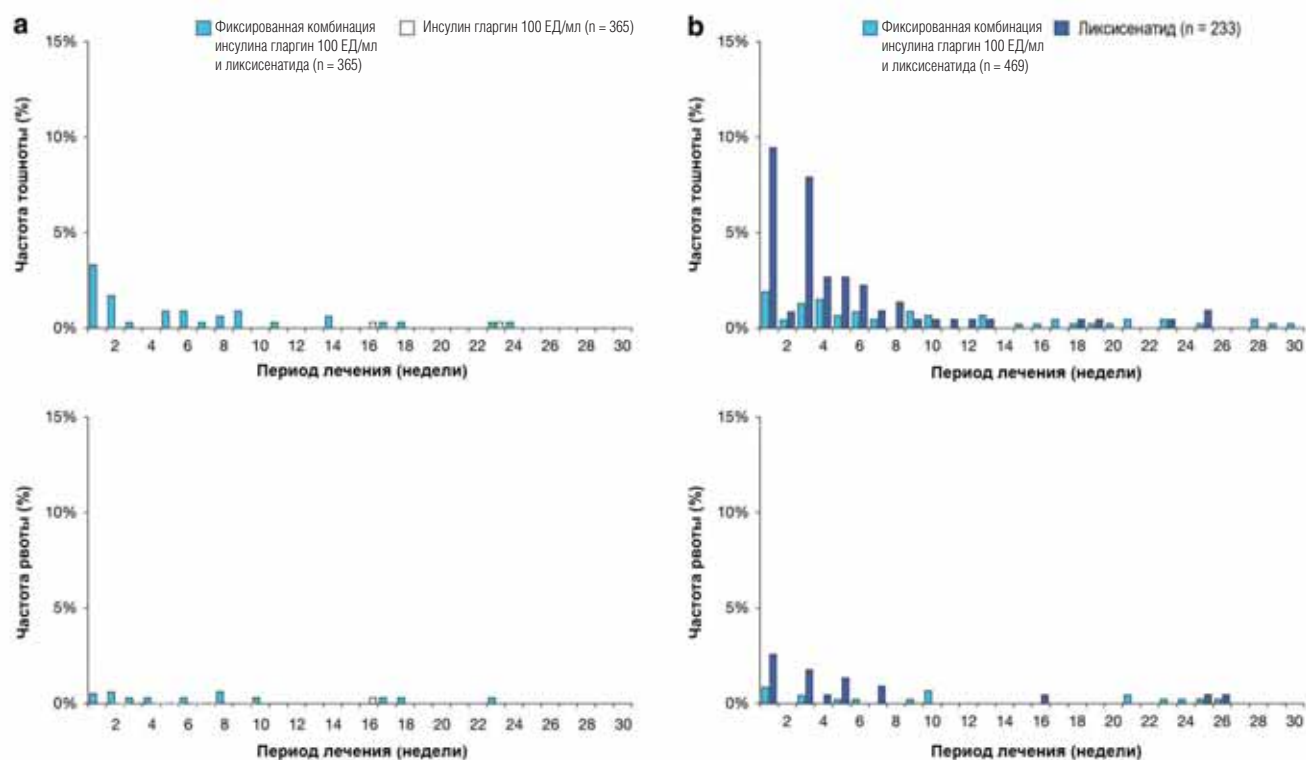


Рис. 2. Частота тошноты и рвоты в неделю при применении фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида в сравнении с инсулином гларгин 100 ЕД/мл в исследовании LixiLan-L (а) и в сравнении с ликсисенатидом в исследовании LixiLan-O (б)

Частота прекращения лечения из-за желудочно-кишечных НЯ была низкой в обоих исследованиях. В LixiLan-L прекращение лечения из-за ЖК НЯ было отмечено у 1,1 % пациентов и связано исключительно с тошнотой [14]. Отсутствие ЖК НЯ, связанных с инсулином гларгин, привело к тому, что случаев прекращения лечения не было. В LixiLan-O прекращение терапии в результате ЖК НЯ происходило у 1,0 % пациентов, получавших фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, при этом 0,4 % пациентов отказывались от лечения из-за тошноты (против 2,6 % в группе ликсисенатида), 0,4 % — из-за рвоты (против 1,7 % в группе ликсисенатида) и 0,2 % — из-за диареи (против 0,9 % в группе ликсисенатида) [13]. Отсутствие ЖК НЯ, связанных с инсулином гларгин, не приводило к прекращению лечения [13].

Постепенное увеличение дозы ликсисенатида, происходящее одновременно с повышением дозы инсулина гларгин, может объяснить более низкую частоту воз-

никновения ЖК НЯ, наблюдаемых при терапии фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, по сравнению с ликсисенатидом отдельно [27]. Частота случаев тошноты и рвоты в неделю в группе фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида по сравнению с инсулином гларгин в LixiLan-L и в сравнении с ликсисенатидом в LixiLan-O в течение 30 недель показаны на рис. 2.

Иммуногенность

Синтетические белки, используемые при лечении СД2, часто активируют иммунологический ответ, который приводит к выработке антилекарственных антител (АЛА) у пациентов, проходящих лечение. Тяжелые иммунологические осложнения встречаются редко, и хотя было несколько сообщений о том, что АЛА могут влиять на гликемический контроль, большинство данных клинических исследований свидетельствуют об обратном [31]. Измерение АЛА является рутинным в клинических исследованиях при СД 2 типа и

используется для изучения влияния положительных антител на безопасность и эффективность препарата. Тем не менее частота выявления может широко варьировать в зависимости от препарата, и часто бывает трудно провести прямое сравнение показателей АЛА из-за различий в методологии и интерпретации данных, препаратов и популяции пациентов [32]. В исследовании LixiLan-O после 30 недель лечения положительные антитела к инсулину гларгин были выявлены у 21 % пациентов, получавших фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, и 8,9 % пациентов, получавших инсулин гларгин; в то же время в исследовании LixiLan-L частота была сопоставимой между группами лечения фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (26,2 %) и инсулином гларгин (24,8 %) [27]. Во всех исследованиях фазы 3 фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида не было отмечено существенных различий в профилях эффективности или

безопасности между популяциями пациентов с положительными и отрицательными антителами (как для пациентов с антителами к инсулину гларгин, так и с антителами к ликсисенатиду) [13, 14].

Реакции

гиперчувствительности

Реакции в месте инъекции

Как и в случае любого подкожного введения пептида, могут наблюдаться реакции в месте инъекции, включая гематому, боль, кровоизлияние, эритему, отек и зуд. В пуле исследований фаз 2 и 3 реакции в месте инъекции наблюдались у 1,7 % пациентов, получавших фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, и у 1,1 % пациентов, получавших только инсулин гларгин. Эти явления, как правило, были легкими, в каждой из групп лишь один пациент сообщал об умеренной интенсивности возникших проявлений [27].

Аллергические реакции

Подкожно вводимые синтетические пептиды, такие как агонисты рГПП-1, могут вызывать аллергические реакции [33]. При разработке фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида Комитет по оценке аллергических реакций (ARAC) вслепую рассмотрел все случаи зарегистрированных исследователями аллергических реакций, используя строгие критерии для определения степени тяжести события и того, было ли оно связано с исследуемым препаратом. В фазе 3 исследований LixiLan число пациентов с событием, оцененным ARAC как аллергическая реакция, в группе фиксированной комбинации инсулина гларгин 10 ЕД/мл и ликсисенатида составило 7 (0,7 %), в группе инсулина гларгин — 5 (0,5 %) и в группе ликсисенатида — 2 (0,9 %) [27]. Зарегистрированные у большинства пациентов (9/14) события были оценены как не связанные с исследуемым препаратом. В исследовании LixiLan-О явления, отнесенные к аллергической реакции, возможно связанной с исследуемым препаратом, были

отмечены у 3 (0,3 %) пациентов в группе фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, ни у кого в группе инсулина гларгин и у 2 (0,9 %) пациентов в группе ликсисенатида. Все события были оценены как умеренные по степени тяжести [27].

Панкреатит

Применение агонистов рГПП-1 ассоциировано с риском развития острого панкреатита, включая фатальный и нефатальный геморрагический или некротический панкреатит [34]. В фазе 3 исследований LixiLan не было зарегистрировано ни одного эпизода панкреатита [13, 14, 27]. Низкие общие показатели частоты развития панкреатита также были отмечены в исследовании ELIXA у пациентов, получавших ликсисенатид или плацебо (пациенты, получившие по меньшей мере одну дозу ликсисенатида, $n = 3031$; или плацебо, $n = 3032$, при среднем периоде наблюдения 25 месяцев), причем в группе ликсисенатида частота возникновения панкреатита была ниже ($n = 5$; 0,2 %) по сравнению с группой плацебо ($n = 8$; 0,3 %) [19, 27].

Злокачественные новообразования

Рак поджелудочной железы и другие виды рака

Остается спорным вопрос о том, повышает ли терапия на основе агонистов рГПП-1 риск развития определенных злокачественных заболеваний, таких как рак поджелудочной железы или рак щитовидной железы. В исследовании Elashoff и соавт. была проанализирована база данных Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) по зарегистрированным НЯ, связанным с агонистом рГПП-1 экзенатидом. Авторы обнаружили соответствие данных, полученных у человека и у животных, что подтвердило связь лечения агонистами рГПП-1 с повышенным риском панкреатита [34]. Поскольку панкреатит является фактором риска развития рака поджелудочной железы, суще-

ствует опасение, что длительное применение терапии агонистами рГПП-1 может быть фактором риска развития рака поджелудочной железы в долгосрочной перспективе [34]. Тем не менее было высказано предположение, что этот анализ был ограничен погрешностями отчетности и, следовательно, не дает достаточных доказательств для установления этой связи [35]. Потенциальные злокачественные случаи со стороны поджелудочной железы и другие виды рака также были оценены на предмет причинно-следственной связи экспертным комитетом в исследованиях LixiLan (фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида в сравнении с инсулином гларгин) и исследовании ELIXA (ликсисенатид в сравнении с плацебо) [27]. Подобно частоте панкреатита в исследованиях LixiLan частота рака поджелудочной железы также была низкой. Был зарегистрирован единственный случай злокачественного новообразования поджелудочной железы в группе инсулина гларгин в LixiLan-О, который привел к постоянному прекращению лечения, однако было обнаружено, что этот случай не связан с исследуемым препаратом; в группах, получавших фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида или ликсисенатид, случаев рака поджелудочной железы выявлено не было [13, 27]. Ключевым ограничением исследований LixiLan была их относительно короткая продолжительность (30 недель), но это было компенсировано более длительным исследованием ELIXA, оценивавшим сердечно-сосудистые исходы.

Исследование ELIXA (ликсисенатид, $n = 3031$; плацебо, $n = 3032$) с медианой периода наблюдения 25 месяцев подтвердило низкую частоту злокачественных новообразований поджелудочной железы, которые были зарегистрированы у 3 ($< 0,1$ %) пациентов, получавших лечение ликсисенатидом, по сравнению с 9 (0,3 %) пациентами, получавшими плацебо. Аналогичный дисбаланс в пользу ликсисенатида наблюдался и в отношении случаев панкреатита [27].

Новообразования щитовидной железы

В документе, подаваемом в FDA, сообщалось, что у грызунов, получавших терапию лираглутидом и другими агонистами рГПП-1 длительного действия, повышалась частота опухолей щитовидной железы [36]. Как результат этих доклинических данных применение лираглутида, экзенатида замедленного высвобождения, дулаглутида и семаглутида противопоказано пациентам с отягощенным личным или семейным анамнезом по раку щитовидной железы, а инструкция по применению этих длительно действующих агонистов рГПП-1 в США включает предостережение о риске С-клеточных опухолей щитовидной железы [37–40]. Однако, как и в случае с раком поджелудочной железы, недостаточно доказательств, подтверждающих гипотезу о том, что агонисты рГПП-1 вызывают (медуллярный) рак щитовидной железы [35]. На сегодняшний день не было выявлено ни одного случая рака щитовидной железы в ходе клинических исследований или постмаркетингового наблюдения за пациентами, получавшими лечение фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида. Также не было отмечено и клинически значимых изменений средних уровней кальция, связанных с лечением фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида в ходе программы клинических испытаний [27].

Функция почек

В США и других западных странах СД 2 типа признан основной причиной хронической болезни почек (ХБП) и терминальной стадии почечной недостаточности [41]. Острая почечная недостаточность и ухудшение течения ХБП (которые, как правило, связаны с желудочно-кишечными НЯ и дегидратацией [42]) наблюдались у пациентов, получавших агонисты рГПП-1, такие как ликсисенатид. Такие события были выявлены также у пациентов без каких-либо ранее известных заболеваний почек [15].

Анализ объединенных данных исследований LixiLan показал, что в течение периода лечения легкое и умеренное ухудшение функции почек, основанное на определении клиренса креатинина, имели аналогичные пропорции пациентов, получавших фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, и пациентов, получавших инсулин гларгин. Пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не было в группах фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида или ликсисенатида, в то время как в группе инсулина гларгин их доля была низкой (0,2 %) [27]. Post hoc анализ исследования ELIXA у пациентов с СД2 без тяжелого нарушения функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] > 30 мл/мин/1,73 м²), но с недавним событием острого коронарного синдрома показал, что добавление ликсисенатида к обычной терапии уменьшало тяжесть микро- и макроальбуминурии помимо гликемического контроля (снижение соотношения альбумин/креатинин в моче) [43]. В исследованиях LixiLan пациенты с рСКФ < 30 мл/мин были исключены из участия (расценивалось как тяжелое нарушение функции почек до терминальной стадии ХБП).

Частота встречаемости общих нежелательных явлений, возникших после начала лечения, в группах фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида и инсулина гларгин была одинаковой у пациентов с нормальной функцией почек (53,8 % фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида против 48,5 % инсулина гларгин) и у пациентов с легкими нарушениями функции почек (56,5 % фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида против 54,0 % инсулина гларгин) на исходном этапе всех исследований фазы 3 [27].

Сердечно-сосудистая безопасность

В 2008 г. FDA рекомендовало все новые сахароснижающие препараты, разрабатываемые для лечения СД2,

оценивать в отношении сердечно-сосудистых НЯ [44]. В исследованиях LixiLan для оценки сердечно-сосудистых конечных точек был создан Комитет по рассмотрению сердечно-сосудистых событий, в состав которого входили эксперты по сердечно-сосудистым и цереброваскулярным заболеваниям, независимые от спонсора и исследователей. Для фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида дополнительное исследование сердечно-сосудистых исходов не требовалось, поскольку компоненты препарата, ликсисенатид и инсулин гларгин, уже прошли такую оценку в исследованиях ELIXA и ORIGIN соответственно. Поэтому исследования LixiLan не были конкретно направлены на оценку сердечно-сосудистых исходов. Однако полученные в них данные показали, что частота сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, была низкой и сопоставимой с наблюдаемой у пациентов на инсулине гларгин [13, 14].

В исследование ELIXA были включены 6068 пациентов с историей острого коронарного синдрома (острый инфаркт миокарда [ИМ] или госпитализация по поводу ИМ) в течение предыдущих 180 дней, которые представляют собой относительно нестабильную популяцию с особенно высоким сердечно-сосудистым риском [19]. В течение периода наблюдения с медианой в 25 месяцев первичная комбинированная конечная точка сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального инсульта и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии (4 основных сердечно-сосудистых события, MACE) была сопоставимой у пациентов, получавших ликсисенатид (13,4 %) и плацебо (13,2 %). Частота госпитализации по поводу сердечной недостаточности была сопоставимой между двумя группами (ОР 0,96; 95 % ДИ, 0,75–1,23), как и показатели смертности (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,78–1,13) [19].

Исследование ORIGIN [45] продемонстрировало отсутствие повышенного риска сердечно-сосудистых событий, связанных

с инсулином гларгин, у пациентов с предиабетом или недавно выявленным СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском. Кроме того, не было выявлено связи с повышенным риском серьезных сердечно-сосудистых событий у лиц с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми факторами риска по сравнению со стандартным лечением. Частота сердечно-сосудистых событий была аналогичной для инсулина гларгин и стандартной терапии (2,94 и 2,85 на 100 человеко-лет соответственно).

Нежелательные явления в особых группах

Пожилые пациенты

У пациентов старшей возрастной группы (≥ 65 лет) post-hoc анализ данных исследований LixiLan-L и LixiLan-O показал, что фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида не был ассоциирован с повышенным риском гипогликемии при сравнении с инсулином гларгин. Умеренное снижение массы тела наблюдалось у пациентов старшего возраста, получавших лечение фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, как в исследовании LixiLan-L ($p = 0,007$), так и в LixiLan-O ($p = 0,017$) [46]. Из 834 пациентов в исследованиях LixiLan, которые получали фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, 25,2 % ($n = 210$) были в возрасте старше 65 лет, а 4 % ($n = 33$) — старше 75 лет. В целом не было выявлено различий в безопасности и эффективности фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида в разных возрастных группах [15].

Пол

Последующий post-hoc анализ исследований LixiLan не выявил различий в эффектах фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида в зависимости от пола [47].

Дети и беременность

На сегодняшний день применение фиксированной комбинации инсу-

лина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида или его компонентов не изучалось у детей с СД2 или во время беременности [15, 25, 26]. Фиксированная комбинация инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида противопоказана для применения во время беременности.

РЕЗЮМЕ

Терапия инсулином и агонистом рГПП-1 направлена на 7 из 8 патофизиологических дефектов, которые приводят к гипергликемии при СД2 [20]. Было показано, что взаимодополняющие действия инсулина гларгин и ликсисенатида оказывают благотворное влияние на уровень HbA_{1c} при отсутствии повышенного риска развития гипогликемии, но с эффектом снижения массы тела по сравнению с применением только инсулина гларгин, а также при меньшем количестве побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в сравнении с ликсисенатидом отдельно [13, 14, 23]. Было показано, что при подкожном введении фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида один раз в день уменьшается частота распространенных НЯ, связанных с ликсисенатидом, таких как тошнота и рвота. Это, вероятно, связано с более постепенным наращиванием дозы ликсисенатида в фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида, которое происходит параллельно с повышением дозы инсулина. Более того, данные по безопасности отдельных компонентов фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида не показали повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, рака щитовидной железы, панкреатита или злокачественных новообразований поджелудочной железы. Помимо обеспечения сопоставимой безопасности и уменьшения частоты нежелательных явлений, комбинированная терапия, как правило, является более удобной альтернативой отдельному применению ее компонентов, обеспечивая более простые схемы лечения

с меньшим количеством ежедневных инъекций.

Литература

1. Riddle MC, Aronson R, Home P, et al. Adding once daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled by established basal insulin: a 24-week, randomized, placebo-controlled comparison (GetGoal-L) // *Diabetes Care*. 2013; 36: 2489–96.
2. Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. Adding once daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoalDuo 1) // *Diabetes Care*. 2013; 36: 2497–503.
3. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2014; 37: 2763–73.
4. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, et al. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro // *Diabetes Care*. 2014; 37: 2317–25.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetes Care*. 2015; 38: 140–9.
6. Leiter LA, Gross JL, Chow F, et al. Once weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist albiglutide vs prandial insulin added to basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: results over 52 weeks // *J Diabetes Complicat*. 2017; 31: 1283–5.
7. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes Care*. 2017; 40: 614–24.
8. Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ, Paul SK. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin // *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18: 401–9.
9. Blonde L, Meneghini L, Peng XV, et al. Probability of achieving glycemic control with basal insulin in patients with type 2 diabetes in real-world practice in the USA // *Diabetes Ther*. 2018; 9: 1347–58.
10. Davies M. The reality of glycaemic control in insulin treated diabetes: defining the clinical challenges // *Int*

- J Obes Relat Metab Disord. 2004; 28 (Suppl. 2): S14–22.
11. Ross SA. Breaking down patient and physician barriers to optimize glycemic control in type 2 diabetes // *Am J Med.* 2013; 126 (9 Suppl. 1):S38–48.
 12. Cersosimo E, Johnson EL, Chovanec C, Skolnik N. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: combination therapy versus a stepwise approach // *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 497–507.
 13. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial // *Diabetes Care.* 2016; 39: 2026–35.
 14. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial // *Diabetes Care.* 2016; 39: 1972–80.
 15. Sanofi Inc. Soliqua®. Prescribing information 2017. <http://products.sanofi.us/soliqua100-33/soliqua10033.pdf>. Accessed June 2017.
 16. Sanofi. Press Release. Sanofi receives FDA approval of Soliqua™ 100/33 for the treatment of adults with type 2 diabetes, 2016. <http://www.news.sanofi.us/2016-11-21-Sanofi-Receive-s-FDA-Approval-of-Soliqua-100-33-for-the-Treatment-of-Adults-with-Type-2-Diabetes/>. Accessed Feb 2018.
 17. Sanofi. Press Release. Suliquala™ Approved in the European Union for the treatment of adults with type 2 diabetes, 2017. <http://mediaroom.sanofi.com/suliquatm-approved-in-the-european-union-for-the-treatment-of-adults-with-type-2-diabetes/>. Accessed Feb 2018.
 18. Hanefeld M, Monnier L, Schnell O, Owens D. Early treatment with basal insulin glargine in people with type 2 diabetes: lessons from ORIGIN and other cardiovascular trials // *Diabetes Ther.* 2016; 7: 187–201.
 19. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome // *N Engl J Med.* 2015; 373: 2247–57.
 20. DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2013; 36 (Suppl. 2): S127–38.
 21. Fineman MS, Cirincione BB, Maggs D, Diamant M. GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose // *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14: 675–88.
 22. Lorenz M, Pfeiffer C, Steintraßer A, et al. Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes — relationship to postprandial glycemia // *Regul Pept.* 2013; 185: 1–8.
 23. Rosenstock J, Diamant M, Aroda VR, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of lixisenatide and insulin glargine, versus insulin glargine in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: the LixiLan proof-of-concept randomized trial // *Diabetes Care.* 2016; 39: 1579–86.
 24. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* 2003; 26: 3080–6.
 25. Sanofi. Lantus®. Prescribing information 2009. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021081s0341bl.pdf. Accessed Feb 2018.
 26. Sanofi. Adlyxin®. Prescribing information 2016. <http://products.sanofi.us/adlyxin/adlyxin.pdf>. Accessed Feb 2018.
 27. Sanofi. Lixisenatide and iGlarLixi (insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination) for the treatment of type 2 diabetes: briefing document for the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee meeting: May 25 2016. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM502559.pdf>. Accessed Aug 2018.
 28. Morales J, Schneider D. Hypoglycemia // *Am J Med.* 2014; 127: S17–24.
 29. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration // *Diabetologia.* 2007; 50: 1140–7.
 30. Trujillo J, Roberts M, Dex T, Chao J, White J, LaSalle J. Low incidence of gastrointestinal adverse events over time with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide vs lixisenatide alone // *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 2690.
 31. Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, Fountaine RJ, Finch GL, Krasner AS. Immunological responses to exogenous insulin // *Endocr Rev.* 2007; 28: 625–52.
 32. Gunn GR 3rd, Sealey DC, Jamali F, Meibohm B, Ghosh S, Shankar G. From the bench to clinical practice: understanding the challenges and uncertainties in immunogenicity testing for biopharmaceuticals // *Clin Exp Immunol.* 2016; 184: 137–46.
 33. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse effects of GLP-1 receptor agonists // *Rev Diabet Stud.* 2014; 11: 202–30.
 34. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies // *Gastroenterology.* 2011; 141: 150–6.
 35. Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? // *Diabetes Care.* 2013; 36 (Suppl. 2): S245–52.
 36. FDA. Victoza® (liraglutide injection): Human relevance of rodent thyroid C-cell tumors. 2009. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170404152315/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM151176.pdf>. Accessed Sept 2018.
 37. AstraZeneca. Bydureon®. Prescribing information 2012. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022200s0001bl.pdf. Accessed Jan 2018.
 38. Novo Nordisk. Ozempic®. Prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2096371bl.pdf. Accessed Feb 2018.
 39. Eli Lilly. Trulicity®. Prescribing information 2018. <https://pi.lilly.com/us/trulicity-uspi.pdf>. Accessed Feb 2018.
 40. Novo Nordisk. Victoza®. Prescribing information 2017. <http://www.novo-pi.com/victoza.pdf>. Accessed Jan 2018.
 41. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=00331698D9C67252ADDA-B586965A2F4?sequence=1. Accessed Sept 2018.
 42. Filippatos TD, Elisaf MS. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function // *World J Diabetes.* 2013; 4: 190–201.
 43. Muskiet MA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes — a post hoc analysis of the ELIXA trial // *Diabetes Care.* 2018; 67 (Suppl): 1.
 44. FDA. Guidance for industry. Diabetes mellitus — evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. 2008. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>. Accessed Feb 2018.
 45. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // *N Engl J Med.* 2012; 367: 319–28.
 46. Handelsman Y, Chovanec C, Dex T, et al. Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination in elderly patients with T2D // *Diabetes.* 2016; 65: A246 (ADA 2016, abstract 954).
 47. Frias J, Stager W, Davidson J. Effect of gender on clinical outcomes of patients with type 2 diabetes treated with insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination. AANP 2017.

Метформин и профилактика сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа

Расширенный реферат статьи Luo F, Das A, Chen J, Wu P, Li X, Fang Z. Metformin in patients with and without diabetes: a paradigm shift in cardiovascular disease management // Cardiovasc Diabetol. 2019 Apr 27; 18 (1): 54. doi: 10.1186/s12933-019-0860-y.

Реферат подготовлен А.Е. Гольдшмид.

В условиях растущего глобального бремени ишемической болезни сердца (ИБС) ее раннее выявление и своевременное лечение факторов риска имеют решающее значение для снижения заболеваемости и смертности. Сахарный диабет (СД) считается независимым фактором риска развития ИБС. Как было показано в доклинических и клинических исследованиях, **метформин**, помимо сахароснижающего действия, также обеспечивает снижение риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД. Учитывая его доступность, путь введения и стоимость, метформин предоставляет альтернативный или дополнительный возможный метод первичной и вторичной профилактики ИБС. Необходимы дальнейшие проспективные когортные и рандомизированные клинические исследования для выявления группы риска, которая может получить потенциальные преимущества при приеме метформина.

Сокращения:

АМФК — АМФ-активируемая протеинкиназа;

ГМК — гладкомышечные клетки;

ИБС — ишемическая болезнь сердца;

ЛПВП — липопротеины высокой плотности;

ЛПНП — липопротеины низкой плотности;

ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности;

ОХ — общий холестерин;

РКИ — рандомизированные клинические исследования;

СД2 — сахарный диабет 2 типа;

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания;

ТГ — триглицериды;

ТИМ ОСА — толщина интимамедиа общей сонной артерии;

ФРФ-23 — фактор роста фибробластов 23;

ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика;

АВСА1 — АТФ-связывающий кассетный транспортер А1;

NO — оксид азота;

МАСЕ — серьезные нежелательные кардиальные события;

SGLT2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2;

STATA3 — преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3;

UKPDS — Британское проспективное исследование сахарного диабета

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — одна из ведущих причин смертности и заболеваемости во всём мире, создающая огромное экономическое бремя для общества [1]. Существует множество факторов риска развития ИБС, таких как курение, ожирение, артериальная гипертензия и высокий уровень холестерина в крови [2]. Сахарный диабет (СД) считается независимым фактором риска развития ИБС [3]. Макрососудистые осложнения СД, включающие заболевания сердечно-сосудистой системы, являются основной причиной смерти у пациентов с длительным стажем СД [4–6]. Метформин — известный препарат класса бигуанидов, контролирующий уровень глюкозы крови в организме вследствие повышения чувствительности к инсулину и снижения абсорбции глюкозы в кишечнике [7]. Клинические рекомендации по

лечению СД предлагают использовать метформин в качестве терапии первой линии [8]. Несмотря на то что в основном метформин используется в качестве сахароснижающего препарата, его другие плейотропные эффекты остаются неизученными. Появляется всё больше данных, указывающих на кардиопротективное действие метформина в отношении сердечно-сосудистых исходов у пациентов с четко определенными факторами риска. Хотя клинические испытания, проведенные на пациентах с СД, наглядно продемонстрировали терапевтический потенциал метформина относительно снижения сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у пациентов с СД [9], его влияние на пациентов без СД остается не до конца изученным. Кардиопротективное действие метформина на пациентов с СД можно объяснить его влиянием на патогенез атеросклероза. В этой статье будут рассмотрены существующие на сегодняшний день данные литературы, которые свидетельствуют об антиатеросклеротическом влиянии метформина на сердечно-сосудистую систему (**рисунок**).

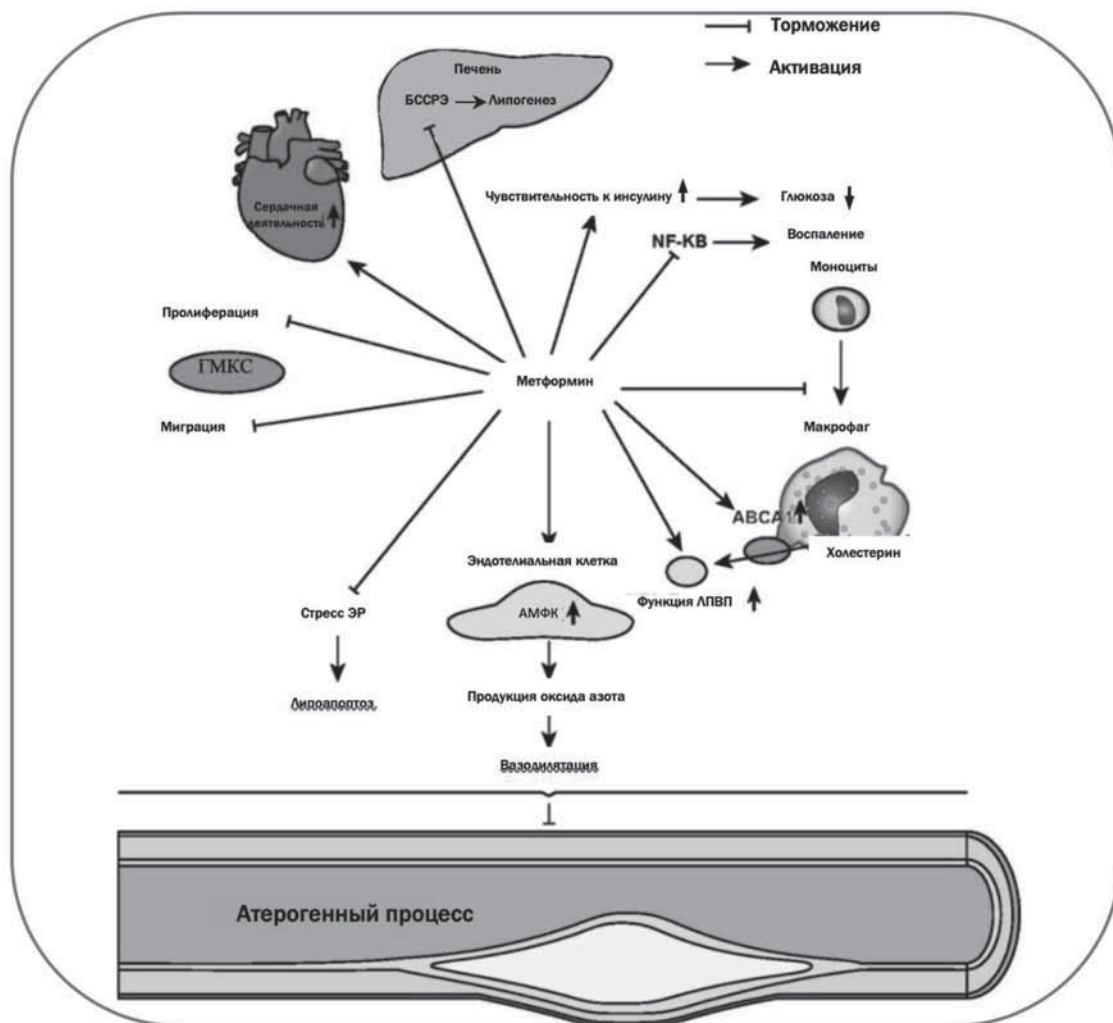


Рисунок. Благоприятные плейотропные эффекты метформина на сердечно-сосудистую систему и возможные механизмы. БССРЭ — белок, связывающий стеролрегулирующие элементы, ABCA1 — АТФ-связывающий кассетный транспортер А1, АМФК — АМФ-активируемая протеинкиназа, ГМКС — гладкомышечные клетки сосудов, ЭР — эндоплазматический ретикулум, ЛПВП — липопротеины высокой плотности

Влияние метформина на сердечно-сосудистую систему

Метформин при сахарном диабете (СД)

Сахарный диабет 2 типа (СД2) считается независимым фактором риска развития ИБС [10]. Следовательно, контроль уровня гликемии крайне важен для снижения заболеваемости и смертности от ССЗ у пациентов с СД2. Известно, что метформин, сахароснижающий препарат первой линии, снижает риск развития основных сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклеротическими ССЗ у пациентов с СД2 и

улучшает суррогатные конечные точки атеросклеротических ССЗ, в том числе оказывает влияние на толщину интима-медиа общей сонной артерии (ТИМ ОСА). Важным исследованием в этой области было Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) [11], в ходе которого 1704 пациента с избыточной массой тела (> 120 % идеальной массы тела) и недавно диагностированным СД2 были рандомизированы в группы традиционной диетотерапии и интенсивного гликемического контроля (пациенты получали метформин, препараты сульфонилмочевины или инсулин). Однако при анализе дополнительного этапа

наблюдения того же UKPDS, где 537 пациентов без ожирения тела и с избыточной массой тела и неконтролируемым уровнем гликемии (6,1–15,0 ммоль/л) получали препараты сульфонилмочевины с добавлением метформина и без него, влияние метформина на сердечно-сосудистые исходы не было статистически значимым. Возможным объяснением этого наблюдения, вероятно, является благоприятное воздействие жесткого гликемического контроля на фоне приема метформина, который предотвращал сердечно-сосудистые события в отдаленной перспективе. Тем не менее в последующем исследовании, проведенном через

10 лет после UKPDS, у пациентов, получавших метформин, отмечалось стойкое снижение риска инфаркта миокарда (33 %, $p = 0,005$), несмотря на отсутствие значимых изменений гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [12]. Поскольку в течение периода исследования не вводилась новая сахароснижающая терапия, результаты подчеркивают благоприятное влияние метформина на сердечно-сосудистый риск. Воздействие метформина было наиболее выражено среди пациентов с избыточной массой тела после длительного периода наблюдения. Продолжая изучать дополнительные влияния метформина на макро- и микрососудистые заболевания у пациентов с СД2, получавших инсулин, Кооу и соавт. [13] рандомизировали 390 пациентов с СД2 (средний возраст 53 года) для приема метформина (850 мг в день) или плацебо и наблюдали за ними в течение 4,3 года. Результаты показывают, что прием метформина значительно улучшает комбинированную макрососудистую конечную точку по сравнению с плацебо (ОР 0,61, 95 % ДИ 0,40–0,94, $p = 0,02$), что не могло быть объяснено только разницей в весе и влиянием метформина на метаболические или гемодинамические показатели, такие как уровень HbA_{1c} [13]. Дальнейшее исследование Katakami и соавт. [14] со средней продолжительностью наблюдения три года, изучающее 118 пациентов с СД2, которые были рандомизированы по группам для получения глибенкламида ($n = 59$), гликлазида ($n = 30$) и глибенкламида в сочетании с метформином ($n = 29$), также показали, что в группе, получающей метформин, ТИМ ОСА была значительно меньше, чем в группах, получающих глибенкламид и гликлазид ($p < 0,05$). Метаанализ 35 рандомизированных клинических исследований (РКИ) подтвердил влияние метформина на сердечно-сосудистую систему по сравнению с плацебо у более молодых пациентов в течение длительного периода времени [15]. Описанные выше наблюдения усиливают обоснование приема метформина пациентами в более молодом воз-

расте для снижения риска развития сердечно-сосудистых событий. Исследование SPREAD-DIMCAD («Прогноз и влияние сахароснижающих препаратов на сахарный диабет 2 типа и ишемическую болезнь сердца»), было проведено для оценки основных сердечно-сосудистых событий и смертности среди пациентов с СД2 и ИБС после приема глипизид или метформина [16]. Среди 304 пациентов с СД2, за которыми наблюдали в течение 5 лет, в группе, принимающей метформин, частота сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, артериальная реваскуляризация путем чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) или аортокоронарное шунтирование, смерть от сердечно-сосудистых событий) оказалась ниже, чем в группе, принимающей глипизид (ОР 0,54, 95 % ДИ 0,30–0,90, $p = 0,026$). При этом уровень гликированного гемоглобина в двух группах не отличался (7,0 % и 7,1 % соответственно, $p > 0,05$) [16]. Полученные данные свидетельствуют о плейотропном эффекте метформина на сердце и кровеносные сосуды, независимо от его сахароснижающей активности. В исследовании REMOVAL на протяжении 5 лет оценивалось влияние метформина на сердечно-сосудистую систему у взрослых с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и высоким сердечно-сосудистым риском [17]. В нем 428 пациентов, получавших инсулин, были случайным образом распределены в группу, получающую метформин, и группу плацебо. При последующем наблюдении прогрессирование атеросклероза, измеренное по усредненной максимальной толщине интимы сонной артерии, было значительно меньше в группе, получающей метформин ($-0,013$ мм в год, от $-0,024$ до $-0,003$; $p = 0,0093$) [18], что, вероятно, указывает на его кардиопротективные свойства. Значимое снижение уровня HbA_{1c} ($-0,13$ %, 95 % ДИ от $-0,22$ до $-0,037$; $p = 0,006$) за три года было наиболее интенсивным в течение первых трех месяцев после начала лечения ($-0,24$ %, от $-0,34$ до $-0,13$;

$p < 0,0001$) [18]. В противоположность результатам исследования SPREAD-DIMCAD, в котором было показано, что метформин снижал риск сердечно-сосудистых событий независимо от его влияния на гликемию, в исследовании REMOVAL снижение толщины интимы сонной артерии, наоборот, оказалось зависимо от снижения уровня HbA_{1c} . Таким образом, вопрос связи кардиопротективного и сахароснижающего действия метформина у пациентов с СД1 остается открытым.

Недавно полученные данные демонстрируют синергизм при применении метформина в комбинации с другими препаратами. Лечение метформином в комбинации с эмпаглифлозином (ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2, SGLT2) значительно уменьшило артериальную ригидность по сравнению с монотерапией метформином у пациентов с СД1 [19]. Эффективность была выше, чем комбинация глитазонов или ингибиторов альфа-глюкозидаз с метформином, а также комбинация метформина и эмпаглифлозина была связана с более низким риском развития серьезных нежелательных кардиальных событий (МАСЕ) по сравнению с комбинацией препаратов сульфонилмочевины и метформина у пациентов с СД2 [20]. Метформин с саксаглиптином, как было показано, улучшает эндотелиальную функцию у пациентов с недавно выявленным СД [21], а его комбинация с вилдаглиптином, частично из-за его противовоспалительного свойства, считается эффективной альтернативой при лечении СД2 и ИБС вследствие более низкой частоты повторных сердечно-сосудистых событий [22]. Кроме того, было показано, что метформин в сочетании с аскорбиновой кислотой эффективен в снижении риска поздних осложнений, связанных с СД (включая соотношение альбумин/креатинин) [23]. В то же время повышенный ИМТ у детей, подвергшихся воздействию метформина внутриутробно, может привести к более высокому риску развития кардиометаболических

заболеваний в зрелом возрасте [24]. Последние данные подтверждают возможность использования лираглутида в качестве эффективной альтернативы метформину при недавно выявленном СД2 у женщин детородного возраста для того, чтобы избежать таких клинических сценариев [25].

Изучение эффектов метформина у пациентов без СД

Несмотря на то что преимущества метформина в отношении сердечно-сосудистой системы хорошо известны у пациентов с СД, его роль у пациентов без диабета остается неясной. В небольшом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, состоящем из 33 женщин без СД, было показано, что, по сравнению с плацебо, метформин уменьшает ишемию миокарда у пациенток со стенокардией [26]. Тем не менее исследование Нао и соавт. [9], состоящее из 130 пациентов с дислипидемией и ожирением, которые были рандомизированы на две группы: пациенты, принимающие аторвастатин, и пациенты, принимающие аторвастатин и метформин, показало, что относительно снижения показателей ожирения и субклинического воспаления аторвастатин в сочетании с метформином более эффективен, чем монотерапия аторвастатином. Последующее исследование Eduardo и соавт. [27] подтвердило, что у пациентов с метаболическим синдромом метформин уменьшал ТИМ ОСА [-0,1 мм ($p = 0,04$) против -0,02 мм (p — незначимо)] по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о кардиопротективном эффекте метформина. Однако недавние исследования поставили под сомнение обоснованность выводов предыдущих исследований. В исследовании CAMERA, посвященном атеросклерозу сонных артерий и воздействию метформина на инсулинорезистентность [28] с участием 173 пациентов без СД с ИБС, которые получали гиполипидемическую терапию статинами, были назначены либо метформин, либо плацебо. По сравнению с

группой плацебо в группе, получавшей метформин, значительно снизились уровни HbA_{1c} , инсулина и индекс инсулинорезистентности ($p < 0,05$), однако не сообщалось об улучшении ТИМ ОСА (разница наклона 0,007 мм в год, $p = 0,29$) [28]. Возможными объяснениями противоречивости результатов этих исследований могут быть разница в базовых характеристиках пациентов (тип заболевания, возраст, прием других сахароснижающих и гиполипидемических препаратов), конечных точках исследования и продолжительности наблюдения. Остается неясным, оказывает ли метформин благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему у пациентов с предиабетом. В настоящее время многоцентровое РКИ GLINT (ISRCTN34875079) регистрирует пациентов с предиабетом для приема метформина и оценки частоты сердечно-сосудистой смерти и нефатальных инфарктов миокарда. Результаты этого исследования позволят получить более точное представление о профилактическом применении метформина при предиабете.

Влияние метформина на сердечно-сосудистую систему: трансляционные и доклинические данные

Большой объем клинических данных, демонстрирующих кардиопротективное действие метформина, требует дальнейшего изучения механизма действия. Возможные объяснения кардиопротективного влияния метформина могут быть связаны с его плеiotропными эффектами в кровеносных сосудах, включая влияние на эндотелиальные клетки и клетки гладких мышц, липиды крови и хроническое системное воспаление.

Антиатеросклеротическое действие метформина

Данные, накопленные в течение 30 лет, показали, что метформин влияет на образование атеросклеротических бляшек у животных, получающих пищу с высоким содержанием жира [29, 30]. В исследовании Li и соавт. [30] для индукции

атеросклероза кролики получали высокохолестериновое питание, а затем было изучено антиатеросклеротическое влияние метформина. Было продемонстрировано, что метформин значительно уменьшает атеросклеротическую бляшку при снижении высокочувствительного С-реактивного белка, одновременно подавляя сигнальные пути образования NF- κ B в сосудистой стенке. Недавние исследования также показали, что метформин может уменьшать формирование бляшек на мышинных моделях, получающих высокохолестериновое питание с нокаутированным Аполипопротеином E (ApoE^{-/-}) [31]. Кальцификация атеросклеротических бляшек связана с их нестабильностью и является убедительным показателем неблагоприятных клинических сердечно-сосудистых исходов у пациентов [15, 16]. Недавно Cai и соавт. [32] сообщили, что метформин [100 мг/(кг в день)] значительно уменьшал кальцификацию атеросклеротической бляшки у мышей ApoE^{-/-}, получавших высокохолестериновое питание. Предполагается, что метформин также может стабилизировать бляшки. Предыдущее исследование также подтвердило антиатеросклеротический эффект метформина у кроликов [33].

Защитное влияние метформина на функцию эндотелия сосудов

Нарушение функции эндотелия сосудов является первым этапом развития атеросклероза и одним из важных патологических процессов. Клинические исследования показывают, что метформин может значительно улучшить эндотелийзависимую вазодилатацию у пациенток с СД2 и синдромом поликистозных яичников [34, 35]. В доклиническом эксперименте было показано, что метформин увеличивает NO-опосредованную вазодилатацию в эндотелиальных клетках *in vitro* [36]. Дальнейшие исследования показали, что он может увеличить выработку оксида азота (NO), активируя путь АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) и, таким образом,

улучшить функцию эндотелия сосудов [37]. Исследования также обнаружили, что активация АМФК α 2 ослабляет стресс эндоплазматического ретикулума в клетках эндотелия сосудов [38]. Метформин, являясь агонистом АМФК α 2, может активировать АМФ-активированную протеинкиназу и защищать клетки эндотелия коронарной артерии от апоптоза жировой ткани при СД [39], что предполагает альтернативный механизм кардиопротективного действия.

Метформин и клетки гладких мышц сосудов

Пролиферация, миграция и переход фенотипа клеток гладких мышц (ГМК) сосудов участвуют в развитии атеросклероза [40], а кальцификация ГМК сосудов в атеросклеротической бляшке тесно связана с ее нестабильностью [41]. Исследования показали, что активация АМФК α 2 может подавлять миграцию ГМК сосудов, замедлять утолщение интимы и, таким образом, повышать стабильность атеросклеротических бляшек [42, 43]. Недавние исследования на животных показали, что метформин может предотвращать кальцификацию в ГМК сосудов в атеросклеротической бляшке посредством активации АМФК [17, 53]. Следовательно, метформин может оказывать антиатеросклеротическое влияние путем активации АМФК и воздействия на ГМК сосудов.

Метформин и липидный спектр

Уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — важный фактор риска для атеросклероза, и каждое снижение ЛПНП на 38,7 мг/дл снижает риск сердечно-сосудистых событий на 20 % [44]. Возможно, кардиопротективные свойства метформина можно объяснить снижением уровня ЛПНП. Обсервационное исследование показало, что метформин снижает уровень ЛПНП у пациентов с СД2 примерно на 11,85 мг/дл ($p < 0,05$) [45]. Тем не менее многочисленные доклинические исследования [18–20] также сообщают, что мет-

формин уменьшает отложение холестерина в аорте и образование атеросклеротических бляшек на моделях кролика и мыши с атеросклерозом и высоким содержанием холестерина, не влияя на уровень общего холестерина (ОХ) и уровень ЛПНП. Впоследствии три проведенных РКИ: исследование CAMERA (исходный уровень ЛПНП 108,4 мг/дл [2,8 ммоль/л], 100 % пациентов получали статины), исследование НОМЕ (исходный уровень ЛПНП 137,0 мг/дл, 34 % пациентов получали статины) и исследование SPREAD (базовый уровень ЛПНП 107,9 мг/дл, 62 % пациентов получали статины) не сообщили о каком-либо снижении уровня ЛПНП при применении метформина [13, 16, 28]. Разница клинических исходов в исследованиях может быть следствием различий в исходных уровнях ЛПНП и/или используемых гиполипидемических препаратах. Неудивительно, что как НОМЕ, так и SPREAD зарегистрировали влияние метформина на сердечно-сосудистую систему, подразумевая, что снижение уровня ЛПНП может не быть основной мишенью его антиатерогенного действия. В отличие от ЛПНП, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) обладают кардиопротекторным эффектом, а уровень ЛПВП обратно пропорционально связан с сердечно-сосудистыми событиями. Помимо уровня ЛПВП, в последние годы новой целью для лечения атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний стало улучшение оттока холестерина ЛПВП. Предыдущие исследования показали, что нарушение функции ЛПВП может ускорить развитие атеросклероза [46], а снижение оттока холестерина ЛПВП связано с повышенным риском развития атеросклеротических ССЗ [47]. У пациентов с СД часто снижен уровень и нарушена функция ЛПВП [48, 49]. Следует отметить, что РКИ, включающее 3070 человек с нарушением толерантности к глюкозе, сообщило, что прием метформина повышал уровень ЛПВП, но эффект нивелировался после учета поправок на индекс массы тела ($p = 0,06$) [50]. Исследования

НОМЕ и CAMERA предоставили аналогичные результаты [13, 28]. Matsuki и соавт. [51] обнаружили, что ЛПВП-опосредованный отток холестерина значительно уменьшился после гликозилирования ЛПВП и вернулся к нормальным значениям после начала приема метформина, что указывает на то, что метформин может оказывать антиатеросклеротическое действие путем улучшения функции ЛПВП.

Недавние исследования показали, что повышение уровня триглицеридов (ТГ) увеличивает риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, а снижение уровня ТГ может снизить риск развития сердечно-сосудистых событий [52–55]. В доклинических исследованиях прием метформина (200 мг/кг в день) в течение 4 недель значительно снижал уровень ТГ у мышей, получающих питание с высоким содержанием жиров (–38 %, $p < 0,05$) [56]. Дальнейшие исследования показали, что метформин не влияет на выработку и секрецию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, но способствует окислению жирных кислот бурого жира, что может быть связано с активацией пути аденозинмонофосфат активированной протеинкиназы (АМФ-активируемая протеинкиназа, АМФК) [56]. Ранее было показано, что метформин снижает уровень ТГ у мышей с ожирением и гипертриглицеридемией частично через путь аполипопротеина А5 [57]. Аполипопротеин А5 — белок семейства аполипопротеинов, который оказывает значительный эффект на уровень ТГ [58]. Клиническое исследование НОМЕ (доза метформина 850 мг/сут) не показало значимой разницы в уровнях ТГ между группой, принимающей метформин, и группой плацебо (0,88 мг/дл, $p = 0,82$) [13]. В исследовании CAMERA (доза метформина 1000 мг/сут) метформин также не оказывал значительного влияния на уровень ТГ (–7,08 мг/дл, $p = 0,054$). Тем не менее в систематическом обзоре было проанализировано 41 клиническое исследование и обнаружено, что только высокая доза метформина (> 1700 мг/сут) оказывала значи-

тельное влияние на уровень ТГ [59]. Отрицательный результат данных исследований может быть связан с более низкой дозой метформина. В целом можно сделать вывод, что метформин в более высокой дозе может регулировать уровень ТГ и функцию ЛПВП, и это может внести вклад в антиатеросклеротическое действие метформина.

Противовоспалительное действие метформина

Хорошо известно, что хроническое воспаление приводит к атеросклерозу [60]. Предыдущие исследования показали, что высокочувствительный С-реактивный белок является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [37]. Li и соавт. [30] обнаружили, что при приеме метформина в дозе 150 мг/кг в течение 16 недель у кроликов, получающих высокохолестеринное питание, значительно снизился уровень высокочувствительного С-реактивного белка. Возможный механизм отрицательной корреляции может быть связан с тем, что метформин ингибирует NF-κB в стенке сосудов [30]. В исследовании *in vitro* Isoda и соавт. [61] также обнаружили, что метформин может ингибировать активацию NF-κB в эндотелиальных клетках и ГМК сосудов зависимым от концентрации способом. Таким образом ингибируется эффект секреции воспалительных цитокинов, индуцируемых интерлейкином-1β. Механизм действия метформина также тесно связан с работой АМФК [62]. Хаттори и соавт. [63] обнаружили, что метформин дозозависимым образом ингибировал ФНО-α-индуцированную активацию NF-κB путем активации АМФК, которая была подавлена мiРНК-опосредованным нокдауном АМФКα1. Данная информация дает возможное объяснение противовоспалительного эффекта, который может быть связан с активацией АМФК.

Метформин

и мононуклеарные макрофаги

Атеросклеротические бляшки в основном состоят из пенистых клеток с высоким содержанием ли-

пидов, депонированных под интимой. Мононуклеарные макрофаги мигрируют в интиму, фагоцитируют холестеринсодержащие липиды через фагоцитарные рецепторы на поверхности клеточной мембраны и превращаются в пенистые клетки. В данном процессе экспрессия рецепторов, связанных с оттоком холестерина, например АТФ-связывающий кассетный транспортер А1 (ABCA1) и G1, подавляется, а способность оттока холестерина снижается [64, 65]. Стимулирование экспрессии ABCA1 и ABCG1 потенциально может ингибировать превращение моноцитарных макрофагов в пенистые клетки, что способствует предотвращению образования и прогрессирования атеросклеротической бляшки. Vasamsetti и соавт. [66] на животных моделях обнаружили, что метформин ингибирует влияние ангиотензина II на отложение липидов в макрофагах и уменьшает образование атеросклеротических бляшек. Эксперименты *in vitro* показали, что метформин ингибирует дифференцировку моноцитов в макрофаги путем влияния на экспрессию АМФК и преобразователя сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3) [67]. Li и соавт. [68] обнаружили, что метформин может усиливать экспрессию ABCG1 в мышечных макрофагах. Предыдущее исследование также подтвердило, что метформин может оказывать влияние на атеросклероз, увеличивая отток холестерина из макрофагов [33]. Выдвигается гипотеза о том, что метформин может способствовать оттоку холестерина в макрофагах путем активации экспрессии ФРФ-21 [69].

Заключение

Метформин широко используется в качестве сахароснижающего препарата для лечения пациентов с СД. Помимо влияния на уровень гликемии, всё больше учитываются его кардиопротективные свойства. Однако антиатеросклеротическое действие метформина, независимо от его гликемического контроля, остается до конца неясным и является областью текущих исследований. Доказательства,

подтверждающие плеiotропные эффекты метформина в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий, требуют дальнейшего изучения механизма действия препарата в различных тканях. Недавние данные, свидетельствующие о благоприятном влиянии метформина при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в клинических и доклинических исследованиях, подчеркивают необходимость изучения разнообразия плеiotропных эффектов метформина [70]. Недавнее исследование также показало, что метформин эффективен при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса на мышечных моделях за счет снижения пассивной жесткости, обусловленной титином [71]. Также прием метформина связан с повышением выживаемости и снижением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с заболеваниями периферических артерий [72] и с более низким показателем кальцификации артерий ниже колена [73]. Кроме того, на мышечной модели метформин способен предотвращать сердечную дисфункцию врожденного порока сердца у взрослых [70]. Правильное понимание плеiotропных эффектов метформина позволяет адаптировать дозу препарата и учитывать его потенциальные побочные эффекты. Помимо использования у пациентов с СД, роль метформина в первичной профилактике сердечно-сосудистых исходов в группе риска, сопоставимая со статинами, требует дальнейшего изучения. Необходимы дальнейшие проспективные популяционные и рандомизированные клинические исследования для определения подгрупп пациентов, у которых может быть эффективно раннее назначение метформина. Это может оказать дополнительную помощь в наблюдении за заболеваниями и необходимым вмешательстве посредством усиления первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Литература

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke

- statistics-2018 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2018; 137 (12): e67–492.
2. Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, et al. Use of risk assessment tools to guide decision-making in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: a special report from the American Heart Association and American College of Cardiology // *J Am Coll Cardiol*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.005>.
 3. Webster MW, Scott RS. What cardiologists need to know about diabetes // *Lancet*. 1997; 350 (Suppl 1): S123–8.
 4. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, et al. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update // *Int J Hypertens*. 2013; 2013: 653789.
 5. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010 // *JAMA*. 2015; 313 (1): 37–44.
 6. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program) // *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17 (1): 150.
 7. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin // *Diabetologia*. 2017; 60 (9): 1577–85.
 8. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care*. 2018; 41 (12): 2669–701.
 9. Maruthur NM, Tseng E, Hutffless 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 (11): 740–51.
 10. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location // *Diabetes Care*. 2007; 30 (5): 1241–7.
 11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet*. 1998; 352 (9131): 854–65.
 12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2008; 359 (15): 1577–89.
 13. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Arch Intern Med*. 2009; 169 (6): 616–25.
 14. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, et al. Metformin or glimepiride, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2004; 47 (11): 1906–13.
 15. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13 (3): 221–8.
 16. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease // *Diabetes Care*. 2013; 36 (5): 1304–11.
 17. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. Metformin in adults with type 1 diabetes: design and methods of REducing with MetfOrmin Vascular Adverse Lesions (REMOVAL): an international multicentre trial // *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19 (4): 509–16.
 18. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5 (8): 597–609.
 19. Lunder M, Janic M, Japelj M, et al. Empagliflozin on top of metformin treatment improves arterial function in patients with type 1 diabetes mellitus // *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17 (1): 153.
 20. Chan CW, Yu CL, Lin JC, et al. Glitazones and alpha-glucosidase inhibitors as the second-line oral anti-diabetic agents added to metformin reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes patients: a nationwide cohort observational study // *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17 (1): 20.
 21. Dore FJ, Domingues CC, Ahmadi N, et al. The synergistic effects of saxagliptin and metformin on CD34+ endothelial progenitor cells in early type 2 diabetes patients: a randomized clinical trial // *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17 (1): 65.
 22. Younis A, Eskenazi D, Goldkorn R, et al. The addition of vildagliptin to metformin prevents the elevation of interleukin 1ss in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a prospective, randomized, open-label study // *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16 (1): 69.
 23. Gillani SW, Sulaiman SAS, Abdul MIM, Baig MR. Combined effect of metformin with ascorbic acid versus acetyl salicylic acid on diabetes-related cardiovascular complication; a 12-month single blind multicenter randomized control trial // *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16 (1): 103.
 24. Hanem LGE, Salvesen O, Juliusson PB, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5–10 year follow-up of the PregMet randomised controlled trial // *Lancet Child Adolesc Health*. 2019; 3 (3): 166–74.
 25. Chen XM, Zhang WQ, Tian Y, et al. Liraglutide suppresses non-esterified free fatty acids and soluble vascular cell adhesion molecule-1 compared with metformin in patients with recent-onset type 2 diabetes // *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17 (1): 53.
 26. Jadhav S, Ferrell W, Greer IA, et al. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48 (5): 956–63.
 27. Meaney E, Vela A, Samaniego V, et al. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitroxidation in metabolic syndrome: the mefisto study // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008; 35 (8): 895–903.
 28. Preiss D, Lloyd SM, Ford I, et al. Metformin for non-diabetic patients with coronary heart disease (the CAMERA study): a randomised controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2 (2): 116–24.
 29. Sirtori CR, Catapano A, Ghiselli GC, et al. Metformin: an anti-atherosclerotic agent modifying very low density lipoproteins in rabbits // *Atherosclerosis*. 1977; 26 (1): 79–89.
 30. Li SN, Wang X, Zeng QT, et al. Metformin inhibits nuclear factor kappa-B activation and decreases serum high-sensitivity C-reactive protein level in experimental atherogenesis of rabbits // *Heart Vessels*. 2009; 24 (6): 446–53.
 31. Forouzandeh F, Salazar G, Patrushev N, et al. Metformin beyond diabetes: pleiotropic benefits of metformin in attenuation of atherosclerosis // *J Am Heart Assoc*. 2014; 3 (6): e001202.
 32. Cai Z, Ding Y, Zhang M, et al. Ablation of adenosine monophosphate-activated protein kinase alpha 1 in vascular smooth muscle cells promotes diet-induced atherosclerotic calcification in vivo // *Circ Res*. 2016; 119 (3): 422–33.
 33. Luo F, Guo Y, Ruan GY, et al. Combined use of metformin and atorvastatin attenuates atherosclerosis in rabbits fed a high-cholesterol diet // *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 2169.
 34. de Aguiar LG, Bahia LR, Villela N, et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance // *Diabetes Care*. 2006; 29 (5): 1083–9.
 35. Jensterle M, Sebestjen M, Janez A, et al. Improvement of endothelial function with metformin and rosiglitazone treatment in women with polycystic ovary syndrome // *Eur J Endocrinol*. 2008; 159 (4): 399–406.
 36. O'Hara TR, Markos F, Wiernsperger NF, Noble MI. Metformin causes nitric oxide-mediated dilatation in a shorter time than insulin in the iliac artery of the anesthetized pig // *J Cardiovasc Pharmacol*. 2012; 59 (2): 182–7.

37. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH. Activation of the AMP-activated kinase by anti-diabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase // *Diabetes*. 2006; 55 (2): 496–505.
38. Dong Y, Zhang M, Liang B, et al. Reduction of AMP-activated protein kinase alpha2 increases endoplasmic reticulum stress and atherosclerosis in vivo // *Circulation*. 2010; 121 (6): 792–803.
39. Eriksson L, Nystrom T. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin protects human coronary artery endothelial cells against diabetic lipopoptosis // *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13: 152.
40. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: writing group III: pathophysiology // *Circulation*. 2004; 109 (21): 2617–25.
41. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture // *Circ Res*. 2014; 114 (12): 1852–66.
42. Song P, Zhou Y, Coughlan KA, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase-alpha2 deficiency promotes vascular smooth muscle cell migration via S-phase kinase-associated protein 2 upregulation and E-cadherin downregulation // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013; 33 (12): 2800–9.
43. Ding Y, Zhang M, Zhang W, et al. AMP-Activated protein kinase alpha 2 deletion induces VSMC phenotypic switching and reduces features of atherosclerotic plaque stability // *Circ Res*. 2016; 119 (6): 718–30.
44. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // *Lancet*. 2012; 380 (9841): 581–90.
45. Xu T, Brandmaier S, Messias AC, et al. Effects of metformin on metabolite profiles and LDL cholesterol in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2015; 38 (10): 1858–67.
46. Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell BJ, et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease // *Nat Rev Cardiol*. 2016; 13 (1): 48–60.
47. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events // *N Engl J Med*. 2014; 371 (25): 2383–93.
48. Fadini GP, Iori E, Marescotti MC, et al. Insulin-induced glucose control improves HDL cholesterol levels but not reverse cholesterol transport in type 2 diabetic patients // *Atherosclerosis*. 2014; 235 (2): 415–7.
49. Kubota M, Nakanishi S, Hirano M, et al. Relationship between serum cholesterol efflux capacity and glucose intolerance in Japanese-Americans // *J Atheroscler Thromb*. 2014; 21 (10): 1087–97.
50. Goldberg RB, Temprosa M, Mele L, et al. Change in adiponectin explains most of the change in HDL particles induced by lifestyle intervention but not metformin treatment in the Diabetes Prevention Program // *Metabolism*. 2016; 65 (5): 764–75.
51. Matsuki K, Tamasawa N, Yamashita M, et al. Metformin restores impaired HDL-mediated cholesterol efflux due to glycation // *Atherosclerosis*. 2009; 206 (2): 434–8.
52. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management // *Eur Heart J*. 2011; 32 (11): 1345–61.
53. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // *N Engl J Med*. 2010; 362 (17): 1563–74.
54. Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, et al. Inactivating variants in ANGPTL4 and risk of coronary artery disease // *N Engl J Med*. 2016; 374 (12): 1123–33.
55. Peng J, Luo F, Ruan G, Peng R, Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis // *Lipids Health Dis*. 2017; 16 (1): 233.
56. Geerling JJ, Boon MR, van der Zon GC, et al. Metformin lowers plasma triglycerides by promoting VLDL-triglyceride clearance by brown adipose tissue in mice // *Diabetes*. 2014; 63 (3): 880–91.
57. Li R, Chen LZ, Zhao W, et al. Metformin ameliorates obesity-associated hypertriglyceridemia in mice partly through the apolipoprotein A5 pathway // *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 478 (3): 1173–8.
58. Luo F, Guo Y, Ruan GY, et al. Estrogen lowers triglyceride via regulating hepatic APOA5 expression // *Lipids Health Dis*. 2017; 16 (1): 72.
59. Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *J Intern Med*. 2004; 256 (1): 1–14.
60. Legein B, Temmerman L, Biessen EA, Lutgens E. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis // *Cell Mol Life Sci*. 2013; 70 (20): 3847–69.
61. Isoda K, Young JL, Zirlik A, et al. Metformin inhibits pro-inflammatory responses and nuclear factor-kappa-B in human vascular wall cells // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26 (3): 611–7.
62. Kim J, Kwak HJ, Cha JY, et al. Metformin suppresses lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammatory response in murine macrophages via activating transcription factor-3 (ATF-3) induction // *J Biol Chem*. 2014; 289 (33): 23246–55.
63. Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, Kasai K. Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor kappa-B activation via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells // *Hypertension*. 2006; 47 (6): 1183–8.
64. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, et al. Foam cells in atherosclerosis // *Clin Chim Acta*. 2013; 424: 245–52.
65. Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis // *Cell*. 2011; 145 (3): 341–55.
66. Yang Q, Yuan H, Chen M, et al. Metformin ameliorates the progression of atherosclerosis via suppressing macrophage infiltration and inflammatory responses in rabbits // *Life Sci*. 2018; 198: 56–64.
67. Vasamsetti SB, Karnewar S, Kanugula AK, et al. Metformin inhibits monocyte-to-macrophage differentiation via AMPK-mediated inhibition of STAT3 activation: potential role in atherosclerosis // *Diabetes*. 2015; 64 (6): 2028–41.
68. Li D, Wang D, Wang Y, et al. Adenosine mono-phosphate-activated protein kinase induces cholesterol efflux from macrophage-derived foam cells and alleviates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice // *J Biol Chem*. 2010; 285 (43): 33499–509.
69. Luo F, Guo Y, Ruan G, Li X. Metformin promotes cholesterol efflux in macrophages by up-regulating FGF21 expression: a novel anti-atherosclerotic mechanism // *Lipids Health Dis*. 2016; 15: 109.
70. Wilmanns JC, Pandey R, Hon O, et al. Metformin intervention prevents cardiac dysfunction in a murine model of adult congenital heart disease // *Mol Metab*. 2019; 20: 102–14.
71. Slater RE, Strom JG, Methawasin M, et al. Metformin improves diastolic function in an HFpEF-like mouse model by increasing titin compliance // *J Gen Physiol*. 2019; 151 (1): 42–52.
72. Khan SZ, Rivero M, Nader ND, et al. Metformin is associated with improved survival and decreased cardiac events with no impact on patency and limb salvage after revascularization for peripheral arterial disease // *Ann Vasc Surg*. 2019; 55: 63–77.
73. Mary A, Hartemann A, Liabeuf S, et al. Association between metformin use and below-the-knee arterial calcification score in type 2 diabetic patients // *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16 (1): 24.

Нарушения функции щитовидной железы у пожилых и их связь с состоянием сердечно-сосудистой системы

Расширенный реферат статьи Barbesino G. Thyroid function changes in the elderly and their relationship to cardiovascular health: a mini-review // *Gerontology* 2019; 65: 1–8.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч.

Научный и технический прогресс привел к увеличению продолжительности жизни людей. Биомедицинские дисциплины при этом столкнулись с новой задачей — понимание физиологических процессов и проявлений заболеваний в стареющем организме. В фокусе исследований оказалась эндокринная система, и в частности щитовидная железа. В настоящее время накоплено большое количество информации по этой теме, которую всё еще трудно интерпретировать.

Функция щитовидной железы в пожилом возрасте

При отсутствии заболеваний гипотифиза функция щитовидной железы достаточно точно определяется уровнем циркулирующего в крови тиреотропного гормона (ТТГ); даже точнее, чем непосредственно измерением уровней самих тиреоидных гормонов [5]. Кроме этого, в отличие от других гормональных связей, секреция гормонов щитовидной железой довольно стабильна во времени, и ее вариабельность, скорее, носит межиндивидуальный характер, чем интраиндивидуальный [1]. Вариабельность уровней тиреоидных гормонов у разных людей определяется геномными особенностями [2]. Интересно, что эти особенности касаются экспрессируемых в тироцитах генов, например, определяющих сигнальные пути рецептора ТТГ, в то время как факторы, непосредственно определяющие секрецию ТТГ в тироцитах гипотифиза, никак не вовлечены в этот процесс. Таким образом, секреция Т4 в ответ на стимуляцию ТТГ у разных индивидуумов различна [3]. Генетически детерминированная вариабельность тиреоидных гормонов

по результатам многих крупных исследований всё равно укладывается в нормальные референсные значения; однако она может менять порог чувствительности для образования аномального ТТГ, например, вследствие аутоиммунного воспаления в ткани щитовидной железы [4].

ТТГ остается основным показателем функции щитовидной железы [5]. При помощи статистического анализа в больших популяциях людей был установлен достаточно широкий, но хорошо воспроизводимый диапазон нормальных уровней ТТГ 0,5–4,5 мЕд/л [6]. В последние 15 лет активно обсуждается целесообразность применения этого диапазона для разных групп людей, а также его пересмотр для истинно здоровых лиц [7]. Это породило ряд исследований, в том числе и по изучению влияния возраста на функционирование щитовидной железы. Проблема дополнительно усугубляется тем, что с возрастом увеличивается распространенность аутоиммунных процессов в щитовидной железе (клинически проявляются аутоиммунным тиреоидитом или болезнью Грейвса). Аутоиммунные заболевания щитовидной железы — основная причина явных или субклини-

ческих нарушений ее функции. Поэтому при отборе выборки для определения референсных значений тиреоидных гормонов крайне важно исключать лиц с носительством антител и истинно здоровой щитовидной железой. Антитела к тиреоидной пероксидазе могут обнаруживаться у 30 % людей в возрасте 70 лет и старше [8]. Исследование NHANES хотя и не самое крупное, но, вероятно, наиболее подробное в этой области. Авторы определяли уровни ТТГ у 113 344 здоровых людей, исключая всех с установленным заболеванием щитовидной железы или принимающих тиреоидные лекарственные препараты, а также наличие антител к тиреоглобулину и пероксидазе. Поскольку любые антитела, например ревматоидный фактор, вообще распространены у пожилых людей даже в отсутствие явных клинических проявлений аутоиммунных болезней, наличие анти-тиреоидных антител ассоциировано с нарушением функции щитовидной железы у пожилых людей так же, как и у молодых. В исследовании NHANES более 50 % лиц старше 70 лет с положительными АТ-ТПО имели уровни ТТГ > 4,5 мЕд/л по сравнению с группой «здоровых» (без антител) [9],

что оправдывает исключение пожилых носителей антител из групп «здорового контроля» при установлении референсных интервалов. В исследовании NHANES 2,5-й и 97,5-й перцентили концентраций ТТГ в общей выборке составили соответственно 0,45 и 4,12 мЕд/л. Однако в группе 70–79 лет и старше 80 лет 97,5-й перцентиль ТТГ составил соответственно 5,9 и 7,5 мЕд/л. В той же выборке отмечено снижение уровня общего тироксина с возрастом. Такие же результаты были получены еще как минимум в двух других более крупных популяционных исследованиях [10, 11]. Следует отметить, что в более ранних и небольших по объему работах выявлялись либо сниженные, либо неизменные уровни ТТГ [6, 10–13]. Вполне возможно, что среди возрастных участников этих более ранних исследований были более распространены сопутствующие заболевания, потенциально влияющие на уровни тиреоидных гормонов, и в связи с общим улучшением здоровья населения за последние 20–30 лет влияние этих факторов стало менее значимым. С другой стороны, на изменение функции щитовидной железы с возрастом мог повлиять и изменившийся статус йодного обеспечения в изучаемой популяции. Крупное одномоментное исследование в популяции с пограничным с нормальным потреблением йода продемонстрировало постепенное снижение медианы ТТГ в старших возрастных группах [14]. Недавно опубликованные данные Роттердамского исследования также показали постепенное повышение св.Т4 при относительно стабильном ТТГ [15]. Однако при анализе большего количества данных отмечено постепенное легкое повышение уровня ТТГ с возрастом по крайней мере в йод-обеспеченных регионах. Таким образом, когда к людям старшего возраста применяются референсные уровни ТТГ, рассчитанные для общей популяции, многие из них оказываются в состоянии гипотиреоза [16].

Механизмы изменения функции щитовидной железы с возрастом остаются не до конца понятны.

С точки зрения общей популяции, увеличение медианы ТТГ может являться результатом прогрессивного отбора пациентов со слегка повышенным ТТГ, количество которых увеличивается по мере старения. Возможно, повышение ТТГ является естественным адаптационным явлением в старшем возрасте. Одно исследование на большой группе близнецов продемонстрировало выраженное (65 %) наследование связи между ТТГ и св.Т4 [17], а молекулярно-генетический анализ выявил геномные локусы или вариабельность генов, отвечающих за колебания индивидуальных уровней ТТГ/Т4 [18, 19]. В другом исследовании несколько повышенные уровни ТТГ у долгожителей тоже оказались наследуемыми, поскольку подобные изменения обнаружены и у их уже достаточно пожилых потомков [20]. Эти наблюдения, однако, не исключают взаимодействия внешних и генетически детерминированных факторов, вызывающих изменения ТТГ с течением времени. Несколько работ позволили получить достаточно интересную информацию. Bremner и коллеги [21] наблюдали за группой людей среднего возраста без каких-либо заболеваний щитовидной железы в течение 13 лет и выявили устойчивый рост ТТГ за период наблюдения. Waring и коллеги [22] получили аналогичные результаты в похожем по дизайну проспективном наблюдательном исследовании с медианой наблюдения в 13 лет. Они отметили повышение медианы ТТГ, снижение Т3 и легкое увеличение уровня св.Т4. Результаты этих крупных проспективных исследований свидетельствуют о том, что связанное с возрастом «смещение вправо» в распределении значений ТТГ представляет собой не результат селекции доживших лиц с исходно более высокими значениями ТТГ, а, скорее всего, истинное повышение ТТГ у людей с исходно близкими к медиане уровнями этого гормона.

На уровне организма повышение ТТГ может быть связано со снижением чувствительности к Т4 гипофиза/гипоталамуса, с образованием менее биологически актив-

ного ТТГ или с ослаблением ответа тиреоидной ткани на стимуляцию ТТГ. Первая гипотеза выглядит менее правдоподобной, поскольку в этом случае происходило бы нарастание концентраций св.Т4, что не подтверждается данными клинических исследований. В действительности ни одна из приведенных гипотез пока не подтверждена достаточным количеством данных, полученных в исследованиях *in vivo* у человека.

Интересно, что во всех трех самых крупных исследованиях наблюдалось снижение 2,5-го перцентиля ТТГ в группе самых пожилых людей [6, 11, 23]. Возможно, это следствие высокой распространенности функциональной автономии среди лиц старшего возраста в популяции с сохраняющимся или недавним дефицитом йода. Действительно, в этих исследованиях уделялось внимание невключению пациентов с аутоиммунными процессами в щитовидной железе, однако ни одно из них не исключало лиц с узловыми образованиями — частой причиной тиреотоксикоза у пожилых, особенно в регионах умеренной и выраженной йодной недостаточности [24]. Таким образом, по имеющимся данным, трудно рассматривать низкий уровень ТТГ у пожилых людей как «физиологический».

Гипотиреоз

в пожилом возрасте

Гипотиреоз характеризуется сниженной доступностью гормонов щитовидной железы как в периферических тканях, так и на уровне гипофиза. Наилучшим диагностическим критерием гипотиреоза является повышенный уровень ТТГ. При манифестном гипотиреозе повышение ТТГ сочетается со снижением уровней св.Т4. Это состояние существенно повышает морбидность [25] и, возможно, смертность. Даже в отсутствие основательной доказательной базы практически не возникает сомнений в преимуществах терапии манифестного гипотиреоза [26]. Субклинический гипотиреоз (СГ) намного чаще встречается и кли-

тически определяется как повышение уровня ТТГ более 4,5 мкЕд/мл при нормальном уровне св.Т4. Реже диагноз СГ устанавливается при уровне ТТГ от 4,5 до 10 мкЕд/мл. В исследовании NHANES [6] распространенность СГ составила 4,3 % в сравнении с 0,3 % для манифестного гипотиреоза, таким образом, повысив его значимость в качестве частой медицинской проблемы. СГ не является болезнью, характерной только для пожилых, но, учитывая факт повышения ТТГ по мере старения, возникает вопрос: какое влияние оказывает на организм пожилого человека этот феномен — нейтральное, пагубное или положительное? В некоторых исследовательских работах на животных сниженные уровни тиреоидных гормонов сопровождалось увеличением продолжительности жизни [27]. С другой стороны, у человека СГ ассоциирован с неблагоприятными изменениями некоторых суррогатных маркеров сердечно-сосудистых заболеваний. Например, при СГ уровни ЛНП и общего холестерина выше, чем у людей с нормальной функцией щитовидной железы [23]. В других работах на небольших группах пациентов с СГ выявлены нарушения диастолической и/или систолической функции сердца, увеличение толщины эндотелия и неблагоприятные изменения со стороны сердца [28]. Однако СГ по сути является лабораторным феноменом, и его истинное клиническое значение еще предстоит выяснить не только для пожилых, но и для лиц молодого возраста. Несколько метаанализов позволили получить некоторую информацию, но полностью не ответили на этот вопрос. Razvi и соавт. [29] проанализировали 15 исследований, обобщив данные 30 тыс. человек, и продемонстрировали значимое увеличение риска ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СГ. Отношение рисков при этом оказалось невелико (1,37). Интересно, что большинство исследований, в которых увеличивался сердечно-сосудистый риск, включали в себя более молодую популяцию, а в

5 других работах с участием людей от 65 лет и старше [30–34] риски при СГ не отличались от контроля. Тем не менее в двух исследованиях [31, 32] в подгруппах с уровнем ТТГ > 10 и > 7 отмечено увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности соответственно. Другое исследование среди очень пожилых людей (старше 85 лет), напротив, выявило снижение смертности среди пациентов с СГ [35]. Аналогичные выводы были сделаны и в другом метаанализе [36]. В 2010 г. Инициативная группа по изучению щитовидной железы (*Thyroid Study Initiative*) опубликовала результаты своего крупного метаанализа, ретроспективно объединившего участников 11 проспективных когортных исследований [37]. Авторы не смогли доказать увеличение общей или сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СГ ни в одной из изученных групп независимо от возраста. Единственное исключение составили подгруппы пациентов с ТТГ > 7 (ОР 1,42) и > 10 мЕд/л (ОР 1,58). На сегодняшний день это исследование остается наиболее масштабным.

Несколько небольших интервенционных исследований оценивали эффекты заместительной терапии левотироксином при СГ и смогли продемонстрировать улучшение липидного профиля и в меньшей степени — других параметров сердечно-сосудистого риска [28], но они не были посвящены пожилым пациентам. Одно крупное ретроспективное исследование среди 4735 лиц с СГ старше 39 лет из Британского регистра первичной медицинской помощи показало отчетливое снижение риска сердечно-сосудистых событий на фоне терапии только у пациентов моложе 70 лет. В более старшем возрасте эффект терапии был незначимым [38].

Обобщая, можно сказать, что влияние легкого гипотиреоза на здоровье пожилых людей остается не вполне понятным. По-видимому, по мере увеличения возраста оно ослабевает и полностью исчезает. Возможно, что негативные эффекты гипотиреоза, очевидные у

молодых людей, с возрастом просто маскируются и нивелируются под влиянием других факторов, например дислипидемией. В этой связи только более крупные и мощные исследования могли бы потенциально описать эффекты легкого снижения активности щитовидной железы у лиц старшего возраста. Другое объяснение более фундаментально и основывается на свидетельствах того, что снижение скорости метаболических процессов может продлевать жизнь у некоторых биологических видов. При этом неблагоприятные сердечно-сосудистые изменения, наблюдаемые при гипотиреозе, могут нивелироваться сниженными метаболическими потребностями пожилых людей. Таким образом, легкое снижение секреторной активности щитовидной железы потенциально можно рассматривать как некий результат эволюции. В любом случае имеющиеся на сегодняшний день факты свидетельствуют о том, что верхняя граница референсного диапазона ТТГ должна быть увеличена для лиц старшего возраста. Однако ряд ограничений таких работ не позволяют пока создать четкие практические клинические рекомендации [39]. Трудность получения надежных данных иллюстрируется тем фактом, что самое амбициозное рандомизированное и плацебо-контролируемое исследование терапии левотироксином у пожилых людей с гипотиреозом не смогло получить информацию о сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в связи с недостаточным количеством включенных пациентов [40].

Тиреотоксикоз

в пожилом возрасте

Тиреотоксикоз, так же как и гипотиреоз, классифицируется как манифестный и субклинический (со снижением ТТГ и нормальными уровнями гормонов щитовидной железы). Тиреотоксикоз у пожилых людей встречается реже, чем гипотиреоз: в Колорадском исследовании (*Colorado Health Fair Study*) частота сниженного ТТГ в исследуемой популяции

составила 2,2 % [23], а в исследовании NHANES — только 1,3 %, причем явный и субклинический тиреотоксикоз распределены примерно поровну [6]. В последней работе также показано четкое нарастание распространенности тиреотоксикоза с возрастом, когда в группах 70 лет и старше его частота составила 4–7 %. Клинические проявления тиреотоксикоза тоже варьируют в зависимости от возраста: у пожилых людей преобладают кардиальные симптомы, а у более молодых — симпатические [41]. Этот феномен может быть отражением этиологии тиреотоксикоза. Пик заболеваемости болезнью Грейвса приходится на женщин 40–50 лет, и для этой патологии характерно быстрое и яркое развитие ее проявлений. Затем в старших возрастных категориях ведущей причиной тиреотоксикоза становятся автономно функционирующие узлы, особенно в регионах со сниженным потреблением йода [42]. При этом симптомы тиреотоксикоза развиваются медленно, в течение нескольких лет, параллельно с очень медленным снижением ТТГ. Часто изменения уровня тиреоидных гормонов так и не выходят за рамки субклинического тиреотоксикоза (СТ). Независимо от причины тиреотоксикоза, фибрилляция предсердий (ФП) в качестве его проявления чаще развивается у пожилых пациентов: 35 % против 2 % у молодых [41]. Поскольку тиреотоксикоз ассоциирован не только с риском ФП, но также и с сердечной недостаточностью и остеопорозом во всех возрастных группах, необходимость в его лечении не вызывает сомнений. В отношении СТ всё не так однозначно, поскольку он часто бессимптомный. Важно различать эндогенный и ятрогенный СТ, вызванный передозировкой левотироксина у пациентов с первичным гипотиреозом. Для ятрогенного, в отличие от эндогенного СТ, характерны более низкие концентрации Т3 вследствие частичного угнетения D2-дейодиназы, вызванного избытком тироксина. В связи с этим результаты исследований с эндогенным СТ нельзя

экстраполировать на ятрогенные случаи.

Субклинический тиреотоксикоз и сердечно-сосудистая патология

Относительно крупное ретроспективное исследование в Шотландии выявило повышенную сердечно-сосудистую заболеваемость и большую частоту нарушений сердечного ритма среди 2004 пациентов с эндогенным СТ в сравнении с 10 111 здоровыми жителями того же города. Выборка этого важного исследования не ограничивалась пожилыми людьми, но средний возраст пациентов с СТ составил 66,5 лет, отражая более активное исследование тиреоидной функции у жителей старшего возраста. Важно, что относительный риск сердечно-сосудистых событий составил 1,67 во всей группе СТ и немного выше (1,75) — у пациентов с неопределяемым ТТГ [43]. Другое очень крупное, также ретроспективное исследование, включавшее более 17 тыс. пациентов, получающих терапию левотироксином (средний возраст 61 год), напротив, выявило увеличение сердечно-сосудистого риска только у лиц с неопределяемым уровнем ТТГ [44]. Эти результаты еще раз демонстрируют тот факт, что экзогенный тиреотоксикоз по своему негативному воздействию, видимо, отличается от эндогенного.

ФП и другие наджелудочковые аритмии являются специфическим осложнением тиреотоксикоза и подробно изучены. Знаковым является исследование, которое впервые продемонстрировало выраженное повышение частоты ФП у пациентов старше 60 лет с уровнем ТТГ < 0,1 мЕд/л [45]. В этой когорте относительный риск ФП оказался в 3 раза выше, чем у людей с нормальным или лишь слегка пониженным ТТГ. Примечательно, что общая частота развития ФП в этом исследовании за 10-летний период наблюдения составила 28 %. Саппола и соавт. [30] позже подтвердили эти данные в более крупном исследовании и

показали, что любое снижение ТТГ сопровождается повышением частоты ФП у лиц старше 65 лет. В самом крупном на сегодняшний день исследовании среди 600 тыс. человек Selmer и коллеги [46] наблюдали прогрессивно увеличивающийся риск ФП по мере снижения уровней ТТГ [47]. Интересно, что пациенты с гипотиреозом имели меньший риск ФП, чем люди с нормальным уровнем ТТГ. Этот факт предполагает существование прогрессирующего действия тиреоидных гормонов на возбудимость миокарда во всем диапазоне концентраций, без какого-либо порогового уровня [46].

Взаимосвязь между СТ и ишемической болезнью сердца (ИБС) не так очевидна, а в проведенных исследованиях получены противоречивые результаты [30, 48]. Один достаточно крупный метаанализ смог лишь продемонстрировать небольшой (1,2) и статистически незначимый относительный риск ИБС на большой кумулятивной когорте пациентов с СТ [49]. В той же работе описано небольшое, но значимое увеличение сердечно-сосудистой смертности. Таким образом, влияние СТ на риск ИБС намного слабее, чем на риск развития ФП.

Субклинический тиреотоксикоз и сердечно-сосудистая смертность

Целый ряд исследований были посвящены изучению связи СТ и смертности. Первое было опубликовано в 2001 г., включало 1191 человека в возрасте 60 лет или старше, и период наблюдения за ними составил более 10 лет. Авторы продемонстрировали повышенную сердечно-сосудистую смертность среди лиц с уровнем ТТГ < 0,5 мЕд/л [50]. Другие работы, хотя и подтверждали связь с ФП, не смогли доказать увеличение смертности среди пожилых пациентов с СТ [30]. Как описывалось выше, крупный метаанализ также выявил небольшое увеличение смертности у пациентов с СТ старше 65 лет [49].

Заключение

Несмотря на большое количество популяционных данных, объединенная модель изменений функции щитовидной железы при старении пока отсутствует. С возрастом увеличивается распространенность как слегка повышенного, так и слегка пониженного уровня ТТГ. Гипотиреоз у пожилых может не иметь явного клинического значения, в то время как даже легкий тиреотоксикоз сопровождается явным увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Литература

- Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease // *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1068–1072.
- Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Genetics of thyroid function // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017; 31: 129–142.
- Hamidi S, Aliesky HA, Williams RW, et al. Genetic linkages for thyroxine released in response to thyrotropin stimulation in three sets of recombinant inbred mice provide evidence for shared and novel genes controlling thyroid function // *Thyroid* 2013; 23: 360–370.
- Porcu E, Medici M, Pistis G, Volpato CB, et al. A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function // *PLoS Genet* 2013; 9: e1003266.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al.; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease // *Thyroid* 2003; 13: 3–126.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–499.
- Laurberg P, Andersen S, Carle A, et al. The TSH upper reference limit: where are we at? // *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 232–239.
- Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G, et al. Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians // *Lancet* 1992; 339: 1506–1508.
- Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid with thyrotropin and thyroid function as antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroid // *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4575–4582.
- Kahapola-Arachchige KM, Hadlow N, Wardrop R, et al. Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 773–779.
- Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS) // *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1147–1153.
- Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al. Complex alteration of thyroid function in healthy centenarians // *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1130–1134.
- Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey // *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481–493.
- Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F, et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age // *Clin Chem* 2006; 52: 104–111.
- Chaker L, Korevaar TI, Medici M, et al. Thyroid function characteristics and determinants: the Rotterdam study // *Thyroid* 2016; 26: 1195–1204.
- Tabatabaie V, Surks MI. The aging thyroid // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20: 455–459.
- Panicker V, Wilson SG, Spector TD, et al. Heritability of serum TSH, free T4 and free T3 concentrations: The influence of age on the thyroid: a study of a large UK twin cohort // *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 652–659.
- Arnaud-Lopez L, Usala G, Ceresini G, et al. Phosphodiesterase 8B gene variants are associated with serum TSH levels and thyroid function // *Am J Hum Genet* 2008; 82: 1270–1280.
- Panicker V, Wilson SG, Walsh JP, et al. A locus on chromosome 1p36 is associated with thyrotropin and thyroid function as identified by genome-wide association study // *Am J Hum Genet* 2010; 87: 430–435.
- Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, Gabriely I. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4768–4775.
- Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1554–1562.
- Waring AC, Arnold AM, Newman AB, et al. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: the cardiovascular health study all-stars study // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3944–3950.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study // *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–534.
- Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey // *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 561–566.
- Tonacchera M, Chiovato L. Hypothyroidism, systemic manifestations of; in Moore L (ed) *Encyclopedia of Endocrine Diseases* // Amsterdam, Elsevier, 2004, vol 2, pp 742–749.
- Nygaard B. Hypothyroidism (primary) // *BMJ Clin Evid* 2010; 2010: pii: 0605.
- Bowers J, Terrien J, Clerget-Froidevaux MS, et al. Thyroid hormone signaling and homeostasis during aging // *Endocr Rev* 2013; 34: 556–589.
- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction // *Endocr Rev* 2008; 29: 76–131.
- Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, et al. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a meta-analysis // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2998–3007.
- Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults // *JAMA* 2006; 295: 1033–1041.
- Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS, et al. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey // *Thyroid* 2003; 13: 595–600.
- Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death // *Arch Intern Med* 2005; 165: 2460–2466.
- Van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, et al. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men // *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6403–6409.
- Wilson S, Parle JV, Roberts LM, et al.; Birmingham Elderly Thyroid Study Team. Prevalence of subclinical thyroid dysfunction and its relation to socioeconomic deprivation in the elderly: a community-based cross-sectional survey // *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4809–4816.
- Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age // *JAMA* 2004; 292: 2591–2599.

Полный список литературы см. на сайте <https://logospress.ru>

Эндокринные и иммунологические аспекты синдрома выгорания

Расширенный реферат статьи Jonsdottir I.H., Dahlman A.S. Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review // European Journal of Endocrinology 2019; 180: 147–R158.

Реферат подготовлен Ю.П. Сыч.

К термину «выгорание» применимо несколько определений. Предпринимаются попытки разделения выгорания как психологического состояния и как клинического понятия (синдром выгорания). Большое количество исследований были посвящены попытке определить биологическую связь между подверженностью стрессу и выгоранием, а также выявлению клинически значимых маркеров этого состояния. В настоящем обзоре обобщаются накопленные на сегодняшний день данные об иммунологических и эндокринных аспектах выгорания. Имеющиеся публикации посвящены преимущественно дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы, однако в них четко не описано влияние выгорания на ее функционирование. Острая анаболическая реакция на стресс может иметь место при клиническом синдроме выгорания. Исследования других гормонов, в том числе тиреоидных, пролактина, гормона роста, также дают неубедительные результаты. Важно отметить, что исследования в этой области сталкиваются с большими методологическими сложностями, такими как пульсирующий и циркадный ритм секреции интересующих гормонов (кортизола, например), которые не всегда учитываются. Другой проблемой является отсутствие четких критериев понятия и измерения стресса и выгорания. Аналогичные проблемы касаются исследований иммунологических аспектов выгорания.

Введение

Последствия хронического стресса всё активнее изучаются различными дисциплинами, включая психологию, социологию и физиологию. С тех пор как Ганс Сели (*Hans Selye*) опубликовал свою работу о стрессе, определив его как «генерализованный адаптационный синдром» [1], исследования по внешним стрессорным воздействиям и реакции на них приобрели лавинообразный характер. Сегодня уже хорошо известно, что реакция на стресс у человека намного сложнее, чем ранее было описано в экспериментах на животных [2, 3]. Она задействует сразу несколько систем организма, и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) ось в том числе. Физиологический стресс также запускает комплекс иммунологических реакций и высвобождение анаболических и катаболических гормонов [4, 5]. Важными в реагировании на стресс являются также индивидуальные когнитивные, психологические и поведенческие реакции. Таким образом, степень и выраженность физиологических реакций индивидуальна и существенно варьирует между отдельными людьми. Предположение о

том, что все люди будут иметь одинаковый физиологический ответ на стресс — слишком упрощенно. Например, значимые корреляции между уровнем кортизола крови и эмоционально воспринимаемым стрессом обнаружены лишь в 25% исследований [6]. *Kudielka и соавт.* [7] предположил, что факторами, определяющими индивидуальную реакцию на стресс, являются жизненный опыт, социальные аспекты жизни, психологические влияния, личностные особенности человека, а также индивидуальные физиологические реакции на острое стрессорное воздействие и состояние хронического стресса. Кроме этого, во многих исследованиях эндокринных аспектов стресса отмечается пульсирующий и циркадный ритм секреции гормонов, что создает дополнительные трудности в интерпретации результатов. Отчетливо было показано, что хроническое неблагоприятное психологическое воздействие является причиной значимых клинических состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания и депрессия [8, 9]. Таким образом, понятно стремление многих исследователей найти физиологические

механизмы связи между стрессом и болезнью. Однако также хорошо известно, что далеко не у всех людей развиваются проблемы со здоровьем даже после тяжелого и выраженного стресса [10].

Выгорание: множество понятий и масок

Первые работы по выгоранию были опубликованы в середине 1970-х гг. Фройденбергером (*Freudenberger*) и Маслахом (*Maslach*) [11, 12]. Термин заимствован из социальной и профессиональной психологии и описывает симптомы эмоционального истощения, потерю заинтересованности и мотивации у людей, работающих с пациентами или клиентами. Изначально исследования по выгоранию касались отношений между сотрудником и клиентом/пациентом и глубоко не изучали индивидуальные реакции на стресс или возможное влияние стресса на здоровье [13]. В 1980-х гг. произошла теоретическая разработка феномена выгорания и появились несколько вариантов определения этого термина [14, 15]. В наиболее употребляемом смысле понятие «выгорание» определено

Маслахом [13] как единство трех составляющих — непреодолимое эмоциональное истощение, деперсонализация (ДП) и чувство беспомощности и недостаточного собственного достоинства (СД). По определению Широм (*Shirom*) и Меламед (*Melamed*) состояние «выгорания» — это хроническая нехватка индивидуальных энергетических ресурсов вследствие хронического стресса. В их концепции тремя основными составляющими выгорания являются физическая слабость, эмоциональное истощение и умственная усталость, что существенно отличается от определения Маслаха [13, 16]. То есть деперсонализация и снижение собственной эффективности не обязательно связаны с ощущением эмоционального и умственного истощения. Однако несмотря на все различия, общим для любого определения синдрома «выгорания» является та или иная форма истощения [17].

Исходно понятие выгорания применялось к профессиям, ориентированным на работу с людьми (учителя, врачи, медсестры, социальные работники) [13]. Сейчас мы знаем, что и другие категории, такие как элитные спортсмены или родители хронически больных детей могут страдать от выгорания [18, 19]. Таким образом, выгорание можно определить как **совокупность симптомов истощения вследствие длительного нахождения в ситуации, требующей эмоционального напряжения, без связи с каким-либо определенным видом работы** [18–21].

В 1990-х гг. произошел поворот в сторону изучения медицинских аспектов выгорания и его влияния на здоровье человека [22, 23]. Было описано отчетливое повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) как у людей с хроническим профессиональным стрессом [24], так и при общем истощении [25], что очень близко к синдрому выгорания. Только два проспективных исследования продемонстрировали связь ССЗ и выгорания, и только в одном из них использовалась валидизированная шкала выгорания. Это же исследо-

вание показало, что выгорание является значимым фактором риска ССЗ [26, 27]. В другой работе также было показано влияние выгорания на мышечную боль и другие метаболические нарушения [28].

Выгорание

как клинический синдром

Уже в середине 1980-х гг. было понятно, что следует разделять понятия выгорания как связанного с работой синдрома хронического стресса и выгорания как клинической психологической проблемы [29, 30]. Обычно пациенты, обращавшиеся за медицинской помощью в связи с истощением и длительным воздействием стресса, предъявляли жалобы на постоянную слабость, нарушения сна, проблемы с памятью и концентрацией внимания. Очевидно, что эти жалобы не вполне соответствуют исходному определению выгорания [31].

Были также предприняты попытки сделать концепцию выгорания более применимой в клинической практике. Исходно предложенный Маслахом инструмент оценки феномена выгорания в виде критериев выгорания (*MBI, Maslach burnout inventory*) оказался неприемлемым для пациентов [32]. В Нидерландах для установления клинического диагноза «выгорание» было предложено использовать диагностические критерии **неврастении**, дополненные компонентами, связанными с трудовой деятельностью [17]. В Швеции Национальным комитетом здоровья и социального благополучия для применения в клинической практике предложен диагноз *exhaustion disorder* — **расстройство переутомления**. Этот диагноз применим к пациентам, испытывающим эмоциональное и физическое истощение вследствие воздействия одного или нескольких определенных стрессорных факторов в течение не менее 6 месяцев [31]. Симптомы расстройства переутомления и выгорания очень схожи, а большинство пациентов, удовлетворяющих диагностическим критериям переутомления, также могут быть

отнесены к категории пациентов с выгоранием [33, 34]. Исследования по патогенезу синдрома выгорания преимущественно посвящены оценке состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой связи и функционированию иммунной системы [35]. В этом обзоре приведены основные результаты этих работ.

Эндокринная система

и выгорание

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

Исторически ГН система оказывается в центре внимания научных исследований феномена выгорания [35]. Это логично, поскольку вместе с автономной нервной системой она участвует в реагировании организма на стресс. Тем не менее при выгорании изучение роли ГН оси сводилось преимущественно к оценке утренней и циркадной секреции кортизола. Полученные при этом данные оказались в крайней степени разнородны. Большинство исследований не смогли выявить существенных различий в секреции кортизола между пациентами с выгоранием и здоровым контролем [36–39]. В одном исследовании у женщин с синдромом выгорания достоверно отмечено повышение уровня утреннего кортизола в слюне [40]. В другом исследовании среди мужчин с выгоранием этот параметр оказался, напротив, снижен, но авторы связали выявленные различия с применением антидепрессантов [41]. *De Vente u соавт.* [42] не выявили различий в ответе кортизола на пробуждение, но у пациентов с выгоранием уровень этого гормона оказался выше в течение первого часа после пробуждения в сравнении со здоровыми людьми. В другом исследовании *Mommersteeg u соавт.* [43] состояние выгорания сопровождалось сниженными концентрациями кортизола в утренние часы, но их прирост сразу после пробуждения был сопоставим с контрольной группой. Разнородность полученных результатов может быть объяснена разными методами определения кортизола [44] а

также невозможностью учитывать потенциальные вмешивающиеся факторы. Например, среди пациентов с выгоранием достаточно распространены проблемы со сном, но очень немногие исследователи анализировали качество и количество ночного сна перед утренним забороном кортизола. Известно, что сон с частыми просыпаниями влияет на утренний прирост кортизола [45].

Что касается суточного ритма секреции кортизола, то многие исследования не выявили его изменений у пациентов с выгоранием [37, 38, 41, 46–48]. В то же время в других работах отмечены более высокие уровни дневного кортизола при выгорании в сравнении с контролем [49–51]. Следует отметить методологические сложности этих исследований, связанные с выбором времени забора крови, поскольку помимо известного циркадного ритма существует и дневная вариабельность секреции кортизола, обусловленная физическими или эмоциональными нагрузками [52, 53]. В ряде публикаций не описано различий в результатах подавляющего теста с дексаметазоном между пациентами с выгоранием и здоровыми людьми [36, 37, 54]. В то же время у пациенток с длительной профессионально обусловленной депрессией описано ослабление реакции кортизола на введение дексаметазона и кортикотропин-рилизинг-гормона. Клинически по своим характеристикам эти пациентки очень близки к людям с синдромом выгорания [55, 56]. В другом исследовании среди трудящихся людей чем более выраженными были симптомы выгорания, тем сильнее подавлялся кортизол при приеме дексаметазона [46, 57]. Среди здоровых школьных учителей ответ кортизола на стимуляцию синтетическим АКТГ (синактен) коррелировал с выраженностью эмоционального истощения, но не с общей выраженностью выгорания, оценивавшегося по двум другим шкалам *критериев Маслаха* [58].

В работах, посвященных физиологической реакции надпочечников на острые стрессорные воздействия, с одной стороны, не

выявлялось отклонений в функционировании ГН системы [42], а с другой — описана сниженная реакция АКТГ и кортизола на стресс [59–61].

В публикациях господствует мнение о том, что в условиях хронического стресса непременно должна страдать функция ГН. Однако оно не подтверждается результатами большинства реальных исследований, в том числе у пациентов с выгоранием. *Cadegiani и Kater* [62] в недавнем систематическом обзоре, посвященном функционированию надпочечников и всей ГН системе при выгорании, описали систематически противоречащие друг другу результаты. При правильном измерении кортизол оказался наиболее точным показателем реакции на стресс, а вот его роль в качестве маркера хронического стресса подвергается большому сомнению. Кроме этого, авторы делают вывод о том, что в исследованиях, посвященных выгоранию, вообще не применялся наиболее точный метод оценки ГН связи, а именно тест с инсулиновой гипогликемией [62].

Выгорание и анаболические гормоны
Физиологическая реакция на стресс включает в себя высвобождение анаболических гормонов, играющих защитную и регенеративную роли [68]. Теоретическим обоснованием изучения анаболических гормонов при выгорании является поиск биологической связи между стрессом и болезнью [69].

Самый изучаемый анаболический гормон — дегидроэпиандростерон (ДГЭА). ДГЭА и его сульфат (ДГЭА-С) секретируются корой надпочечников, так же как и кортизол, в ответ на стимуляцию АКТГ. ДГЭА и ДГЭА-С обладают нейропротективными, антиоксидантными, противовоспалительными и антиглюкокортикоидными эффектами [70, 71]. Известно, что при остром психоэмоциональном напряжении уровни ДГЭА-С временно повышаются [72, 73] и предположительно защищают от негативных эффектов кортизола [72].

В большинстве исследований у пациентов с синдромом выгорания базальные уровни ДГЭА-С практически не отличались от здоровых людей [63, 64, 66]. В другой работе только у молодых пациентов (25–34 лет) концентрации этого гормона оказались несколько снижены [74]. У пациентов с выгоранием отмечена менее выраженная секреция ДГЭА-С в ответ на острый стресс [75], а ее нарастание в течение первого года терапии сопровождается выраженным улучшением самочувствия пациентов [76].

В условиях острого стресса может снижаться выработка половых гормонов [68]. Но при синдроме выгорания описано повышение тестостерона у женщин с длительным аффективным расстройством [77] и неизменные уровни прогестерона или эстрадиола [66, 78].

Выгорание и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось

Поскольку ключевым проявлением выгорания является состояние усталости, то исследования этого синдрома также посвящены гормонам, участвующим в энергетическом обмене. Функция щитовидной железы при выгорании оказалась менее изучена, чем те же надпочечники. Известно, что острый стресс транзитивно активирует гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему, а хронический стресс, наоборот, подавляет ее активность [79, 80]. В двух работах у пациентов с выгоранием описаны не отличающиеся от здоровых людей нормальные уровни Т4, Т3 и ТТГ [81, 82]. В то же время у женщин с обусловленными стрессом ментальными расстройствами уровни ТТГ и Т3 оказались сниженными [77].

Из-за высокой распространенности заболеваний щитовидной железы в популяции трудно в действительности дифференцировать расстройства тиреоидной функции, обусловленные выгоранием и гипотиреозом или тиреотоксикозом другой этиологии.

Другие эндокринные железы при выгорании

Известно, что один гипоталамический гормон реагирует на разные варианты стрессорных воздействий, а именно пролактин. При выгорании уровни этого гормона также могут меняться. В большинстве исследований пролактина среди женщин с синдромом выгорания его уровни не отличались от контрольных групп [64, 66, 77]. В работе *Tops и соавт.* [67] у женщин с выгоранием уровни пролактина выражено варьировали, у некоторых пациенток они были существенно выше, а у других — ниже, чем в контроле. Кроме этого, у пациенток с выгоранием и низким пролактином отмечались и сниженные уровни окситоцина. В исследовании *Asberg и соавт.* [77] пациентки, длительно находившиеся на больничном листе в связи с аффективными расстройствами, имели сниженные уровни пролактина по сравнению со здоровым контролем, а вот у работающих женщин с синдромом выгорания концентрации этого гормона были сопоставимы с контролем. Надо отметить, что в этих работах не учитывались фаза менструального цикла и прием контрацептивов или препаратов заместительной гормональной терапии, что существенно затрудняет интерпретацию полученных результатов. В одном исследовании изучались уровни пролактина не только у женщин, но и у мужчин с выгоранием [78], у которых содержание этого гормона оказалось выше, чем у здоровых людей. Биологическое значение пролактина как гормона стресса не полностью понятно. По некоторым данным он оказывает защитное действие от негативных последствий стресса [83, 84].

Mosh и соавт. [64] провели исследование, оценивая 4-месячную антистрессовую терапию у 16 пациенток с синдромом выгорания в сравнении с 16 женщинами контрольной группы, сопоставимыми по возрасту. Помимо определения уровней кортизола, АКГГ, ДГЭА-С и пролактина, описанных выше, они оценивали концентрации

альдостерона, гормона роста и катехоламинов (адреналина и норадреналина). Уровни гормона роста и альдостерона у пациентов существенно не отличались от здоровых людей контрольной группы, а вот адреналин оказался существенно ниже, чем в контроле. По результатам этого небольшого исследования невозможно сделать каких-либо однозначных выводов. Прежде всего, опять возникают вопросы по методам оценки изучаемых гормонов. В частности, уровни адреналина и норадреналина в принципе сильно зависят от множества внешних и внутренних факторов, эти вещества обладают крайне коротким периодом полужизни, поэтому их определение в одной временной точке в научных исследованиях по изучению стресса малоинформативно.

Иммунная система и выгорание

Хронический стресс предположительно приводит к угнетению иммунной системы. Многие работы были посвящены поиску диагностических и прогностических маркеров и возможных взаимосвязей между нейроэндокринной и иммунной системой при хронических стрессорных расстройствах [85]. Однако изучению иммунологических процессов при синдроме выгорания оказалось посвящено очень ограниченное количество работ.

С-реактивный белок

С-реактивный белок (С-РБ) является общим неспецифическим маркером воспаления и незначительно или умеренно повышается при хроническом стрессе [86]. При выгорании однозначных данных о его изменении не получено, в одних работах отмечено его снижение [66, 87], а в других, наоборот, — повышение [34, 82]. *Token и соавт.* [88] отметили положительную корреляцию между уровнем С-РБ и степенью выраженности выгорания у женщин, но не у мужчин.

Количество лейкоцитов крови

Результаты исследований по уровню лейкоцитов в крови при вы-

горании также дали пока неоднозначные результаты: одни авторы описывают лейкоцитоз с повышением количества нейтрофилов и моноцитов у пациентов с выгоранием [82], другие — не находят каких-либо существенных изменений в сравнении с контролем [36, 89, 90].

Количество и активность лейкоцитов-киллеров

Известно, что при эмоциональном стрессе у человека снижается активность лимфоцитов-киллеров (НК-лимфоцитов) [85, 91]. У мужчин с выгоранием снижение активности НК-лимфоцитов усиливается по мере нарастания выгорания [92]. Абсолютное количество НК-лимфоцитов при выгорании, по-видимому, не меняется [36, 89].

Цитокины

В целом ряде *in vitro* и *in vivo* исследований изучались изменения при выгорании различных цитокинов, в частности про- и противовоспалительных. Так, большая выраженность выгорания ассоциирована с повышением уровня TNF α в плазме (*примечание: TNF α — провоспалительный цитокин, синтезирующийся преимущественно моноцитами и макрофагами*) [66].

Gajewski и соавт. [90] измеряли уровни 17 различных цитокинов в крови, в том числе TNF α , и не выявили каких-либо взаимосвязей между ними и эмоциональным истощением или депрессией в общей выборке обследованных пациентов. Однако в подгруппе мужчин концентрации IL-6 и IL-12 положительно коррелировали с выраженностью эмоционального истощения. Ряд других аналогичных исследований с участием женщин с длительным психологическим стрессом или истощением тоже не выявили изменений в активности цитокинов [34, 77].

В одном исследовании среди школьных учителей высокие баллы по шкалам оценки выгорания сопровождались повышением уровней TNF α и снижением IL-4 [93], без изменений уровня IL-10.

Суммируя полученные результаты, можно сказать, что пока нет убедительных данных о том, что

синдром выгорания сопровождается какими-то существенными воспалительными реакциями или изменениями со стороны иммунной системы. Также остается неясным, имеют ли клиническое значение описанные изменения на клеточном уровне, выражающиеся, например, в увеличении риска инфекций или онкологических заболеваний.

Выводы

Проведенные на сегодняшний день исследования не могут убедительно доказать изменения, происходящие в эндокринной и иммунной системе при синдроме выгорания. Для дальнейшего изучения биологических аспектов выгорания необходимо, прежде всего, прийти к четкому определению этого состояния. Другой задачей предстоящих исследований является разработка четких методологических аспектов определения гормонов и иммунологических параметров. Еще одним важным выводом приведенных здесь работ является тот факт, что определение гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не может применяться с диагностическими целями в рутинной клинической практике у пациентов со стрессорными расстройствами, и в частности с синдромом выгорания.

Литература

1. Selye H. *The Stress of Life*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1978.
2. Lazarus R.S. & Folkman S. *Stress, Appraisal and Coping*. New York: Springer Publishing, 1984.
3. Ursin H. & Eriksen H.R. The cognitive activation theory of stress // *Psychoneuroendocrinology* 2004 29 567–592.
4. Dhabhar F.S. The short-term stress response — mother nature's mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity // *Frontiers in Neuroendocrinology* 2018 49 175–192.
5. Biondi M. & Picardi A. Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research // *Psychotherapy and Psychosomatics* 1999 68 114–150.
6. Campbell J & Ehlert U. Acute psychosocial stress: does the emotional stress response correspond with physiological responses? // *Psychoneuroendocrinology* 2012 37 1111–1134.
7. Bellingrath S., Weigl T. & Kudielka B.M. Chronic work stress and exhaustion is associated with higher allostatic load in female school teachers // *Stress* 2009 12 37–48.
8. Bonde J.P. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence // *Occupational and Environmental Medicine* 2008 65 438–445.
9. Kivimaki M., Virtanen M., Elovainio M., et al. Work stress in the etiology of coronary heart disease — a meta-analysis // *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 2006 32 431–442.
10. Gerber M., Jonsdottir I.H., Lindwall M., Ahlberg G.J. Physical activity in employees with differing occupational stress and mental health profiles: a latent profile analysis // *Psychology of Sport and Exercise* 2014 15 649–658.
11. Freudenberger H.J. Staff burn-out // *Journal of Social Issues* 1974 30 154–165.
12. Maslach C. Burned-out // *Human Behaviour* 1976 5 16–22.
13. Maslach C., Schaufeli W.B., Leiter M.P. Job burnout // *Annual Review of Psychology* 2001 52 397–422.
14. Shirom A. Burnout in work organization. In *International Review of Industrial and Organizational Psychology*. Eds CL Cooper & I Robertson. New York: Wiley, 1989.
15. Pines A.M. Burnout: an existential perspective. In *Professional Burnout: Recent Developments in Theory and Research*, pp 1–16. Eds WB Schaufeli, C Maslach & T Marek. Washington, DC: Taylor & Francis, 1993.
16. Shirom A. Job-related burnout: a review. In *Handbook of Occupational Health Psychology*, pp 245–265. Eds C Quick, LE Tetrick. Washington, DC: American Psychological Association, 2003.
17. Schaufeli W.B., Leiter M.P., Maslach C. Burnout: 35 years of research and practice // *Career Development International* 2009 14 204–220.
18. Gustafsson H., DeFreese J.D., Madigan D.J. Athlete burnout: review and recommendations // *Current Opinion in Psychology* 2017 16 109–113.
19. Lindström C., Åman J., Norberg A. Increased prevalence of burnout symptoms in parents of chronically ill children // *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2010 99 427–432.
20. Klarić M, Francišković T, Pernar M, Moro IN, Miličević R, Obrdalj EC., Satriano AS. Caregiver burden and burnout in partners of war veterans with post-traumatic stress disorder // *Collegium Antropologicum* 2010 34 (Supplement 1) 15–21.
21. Hasselberg K, Jonsdottir IH, Ellbin S., Skagert K. Self-reported stressors among patients with exhaustion disorder: an exploratory study of patient records // *BMC Psychiatry* 2014 14 66.
22. Melamed S, Kushnir T., Shirom A. Burnout and risk factors for cardiovascular diseases // *Behavioral Medicine* 1992 18 53–60.
23. Melamed S., Shirom A., Toker S., et al. Burnout and risk of cardiovascular disease: evidence, possible causal paths, and promising research directions // *Psychological Bulletin* 2006 132 327–353.
24. Kivimaki M & Kawachi I. Work stress as a risk factor for cardiovascular disease // *Current Cardiology Reports* 2015 17 630.
25. Cohen R, Bavishi C, Haider S, et al. Meta-analysis of relation of vital exhaustion to cardiovascular disease events // *American Journal of Cardiology* 2017 119 1211–1216.
26. Toker S, Melamed S, Berliner S, et al. Burnout and risk of coronary heart disease: a prospective study of 8838 employees // *Psychosomatic Medicine* 2012 74 840–847.
27. Appels A & Schouten E. Burnout as a risk factor for coronary heart disease // *Behavioral Medicine* 1991 17 53–58.
28. Salvagioni DAJ, Melanda FN, Mesas AE, et al. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: a systematic review of prospective studies // *PLoS ONE* 2017 12 e0185781.
29. Paine WS. *Job Stress and Burnout: Research, Theory, and Intervention Perspectives*. California, USA: Sage Publications, 1982.
30. Schaufeli WB, Bakker AB, Hoogduin K, et al. On the clinical validity of the Maslach burnout inventory and the burnout measure // *Psychology and Health* 2001 16 565–82.
31. Grossi G, Perski A, Osika W & Savic I. Stress-related exhaustion disorder — clinical manifestation of burnout? A review of assessment methods, sleep impairments, cognitive disturbances, and neuro-biological and physiological changes in clinical burnout // *Scandinavian Journal of Psychology* 2015 56 626–636.
32. Kleijweg JHM, Verbraak MJPM & Van Dijk MK. Comparing the predictive utility of two screening tools for mental disorder among probationers // *Psychological Assessment* 2013 25 435–441.
33. Glise K, Ahlberg G & Jonsdottir I. Course of mental symptoms in patients with stress-related exhaustion: does sex or age make a difference? // *BMC Psychiatry* 2012 12 18.
34. Jonsdottir IH, Hägg DA, Glise K & Ekman R. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and growth factors called into question as markers of prolonged psychosocial stress // *PLoS ONE* 2009 4 e7659.

35. Danhof-Pont MB, van Veen T & Zitman FG. Biomarkers in burnout: a systematic review // *Journal of Psychosomatic Research* 2011 70 505–524.
36. Mommersteeg PMC, Heijnen CJ, Kavelaars A & van Doornen LJP. Immune and endocrine function in burnout syndrome // *Psychosomatic Medicine* 2006 68 879–886.
37. Mommersteeg PMC, Heijnen CJ, Verbraak MJPM & van Doornen LJP. Clinical burnout is not reflected in the cortisol awakening response, the day-curve or the response to a low-dose dexamethasone suppression test // *Psychoneuroendocrinology* 2006 31 216–225.
38. Österberg K, Karlson B & Hansen ÅM. Cognitive performance in patients with burnout, in relation to diurnal salivary cortisol // *Stress* 2009 12 70–81.
39. Sjörs A, Ljung T & Jonsdottir IH. Long-term follow-up of cortisol awakening response in patients treated for stress-related exhaustion // *BMJ Open* 2012 2 e001091.
40. Grossi G, Perski A, Ekstedt M, Johansson T, Lindström M & Holm K. The morning salivary cortisol response in burnout // *Journal of Psychosomatic Research* 2005 59 103–111.
41. Sjörs A & Jonsdottir IH. No alterations in diurnal cortisol profiles before and during the treatment in patients with stress-related exhaustion // *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2015 28 120–129.
42. De Vente W, Olff M, Van Amsterdam JGC, et al. Physiological differences between burnout patients and healthy controls: blood pressure, heart rate, and cortisol responses // *Occupational and Environmental Medicine* 2003 60 (Supplement 1) i54–i61.
43. Mommersteeg PMC, Heijnen CJ, Keijsers GPJ, et al. Cortisol deviations in people with burnout before and after psychotherapy: a pilot study // *Health Psychology* 2006 25 243–248.
44. Stalder T, Kirschbaum C, Kudielka BM, et al. Assessment of the cortisol awakening response: expert consensus guidelines // *Psychoneuroendocrinology* 2016 63 414–432.
45. Elder GJ, Wetherell MA, Barclay NL, Ellis JG. The cortisol awakening response — applications and implications for sleep medicine // *Sleep Medicine Reviews* 2014 18 215–224.
46. Bellingrath S, Weigl T, Kudielka BM. Cortisol dysregulation in school teachers in relation to burnout, vital exhaustion, and effort-reward-imbalance // *Biological Psychology* 2008 78 104–113.
47. Söderström M, Ekstedt M., Åkerstedt T. Weekday and weekend patterns of diurnal cortisol, activation and fatigue among people scoring high for burnout // *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 2006 2 (Supplement) 35–40.
48. Marchand A, Durand P, Juster R-P., Lupien SJ. Workers' psychological distress, depression, and burnout symptoms: associations with diurnal cortisol profiles // *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 2014 40 305–314.
49. Pilger A, Haslacher H, Meyer BM, et al. Midday and nadir salivary cortisol appear superior to cortisol awakening response in burnout assessment and monitoring // *Scientific Reports* 2018 8 9151.
50. Wingenfeld K, Schulz M, Damkroeger A, et al. Elevated diurnal salivary cortisol in nurses is associated with burnout but not with vital exhaustion // *Psychoneuroendocrinology* 2009 34 1144–1151.
51. Melamed S, Ugarten U, Shirom A, et al. Chronic burnout, somatic arousal and elevated salivary cortisol levels // *Journal of Psychosomatic Research* 1999 46 591–598.
52. Oosterholt BG, Maes JHR, Van der Linden D, et al. Burnout and cortisol: evidence for a lower cortisol awakening response in both clinical and non-clinical burnout // *Journal of Psychosomatic Research* 2015 78 445–451.
53. Ekstedt M., Åkerstedt T., Soderstrom M. Microarousals during sleep are associated with increased levels of lipids, cortisol, and blood pressure // *Psychosomatic Medicine* 2004 66 925–931.
54. Onen Sertoz O, Tolga Binbay I, Koylu E, et al. The role of BDNF and HPA axis in the neurobiology of burnout syndrome // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008 32 1459–1465.
55. Rydmark I, Wahlberg K, Ghatan PH, et al. Neuroendocrine, cognitive and structural imaging characteristics of women on longterm sick-leave with job stress-induced depression // *Biological Psychiatry* 2006 60 867–873.
56. Wahlberg K, Ghatan PH, Modell S, et al. Suppressed neuroendocrine stress response in depressed women on job-stress-related long-term sick leave: a stable marker potentially suggestive of preexisting vulnerability // *Biological Psychiatry* 2009 65 742–747.
57. Pruessner JC, Hellhammer DH., Kirschbaum C. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening // *Psychosomatic Medicine* 1999 61 197–204.
58. Wolfram M, Bellingrath S, Feuerhahn N., Kudielka BM. Emotional exhaustion and overcommitment to work are differentially associated with hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis responses to a low-dose ACTH1–24 (Synacthen) and dexamethasone-CRH test in healthy school teachers // *Stress* 2013 16 54–64.
59. De Vente W, van Amsterdam JGC, Olff M, et al. Burnout is associated with reduced parasympathetic activity and reduced HPA axis responsiveness, predominantly in males // *BioMed Research International* 2015 2015 13.
60. Lennartsson AK, Sjors A, Wahrborg P, et al. Burnout and hypocortisolism — a matter of severity? A study on ACTH and cortisol responses to acute psychosocial stress // *Frontiers in Psychiatry* 2015 6 8.
61. Jönsson P, Österberg K, Wallergård M, et al. Exhaustion-related changes in cardiovascular and cortisol reactivity to acute psychosocial stress // *Physiology and Behavior* 2015 151 327–337.
62. Cadegiani FA., Kater CE. Adrenal fatigue does not exist: a systematic review // *BMC Endocrine Disorders* 2016 16 48.
63. Langelaan S, Bakker AB, Schaufeli WB, et al. Do burned-out and work-engaged employees differ in the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? // *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health* 2006 32 339–348.
64. Moch S, Panz V, Joffe B, Havlik I., Moch J. Longitudinal changes in pituitary-adrenal hormones in south african women with burnout // *Endocrine* 2003 21 267–272.
65. Morgan CA III, Cho T, Hazlett G, et al. The impact of burnout on human physiology and on operational performance: a prospective study of soldiers enrolled in the combat diver qualification course // *Yale Journal of Biology and Medicine* 2002 75 199–205.
66. Grossi G, Perski A, Evengård B, et al. Physiological correlates of burnout among women // *Journal of Psychosomatic Research* 2003 55 309–316.
67. Tops M, Boksem MAS, Wijers AA, et al. The psychobiology of burnout: are there two different syndromes? // *Neuropsychobiology* 2007 55 143–150.
68. Dahlgren A, Kecklund G, Theorell T., Åkerstedt T. Day-to-day variation in saliva cortisol — relation with sleep, stress and self-rated health // *Biological Psychology* 2009 82 149–155.
69. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain // *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2006 8 367–381.
70. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS) // *Frontiers in Neuroendocrinology* 2009 30 65–91.
71. Kalimi M, Shafagoj Y, Loria R, et al. Anti-glucocorticoid effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) // *Molecular and Cellular Biochemistry* 1994 131 99–104.

Полный список литературы см. на сайте <https://logospress.ru>

Октреотид, 40 лет спустя

Расширенный реферат статьи Lamberts S.W.J, Hofland L.J. Octreotid, 40 years later // European Journal of Endocrinology 2019; 181: R173–183 <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0074>

Реферат подготовлен И.В. Полубаяриновой.

На протяжении 40 лет с момента разработки октреотид остается лекарственным препаратом, широко применяемым при лечении акромегалии, а также нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. За это время появилось очень мало новых подходов к лечению, которые могли бы конкурировать по эффективности с этим препаратом. В обзоре обсуждается ряд аспектов 40-летнего клинического применения октреотида, включая использование меченных радиоактивным изотопом форм пептида.

Введение

Пептид, оказывающий супрессивный эффект на секрецию гормона роста (ГР) гипофизом, был случайно обнаружен в гипоталамусе крыс в ходе исследований распределения рилизинг-фактора гормона роста [1]. Этот пептидный гормон, впоследствии получивший название соматостатин, оказывает ингибирующее влияние на целый ряд физиологических процессов, включая секрецию гормонов гипофиза и секреторную активность клеток поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта [2, 3]. Биологические эффекты соматостатина реализуются путем взаимодействия со специфическими соматостатиновыми рецепторами (pSST), которые экспрессируются на клетках-мишенях. Выявлено пять подтипов этих рецепторов (pSST 1-5), функциональная активность каждого из которых опосредована определенным сигнальным путем [4, 5]. С клинической точки зрения наиболее значимую роль играют 2-й и 5-й подтипы рецепторов.

Соматостатин оказывает биологическое действие на различные органы и системы организма как нейротрансмиттер или как местный фактор, действующий через аутокринные или паракринные механизмы. В своей нобелевской лекции Р. Гиллемин обобщил ряд потенциальных проблем, которые могут возникнуть в ходе его клинического применения [7]: исходя из его способности ингибировать такое разнообразие физиологических процессов, он пред-

сказал, что соматостатин может иметь терапевтическую ценность в условиях гиперфункции упомянутых выше систем органов. Тем не менее множественные одновременные эффекты фармакологических концентраций соматостатина в различных органах, необходимость его внутривенного введения, короткое время полужизни в кровотоке, а также развивающаяся после его инфузии гиперсекреция гормонов значительно ослабили первоначальное воодушевление по поводу его клинического применения. С 1978 г. ряд фармацевтических

компаний начали программы по синтезу аналогов соматостатина длительного действия.

Октреотид (SMS 201-995) был одним из первых биологически стабильных синтезированных аналогов соматостатина. Он обладает более длительным временем полужизни в кровотоке, чем соматостатин, и высоким сродством ко 2-му подтипу pSST [9]. Структуры нативного соматостатина и октреотида представлены на **рис. 1**. У пациентов с акромегалией вводимый подкожно октреотид подавлял секрецию ГР без его последующей

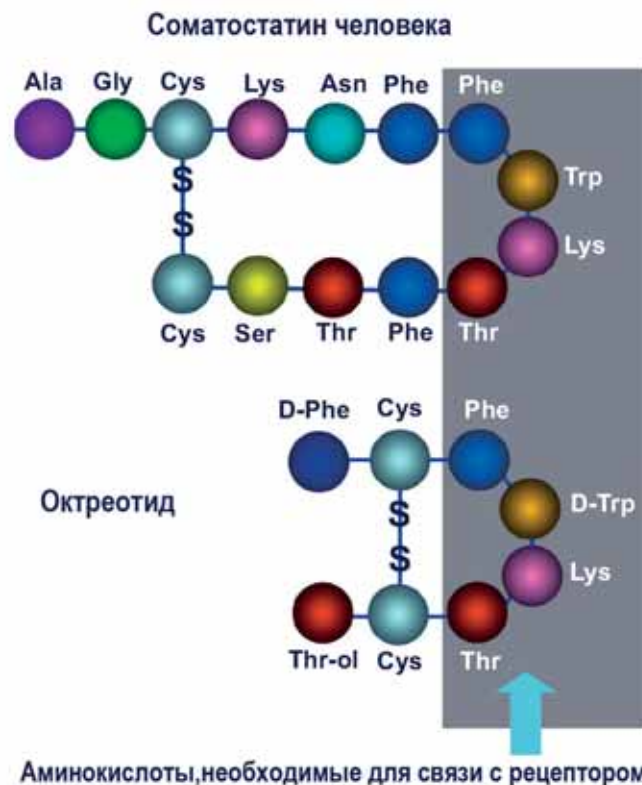


Рис. 1. Структура нативного соматостатина-14 и октреотида

реактивной гиперсекреции, как в случае нативного соматостатина [10]. Пролонгированная форма октреотида (Октреотид-ЛАР) для внутримышечного введения была внедрена в клиническую практику значительно позже.

Ланреотид, другой метаболически стабильный аналог соматостатина, обладающий аналогичным высокоаффинным профилем связывания со 2-м подтипом рССТ (11), был создан вскоре после октреотида. В настоящее время ланреотид доступен в форме вводимого подкожно препарата пролонгированного высвобождения (Ланреотид-Аутогель). Октреотид и ланреотид обладают очень сходными характеристиками как в отношении переносимости, так и эффективности (см. ниже).

Побочные эффекты

К наиболее частым побочным эффектам октреотида относятся тошнота, спастические боли в животе, диарея, метеоризм и нарушенная абсорбция жира [12]. Развитие симптомов наблюдается в течение первых часов после введения препарата, их интенсивность является дозозависимой, и самостоятельное разрешение побочных эффектов при непрерывном применении октреотида отмечается в течение 7–14 дней. Возникновение таких нежелательных явлений определяется физиологическим действием соматостатина на желудочно-кишечный тракт и экзокринную часть поджелудочной железы [2, 3]. Спонтанное разрешение симптомов предполагает адаптацию/десенсибилизацию/тахифилаксию желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы к эффектам октреотида. Действительно, после 7 дней введения октреотида здоровым добровольцам исходные дозозависимые эффекты подавления секреции желудочной кислоты, амилазы, трипсина и липазы уменьшаются, а впоследствии и вовсе исчезают [13, 14]. Кроме того, терапия октреотидом может привести к изменению состава желчи и снижению сократимости желчного пузыря [15]. Примерно у трети пациентов с акромегалией

развивается билиарный сладж, или камни желчного пузыря, однако клиническая симптоматика желчнокаменной болезни наблюдается только у 1 % пациентов в течение года терапии [12]. Октреотид угнетает секрецию ГР, инсулина и глюкагона у здорового человека, а также замедляет всасывание углеводов. В первые дни введения препарата наблюдается нарушенная толерантность к глюкозе. Однако через неделю развивается адап-

тация, и при длительном приеме октреотид не влияет на гомеостаз глюкозы у здоровых людей, в то время как влияние на секрецию ГР и уровни ИФР-1 остается неизменным. Пример быстрой адаптации исходного супрессивного эффекта октреотида на нормальную секрецию гормона роста у крыс представлен на рис. 2.

Быстрая адаптация этих начальных эффектов октреотида к ряду физиологических функций в различных системах органов в конечном итоге привела к разочарованию в отношении его потенциального клинического применения при ряде заболеваний желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, а также сахарном диабете. Нестойкое подавление октреотидом выработки панкреатических ферментов оказалось столь кратковременным, что его использование не привело к улучшению исходов при плановых операциях на поджелудочной железе или при свищах поджелудочной железы. Сходным образом при секреторной диарее, кишечных свищах, для метаболического контроля и профилактики хронических осложнений сахарного диабета, при (неонатальной) гипогликемии, незидиобластозе и при профилактике высокорослости длительная терапия октреотидом не смогла показать или продемонстрировала лишь кратковременный (в течение нескольких дней) нестойкий положительный эффект [12, 16].

Только при стартовой терапии острого кровотечения из варикозно расширенных вен октреотид временно снижает артериальное давление в сосудах брюшной полости, улучшая тем самым исход у этих пациентов [17].

Акромегалия

Внедрение октреотида в клиническую практику лечения акромегалии имело колоссальное значение для большинства пациентов: заметное облегчение симптомов наблюдается уже вскоре после начала терапии - например, головные боли, чрезмерная потливость, парестезии и синдром карпального канала улучшаются наряду

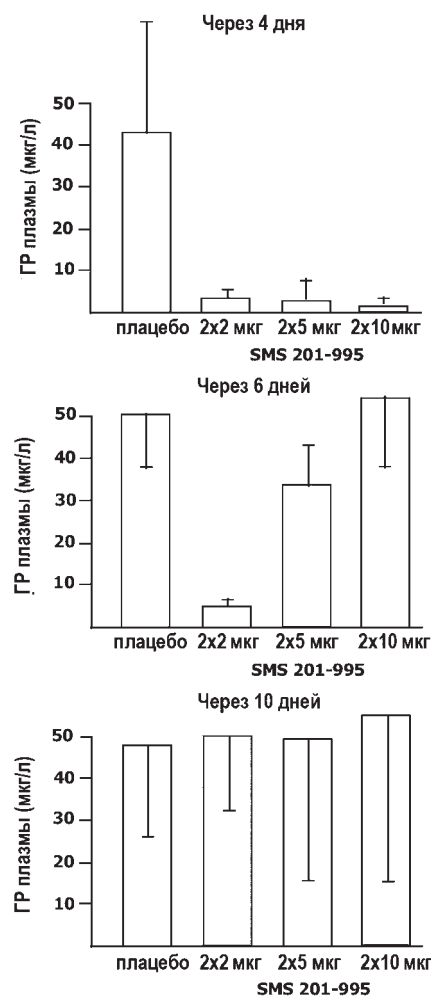


Рис. 2. Влияние ежедневного двукратного подкожного введения октреотида (SMS 201-995) или пlaceбо на циркулирующие уровни гормона роста у здоровых самок крыс в течение 4 (верхняя панель), 6 (средняя панель) или 10 (нижняя панель) дней. Взятие крови проводилось через 30 минут после последней инъекции; n = 8 животных в группе; значения представляют собой среднее \pm СОС (стандартная ошибка среднего). Адаптировано из источника [52]

с общим качеством жизни [12, 18, 19]. Кроме того, длительная терапия аналогами соматостатина оказывает благотворное влияние и на ассоциированные сопутствующие заболевания, включая сердечно-сосудистые и дыхательные расстройства (храп, ночное апноэ).

Доказано, что ранняя диагностика и своевременная нормализация уровней ГР/ИФР-1 приводит к снижению повышенного риска смертности при акромегалии [20, 21]. Однако нет достоверных данных о том, какую роль в данном случае играет фармакотерапия акромегалии.

Самая первая доступная форма октреотида для подкожного введения снижала уровни ГР и ИФР-1 у большинства пациентов [18, 19, 22], однако ежемесячно вводимый препарат длительного действия, Октреотид-ЛАР, продемонстрировал сходное или даже более выраженное влияние на уровень ГР/ИФР-1 [23]. Следует отметить, что Октреотид-ЛАР и Ланреотид-Аутогель обладают сопоставимым профилем эффективности [24, 25]. По данным проведенных исследований известно, что уровень ГР достигает целевых значений у 57 %, а уровень ИФР-1 - у 67 % пациентов.

Однако в исследованиях отмечались значимые различия показателей биохимического ответа на терапию. По данным Colaо и соавт. [26], для Октреотида-ЛАР частота ответа на лечение была в диапазоне от 17 до 86 %. На столь обширный разброс результатов могло оказать влияние множество факторов, включая неоднородность популяции пациентов с точки зрения размера опухоли, возраста, включения в исследование пациентов с исходной высокой степенью чувствительности к препарату и предшествующее медикаментозное лечение. Другая проблема заключается в различии биохимических целей между исследованиями, отсутствию стандартизации анализа ГР и ИФР-1, но важно то, что в последние годы биохимические конечные точки терапии стали более строгими в требовании по нормализации скорректированных по возрасту средних уровней как ГР,

так и ИФР-1 [27]. В проспективных исследованиях с использованием строгих составных биохимических конечных точек для оценки пациентов, ранее не получавших терапию и предварительно не отобранных по чувствительности к предшествующей терапии соматостатином, частота ответов на лечение варьировала в пределах от 17 до 37 %.

Другим клинически значимым эффектом терапии аналогом соматостатина при акромегалии является уменьшение размера опухоли у двух третей пациентов [27]. Сокращение опухолевого объема обычно развивалось в течение трех месяцев, достигая максимума через 6–12 месяцев, и сохранялось на протяжении всего лечения. Следует отметить, что проводимая терапия не оказывала влияния на функциональное состояние передней (остальной ее части) и задней долей гипофиза.

Ускользание от эффекта терапии октреотидом развивается крайне редко: если в ходе лечения секретирующей ГР аденомы гипофиза происходит снижение уровня ГР и уменьшение размеров опухоли, следует ожидать сохранения данного эффекта на протяжении всего времени наблюдения. Прекращение терапии октреотидом в большинстве случаев приводит к медленному росту выработки ГР, увеличению размера опухоли, появлению клинических проявлений акромегалии. Эти изменения могут занять несколько месяцев. У небольшого числа пациентов может наблюдаться длительная биохимическая ремиссия после прекращения лечения аналогом соматостатина. Механизм данного явления остается неясным. За время течения заболевания может произойти спонтанное кровоизлияние в ткани опухоли.

Патофизиологическое объяснение эффектов октреотида было получено в основном из исследований *in vitro* на удаленной в ходе трансфеноидальной аденомэктомии опухолевой ткани у пациентов с акромегалией [9, 28]: количество рССТ-2 на клетках секретирующих ГР аденом гипофиза прямо корре-

лировало со степенью снижения уровня ГР и ИФР-1 *in vivo* в ответ на терапию октреотидом [29, 30]. Опухоли с низкой экспрессией рССТ-2 демонстрировали плохой ответ на лечение (рис. 3). Тем не менее экспрессия рССТ-2 оказалась не единственным определяющим фактором ответа на терапию октреотидом. Реакция на лечение октреотидом и ланреотидом также была ассоциирована с клеточным Е-кадгеринном, бета-аррестинном 1 и филамином-А [31–33]. Механизм действия октреотида на аденомы гипофиза включает не только развивающееся сразу подавляющее влияние на секрецию гормона роста, но впоследствии и уменьшение синтеза гормона. Соматостатин, по-видимому, не оказывает ингибирующего влияния на экспрессию мРНК ГР в первичных культурах аденом гипофиза человека, секретирующих ГР [34]. С другой стороны, в аденомах пациентов с акромегалией, получавших лечение октреотидом, уровни мРНК ГР были значимо ниже по сравнению с аденомами пациентов, у которых терапия не проводилась [35]. Кроме того, подавление октреотидом высвобождения ГР в соматотропинах связано с накоплением лизосом, что позволяет предположить, что октреотид индуцирует увеличение лизосомальной деградации накопленного гормона [36]. В конечном итоге это приводит к сокращению синтеза и запасания ГР и связанных с этим внутриклеточных компонентов. Однако данный эффект, вероятно, не включает в себя важный противоопухолевый компонент, что отражается в восстановлении секреции ГР и обратном увеличении размера опухоли после прекращения введения октреотида. Механизм, который определяет долговременное влияние октреотида на секрецию ГР и размер опухоли без эффекта ускользания/адаптации/десенсibilизации/ тахифилаксии, может включать различие в интернализации и повторном появлении пептидного рецепторного комплекса на клеточной мембране и/или различие во внутриклеточных механизмах, участвующих в процессах

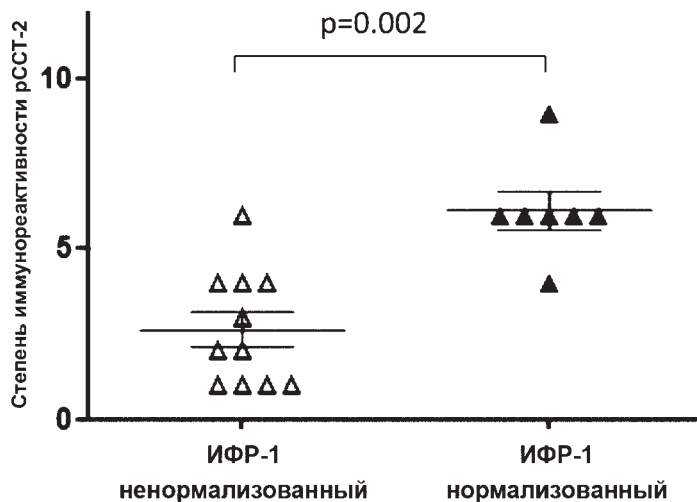


Рис. 3. Пациенты, которые достигли нормализации уровня ИФР-1 после адьювантной терапии октреотидом длительного действия (Октреотид-ЛАР), демонстрировали более высокую иммунореактивность pCST-2A (количественно определяемую по шкале иммунореактивности) по сравнению с группой без нормализации уровня ИФР-1 ($p = 0,002$; $n = 18$).
Адаптировано из источника [29]

десенсибилизации, между клеткой аденомы и pCST-2 в нормальных органах-мишенях [9].

ТТГ-секретирующие аденомы

Большинство аденом гипофиза, секретирующих ТТГ, экспрессируют pCST-2 и отвечают на октреотид подавлением высвобождения гормона и контролем роста опухоли, а также клиническим улучшением [37, 38].

Желудочно-кишечные и панкреатические нейроэндокринные опухоли

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖЖ) сохраняют многие характеристики нейроэндокринных клеток кишечника и эндокринной части поджелудочной железы, из которых они происходят: более 80 % этих опухолей экспрессируют pCST-2 [39, 40]. Большинство из них — это медленно растущие злокачественные опухоли, которые уже имеют метастазы к моменту постановки диагноза.

Их клинические проявления часто связаны с гормональной гиперсекрецией.

Октреотид сдерживает диарею и приступы приливов, вызванные гиперсекрецией серотонина и тахикининов, у 70–90 % пациентов с карциноидом [41], в то же время он уменьшает обезвоживание, гипокалиемический алкалоз, диарею, образование пептических язв, частоту приступов гипогликемии и некролитические поражения кожи у 50–80 % пациентов с эндокринными опухолями поджелудочной железы, секретирующими vaso-активный кишечный полипептид, гастрин, инсулин и глюкагон соответственно [12, 42]. Непосредственное влияние терапии аналогами соматостатина на качество жизни в большинстве случаев паразитально.

С самого начала клинического применения октреотида в середине 1980-х гг. предполагалось, что это лечение может повысить выживаемость пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖЖ. Такой эффект можно объяснить, с одной стороны, клиническим улучшением у многих этих пациентов в период снижения гормональной гиперсекреции. С другой стороны, было проведено много экспериментальных иссле-

дований, в основном из группы Schally, предполагающих наличие прямых противоопухолевых эффектов терапии аналогом соматостатина [43, 44].

Два крупных клинических исследования действительно продемонстрировали прямой противоопухолевый эффект Октреотида-ЛАР (исследование PROMID) и Ланреотида-Аутогель (исследование Clarinet) у пациентов с высоко дифференцированными метастатическими НЭО ЖКТ и ПЖЖ [45, 46]: в первом исследовании введение октреотида приводило к задержке прогрессирования опухоли от 6 до 14,3 месяцев, в то время как в другом исследовании применение ланреотида в течение двух лет повысило медиану выживаемости без прогрессирования до 65,1 % против 33,0 % в группе плацебо. В этих исследованиях оценивалось прогрессирование роста опухоли, в то время как о потенциальном сокращении числа пациентов не сообщалось.

Предполагается, что молекулярная основа антипролиферативного действия октреотида/ланреотида в НЭО ЖКТ и ПЖЖ состоит в их взаимодействии с pCST-2 на опухолевых клетках, активирующем внутриклеточные сигнальные пути, которые прямо или косвенно влияют на клеточный цикл [47], апоптоз [48] и/или ангиогенез [49].

У пациентов с неоперабельными метастатическими НЭО ЖКТ и ПЖЖ, на клетках которых присутствует 2-й подтип соматостатиновых рецепторов (см. ниже), первичное долгосрочное лечение октреотидом/ланреотидом является терапией выбора, учитывая немедленное клиническое улучшение и доказанный противоопухолевый эффект терапии аналогами соматостатина.

Однако основной проблемой терапии аналогами соматостатина у этих пациентов является то, что в конечном итоге развивается снижение и затем потеря контроля над секреторной активностью и ростом опухоли [50, 51]. Первоначально этот эффект может быть преодолен путем увеличения дозы октрео-

тида/ланреотида. Ускользание от эффекта терапии, по-видимому, не связано с преходящим уменьшением числа и ослаблением реакции рССТ-2 на опухолевых клетках, поскольку чувствительность не восстанавливается после временной отмены терапии [52]. Эта потеря чувствительности, вероятно, связана с утратой связи между пептидным рецепторным комплексом и его внутриклеточной сигнальной системой, но в конечном итоге появляются клоны опухолевых клеток, у которых отсутствует рССТ-2 [9].

Визуализация 2-го подтипа рецепторов соматостатина *in vivo*

Высокая плотность 2-го подтипа рецепторов ССТ (рССТ-2) на клетках нейроэндокринных опухолей человека, продемонстрированная *in vitro* автордиографией с использованием ^{125}I -Тур3-октреотида [39, 40], а также ингибирующее действие октреотида на секрецию гормонов в них позволяет предположить возможность визуализации таких опухолей *in vivo* у пациентов после введения Тур3-октреотида, связанного с ^{123}I [53]. Сканирование с ^{123}I -Тур3-октреотидом выявило локализацию первичных опухолей и их метастазов у 38 из 42 пациентов с карциноидами, опухолями островковых клеток и парагангиомами [54]. У части этих пациентов хирургически удаленные опухоли были впоследствии исследованы *in vitro*, а также были проведены предоперационные гормональные исследования с октреотидом. Существует тесная прямая зависимость между наличием рССТ-2 на этих опухолях *in vitro*, гормональным ответом до операции и визуализацией этих опухолей *in vivo* [55]. Из-за технических и практических недостатков использования ^{123}I была создана альтернатива путем соединения спейсера (ДТПК, диэтилентриаминпентауксусная кислота) с октреотидом, в результате чего образуется соединение, которое эффективно связывается с ^{111}In Индием [56].

Внедрение сцинтиграфии с ^{111}In -ДТПК-октреотидом у пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖЖ коренным образом изменило диагностический и терапевтический подход к ним [53–55, 57, 58]: 80–100 % этих опухолей экспрессируют на момент постановки диагноза рССТ-2, что позволяет визуализировать первичный очаг, а также ранее неизвестные метастазы. Визуализация рССТ имеет большую чувствительность, чем обычные способы визуализации, у 60–90 % пациентов. Единовременная визуализация всего тела для выявления отдаленных метастазов привела к изменениям тактики ведения в 25–50 % случаев. Сцинтиграфия рССТ позволяет визуализировать метастазы НЭО ЖКТ и ПЖЖ размером менее 1 см в 50 % случаев, но результаты сильно зависят от степени дифференцировки, поскольку низкодифференцированные опухоли часто либо не экспрессируют рССТ-2, либо демонстрируют низкую плотность. Положительное ССТ-сканирование позволяет определить, является ли пациент кандидатом на ССТ-2 направленную радиотерапию (см. ниже). Недавно с введением ПЭТ-визуализации была разработана молекулярная визуализация с мечеными ^{68}Ga аналогами соматостатина; это новое соединение обеспечивает еще большее пространственное разрешение, чем ^{111}In -ДТПК-октреотид [59].

Внедрение в клиническую практику сцинтиграфии рССТ расширило знания о распределении рецепторов соматостатина при заболеваниях человека [52, 54, 57]. Помимо большинства НЭО ЖКТ и ПЖЖ, многие другие нейроэндокринные опухоли экспрессируют достаточно рССТ для визуализации их первичного расположения, а также метастазов: к ним относятся парагангиомы, феохромоцитомы, медуллярный рак щитовидной железы и мелкоклеточный рак легких. Ряд аденокарцином, происходящих из молочной железы, почек, толстой кишки, яичника и других органов, содержат расщепленные нейроэндокринные клетки, экспрессирующие рССТ-2 в различной степени, что позво-

ляет визуализировать их *in vivo*. Также могут быть визуализированы опухоли, происходящие из других тканей, которые обычно экспрессируют рССТ, таких как паутинная и мягкая мозговые оболочки (менингиомы), глиа (хорошо дифференцированные астроцитомы), лимфоциты (злокачественные лимфомы). Наконец, было продемонстрировано, что кластеры активированных иммунных клеток в гранулемах (при саркоидозе, туберкулезе и ревматоидном артрите) можно визуализировать *in vivo* [52, 54, 57]. На сегодняшний день знания о патофизиологической роли экспрессии рССТ-2 ограничены.

Визуализация рССТ при таком разнообразии патологических процессов оказалась неожиданной. Было доказано, что чувствительность и специфичность визуализации рССТ чрезвычайно высоки: действительно, при всех упомянутых выше состояниях присутствие рССТ на визуализированных тканях было подтверждено *in vitro*. Однако следует понимать, что специфичность визуализации рССТ для НЭО ЖКТ и ПЖЖ невысока: у такого пациента следует сохранять бдительность в отношении того, действительно ли эта рССТ-2-положительная локализация представляет собой НЭО ЖКТ/ПЖЖ, а не, например, ранее неизвестную менингиому, саркоидоз или ревматоидный артрит.

Адресная радиотерапия с использованием соматостатина

Ранее проведенные исследования показали, что воздействие [^{125}I -Тур3] октреотида на культуру ССТ-2-позитивных опухолевых клеток человека приводило к зависящему от дозы и времени специфическому поглощению и сохранению радиоактивности в этих опухолевых клетках (рис. 4) [60, 61]. Кроме того, в исследованиях на животных, изучавших крыс с опухолями, экспрессирующими рССТ-2, было продемонстрировано, что такая интернализация и удержание происходят *in vivo*, тогда как не-

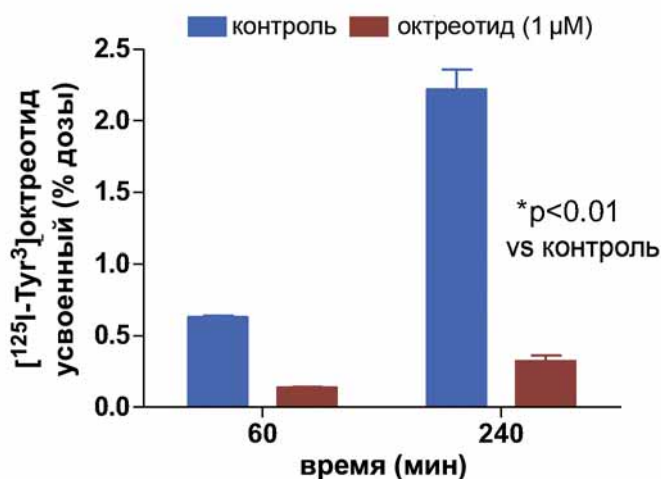


Рис. 4. Зависимое от времени повышенное поглощение [¹²⁵I-Tyr3] октреотида клетками карциноида человека. Значения представляют уровень поглощения, выраженный в процентах от добавленной дозы [¹²⁵I-Tyr3] октреотида, в отсутствие и в присутствии избытка (1 мкМ) немеченого октреотида для определения неспецифической интернализации. Адаптировано из источника [60]

связанный лиганд соматостатина быстро выводится через почки: это приводит к высокому градиенту между радиоактивностью в крови и опухолевой ткани [56].

В течение последних 25 лет шаг за шагом развивалось использование терапии мечеными радиоактивным изотопом аналогами соматостатина для лечения поздних стадий хорошо дифференцированных НЭО ЖКТ и ПЖЖ [62]. Первоначально полученная эффективность основывалась на использовании очень высоких доз ¹¹¹In-ДТПК-октреотида. Впоследствии были получены более многообещающие результаты с ⁹⁰Y-DOTA-Tyr3 октреотидом и ¹⁷⁷Lu-DOTA-Tyr3 октреотидом. В конце концов было обнаружено, что ¹⁷⁷Lu-DOTA-Tyr3-октреотат является соединением с самым высоким сродством к рССТ-2. Лютеций-177 является бета- и гамма-излучающим радионуклидом с максимальным пробегом частиц 2 мм и периодом полураспада 160 часов. В многонациональном многоцентровом исследовании с участием 229 пациентов с высокодифференцированными метастатическими нейроэндокринными опухолями средней кишки 113 участника получали только

октреотид-ЛАР (60 мг в месяц), а 116 пациентов получали ту же дозу октреотида-ЛАР один раз в месяц вместе с четырьмя инфузиями [¹⁷⁷Lu-DOTA-Tyr3] октреотата (7,4 ГБк с интервалами в 8 недель). Лечение соединением с ¹⁷⁷Lu привело к более длительной выживаемости без прогрессирования заболевания: через 20 месяцев 65 % против 10,8 % в группе, получавшей только высокую дозу октреотид-ЛАР, при этом также повысилась общая выживаемость (14 против 26 смертей). Токсичность и побочные эффекты были ограничены [63]. Терапия [¹⁷⁷Lu-DOTA, Tyr3] октреотатом для пациентов с НЭО недавно получила одобрение ЕМА и FDA.

Подтип 5-го рецептора соматостатина (рССТ-5)
рССТ-5 экспрессируется во многих органах и тканях человеческого организма, включая переднюю долю гипофиза, эндокринные клетки кишечника и поджелудочной железы. В патологии человека этот подтип рецепторов имеет наибольшее клиническое значение при аденомах гипофиза, секретирующих гормон роста и АКГ [64, 65], в то время как его присутствие в НЭО ЖКТ и ПЖЖ является низким [65].

Пасиреотид является мультирецепторным аналогом соматостатина, который при сравнении с октреотидом обладает более низкой аффинностью к рССТ-2, но при этом в 40 раз большим сродством к рССТ-5 [66]. Кортикотропиномы преимущественно экспрессируют рССТ-5 [67, 68], и секреция АКГ полученными при трансфеноидальной аденомэктомии культивированными опухолевыми клетками подавляется пасиреотидом в наномолярных концентрациях в 60 % случаев [69]. В многоцентровом исследовании пасиреотид (600 мкг (82 пациента) или 900 мкг (80 пациентов) два раза в день) приводил к нормализации уровня свободного кортизола в моче у 15 и 25 % пациентов с болезнью Кушинга соответственно [70].

В ранее проведенных исследованиях лаборатории Melmed было продемонстрировано, что рецепторы ССТ-5, экспрессируемые в ГР-продуцирующих опухолевых клетках, были функциональными: несколько новых химерных соединений, которые связывались с высокой аффинностью как с рССТ-2, так и с рССТ-5, подавляли ГР больше, чем при использовании только ССТ-2-специфичных препаратов [6, 71].

Van der Hoek и соавт. [72] сравнили влияние наномолярных концентраций октреотида и пасиреотида: в ряде соматотропином более высоко выраженная экспрессия мРНК рССТ-5 сопровождалась значимо большим подавлением ГР пасиреотидом (рис. 5). Действительно, как и ожидалось, сравнение эффекта длительного лечения октреотидом-ЛАР и пасиреотидом-ЛАР у пациентов с акромегалией показало, что большее количество пациентов достигли биохимической ремиссии с помощью пасиреотида [73].

Из доклинических данных стало очевидно, что введение пасиреотида молодым крысам полностью останавливает рост организма, в то время как уровни ИФР-1 остаются сниженными в течение длительного периода наблюдения [74]. Также в исследовании Feelders и соавт. [75] у пациентов с болезнью Кушинга отмечалось постепенное сниже-

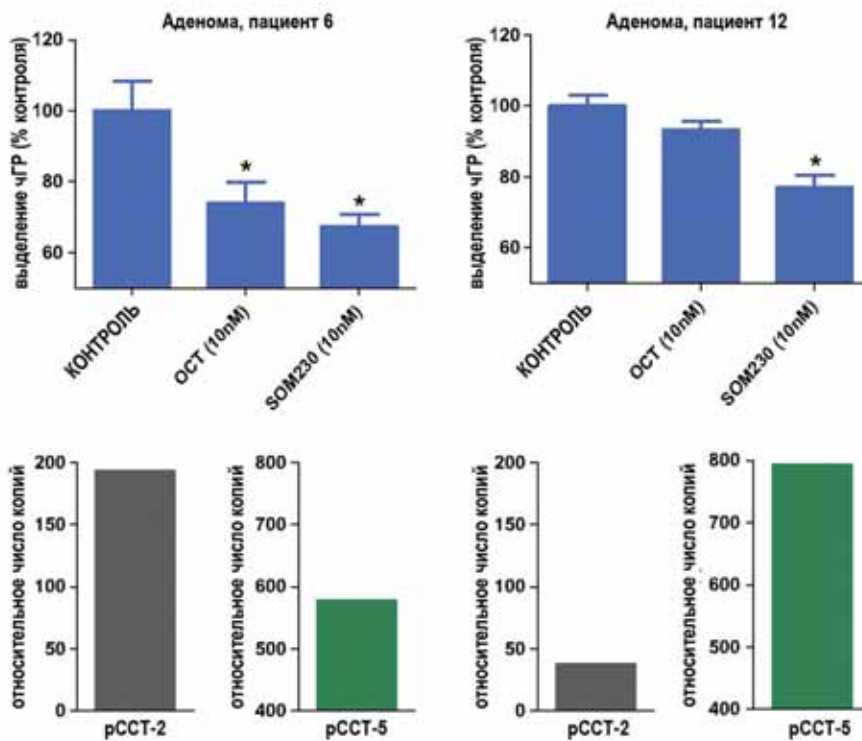


Рис. 5. Данные *in vitro* двух пациентов с акромегалией, демонстрирующие преимущественное подавление секреции ГР пасиреотидом *in vitro* в культуре клеток с высокой экспрессией pCCT-5 по сравнению с экспрессией pCCT-2 (пациент 12). Сравнение экспрессии pCCT-2 и pCCT-5 в ГР-секретирующей ткани аденомы гипофиза пациента 6 (внизу слева) и пациента 12 (внизу справа). Влияние октреотида (10 нМ) и пасиреотида (10 нМ) на секрецию гормона роста в культивированных клетках аденомы гипофиза от пациента 6 (вверху слева) и пациента 12 (вверху справа).
Адаптировано из источника [72]

ние уровня ИФР-1 на фоне введения пасиреотида с достижением значений ниже нижней границы нормального диапазона у 9 из 17 пациентов через 80 дней [75].

Во всех клинических исследованиях уже после первого введения пасиреотид вызывал ухудшение метаболизма глюкозы без последующего улучшения при продолжении приема препарата. Приблизительно у 40 % пациентов с болезнью Кушинга была диагностирована гипергликемия во время лечения пасиреотидом, в то время как у 18 % развился сахарный диабет, несмотря на ожидаемое улучшение толерантности к глюкозе в ответ на подавление гиперсекреции АКТГ/кортизола [70]. Пасиреотид вызывает нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет примерно у половины пациентов с акромегалией; в настоящее время нет

рекомендаций относительно того, какое место в терапии должен занимать этот препарат в сравнении с лечением только октреотидом/ланреотидом или в комбинации с антагонистом рецептора ГР.

Октреотид, 40 лет спустя

На протяжении 40 лет с момента разработки октреотид остается лекарственным препаратом, широко применяемым при лечении акромегалии, а также нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. За это время появилось очень мало новых подходов к лечению, которые могли бы конкурировать по эффективности с этим препаратом. Как упоминалось ранее, октреотид и ланреотид имеют сходные профили эффективности и безопасности. Депо-формы пролонгированного действия обоих препаратов могут

быть взаимозаменяемы в клинической практике. Пероральная форма октреотида пока лишь готовится к клиническому применению [76]. Быстрая адаптация pCCT-2 на нормальных органах делает препарат очень безопасным и хорошо переносимым. При акромегалии октреотид быстро улучшает симптоматику и качество жизни, сокращает размер опухоли гипофиза в двух третях случаев без роста в течение длительного периода наблюдения; кроме того, функция гипофиза остается неизменной, но при этом ускользание от эффекта терапии не происходит. Количество пациентов, у которых октреотид в конечном итоге вызывает биохимическую ремиссию, зависит от того, насколько строго определены составные конечные точки. Добавление ежедневных или еженедельных инъекций антагониста рецептора ГР успешно в большинстве случаев [77]. Для пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖЖ введение в практику октреотида привело к значительному улучшению качества их жизни. Как было показано, помимо контроля гормональной гиперсекреции аналоги соматостатина также оказывали антипролиферативное действие, о чем свидетельствует задержка прогрессирования опухолевого роста и улучшение выживаемости. Хотя об этом не сообщается подробно, ряд пациентов с акромегалией к настоящему времени более 25 лет получают терапию с сохраняющейся эффективностью и без заметных побочных эффектов.

Визуализация pCCT-2 и нацеленная на них радиотерапия произвели революцию в диагностике и лечении пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖЖ: сканирование показывает локализацию первичной опухоли, а также часто их ранее неизвестные метастазы, в то же время положительные результаты сканирования служат предикторами чувствительности опухолевой ткани к октреотиду: это применимо как к лечению «холодными» аналогами соматостатина (подавление гормональной гиперсекреции и контроль роста опухоли), так и к нацеленной на pCCT-2 радио-

терапии (доказанное сокращение размеров опухоли и увеличение выживаемости). Основная проблема, требующая решения у пациентов с НЭО ЖКТ и ПЖЖ, заключается в том, как оптимально использовать временное окно возможности экспрессии рССТ-2 на опухоли: при длительной терапии октреотидом в конечном итоге происходит потеря чувствительности с ускользанием от эффекта лечения. Этот эффект связан с потерей дифференцировки опухоли и соответствующей утратой экспрессии рССТ-2. Крайне важно определить у такого пациента оптимальный момент для проведения радиотерапии, направленной на рССТ-2. Кроме того, в зависимости от вида опухоли, у 10–50 % пациентов с НЭО новообразования не экспрессируют достаточного количества рССТ, чтобы быть подходящими для радиотерапии, нацеленной на рССТ-2 [78]. Предварительные исследования предполагают, что у некоторых пациентов будет возможно фармакологически управляемое транзитное повышение экспрессии рССТ-2 для усиления эффекта направленной радиотерапии [79]. ССТ-ориентированная радиотерапия является инновационным и практически осуществимым вектором развития в клинической медицине. На основе этой разработки в ядерной медицине развивается новая область исследований, называемая тераностикой [80], в которой успешным примером инновационного лечения является введение пациентам ^{177}Lu -ПСМА (простат-специфического мембранного антигена) при раке предстательной железы с резистентными андрогенными рецепторами [81]. Оказалось, что физиология рССТ-5 отличается от рССТ-2: пасиреотид, соединение с аффинностью к рССТ-5 в 40 раз выше, чем у октреотида, вызывает у здоровых людей дефицит ГР/ИФР-1, а также клинически значимое нарушение метаболизма глюкозы. В отличие от рССТ-2, при активации рССТ-5 в нормальных органах, по-видимому, не происходит адаптации/десенсibilизации. Эти побочные эффекты значительно ограничивают приме-

нение специфичных в отношении рССТ-5 аналогов. Однако развивающаяся в течение нескольких дней на нормальных органах и тканях десенсibilизация рССТ-2 открыла возможность длительного применения октреотида без существенных побочных эффектов.

Литература

1. Brazeau P, Vale W, Burgus R, et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone // *Science* 1973; 179: 77–79.
2. Reichlin S. Somatostatin (second of two parts) // *New England Journal of Medicine* 1983; 309: 1556–1563.
3. Reichlin S. Somatostatin. // *New England Journal of Medicine* 1983; 309: 1495–1501.
4. Patel YC, Srikant CB. Subtype selectivity of peptide analogs for all five cloned human somatostatin receptors (hsstr 1–5) // *Endocrinology* 1994; 135: 2814–2817.
5. Gunther T, Tulipano G, Dournaud P, Bousquet C, Csaba Z, Kreienkamp HJ, Lupp A, Korbonits M, Castano JP, Wester HJ et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CV. Somatostatin receptors: structure, function, ligands, and new nomenclature // *Pharmacological Reviews* 2018; 70: 763–835.
6. Shimon I, Taylor JE, Dong JZ, et al. Somatostatin receptor subtype specificity in human fetal pituitary cultures. Differential role of SSTR2 and SSTR5 for growth hormone, thyroid-stimulating hormone, and prolactin regulation // *Journal of Clinical Investigation* 1997; 99: 789–798.
7. Guillemin R. Peptides in the brain: the new endocrinology of the neuron // *Science* 1978; 202: 390–402.
8. Bauer W, Briner U, Doepfner W, et al. SMS 201–995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action // *Life Sciences* 1982; 31: 1133–1140.
9. Hofland LJ & Lamberts SW. The pathophysiological consequences of somatostatin receptor internalization and resistance // *Endocrine Reviews* 2003; 24: 28–47.
10. Lamberts SW, Oosterom R, Neufeld M & del Pozo E. The somatostatin analog SMS 201–995 induces long-acting inhibition of growth hormone secretion without rebound hypersecretion in acromegalic patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985; 60: 1161–1165.
11. Hofland LJ, van Koetsveld PM, Waaijers M, et al. Relative potencies of the somatostatin analogs octreotide, BIM-23014, and RC-160 on the inhibition of hormone release by cultured human endocrine tumor cells and normal rat anterior pituitary cells // *Endocrinology* 1994; 134: 301–306.
12. Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW & Hofland LJ. Octreotide // *New England Journal of Medicine* 1996; 334: 246–254.
13. Creutzfeldt W, Lembcke B, et al. Effect of somatostatin analogue (SMS 201–995, Sandostatin) on pancreatic secretion in humans // *American Journal of Medicine* 1987; 82: 49–54.
14. Londong W, Angerer M, Kutz K, et al. Diminishing efficacy of octreotide (SMS 201–995) on gastric functions of healthy subjects during one-week administration // *Gastroenterology* 1989; 96: 713–722.
15. Moschetta A, Stolk MF, Rehfeld JF, et al. Severe impairment of postprandial cholecystokinin release and gall-bladder emptying and high risk of gallstone formation in acromegalic patients during Sandostatin LAR // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2001; 15: 181–185.
16. Harris AG, O'Dorisio TM, Woltering EA, et al. Consensus statement: octreotide dose titration in secretory diarrhea. Diarrhea Management Consensus Development Panel // *Digestive Diseases and Sciences* 1995; 40: 1464–1473.
17. Burroughs AK, McCormick PA, Hughes MD, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of somatostatin for variceal bleeding. Emergency control and prevention of early variceal rebleeding // *Gastroenterology* 1990; 99: 1388–1395.
18. Vance ML & Harris AG. Long-term treatment of 189 acromegalic patients with the somatostatin analog octreotide. Results of the International Multicenter Acromegaly Study Group // *Archives of Internal Medicine* 1991; 151: 1573–1578.
19. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study // *Annals of Internal Medicine* 1992; 117: 711–718.
20. Swearingen B, Barker 2nd FG, Katznelson L, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 3419–3426.
21. 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.
22. Lamberts SW, Uitterlinden P, Verschoor L, et al. Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SMS 201–995 // *New England Journal of Medicine* 1985; 313: 1576–1580.
23. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, et al. Long-acting somatostatin

- analog therapy of acromegaly: a meta-analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 4465–4473.
24. Murray RD & Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 2957–2968.
 25. Carmichael JD, Bonert VS, Nuno M, Ly D & Melmed S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014; 99: 1825–1833.
 26. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, et al. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly // *Pituitary* 2016; 19: 235–247.
 27. Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes // *Nature Reviews: Endocrinology* 2018; 14: 552–561.
 28. Lamberts SW. The role of somatostatin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the treatment of human pituitary tumors // *Endocrine Reviews* 1988; 9: 417–436.
 29. Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, et al. Immunoreactivity score using an anti-ss2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98: E66–E71.
 30. Taboada GF, Luque RM, Neto LV, et al. Quantitative analysis of somatostatin receptor subtypes (1–5) gene expression levels in somatotropinomas and correlation to in vivo hormonal and tumor volume responses to treatment with octreotide LAR // *European Journal of Endocrinology* 2008; 158: 295–303.
 31. Fougner SL, Lekva T, Borota OC, et al. The expression of E-cadherin in somatotroph pituitary adenomas is related to tumor size, invasiveness, and somatostatin analog response // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 2334–2342.
 32. Gatto F, Biermasz NR, Feelders RA, et al. Low beta-arrestin expression correlates with the responsiveness to long-term somatostatin analog treatment in acromegaly // *European Journal of Endocrinology* 2016; 174: 651–662.
 33. Peverelli E, Giardino E, Treppiedi D, et al. Filamin A (FLNA) plays an essential role in somatostatin receptor 2 (SST2) signaling and stabilization after agonist stimulation in human and rat somatotroph tumor cells // *Endocrinology* 2014; 155: 2932–2941.
 34. Davis JR, Wilson EM, Vidal ME, et al. Regulation of growth hormone secretion and messenger ribonucleic acid accumulation in human somatotropinoma cells in vitro // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1989; 69: 704–708.
 35. Tsukamoto N, Nagaya T, Kuwayama A, et al. Octreotide treatment results in the inhibition of GH gene expression in the adenoma of the patients with acromegaly // *Endocrine Journal* 1994; 41: 437–444.
 36. Asa SL, Felix I, Kovacs K & Ramyar L. Effects of somatostatin on somatotroph adenomas of the human pituitary: an in vitro functional and morphological study // *Endocrine Pathology* 1990; 1: 228–235.
 37. Chanson P, Weintraub BD & Harris AG. Octreotide therapy for thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas. A follow-up of 52 patients // *Annals of Internal Medicine* 1993; 119: 236–240.
 38. Tjornstrand A & Nystrom HF. DIAGNOSIS of ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma // *European Journal of Endocrinology* 2017; 177: R183–R197.
 39. Reubi JC, Krenning E, Lamberts SW & Kvols L. Somatostatin receptors in malignant tissues // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1990; 37: 1073–1077.
 40. Reubi JC, Kvols L, Krenning E & Lamberts SW. Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue // *Metabolism: Clinical and Experimental* 1990; 39: 78–81.
 41. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, et al. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue // *New England Journal of Medicine* 1986; 315: 663–666.
 42. Kvols LK, Buck M, Moertel CG, et al. Treatment of metastatic islet cell carcinoma with a somatostatin analogue (SMS 201-995) // *Annals of Internal Medicine* 1987; 107: 162–168.
 43. Schally AV. Oncological applications of somatostatin analogues // *Cancer Research* 1988; 48: 6977–6985.
 44. Liebow C, Lee MT & Schally A. Antitumor effects of somatostatin mediated by the stimulation of tyrosine phosphatase // *Metabolism: Clinical and Experimental* 1990; 39: 163–166.
 45. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebocontrolled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group // *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27: 4656–4663.
 46. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors // *New England Journal of Medicine* 2014; 371: 224–233.
 47. Pages P, Benali N, Saint-Laurent N, et al. sst2 somatostatin receptor mediates cell cycle arrest and induction of p27(Kip1). Evidence for the role of SHP-1 // *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274: 15186–15193.
 48. Ferrante E, Pellegrini C, Bondioni S, et al. Octreotide promotes apoptosis in human somatotroph tumor cells by activating somatostatin receptor type 2 // *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13: 955–962.
 49. Garcia de la Torre N, Wass JA & Turner HE. Antiangiogenic effects of somatostatin analogues // *Clinical Endocrinology* 2002; 57: 425–441.
 50. Lamberts SW, Pieters GF, Metselaar HJ, et al. Development of resistance to a long-acting somatostatin analogue during treatment of two patients with metastatic endocrine pancreatic tumours // *Acta Endocrinologica* 1988; 119: 561–566.
 51. Wynick D, Anderson JV, Williams SJ & Bloom SR. Resistance of metastatic pancreatic endocrine tumours after long-term treatment with the somatostatin analogue octreotide (SMS 201-995) // *Clinical Endocrinology* 1989; 30: 385–388.
 52. Lamberts SW, Krenning EP & Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors // *Endocrine Reviews* 1991; 12: 450–482.
 53. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin // *Lancet* 1989; 1: 242–244.
 54. Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC & Krenning EP. Somatostatinreceptor imaging in the localization of endocrine tumors // *New England Journal of Medicine* 1990; 323: 1246–1249.
 55. Lamberts SW, Hofland LJ, van Koetsveld PM, et al. Parallel in vivo and in vitro detection of functional somatostatin receptors in human endocrine pancreatic tumors: consequences with regard to diagnosis, localization, and therapy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; 71: 566–574.
 56. Bakker WH, Krenning EP, Reubi JC, et al. In vivo application of [111In-DTPA-D-Phe1]-octreotide for detection of somatostatin receptor-positive tumors in rats // *Life Sciences* 1991; 49: 1593–1601.
 57. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients // *European Journal of Nuclear Medicine* 1993; 20: 716–731.

Полный список литературы см. на сайте <https://logospress.ru>

Синдром Тернера: эпидемиологические, эндокринные и метаболические особенности

Расширенный реферат статьи Gravholt C.H. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome // European Journal of Endocrinology 2004; 151: 657–687.

Реферат подготовлен М.В. Амосовой.

Синдром Тернера является одним из наиболее распространенных генетических расстройств, ассоциированных с аномалиями X-хромосомы и встречающийся примерно в 50 случаях на 100 тыс. живорожденных девочек. Синдром Тернера (СТ) обычно характеризуется снижением роста, дисгенезией гонад и, следовательно, недостаточным уровнем циркулирующих в крови женских половых гормонов и бесплодием. При СТ также часто отмечается повышение заболеваемости и смертности. Средние показатели уровня интеллекта находятся в пределах нормы. Ряд недавно проведенных исследований представил новое понимание в отношении эпидемиологии, кардиологии, эндокринологии и метаболизма данного синдрома. Лечение препаратами ГР в детском и подростковом возрасте позволяет значительно увеличить конечный рост взрослого, хотя отдаленные последствия этого лечения до сих пор неясны. Половое созревание в большинстве случаев требует индукции, а заместительная терапия женских половых гормонов должна проводиться в течение всего периода, пока это необходимо. Подходящая доза заместительной гормональной терапии (ЗГТ) не установлена, и, соответственно, не была проведена оценка преимуществ и/или недостатков ЗГТ. Поскольку риск сердечно-сосудистых и эндокринологических заболеваний явно повышен, особое внимание уделяется дополнительному обследованию взрослых пациентов с СТ. Таким образом, синдром Тернера представляет собой состояние, ассоциированное с целым рядом заболеваний и состояний, которые рассматриваются в настоящей статье.

Введение

Синдром Тернера (СТ) встречается примерно в 50 случаях на 100 тыс. девочек и является одной из наиболее частых хромосомных aberrаций у женщин. Синдром Тернера был назван в честь Генри Х. Тернера из Оклахома-Сити, штат Оклахома, США, который в 1938 г. описал несколько женщин, которые, по его предположению, страдали одним и тем же синдромом [1]. Другие описывали женщин с таким синдромом до Г. Тернера, но, вероятно, не знали о синдромологической природе этого состояния [2, 3].

В первоначальном описании основное внимание уделялось инфантилизму, вальгусной деформации локтевого сустава и наличию крыловидной шеи. Позже был описан ряд дополнительных состояний, характеристик и отклонений, встречающихся при СТ. СТ имеет генетическое происхождение, с особенностями, ассоциированными

с многочисленными специальностями, такими как эмбриология, педиатрия, эндокринология, кардиология, офтальмология и эпидемиология. В этом обзоре основное внимание уделяется аспектам эпидемиологии, эндокринологии, метаболизма, кардиологии и строения тела при данном синдроме, с указаниями последних генетических открытий.

Эпидемиология

Диагностика

Клинические особенности. Название «синдром Тернера» является клинической характеристикой. В настоящее время не существует четких руководств по диагностике [4] СТ, но большинство согласны с тем, что основные стигматы включают в себя задержку роста с сохранением низкого роста во взрослом состоянии с или без дополнительных фенотипических признаков, и как правило, за исключением редких случаев, также недостаточ-

ность гонад и бесплодие. Фенотип должен сопровождаться кариотипом с полным или частичным отсутствием одной половой хромосомы, и, кроме того, может присутствовать мозаицизм с двумя или более клеточными линиями. Врожденные пороки развития и состояния, часто наблюдаемые при СТ, приведены в **табл. 1** с ориентировочной частотой встречаемости. Внутриутробно может наблюдаться увеличение толщины складок в области затылка или, что более серьезно, образование водянки плода [5], а также увеличение частоты сердечных сокращений плода [6].

В случаях, характеризующихся наличием утолщения шейной складки, трансвагинальная эхокардиография часто выявляет пороки развития сердца [7]. Комбинация увеличенной толщины шейной складки, определяемой при ультразвуковом исследовании, и повышенных уровней связанного с беременностью белка А и бета-

Таблица 1. Перечень аномалий, связанных с синдромом Тернера, с указанием частоты встречаемости [8, 55, 170, 286, 294, 296, 310, 339]

№	Признак	Распространенность, %
1	Замедление роста и низкорослость у взрослого	95–100
2	Дисгенезия гонад	
	Отсутствие полового созревания	85
	Бесплодие	98
	Хроническая недостаточность эстрогенов	95–98
	Дефицит андрогенов	?
3	Эндокринные нарушения	
	Нарушенная толерантность к глюкозе	15–50
	СД2	10
	СД1	?
	Тиреоидиты	15
	Повышение ферментов печени	50–80
	Гипертензия	50
	Андроидное телосложение	?
4	Физические аномалии	
	Глаза	
	эпикант (монголоидный разрез)	20
	миопия	20
	косоглазие	15
	птоз	10
	Уши	
	инфекции среднего уха	60
	дефект слуха	30
	деформация внешнего уха	15
	Рот	
	микрогнатия	60
	куполообразное верхнее нёбо	35
	аномалии развития зубов	?
	Шея	
	низкая линия роста волос	40
	широкая и короткая шея	40
	крыловидная шея	25
	чрезмерно дряблая кожа на задней поверхности шеи у новорожденного	25

	Грудная клетка	
	широкая грудная клетка с широко расставленными сосками	30
	втянутые соски	5
	Кожа, ногти, волосы	
	увеличенное количество кожных складок	30
	лимфедема рук и ног при рождении (или позже)	25
	множественные пигментные пятна	25
	гипоплазия ногтей	10
	витилиго	5
	алопеция	5
	Скелет	
	отставание костного возраста	85
	снижение минеральной плотности костной ткани	50–80
	вальгусная деформация локтевых суставов	50
	короткая 4 метакарпальная кость	35
	вальгусная деформация коленных суставов	35
	врожденный вывих бедра	20
	сколиоз	10
	деформация Маделунга	5
	Сердце	
	двустворчатый аортальный клапан	14–34
	коарктация аорты	7–14
	дилатация/аневризма аорты	3–42
	Почки	
	подковообразная почка	10
	аномальное расположение или удвоение почечной лоханки, мочеточника или сосудов	15
	аплазия почки	3
5	Психологические проблемы*	
	эмоциональная незрелость	–40
	специфические проблемы в обучении	–40
	ментальные проблемы	–25
	нейрокогнитивный дефицит	?
6	Другие	
	недостаточное развитие в первый год жизни	50

*Данные в литературе противоречивы, и приведенные проценты следует рассматривать с осторожностью.

хорионического гонадотропина человека в материнской сыворотке наводят на мысль о наличии СТ или других хромосомных aberrаций [5].

Генетика. Фоновый генотип для фенотипа СТ сильно варьирует, но включает аномалии половых хромосом (X и/или Y хромосомы). Классическим женским кариотипом СТ из учебника является 45,X; т.е. одна X или одна Y хромосома отсутствует. Статистически можно подсчитать, что примерно две трети всех пациентов с болезнью Тернера с 45,X кариотипом должны иметь комплемент 46,XX и одна треть комплемент 46,XY. Однако сегодня установлено, что большинство женщин с СТ не имеют «типичного» кариотипа 45,X, а, скорее, несколько разных вариантов, все из которых вызывают клинические признаки СТ.

Наиболее часто встречающимися кариотипами являются 45,X, кариотипы с изохромосомой X (i(Xq) или i(Xp)), мозаичный кариотип 45,X/46,XX и кариотипы, содержащие целую Y-хромосому или ее части. Список кариотипов, обнаруженных в Датском цитогенетическом центральном регистре (ДЦЦР) [8] в 1970–2002 гг., представлен в табл. 2.

ДЦЦР включает в себя всех женщин с диагностированным СТ в Дании и, таким образом, представляет собой уникальный инструмент для изучения кариотипи-

ческих особенностей СТ, включая естественное течение заболевания, частоту искусственных аборт, распространенность и отсроченность диагностики. Кариотип 45,X был обнаружен только у 47 % всех живорожденных женщин с СТ в период 1970–2002 гг. Некоторые исследователи утверждают, что чистого 45,X кариотипа не существует, потому что такой человек не мог бы выжить во время внутриутробного развития [9, 10]. Это утверждение подтверждается тщательно выполненными исследованиями, в которых исследовалось более одной ткани (т.е. кроме лимфоцитов) на наличие признаков мозаицизма. Проблема диагностики мозаицизма, особенно слабо выраженного мозаицизма, довольно сложна. Как следует расценить человека с 5 % (или менее) 45,X клеток и 95 % 46,XX клеток, зная, что обычно кариотип выполняется на лимфоцитах и, следовательно, представляет только эту ткань?

Информацию об уровне мозаицизма, вероятно, всегда следует рассматривать как дополнение к клиническому обследованию плода или индивидуума, что в конечном итоге определяет, следует ли считать человека обладателем СТ или нет.

Распространенность и заболеваемость

Пренатальная диагностика. Число новых случаев заболевания, зарегистри-

рованных в ходе пренатальной диагностики, намного выше, чем выявляемая распространенность в постнатальном периоде [11]. Это указывает на высокий показатель зачатия плода с СТ, что наглядно демонстрируется очень высокой распространенностью регистрации кариотипов СТ при проведении исследования ворсин хориона (выполняется в среднем на 11-й неделе): около 392 случаев регистрации СТ на 100 тыс. плодов женского пола по сравнению с регистрацией новых случаев диагноза после выполнения амниоцентеза (16-я неделя гестации), — около 176 случаев на 100 тыс. [11]. В настоящее время хорошо описан факт повышения уровня внутриутробной смертности, особенно в течение первого триместра (пик на 13-й неделе гестации) [12], но после этого периода внутриутробная смертность практически не регистрируется или повышается незначительно. Пренатальная диагностика СТ не всегда оказывается точной, особенно с учетом случаев мозаицизма [11, 13–16], и еще более усложняется в редких случаях исследования близнецов [17]. Таким образом, не следует полагаться исключительно на определение кариотипа, прежде чем принять решение, какое действие предпринять в последующем (медицинский аборт или продолжение беременности), а необходимо выполнить ультразвуковое исследование с высоким разрешением или эхокардиографию плода, а также использовать другие современные методы для возможности диагностики дополнительных особенностей СТ (т.е. гигрома, крыловидная шея, толщина шейной складки, врожденные пороки сердца, подковообразная почка, аномалии костей и т.д.) [5, 18–21].

Большинство беременностей с внутриутробно диагностированным синдромом Тернера прерывается по медицинским показаниям. Данное решение, конечно, принимается родителями совместно с генетиками и акушерами.

Последнее европейское многоцентровое исследование (19 центров и 11 стран) продемонстрировало, что частота выполнения искусственных абортов составила

Таблица 2. Распределение всех видов кариотипов, встречающихся при синдроме Тернера, %

Кариотип	Пренатальный	Постнатальный
45,X	134 (64 %)	162 (47 %)
45,X/46,XX	45 (22 %)	59 (17 %)
45,X/46,Xi(Xq)*, 46,Xi(Xq), 45,X/46, Xi(Xq)/47,Xi(Xq), i(Xq) и т.д.	9 (4 %)	41 (12 %)
45,X/46,Xdel(X)	15 (7 %)	27 (8 %)
45,X/46,XX/47,XXX; 45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX/48,XXXX	5 (2 %)	16 (5 %)
45,X/46,Xr(X)	1 (< 1 %)	20 (6 %)
45,X/46,XY		10 (3 %)
Другие с Y хромосомой		11 (3 %)
	209 (100 %)	346 (100 %)

*i(Xq) — изохромосома X(q).

66 %, притом более высокая частота абортс регистрировалась (79 %) после выявления патологии по данным ультразвукового исследования по сравнению с кариотипированием плода (42 %) [22].

Данная работа в целом подтверждает данные предыдущих исследований, в которых уровень медицинских абортс составлял около 60–80 % [11, 23, 24].

Постнатальная диагностика.

Общепринятая распространенность СТ для европеоидной группы складывается из результатов ряда цитогенетических исследований и составляет примерно 25–210 случаев на 100 тыс. женщин [12, 25–27] и гипотетической пропорции, составляющей 50 случаев на 100 тыс. девочек.

Таким образом, в Дании каждый год можно ожидать регистрации около 17–18 случаев новорожденных с СТ (общая численность населения 5 млн 250 тыс. чел.; рождаемость среди женщин — приблизительно 30 тыс. живорожденных) [11], что делает его одним из наиболее распространенных хромосомных расстройств. Однако в настоящее время диагноз СТ ставится реже, чем можно было бы ожидать из результатов первоначальных цитогенетических исследований [11, 28], и очевидным фактом является крайне поздняя диагностика девочек и подростков с СТ [28]. Распространенность заболевания СТ в Дании в 1970–1993 гг. [11] составляла 32 случая на 100 тыс. живорожденных девочек [11], таким образом, гипотетически рассчитанные еще 18 случаев на 100 тыс. живорожденных с СТ не были диагностированы. Тем не менее с прошествием времени диагностируется всё больше пациентов с СТ. Это иллюстрируется обновленными данными о распространенности СТ в Дании. При переоценке распространенности СТ в 1970–1993 гг. 10 лет спустя распространенность возросла до 40 на 100 тыс. живорожденных девочек (рис. 1); это лишь подчеркивает тот факт, что СТ часто поздно диагностируется, и не указывает на истинное увеличение распространенности. Аналогичным образом в североамериканском исследова-

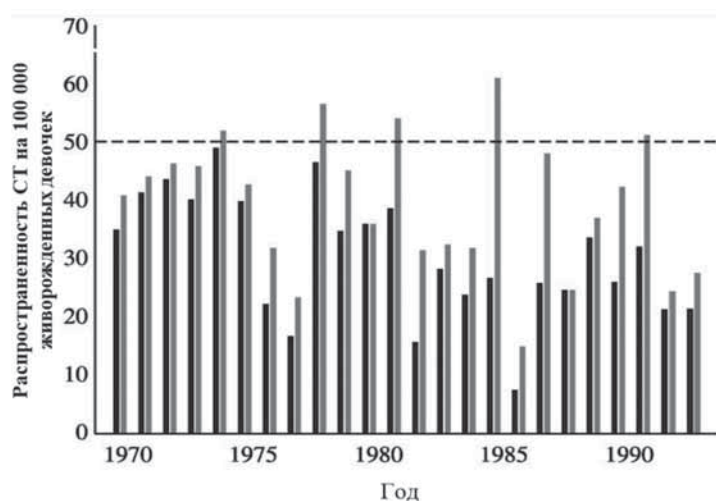


Рис. 1. Распространенность синдрома Тернера по годам рождения (1970–1993) в Дании. Черные столбцы иллюстрируют распространенность при исследовании в 1996 г.; серые столбики иллюстрируют распространенность, зарегистрированную в 2002 г., что указывает на постоянное увеличение числа случаев синдрома Тернера даже после 20 лет. Таким образом, данные подчеркивают, что синдром Тернера часто диагностируется поздно, что по-прежнему не указывает на истинное увеличение распространенности данного синдрома. Данные Датского центрального цитогенетического регистра

нии, в котором проводилась оценка данных 81 женщины с СТ, было отмечено, что средняя отсроченность диагностики в детском и подростковом возрасте составила $7,7 \pm 5,4$ года [28].

Интересно, что ключевыми факторами в диагностике СТ было наличие лимфедемы у 97 % детей в младенческом возрасте и низкий рост у 82 % в детском и подростковом возрасте. Из-за характера ис-

следования (были включены только дети) не было получено никакой информации относительно ключевых факторов диагностики среди взрослых. Данное исследование также продемонстрировало, что у подавляющего большинства пациентов на момент постановки диагноза уже было несколько стигм заболевания, что, как ожидалось, должно было способствовать более ранней диагностике СТ [28].

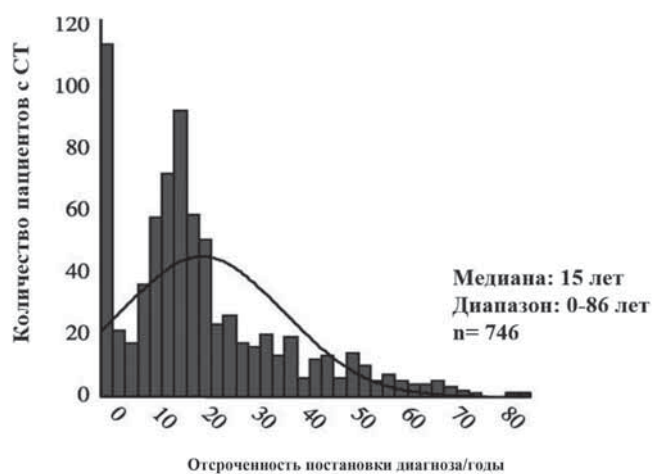


Рис. 2. График иллюстрирует отсроченность в постановке диагноза с момента рождения. Ось X иллюстрирует число пациентов с синдромом Тернера в хронологическом возрасте постановки диагноза. Ось Y иллюстрируют 2,5-летние периоды. Данные взяты из Датского цитогенетического центрального регистра за 1910–2000 гг. Данные включают всех женщин с кариотипом, который может быть связан с синдромом Тернера

Таким образом, такая поздняя диагностика не может быть объяснена просто отсутствием проявлений СТ в данной популяции. Следует подчеркнуть, что, помимо отсроченной диагностики синдрома в детском и подростковом возрасте, СТ также диагностируется и среди взрослых. По данным исследования всей популяции женщин с зарегистрированным диагнозом СТ в Дании, средний возраст на момент постановки диагноза составлял 15 лет с диапазоном 0–86 лет [С N Gravholt, K Stockholm и S Juul, неопубликованные наблюдения] (рис. 2).

Заболеваемость и смертность

Очевидно, что заболеваемость при СТ значительно увеличивается. В датском исследовании женщин с диагностированным СТ (n = 594; годы в группе риска 5410 лет) и общей популяции женщин (n = 2 594 036) проводилось сравнение показателей заболеваемости по группам патологий, которые предпочтительно более часто встречаются при СТ [8]. Относительный риск (ОР) развития различной эндокринной патологии среди пациентов с СТ был повышен до 4,9 (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,6–6,4), что объясняется более высоким риском развития гипотиреоза (ОР 5,8; 95 % ДИ 1,2–16,9), тиреоидита (ОР 16,6; 95 % ДИ 3,4–48,5), сахарного диабета 1 типа (ОР 11,6; 95 % ДИ 5,3–22,0) и сахарного диабета 2 типа (ОР 4,4; 95 % ДИ 2,4–7,7). Подобным образом было отмечено повышение риска развития ишемической болезни сердца и атеросклероза (ОР 2,1; 95 % ДИ 1,2–3,3), гипертонии (ОР 2,9; 95 % ДИ 1,2–6,0) и сосудистых заболеваний головного мозга (ОР 2,7; 95 % ДИ 1,04–5,3). Риски развития других состояний, таких как цирроз печени (ОР 5,7; 95 % ДИ 1,6–14,6), остеопороз (ОР 10,1; 95 % ДИ 2,2–30,9) и переломы (ОР 2,16; 95 % ДИ 1,50–3,00), а также врожденных пороков развития сердца, мочевого пузыря, лица, ушей и шеи также были повышены. Относительный риск развития всех видов рака составил 1,35 (95 % ДИ 0,70–2,35),

что касается риска развития рака толстой и прямой кишки, то он был значительно повышен (ОР 4,94; 95 % ДИ 1,02–14,45). Врожденные пороки развития наиболее часто встречались среди женщин с кариотипом 45,X, тогда как эндокринные заболевания, болезни сердца, гипертония и атеросклероз были ассоциированы с другими кариотипами СТ [8]. В двух исследованиях, проведенных на территории Дании, в которых использовались два разных и независимых реестра, а именно Реестр онкологических заболеваний и Датский национальный регистр пациентов, было установлено, что общий риск заболевания раком сопоставим с общей популяцией [8, 29]. Однако было отмечено равномерное повышение риска развития рака толстой кишки, что может быть ассоциировано с дефицитом эстрогенов, так как известно, что женщины в постменопаузе имеют более высокий риск развития данного вида рака, в то время как заместительная гормональная терапия (ЗГТ) может снизить этот риск [30]. Показатели смертности при СТ также повышаются. В британском когортном исследовании (n = 400, годы в группе риска — 8609, смерть — 62) ОР смерти был увеличен до 4,2 (95 % ДИ 3,2–5,4) [31], данное повышение было ассоциировано с развитием заболеваний нервной, пищеварительной, сердечно-сосудистой, дыхательной и мочеполовой систем. Смертность от рака была ниже, чем ожидалось [8, 29]. Ранее Price и соавт. установили, что смертность при СТ увеличивается в три раза, особенно у женщин с диагностированными врожденными пороками развития [32]. Кроме того, они обнаружили, что в трех случаях причиной смерти явилось расслоение аорты. Исключение пациентов с врожденными пороками развития из статистического анализа снизило показатели смертности до нормальных уровней.

Заключение

Современные знания в области генетических аспектов СТ не объясняют значительную долю

фенотипических характеристик синдрома. Диагностика синдрома Тернера в классических случаях проста, но зачастую бывает крайне затруднительной, что приводит к довольно значительной задержке в постановке диагноза или даже к пропуску заболевания. На данный момент становится понятным, что определенное число случаев СТ так и остаются недиагностированными. Отличаются ли эти «недиагностированные женщины с синдромом Тернера» фенотипически, доподлинно неизвестно. Показатели заболеваемости и смертности увеличиваются, но причины развития данных состояний, которые приводят к значительному увеличению данных параметров, до сих пор не ясны.

Гипофизарно-яичниковая ось

Морфология

В 1960-х гг. Сингх и Карр и Карр и соавт. занимались изучением яичников у плодов с СТ и хромосомным набором 45,X, в ходе данной работы было показано, что количество половых клеток казалось нормальным до 18-й недели беременности, после которой происходила ускоренная дегенерация [33, 34]. Speed предположил, что бесплодие, ассоциированное с СТ, обусловлено данной дегенерацией половых клеток, вызванной неспособностью конъюгации одиночной X-хромосомы с аутосомой во время мейоза [35]. Недостаточность гонад связана с высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в раннем детстве (2–5 лет), а также после наступления половой зрелости (11 лет) [36], в то время как во время неонатального периода и позднего детства уровни ФСГ и ЛГ сопоставимы с таковыми значениями у здоровых девочек [36, 37]. В препубертатном возрасте наблюдается нормальный периодический характер повышения уровней ФСГ и ЛГ [38]. В зрелом возрасте, как и при других состояниях, характеризующихся наличием гипергонадотропного гипогонадизма, уровни ФСГ и ЛГ

повышаются до менопаузального уровня. Мнение о том, что апоптоз первичных половых клеток при СТ практически завершается в течение первых лет жизни, недавно было поставлено под сомнение в двух исследованиях. Hreinsson et al. исследовали результаты биопсии яичников 9 женщин с СТ (12–19 лет; у 4 было чистое 45,X) и обнаружили от 1,5 до 128 фолликулов на 1 мм³ ткани коры яичника [39]. Таким образом, авторы пришли к выводу, что возможно использование метода криоконсервации для последующего лечения бесплодия при СТ. Мы обнаружили, что у большинства девочек без признаков овариальной функции (менструации, признаки полового созревания) не выявлялись такие показатели, как ингибин А и/или В. Тем не менее у нескольких девочек были обнаружены низкие уровни ингибина А и/или В [40]. Данные исследований Hreinsson et al. и Gravholt et al. предполагают, что даже при классическом СТ действительно могут присутствовать жизнеспособные фолликулы [39, 40], и это может объяснить, почему 30 или более процентов женщин с СТ проявляют признаки полового созревания [41], что также свидетельствует об остаточной выработке половых гормонов яичниками. Таким образом, необходимо проведение тщательной оценки репродуктивного потенциала у женщин и молодых подростков с СТ.

Другое недавнее исследование, проведенное с использованием метода терминального дезоксиуридинового мечения концов разорванной нити ДНК (TUNEL) в яичниках 4 плодов с СТ (15–20 недель беременности), обнаружило массивный апоптоз ооцитов (50–70 % клеток по сравнению с 3–7 % ооцитов в нормальных зародышах) [42]. Еще одно недавнее исследование Reupaud et al. 10 абортированных плодов с 45,X продемонстрировало, что при СТ значительно снижается как образование, так и рост фолликулов [43]. Эти последние данные подтверждают результаты ранних исследований о повышенном и быстром апоптозе уже во внутриутробном периоде. Гипотетически

можно предположить, что ранняя заместительная терапия препаратами эстрадиола может защитить ооциты от апоптоза. В настоящее время ведется поиск факторов роста и других соединений, участвующих в поддержании функции яичников.

Функции гипофизарно-яичниковой оси. Средний возраст менархе у девочек варьируется в зависимости от страны, социальной среды и этнической принадлежности. В течение многих лет большинство авторов выступали за то, чтобы возраст индуцирования полового созревания был отложен на максимально возможный срок для достижения оптимального эффекта от лечения гормоном роста (ГР). Тем не менее наиболее подходящие сроки ЗГТ позволяют индуцировать половое созревание одновременно вместе со сверстниками пациента с целью избегания социальных проблем в школе из-за задержек физического и психологического развития. А также это, вероятно, позволило бы обеспечить оптимальную минерализацию костной ткани (см. ниже). У большинства девочек в общей популяции половое созревание начинается около 12 лет. Тем не менее, поскольку до 30 % девочек с СТ имеют возможность к самопроизвольному половому развитию, а 2–5 % — спонтанным менструациям, а также развитию беременности без какого-либо медицинского вмешательства [41, 44, 45], необходимо определение признаков половой зрелости перед началом ЗГТ эстрогенами. В случае же, когда ФСГ и ЛГ явно повышены, а клинические признаки полового созревания отсутствуют, следует начинать индукцию полового созревания. Тем не менее это может быть отложено на некоторое время, в случае если отдельный пациент не страдает от психологического стресса из-за отсутствия признаков половой зрелости при сравнении себя со своими сверстниками или в ситуации, когда имеются какие-либо признаки самопроизвольной индукции полового созревания, что в большинстве случаев сопровождается прогрессирующим

преждевременным истощением яичников.

Эффекты заместительной гормональной терапии. Для индуцирования полового созревания дозировка и сроки терапии эстрогенами должны быть направлены на имитацию нормального пубертатного развития, а также должны принимать во внимание желание человека начать половое созревание. Дозы должны быть подобраны индивидуально, начиная с очень низких доз эстрогена в качестве монотерапии, которые могут корректироваться на основании развития вторичных половых признаков, уровней ЛГ и ФСГ в сыворотке, а также признаков созревания костной ткани или увеличения объема матки. Гестаген добавляется при возникновении межменструального кровотечения. Эстрогенная терапия должна быть скоординирована с терапией препаратами ГР. Лечение должно быть подобрано индивидуально для каждого пациента, с целью достижения оптимального роста и уровня полового развития. Когда рост является приоритетом, может рассматриваться вариант отсрочки терапии эстрогенами, чтобы избежать возможного снижения роста во взрослом состоянии [46]. Тем не менее недавно проведенное исследование подтвердило, что в случае, когда терапия ГР начинается рано и его доза последовательно увеличивается, то физиологические сроки начала терапии эстрогенами не влияют на рост взрослого человека [47]. Одно ретроспективное исследование продемонстрировало эффект замедления роста при индукции пубертатного периода в соответствующие возрасту сроки [46] и предположило, что ГР оказывает эффект стимулирования роста только в течение первых двух лет после начала лечения эстрадиолом, в то время как другое ретроспективное исследование не выявило различий в росте среди девочек, получающих терапию ГР с развитием спонтанного полового созревания (12,4 года) и девочек с поздним индуцированием полового созревания (14,5 лет) [48]. Кроме того, соответствующая

ЗГТ в период полового созревания оказывает положительное влияние на моторику, вербальную и невербальную память и аналитическую деятельность [49, 50], однако соответствующая ЗГТ во взрослом возрасте, по-видимому, не исправляет некоторые нейрокогнитивные нарушения, обнаруженные при СТ (зрительно-пространственное дезориентирование, снижение зрительно-перцептивных возможностей, моторной функции, невербальной памяти, способности к целенаправленным действиям, а также памяти) [51]. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований для поиска ответов на нерешенные вопросы — например, когда начинать индукцию полового созревания, необходимо ли поэтапное увеличение дозы эстрадиола, какую дозу ЗГТ следует использовать после полового созревания в соответствии со скоростью развития матки, накопления минеральной костной плотности, развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и, наконец, является ли какой-либо из способов применения ЗГТ (например, пероральный, трансдермальный (гель или пластыри) или инъекции) предпочтительнее.

Фертильность

Поскольку большинство женщин с СТ имеют дисгенезию яичников и, следовательно, страдают бесплодием, этот аспект также требует дополнительного рассмотрения. Взрослые женщины относят бесплодие к основной проблеме при СТ [52], большинство, но не все, недавние исследования продемонстрировали многообещающие результаты по применению донорства ооцитов [45, 53–55], что является распространенным методом лечения во многих странах. Самые последние исследования показали значимо лучшие результаты, чем более ранние исследования, результаты лечения были сопоставимы с донорством ооцитов в других группах пациентов. Одним из оказывающих влияние факторов может быть лучшая подготовка матки к имплантации (размер матки и толщина эндометрия)

при длительном лечении высокими дозами эстрадиола (4–6–(8) мг 17 β -эстрадиола) [54]. Дальнейшие возможные действия могут состоять в том, чтобы предложить возможность криоконсервации ткани яичника молодых девушек / подростков с СТ, взятых в ходе лапароскопической биопсии как части программы экстракорпорального оплодотворения. Такая программа должна осуществляться совместно с отделением педиатрии для пролонгации данной возможности до наступления окончательной дегенерации фолликулов. Технически это может быть осуществимо [45], хотя этические соображения могут являться определенным препятствием.

Заключение

Ряд вопросов, связанных с функцией гипофизарно-яичниковой оси, остается нерешенным. Например, каков соответствующий возраст при индукции полового созревания и какова соответствующая доза ЗГТ после достижения регулярных менструаций с целью создания максимальной пиковой массы кости и размеров матки, соответствующих взрослому. Необходимо проведение дополнительных исследований с целью изучения состояния истощения яичников при СТ. После окончательного истощения яичника какие эндокринные, паракринные, иммунологические фактор/факторы могут нарушаться, можно ли выполнить «спасение яичника» и т.д.? Как решить проблему бесплодия в будущем? По мере того как совершенствуются методы экстракорпорального оплодотворения, у женщин с СТ улучшаются перспективы лечения. Вариантом решения проблемы бесплодия при СТ может быть имплантация яичников после процедуры криоконсервации. Недавнее наблюдение, демонстрирующее наличие внутриутробного апоптоза, показывает важность молекулярных механизмов на критических стадиях эмбриогенеза [42]. Принимая во внимание современный уровень знаний, индукцию полового созревания следует проводить в возрасте, сопоставимом с началом данного процесса у

сверстников. Дозировки препарата эстрадиола рекомендуется увеличивать постепенно до возникновения кровотечений, с последующим добавлением гестагена и началом циклического лечения. ЗГТ следует продолжать до достижения возраста естественной менопаузы. Следует использовать только схемы с постоянным воздействием эстрогена, так как при использовании режима, включающего в себя отсутствие приема препарата в течение недели, запасы эстрогена у женщин с СТ абсолютно истощаются. Также следует проводить оценку состояния костной ткани и вторичных половых признаков.

Ось ГР-инсулиноподобный фактор роста-1 (ГР-ИФР-1) Самопроизвольный рост при синдроме Тернера

Поскольку практически всегда при СТ наблюдается низкорослость (рост взрослого человека с СТ примерно на 20 см ниже, чем у представителей той же этнической принадлежности и той же возрастной группы), большое внимание уделяется изучению оси ГР-ИФР-1. Рост плода с СТ начинает слегка отставать уже во внутриутробном периоде [56, 61, 62] и также характеризуется субнормальными показателями в раннем детстве [61–63]. Кроме того, наблюдается задержка и медленный рост в детском возрасте. При СТ [58] практически отсутствует нормальный пубертатный скачок роста [58] даже среди девочек с самопроизвольным развитием полового созревания. Недавно проведенное клонирование нового гена из псевдоаутосомной области (PAR1) на хромосомах X и Y, названного SHOХ [64] или PНОG [65], и последующие исследования по степени их экспрессии указывают на участие данного гена в обеспечении продольного роста и развития костной ткани в детском возрасте. Гаплонедостаточность (отсутствие одного из аллелей гена) гена SHOХ (в норме экспрессируется две копии этого гена, и гаплонедостаточность приводит к снижению его функции) наблюдается при СТ и при дисхондростозе

Лери-Вейля, другом синдроме, характеризующемся наличием некоторых нарушений, встречающихся и при СТ. Ген SHOX экспрессируется исключительно в конечностях и в первой и второй гиоидных дугах, что может объяснить развитие мезомелической низкорослости и других скелетных особенностей СТ, а именно коротких четвертых пястных костей, вальгусной деформации локтевого сустава, высокого куполообразного нёба, микрогнатии и деформации Маделунга. Предполагается, что SHOX является геном-репрессором закрытия зон роста и созревания дистальных частей костей скелета [66], что свидетельствует о том, что гаплонедостаточность SHOX гена может привести к преждевременному закрытию зон роста у пациентов с СТ [67]. Это также может объяснить наличие выраженной диспропорциональности скелета (см. ниже) [68]. Кроме того, Kosho et al. предположили, что эстрогены также способствуют созреванию дистальных тканей скелета, предрасположенных к преждевременному закрытию зон роста вследствие гаплонедостаточности SHOX гена, что объясняет, почему особенности скелета могут не проявляться до развития спонтанного или индуцированного полового созревания [69]. Однако гаплонедостаточность SHOX гена не может полностью объяснить задержку роста при СТ, и вопрос остается открытым относительно того, что же еще является причиной снижения роста [69]. Кроме того, преждевременное закрытие зон роста костей скелета не является характерной проблемой для СТ, при котором, как правило, отмечается задержка костного возраста. Также до сих пор остается неясным тот факт, каким образом возможно достижение приемлемого роста и, следовательно, нормального характера роста костной ткани при проведении терапии препаратами гормона роста при СТ. Тем не менее факт остается фактом, что возможно достижение возрастной нормы роста при применении больших доз препарата ГР у пациентов с СТ [70, 71]. Основанием для лечения девочек

с СТ является не просто отсутствие секреции гормона роста, но также наличие отставания в росте вследствие гаплонедостаточности гена SHOX и, возможно, других генетических эффектов.

ГР-ИФР активность
Секреция ГР при синдроме Тернера. Результаты, полученные в последних исследованиях девочек в возрасте младше 9 лет, а также более старшей возрастной группы, неоднозначны: было обнаружено, что лишь у части пациентов наблюдалось уменьшение спонтанной/стимулированной секреции ГР [72–76], тогда как в других случаях отмечена нормальная секреция гормона роста [77–80]. У взрослых пациентов отмечено снижение самопроизвольной 24-часовой секреции гормона роста на 50 % по сравнению с контрольной группой того же возраста [81]; однако данное снижение секреции гормона роста может быть объяснено различиями в составе тела. Сообщалось, о снижении биологической активности циркулирующего ГР [82] и наличии некоторых изоформ ГР у одних пациентов [83] и отсутствия у других [84]. 24-часовая экскреция гормона с мочой демонстрирует результаты, сходные с таковыми показателями у детей с дефицитом гормона роста [85], и приходит в норму при лечении препаратами гормона роста. Также следует отметить отсутствие нормального увеличения секреции гормона роста в период полового созревания у девочек с СТ [72], что может быть частично восстановлено на фоне ЗГТ половыми гормонами [72, 76], но без формирования «скачка роста». В ходе оценки 24-часовой секреции ГР было отмечено, что девочки с СТ имеют меньше импульсов секреции ГР в ночное время [86], а у взрослых женщин с СТ отмечено наличие нерегулярной (беспорядочной) секреции ГР [87]. В постпубертатном периоде у девочек с СТ отмечается относительная нехватка андрогенов [89, 90], которые также могут оказывать влияние на регулярность секреции ГР при СТ. В кровотоке присутствует ГР-связывающий белок, который явля-

ется внеклеточной частью рецептора ГР и обеспечивает связывание ГР. ГР-связывающий белок находится в молярном избытке по отношению к базальному уровню ГР. В большинстве исследований, посвященных СТ, было обнаружено повышение уровня циркулирующего ГР-связывающего белка как у детей [91], так и у взрослых [81], лишь в одном исследовании уровень ГР-связывающего белка был сопоставим с контрольной группой [92]. Также было отмечено, что уровень ГР-связывающего белка не увеличивается при лечении препаратами ГР [91], в то время как еще одно исследование продемонстрировало увеличение уровня ГР-связывающего белка при индукции полового созревания препаратами эстрогенов [93], однако эти данные не были подтверждены в ходе последующего исследования [94]. Уровень ГР-связывающего белка был ассоциирован со степенью ожирения [95], и в одном исследовании более высокий уровень ГР-связывающего белка коррелировал с различиями в композиционном составе тела при СТ [81].

Физиологическая активность ИФР-1. ИФР-1 является эффекторным гормоном некоторых функций ГР [96]; у девочек с СТ в возрасте от 4 до 9 лет уровни общего ИФР-1 в сыворотке находятся в пределах референсных значений, однако в пубертатном периоде отсутствует физиологический пик уровня ИФР-1, что приводит к более низким уровням ИФР-1 у девушек с СТ в возрасте от 11 до 16 лет по сравнению с показателями той же возрастной группы в общей популяции [97]. Было показано, что терапия низкодозированными препаратами эстрогена способствует увеличению уровня ИФР-1 [97, 98], в то время как большие дозы эстрогена в норме подавляют циркулирующие уровни ИФР-1 [99]. Среди взрослых пациентов с СТ не было отмечено статистически значимой разницы по уровням общего ИФР-1 и ИФР-2 по сравнению с контрольной группой, однако у пациентов с СТ был отмечен более низкий уровень свободного ИФР-1 [100].

Тем не менее при условии большей выборки ($n = 60$) было отмечено также значимое снижение и общего уровня ИФР-1 у взрослых женщин с СТ [68]. Уровни ИФР-связывающего белка 1, 2 и 3 типов находились в пределах референсных значений [81]. Известно, что терапия препаратами эстрогена приводит к повышению ИФР-связывающего белка-1 [101, 102], что, в свою очередь, ведет к снижению уровня свободного ИФР-1 [103]; следует отметить, что ИФР-связывающий белок-1 сам по себе является ингибирующим белком [104]. В соответствии с этими данными мы обнаружили снижение уровня свободного ИФР-1, который, вероятно, является важной биологически активной фракцией циркулирующего ИФР-1. Кроме того, был обнаружено выраженное ускорение протеолиза ИФР-связывающего белка-3 [100], что может свидетельствовать о снижении способности связывания ИФР-1 и, следовательно, увеличении клиренса ИФР-1. ИФР-связывающий белок 3 типа является основным белком-транспортером для циркулирующего ИФР-1 (и ИФР-2) и, кроме того, обладает собственной независимой активностью, так как фрагменты ИФР-связывающего белка 3 типа способны подавлять рост клеток [105]. Таким образом, несмотря на то что исходно считалось, что ось ГР-ИФР-1 не затронута при СТ, полученные недавно результаты указывают на частичное повреждение оси ГР-ИФР-ИФР-связывающий белок, характеризующееся низким уровнем свободного ИФР-1 и высоким уровнем циркулирующих фрагментов ИФР-связывающего белка 3 типа. Концепция частичного снижения чувствительности к ГР и ИФР обсуждалась уже давно [106]. Механизм данной резистентности до сих пор остается неизученным. Тем не менее тот факт, что для достижения прогнозируемого конечного роста (см. ниже) девочки с СТ нуждаются в больших дозах ГР, чем пациенты с дефицитом ГР или какой-либо другой патологией, также косвенно доказывает существование некоторой

резистентности к ГР/ИФР. До сих пор остается неясным, связано ли это с ГР, связыванием ГР с циркулирующим ГР-связывающим белком, рецепторами ГР, внутриклеточным накоплением ИФР-1 или с самим ИФР-1 или его рецепторами или внутриклеточными воздействиями ИФР-1.

Лечение препаратами гормона роста и другими лекарственными средствами, направленными на достижение прогнозируемого конечного роста при СТ

Влияние на рост и опорно-двигательную систему. Первые непродолжительные исследования с использованием ГР продемонстрировали выраженное ускорение скорости роста во время короткого курса лечения [107–112]. Однако в последующем всё большее число исследований демонстрировало менее многообещающие результаты с точки зрения достижения среднего роста взрослого человека [113–123]. В некоторых исследованиях лечение препаратами ГР сочеталось с применением оксандролона, что обеспечивало аддитивный эффект на прирост роста [124–130]. Тем не менее, по данным нескольких исследований, лучшие результаты были продемонстрированы при лечении препаратами ГР [71, 129].

Недавно проведенное исследование показало достижение ожидаемого роста взрослого с СТ при использовании больших доз ГР [47, 70]. В этом исследовании 68 девочек были случайным образом распределены на три группы лечения. Все группы получали высокие дозы ГР в течение 7 лет:

- группа А — 41 МЕ/м²/сут в течение всего периода наблюдения;
- группа В — 41 МЕ/м²/сут в течение года, затем 6 МЕ/м²/сут;
- группа С — 41 МЕ/м²/сут в течение года, 6 МЕ/м²/сут в течение второго года, затем 8 МЕ/м²/сут.

Девочки начали терапию препаратом ГР в возрасте 6,5 лет (2–11 лет). У большинства девочек ЗГТ эстрогенами была начата в 12 лет.

Полученные данные о росте взрослых пациентов с СТ, полу-

чающих данную терапию, свидетельствовали о достижении приемлемого роста в сравнении с девочками без СТ, проживающими на территории Голландии [47]. Результат был дозозависимым, и большинство девочек достигли роста выше 150 см.

Исследование выявило четыре ключевых аспекта, продемонстрированные и в предыдущих работах.

1) важно раннее назначение препаратов ГР;

2) постепенное увеличение дозировки препарата ГР может преодолеть ослабевающий эффект от лечения ГР через 1–2 года;

3) индукция полового созревания препаратами эстрогенов в возрасте, соответствующем началу полового созревания среди сверстников, не оказывает негативного влияния на рост;

4) возможно достижение приемлемого роста взрослого человека при СТ.

Применение препаратов ГР, по видимому, повышает минеральную плотность костной ткани (МПК) [131, 132], хотя в этих двух небольших исследованиях не была включена контрольная группа девочек, не получающих лечения, и период наблюдения составил лишь около двух лет. Однако во время короткого курса (от двух месяцев до года) терапии ГР наблюдалось снижение МПК, несмотря на то что ГР способствует ускорению процесса обновления коллагена (косвенный маркер остеокластической функции) и усиливает активность остеобластов, что оценивалось по увеличению остеокальцина [133] и щелочной фосфатазы в сыворотке [134], что может свидетельствовать о возможности повышения МПК при более длительном лечении. Это первоначальное снижение МПК во время лечения препаратами ГР может быть объяснено одновременным увеличением как резорбции, так и ремоделирования кости, что приводит к отрицательному костному балансу, который позднее будет заменен положительным и приводить к увеличению МПК (при условии лечения в течение более двух лет). В трехлетнем исследовании лечения препаратами

ГР и эстрогена было зарегистрировано увеличение МПК, оцененное с помощью рентгенографической абсорбциометрии (денситометрия) фаланги. За исследуемой группой ($n = 19$) наблюдали в течение еще трех лет после прекращения лечения ГР (при продолжении лечения эстрогенами), и при дальнейшем анализе было отмечено, что достигнутое увеличение МПК было сопоставимо с уровнями МПК у девочек без СТ [135]. Тем не менее данное исследование не позволяет различить влияние на кость эстрогенов или возможное аддитивное воздействие препаратов ГР. В небольшом проспективном исследовании ($n = 8$) женщины с СТ, которые ранее получали лечение ГР, а затем препаратами эстрогена и исходно имели нормальный уровень МПК, в подростковом периоде имели сниженные показатели МПК поясничного отдела позвоночника (но нормальные показатели МПК проксимального отдела бедренной кости) [136]. Так как оценка МПК (см. ниже) при СТ является проблематичной, в одном исследовании оценивалась объемная МПК поясничного отдела позвоночника в группе молодых людей в течение 5 лет (17–25 лет; $n = 26$), и не было обнаружено никакого аддитивного эффекта от лечения ГР (совместно с эстрогенами) в сравнении с контрольной группой женщин с СТ, получавших только эстрогены [137]. Существует некоторая вероятность увеличения проксимального объемного показателя МПК (фаланги) при лечении высокими дозами ГР в течение длительного периода времени (7 лет). [138] Через 4 года применения ГР к терапии были добавлены препараты низкодозированных эстрогенов, что привело к повышению стандартного отклонения объемной МПК; последующий дисперсионный анализ показал, что увеличение было связано именно с применением ГР, возможно, с дозозависимым эффектом. Тем не менее следует быть осторожными в суждениях, так как в данном исследовании отсутствовала (i) контрольная группа, (ii) не проводилась оценка МПК поясничного отдела позвоночника

и проксимального отдела бедра и (iii) нельзя исключать чистое воздействие эстрогенов. Кроме того, следует помнить, что при СТ гаплогенетическая недостаточность SHOX гена оказывает влияние на проксимальные отделы скелета (мезомелия), тогда как поясничный отдел позвоночника остается незатронутым, что подчеркивает тот факт, что оценка состояния кости при СТ должна включать измерение МПК на уровне поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедра, кисти, а также МПК всего тела. При кратковременном лечении препаратами эстрогенов отмечено увеличение скорости роста при СТ [98, 139], однако это ставит под сомнение возможность долгосрочного роста и лишь их участие в достижении приемлемого роста [140]. Тем не менее несколько исследований показали, что комбинированное лечение оксандролоном и низкодозированными эстрогенами оказывает лишь умеренное влияние на повышение роста (3 см) [141] или вовсе не влияет на конечный рост у взрослых [142]. Лечение оксандролоном способствовало увеличению скорости роста и достижению приемлемого роста взрослых в большинстве [143–145], но не во всех [57] исследованиях.

Влияние на показатели ГР/ИФР и промежуточный обмен веществ.

Лечение препаратами ГР увеличивает циркулирующие уровни ГР, ИФР-1 и ИФР-связывающего белка 3 типа в зависимости от сроков лечения и применяемой дозировки [93, 136, 146]. Комбинированная терапия с применением ГР и оксандролона или тестостерона способствует дополнительному увеличению ИФР-1, но никак не влияет на ИФР-связывающий белок 3 типа [147, 148]. Во время лечения препаратами ГР отмечено снижение уровней глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и ИФР-связывающего белка 1 типа [134, 149], а после добавления оксандролона наблюдается еще большее их снижение [149]. Лечение препаратами ГР при СТ не оказывало никакого влияния на уровень тестостерона [149].

Лечение препаратами ГР приводит к развитию транзиторных изменений в состоянии щитовидной железы с первоначальным снижением уровня тироксина и последующим возвратом к исходным показателям и повышением уровня тироглобулина в сыворотке крови [150]. Тот же эффект от лечения препаратами ГР наблюдается и у пациентов с дефицитом ГР [151]. Чтобы вызвать сопоставимый положительный азотистый баланс, какой наблюдается у пациентов с дефицитом ГР при лечении препаратами ГР, при СТ необходимо использовать более высокие дозы ГР [152].

Влияние на углеводный обмен.

Углеводный обмен был детально изучен при СТ, особенно в отношении развития инсулинорезистентности при терапии препаратами ГР, которая в настоящее время широко используется в качестве стимулятора роста для многих девочек и подростков с СТ. Развитие резистентности к инсулину также наблюдается и у пациентов с дефицитом ГР, получающих лечение препаратами ГР, а также у акромегаликов. Caprio et al. изучили данные 7 подростков, получавших лечение препаратами ГР, и обнаружили повышение как первой, так и второй фазы секреции инсулина в ходе гипергликемического клэмп-теста [153]. Увеличение секреции инсулина наблюдалось и ранее и было усилено при лечении препаратами ГР. Подобные результаты были получены в ходе исследования Stoppoloni et al. 4 девушек с СТ [154]. В недавно проведенном краткосрочном исследовании по лечению препаратами ГР обнаружено, что чувствительность к инсулину была сопоставима с исходными показателями контрольной по возрасту группы [134]. Чувствительность к инсулину оценивали во время перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с расчетом индекса Caro [155], а также индекса инсулинорезистентности НОМА, рассчитанного по уровням концентрации глюкозы и инсулина натощак [156]. Участники были сопоставимы по весу и индексу массы тела (ИМТ), хотя рентгеновская денситометрия

(DEXA) выявила значительные различия в распределении жировой ткани [134]. По данным большинства исследований также было выявлено нарушение толерантности к глюкозе или инсулинорезистентность при лечении препаратами ГР [146, 149, 157, 158], только в одном исследовании не было отмечено развитие данных изменений [159].

Тем не менее большинство исследователей признают тот факт, что лечение препаратами ГР приводит к развитию обратимого состояния инсулинорезистентности [158]. Комбинированное лечение препаратами ГР и оксандролон приводит к развитию более выраженной инсулинорезистентности, с более высокими уровнями инсулина, чем при монотерапии ГР [149, 159].

Влияние на сердечно-сосудистую систему. При акромегалии отмечено развитие гипертрофии левого желудочка в дополнение к повышенной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых причин [160]. Эти особенности связаны с избыточной секрецией гормона роста, что вызывает беспокойство по поводу того, что лечение высокими дозировками гормона роста при СТ может оказывать влияние на функцию левого желудочка. Сердечно-сосудистая система сама по себе часто имеет свои особенности при СТ из-за высокой частоты встречаемости врожденных пороков развития, чаще всего двустворчатых аортальных клапанов и коарктации аорты, но также включает ряд других левосторонних пороков развития [см. обзор 161]. Тем не менее также часто наблюдается ряд других ССЗ, например гипертензия, расслоение аорты, инфаркт миокарда и острые нарушения мозгового кровообращения (см. раздел «Сердце при синдроме Тернера» ниже) [161]. Немного исследований посвящены влиянию препаратов ГР на сердце при СТ. В последнем голландском исследовании с применением очень высоких доз ГР в среднем в течение 7 лет [70] не было обнаружено признаков гипертрофии

левого желудочка или признаков ухудшения течения артериальной гипертензии, однако наличие ранее существовавших патологий клапанного аппарата может привести к развитию гипертрофии левого желудочка.

При включении в исследование у многих девочек с СТ было отмечено повышение систолического и диастолического артериального давления по сравнению с нормальными референсными значениями, однако в конце исследования наблюдалось незначительное снижение диастолического артериального давления с поправкой на возраст [162]. В недавнем перекрестном исследовании девочек с СТ, которые не получали никакого лечения (в основном молодые девушки) или получали ГР или ГР в сочетании с эстрадиолом и прогестинном, у 17 % было отмечено повышение артериального давления по сравнению с сопоставимыми по возрасту справочными данными [163]. Кроме того, в ходе суточного мониторирования артериального давления было показано, что у 57 % всех девочек наблюдалось недостаточное снижение АД во время ночи [163, 164]. Radetti et al. сравнили данные девочек с СТ после 4,9 лет лечения препаратами ГР с контрольной группой соответствующего возраста и обнаружили небольшое увеличение частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления, а также незначительные различия по данным эхокардиографии — предположительно, изменения были вызваны увеличением частоты сердечных сокращений и снижением периферического сопротивления [165]. Нам еще предстоит выяснить, имеются ли какие-либо долгосрочные последствия на сердечно-сосудистую систему применения препаратов ГР.

Влияние на когнитивные функции, качество жизни и экономические составляющие. Женщины с СТ обладают специфическими нейрокognитивными характеристиками с нарушением двигательных функций [166], нарушением зрительно-пространственных спо-

собностей, но нормальными речевыми навыками [51, 167–170].

Ross et al. проводили оценку нейрокognитивных показателей в ходе проведения рандомизированного исследования и не обнаружили никакого влияния препаратов ГР на тестируемые параметры [171]. Немногие исследования касались такой проблемы, как качество жизни при СТ во время лечения ГР. В одном исследовании по лечению препаратами ГР проводилось изучение самооценки и психосоциального восприятия [172]. Было обнаружено, что после 18 месяцев лечения женщины, получавшие лечение препаратами ГР, имели лучшие показатели по самооценке, внешнему виду, интеллекту и отношениям со сверстниками, и родители сообщили о меньшей гиперактивности у данной группы пациентов по сравнению с группой, не получавшей лечение. Дефицит эстрадиола может объяснить наличие данных когнитивных нарушений.

В плацебо-контролируемых двойных слепых исследованиях было показано, что этинилэстрадиол (12,5–50 нг/кг в день) положительно влияет на скорость обработки невербальной информации и моторную функцию у девочек 10–12 лет с СТ [49] и что этинилэстрадиол (25 нг/кг в день) улучшает вербальную и невербальную память у девочек 7–9 лет [50]. ЗГТ препаратами эстрадиола в более молодом возрасте не проводилась, что с физиологической точки зрения вполне имело бы смысл. Добавление оксандролон (в течение двух лет) девочкам в возрасте 10–14 лет привело к улучшению кратковременной памяти по сравнению с группой плацебо [173]. До недавней публикации голландского исследования по применению препаратов ГР [47], продемонстрировавшего значительно больший прирост роста, чем в предыдущих исследованиях, Bruyat и др. в модели экономической эффективности лечения препаратами ГР при СТ оценили, что стоимость каждого сантиметра роста взрослого человека, полученного после 5 лет лечения препаратами ГР, составляла

порядка 16000–17400 фунтов стерлингов [174]. Модель не включала большого количества данных обо всех аспектах качества жизни, и был ряд неопределенностей, т.е. возможной недооценки эффекта ГР, из-за того что большинство исследований сообщили о начале применения препаратов ГР позже, чем было рекомендовано, и т.д. Возможно, что обновленное моделирование дополнительных затрат на добавленный сантиметр сегодня продемонстрирует другую картину.

Заключение

Принимая во внимание тот факт, что задержка роста при СТ по крайней мере частично объясняется геном SHOX и гаплонедостаточностью этого гена (и синдроме Лери-Вейля), мы всё еще не знаем, ответственны ли другие гены за оставшиеся характеристики или, может быть, имеется связь с хромосомным дисбалансом. Обнаружение гена SHOX расширило наше понимание, но лишь частично объяснило наличие дефицита роста. Исследования, посвященные клеточным механизмам действия ГР и ИФР при СТ, возможно, должны помочь нам в понимании процесса задержки роста. Уровни всех известных соответствующих факторов роста в крови являются нормальными или низкими, но, несмотря на это, предполагается наличие резистентности к ГР и/или ИФР. При использовании больших возрастающих доз ГР возможно достижение оптимального ожидаемого конечного роста при СТ. Необходимо проведение долгосрочных исследований для оценки возможных побочных эффектов лечения высоких дозировок ГР. Перед началом лечения ГР целесообразно выполнять эхокардиографию с целью выявления структурных нарушений (см. раздел о синдроме Тернера и сердце), а также контролировать углеводный обмен (HbA_{1c} и/или глюкозу натощак) во время и после лечения. ИФР-1 можно использовать в качестве инструмента мониторинга, и он должен находиться в диапазоне двух стандартных отклонений (ст. откл.) или чуть выше нормального

диапазона (см. практическое руководство по лечению препаратами ГР при СТ) [4].

Углеводный обмен и физическое развитие

Чувствительность к инсулину

Исследования, проведенные в детском возрасте, продемонстрировали противоречивые результаты. Carpio et al. выявили наличие инсулинорезистентности у девочек с СТ [175]. Они изучили группу молодых девушек ($n = 8$, возраст $10 \pm 0,8$ лет), не получавших лечение препаратами ГР и ЗГТ эстрогенами, и группу подростков ($n = 5$, возраст $17,6 \pm 1,4$ лет), которые когда-то получали или получающих ЗГТ эстрогенами. Используя эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, они обнаружили снижение чувствительности к инсулину в обеих группах по сравнению с контрольной группой того же возраста. Они выполнили непрямую калориметрию и продемонстрировали нарушение утилизации глюкозы [175]. Cicognani et al. отметили более высокую частоту наличия нарушения толерантности к глюкозе у девочек с СТ по сравнению с контрольной группой, что наиболее было выражено у молодых девушек [176]. Другие исследователи зафиксировали нарушение толерантности к глюкозе у 15 % девочек с СТ [146, 159]. Первые наблюдения продемонстрировали, что у многих взрослых с СТ развился сахарный диабет 2 типа (СД2) или же нарушение толерантности к глюкозе [177]. У значительной части пациентов с СТ, как подростков, так и взрослых, выявлялось нарушение толерантности к глюкозе или манифестный СД в ходе проведения ПГТТ [176–180]. Мы обнаружили нормальную чувствительность к инсулину в ходе проведения внутривенного глюкозотолерантного теста (ВВГТТ) у 26 взрослых (в возрасте 20–50 лет) [18], однако наблюдалось относительное снижение чувствительности первой фазы секреции инсулина. Это считается характерным признаком развития СД2 [35]. Недостаточный инсулиновый ответ первой фазы вызывает

задержку подавления продукции глюкозы в печени [36], что может способствовать развитию нарушения толерантности к глюкозе. Было обнаружено, что около 50 % пациентов имели нарушение толерантности к глюкозе по данным ОГТТ, несмотря на сопоставимые уровни глюкозы и инсулина натощак, что свидетельствует о дефекте утилизации глюкозы при СТ [180] в соответствии с ранее проведенными исследованиями у девочек с СТ, которые предполагали наличие нарушения утилизации глюкозы мышцами [175]. Не совсем понятно, почему наблюдалось данное несоответствие между результатами ВВГТТ и ПГТТ. Было установлено, что минимальная модель ВВГТТ может занижать чувствительность к инсулину в некоторых ситуациях [181].

В недавно проведенном перекрестном исследовании 71 взрослого с СТ уровни глюкозы и инсулина натощак также были сопоставимы с показателями контрольной группы, что привело авторов к выводу, что метаболические факторы риска (например, повышенная глюкоза натощак) не являются специфическими изменениями, характерными для СТ [182]. В эпидемиологическом исследовании всей (диагностированной) популяции женщин с СТ мы обнаружили очень высокую частоту встречаемости СД2 (ОР 4,4), а также СД1 (ОР 11,6) [8]. Таким образом, отмечаются нормальные показатели глюкозы и инсулина натощак, но нарушение метаболизма глюкозы в ходе глюкозотолерантного теста, что приводит к повышению уровня глюкозы через два часа и развитию постпрандиальной гипергликемии. Как среди популяции с предиабетом, так и у лиц без нарушений углеводного обмена уровень глюкозы через два часа после нагрузки является сильным и независимым предиктором увеличения риска сердечно-сосудистой смертности [183, 184]. Очевидно, что нарушение толерантности к глюкозе, а также наличие инсулинорезистентности преобладает среди пациентов с СТ. В одном исследовании, в котором проводилась биопсия мышц

женщин с СТ (33 ± 9 лет), было обнаружено увеличение размера волокон IIa типа, в то время как размеры волокон I и IIx типов были сопоставимы с таковыми в контрольной группе. Была выявлена значительная корреляция между уровнем чувствительности к инсулину и уровнем инсулина натощак, а также средней площадью волокон II типа. Был сделан вывод, что женщины с СТ характеризуются нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью, низкой физической активностью, а также высоким уровнем мышечных волокон IIa типа, указывающим на снижение поступления кислорода и субстрата для метаболических процессов, что может свидетельствовать о наличии предиабетического состояния [185].

ЗГТ и чувствительность к инсулину. Большинство женщин с СТ получают ЗГТ с момента индукции полового созревания. Влияние ЗГТ на углеводный обмен изучалось только в одном исследовании. Мы обнаружили небольшие изменения углеводного обмена в ответ на применение ЗГТ с использованием препаратов 17 β -эстрадиола и норэтистерона. Фруктозамин как показатель среднего уровня глюкозы в течение предшествующих 14 дней и уровни инсулина в плазме натощак значительно снижались при применении ЗГТ по сравнению с контрольной группой, не получающей лечение, что указывает на улучшение гликемического контроля. При применении ЗГТ чувствительность к инсулину не изменилась (оценивалась с использованием ВВГТТ с анализом минимальной модели), в то время как у большего количества участников исследования было выявлено нарушение толерантности к глюкозе (в ходе ПГТТ) [180]. В нескольких исследованиях особенно часто указывалось на наличиеотягощенного семейного анамнеза по СД2, но это не может полностью объяснить наличие нарушения толерантности к глюкозе, так как пациенты с СТ безотягощенного семейного анамнеза по диабету также имели подобные нарушения углеводного обмена [177, 186–188].

Интервенционные исследования женщин в постменопаузе показывают, что применение трансдермальной формы 17 β -эстрадиола оказывает либо умеренно положительное [189] либо отсутствие влияния на метаболизм глюкозы [190, 191]. Пероральное применение 17 β -эстрадиола и норэтистерона снижает гликемический ответ у женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе, обнаруженной по данным ПГТТ, без каких-либо изменений острого инсулинового ответа в некоторых [192], но не во всех [193] исследованиях. Другие перекрестные исследования отмечали небольшое [194] или отсутствие влияния ЗГТ на углеводный обмен. В большинстве исследований сообщалось о снижении уровня глюкозы и инсулина натощак, что, как предполагалось, было связано с повышением клиренса инсулина [195] и, следовательно, не может свидетельствовать об улучшении чувствительности к инсулину. Существуют определенные сложности при оценке и сравнении влияния ЗГТ на чувствительность к инсулину среди женщин в постменопаузе, учитывая неизбежную разницу в возрасте среди популяции с СТ. Многие женщины с СТ никогда не были подвержены действию женских половых гормонов, тем не менее некоторые из них имеют самопроизвольное или практически самопроизвольное половое созревание. В одном исследовании молодых женщин с преждевременным истощением яичников без СТ, которые были сопоставимы по возрасту с женщинами с СТ, было показано, что ЗГТ снижает чувствительность к инсулину [196]. Также Duncan и соавт. при изучении популяции относительно сопоставимых женщин (с постменопаузой, развившейся в исходе хирургических вмешательств, в возрасте 35–50 лет, $n = 22$) не обнаружили никакого влияния на чувствительность к инсулину [191]. На данный момент не существует длительных контролируемых исследований, оценивающих влияние ЗГТ на метаболизм глюкозы у пациентов с СТ или у здоровых женщин сопоставимого возраста.

Что касается факторов риска развития ССЗ, недавно были опубликованы и представлены результаты трех главных исследований, в которых представлены убедительные данные о женщинах, находящихся в постменопаузе, но опять же трудно применимые к более молодой популяции с СТ. Результаты последнего рандомизированного исследования Инициативной группы по охране здоровья женщин, оценивающей женщин без СТ в постменопаузе (в возрасте 50–75 лет; в среднем $63,3 \pm 7,1$ года) без предшествующих ССЗ, продемонстрировали, что ЗГТ не следует начинать в качестве средства первичной профилактики ССЗ [30]. В дополнении к повышенному риску развития ССЗ в группе, получающей ЗГТ, было продемонстрировано увеличение риска развития рака молочной железы, инсульта и тромбоэмболии легочной артерии, а также снижение риска переломов и колоректального рака [30]. Было доказано, что у женщин в постменопаузе с предшествующим сердечно-сосудистым событием применение ЗГТ не оказывает положительного влияния на сердечно-сосудистую смертность и заболеваемость (но также не оказывает негативного воздействия) [197], также ЗГТ не продемонстрировала ожидаемого результата среди женщин в постменопаузе, перенесших ОНМК в анамнезе [198]. Имеющиеся данные указывают на то, что у значительной части женщин с СТ наблюдается нарушение толерантности к глюкозе как при использовании ЗГТ, так и без нее, что может указывать на наличие нарушения функции β -клеток [153, 154, 175, 177–180, 187]. На животных моделях наблюдалось снижение стимулированной глюкозой секреции инсулина после проведения овариэктомии и ее восстановление при назначении ЗГТ [199, 200]. Таким образом, при длительном применении ЗГТ может происходить улучшение показателей углеводного обмена, возможно, отчасти благодаря соответствующему влиянию ЗГТ на физическую форму, состав тела и артериальное давление (см. ниже).

Физическая форма

Физическая форма (определяемая с помощью достижения субмаксимального объема потребления кислорода VO_{2max} в ходе велоэргометрии) у пациентов с СТ была снижена на 25 % по сравнению с контрольной группой [180]. Данный эффект, сохранялся, даже с учетом различия в составе тела, и в этом отношении результаты были сопоставимы с данными здоровых участников, имеющих родственников с СД2 [201–203], в комплексе со сниженной чувствительностью к инсулину [204]. Было высказано предположение, что у пациентов с абдоминальным ожирением и пациентов с СД2 снижение физической активности связано с увеличением числа мышечных волокон IIb типа [205]. Кроме того, максимальное поглощение кислорода зависит от функциональных возможностей легких, состояния сердечно-сосудистой системы и мышечных митохондрий [206]. Интересно, что недавнее исследование абортированных плодов с СТ показало наличие гипоплазии сердца и легких [207]. Если такие же нарушения существуют и у выживших субъектов с СТ, это может частично объяснять наличие снижения физической выносливости. Женщины с СТ характеризуются наличием нарушения толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности (см. выше), слабой физической формой и повышением количества мышечных волокон IIa типа (см. выше), что указывает на снижение поступления кислорода, а также субстратов для обеспечения метаболических процессов. Эти нарушения состава мышечных волокон и/или снижение функциональных способностей легких и сердечно-сосудистой системы могут по крайней мере частично объяснить наличие снижения физической формы пациентов с СТ. Увеличение максимального объема поглощения кислорода одновременно с увеличением безжировой массы наблюдались у пациентов с СТ при проведении ЗГТ [81]. Прогрессирующее снижение мышечной силы обычно наблюдается у женщин в постменопаузе

[208]; однако это снижение может быть компенсировано назначением заместительной гормональной терапии [209].

В рандомизированном исследовании, оценивающем эффекты применения ЗГТ в зависимости от выполнения регулярных физических упражнений и контрольной группы (без ЗГТ и без упражнений), было показано, что применение ЗГТ как при выполнении регулярной физической нагрузки, так и без нее было ассоциировано с увеличением мышечной силы, мышечной массы и мышечного состава [210]. Однако большее влияние на мышцы было продемонстрировано в группе ЗГТ в сочетании с физическими упражнениями. У пациентов с СТ, а также у женщин в постменопаузе непосредственно сами женские половые гормоны (или, возможно, посредством их влияния на усиление секреции эндогенного ГР) играют ключевую роль в профилактике снижения показателей как безжировой массы, так и максимального поглощения кислорода [81].

Заключение

Несмотря на то что имеющиеся фактические данные подтверждают наличие ряда дефектов, которые, как известно, приводят к развитию сахарного диабета 2 типа, необходимо проведение долгосрочных исследований для изучения возможных положительных эффектов ЗГТ (предпочтительно 17 β -эстрадиола и гестагенов) на увеличение распространенности нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2 типа. Кроме того, необходимо проведение наблюдательных исследований для изучения течения развития диабета при СТ. Лечение препаратами ГР как при СТ, так и при других состояниях вызывает развитие инсулинорезистентности, которая является обратимой, и при прекращении лечения происходит восстановление чувствительности к инсулину. ЗГТ вызывает небольшие изменения в гомеостазе глюкозы, и до сих пор остается неизвестным, существуют ли какие-либо долгосрочные эффекты, способствующие развитию

сахарного диабета 2 типа. По данным современных рекомендаций, необходимо продолжать ЗГТ до достижения возраста естественной менопаузы (50–55 лет).

Антропометрические параметры и состав тела

Основные положения

Рост взрослых пациентов с СТ примерно на 20 см ниже, чем у женщин среднего возраста. В большинстве исследований не было отмечено взаимосвязи между кариотипом и ростом или любыми другими антропометрическими показателями [56, 59, 81, 211, 212], хотя некоторые авторы обнаружили, что определенные кариотипы ассоциированы с более высоким ростом среди взрослых с СТ [66]. Женщины с СТ имеют характерные антропометрические показатели. У женщин-тернеров рост в основном замедлен по продольной оси, а горизонтальные измерения сопоставимы с контрольными показателями женщин без СТ [81, 213, 214]. Это означает, что в то время как рост, рост в положении сидя и размах рук уменьшаются примерно на 3–4 ст.откл. по сравнению с контрольной группой, размеры рук и ног уменьшены в меньшей степени, а окружность головы, поперечный размер плеч и бедер сопоставимы с таковыми у здоровых женщин (рис. 3) [60].

Было установлено, что взрослые пациенты с СТ имели более высокие показатели ИМТ, отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) и жировой массы (ЖМ) по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста, а уровень безжировой массы ниже, что подразумевает более высокую частоту развития ожирения [81, 179]. Показатель общей жировой массы (ЖМ) был увеличен при СТ, что было связано с увеличением количества ЖМ в руках и туловище. Аналогичным образом у девочек-тернеров наблюдалось снижение процента содержания безжировой массы, хотя и не достигало статистической значимости ($p = 0,09$). Особенно процент содержания безжировой

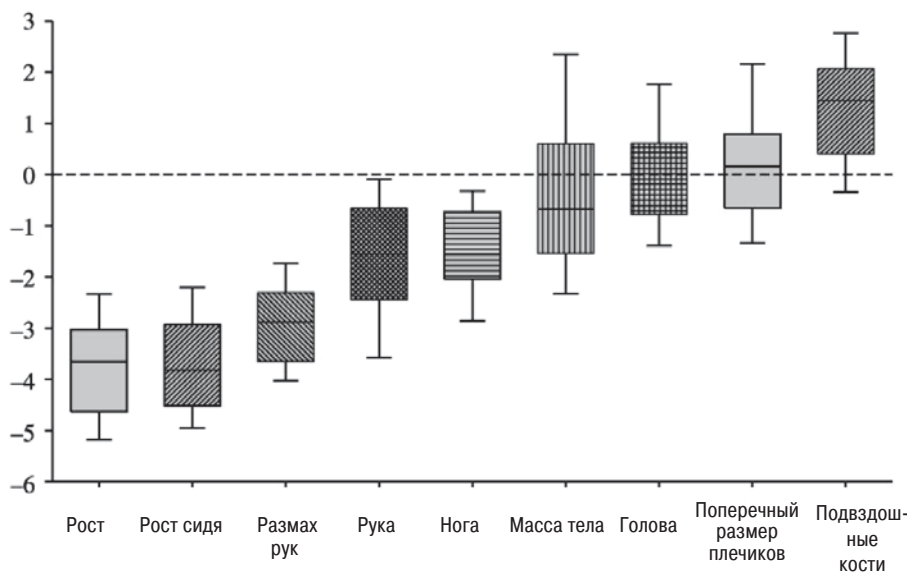


Рис. 3. Антропометрические параметры взрослых пациентов с синдромом Тернера, выраженные в баллах стандартного отклонения. Антропометрические параметры выражены медианой, 5 %, 25 %, 75 % и 95 % ДИ. Данные взяты из [60]

массы был значительно снижен в нижних конечностях, в то время как безжировая масса в других областях была сопоставима с контрольной группой. Было отмечено уменьшение степени минерализации костной ткани (МКТ) в целом, что объясняется снижением МКТ как в нижних, так и в верхних конечностях [134]. Другими словами, СТ является синдромом, характеризующимся наличием непропорциональных антропометрических показателей, а также показателей композиционного состава тела.

Эффекты лечения препаратами ГР

Лечение препаратами ГР оказывает, по-видимому, положительное влияние на композиционный состав тела с увеличением мышечной массы и уменьшением количества жира в организме, что подтверждается данными магнитно-резонансной томографии (МРТ) бедра у девочек с СТ, получающих терапию ГР в течение года [215]. Аналогичным образом при кратковременном лечении препаратом ГР (в течение двух месяцев) мы обнаружили увеличение процента безжировой массы по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA). Лечение препаратом

ГР способствовало уменьшению общей жировой массы, особенно в верхних и нижних конечностях, и увеличивало общий процент безжировой массы, главным образом в области туловища [134]. Подобные изменения, вызванные применением ГР, наблюдаются у детей и взрослых с дефицитом ГР [216, 217]. Семилетнее голландское исследование по изучению терапии ГР обнаружило значительное увеличение размера ступней, а в контрольной группе — значительное увеличение высоты. Ни одна из других пропорций тела (рука, окружность головы, поперечный размер плеч и бедер, рост в положении сидя) значительно не изменилась при лечении препаратами ГР [218]. Интересно, что прекращение терапии ГР в вышеупомянутом исследовании привело к небольшому увеличению ИМТ через 6 месяцев [219]. В настоящее время в исследованиях по лечению ГР у взрослого населения с СТ не изучалось его возможное влияние на композиционный состав тела.

Эффекты ЗГТ

Наступление менопаузы у здоровых женщин ассоциировано с изменением состава тела в сторону более андроидного перераспреде-

ления жировой ткани и увеличением ИМТ [220], что может быть отложено при применении ЗГТ [211–226]. У взрослых пациентов с СТ при назначении ЗГТ отмечается увеличение процента безжировой массы тела, без какого-либо влияния на ИМТ или соотношение ОТ/ОБ. Для женщин-тернеров характерно не только увеличение количества жира в организме, но и более андройдный композиционный состав тела, а при назначении ЗГТ отмечается положительное влияние на данные показатели [180]. На данный момент отсутствуют данные исследований о влиянии прекращения ЗГТ. Это вызывает особый интерес в свете получения результатов последних исследований по применению ЗГТ у женщин в постменопаузе.

Заключение

При СТ наблюдаются нарушения как антропометрических показателей, так и композиционного состава тела. Применение препаратов ГР и ЗГТ оказывает, судя по всему, положительное влияние на композиционный состав тела при СТ, а прекращение лечения как препаратами ГР, так и ЗГТ ассоциировано с развитием неблагоприятных последствий. Долгосрочные изменения, происходящие в составе тела при лечении препаратами ГР и ЗГТ, до сих пор не изучались. Кроме того, не было исследовано влияние различных дозировок ЗГТ на композиционный состав тела.

Минерализация костной ткани

Самостоятельное нарастание костной массы

Пиковая костная масса зависит от ряда факторов, таких как наследственность, питание, физическая активность, местные факторы роста, и ряда гормональных изменений. В частности, нормальная секреция эстрадиола в период полового созревания необходима для нормальной минерализации костной ткани [227–230]. В последнее время считается, что препубертатная секреция эстрадиола имеет особое значение для раннего

нарастания костной массы, о чем свидетельствует исследование девушки с дефицитом ароматазы и крайне низким уровнем эстрадиола и, кроме того, с низкой плотностью кости, с положительным эффектом от лечения экзогенным эстрадиолом [231]. Очевидно, что девочки, а также женщины молодого и среднего возраста с СТ имеют низкую плотность костной ткани, что подтверждается многочисленными исследованиями [232–239].

Однако во всех этих исследованиях существуют присущие им ограничения, а именно тот факт, что пациенты с СТ сами по себе маленькие, а размер является основным фактором, влияющим на измерение МПК (и минерального состава кости), определяемым в ходе DEXA, из-за двумерного характера исследования [240]. Поскольку наличие низкого роста наблюдается практически у всех пациентов с СТ, решение этой проблемы имеет ключевое значение. Следовательно, невозможно изучать МПК с использованием денситометрии (DEXA) без учета влияния размера пациента. Последнее исследование подростков вычислило объемную МПК поясничного отдела позвоночника и определило значения, которые были сопоставимы со значениями в контрольной группе [137].

Во взрослой популяции из 60 пациентов с СТ мы обнаружили небольшое, но значительное снижение объемной МПК (оМПК) в поясничном отделе позвоночника, тогда как оМПК проксимального отдела бедра было даже больше в группе пациентов с СТ по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста [68]. Тем не менее площадь МПК в руке была сильно снижена, что указывает на избирательное действие SNOX гена в данном анатомическом местоположении, учитывая, что ген SNOX специфически экспрессируется именно в этом месте во время эмбрионального развития [68]. Было обнаружено нарушение метаболизма витамина D [241], в то время как обмен кальцитонина, по-видимому, был нормальным [242]. Тем не менее в двух последних исследовани-

Общий относительный риск (ОР) переломов 2,18*

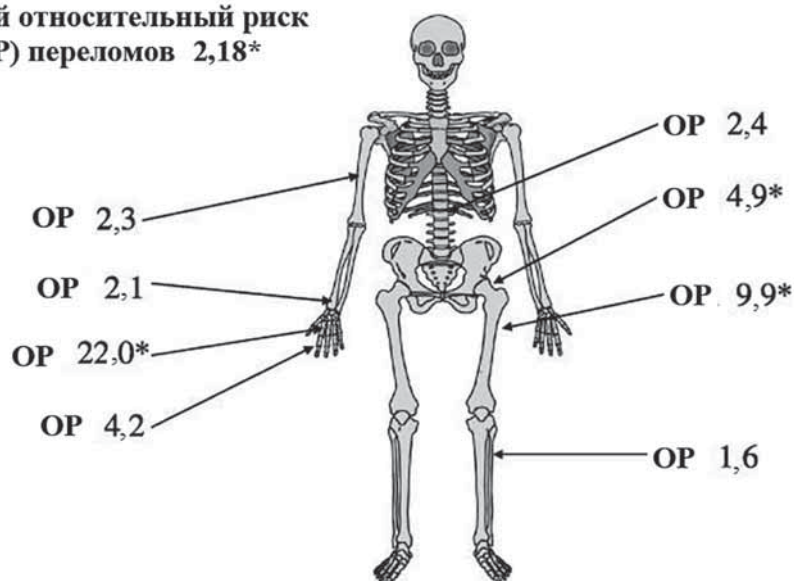


Рис. 4. Относительный риск перелома

* Статистическая значимость (p = 0,05). Данные взяты из [8]

ях были обнаружены нормальные или низкие уровни 1,25-(ОН)₂-D, но сниженные уровни 25-гидрокситамина D (25-ОН-D) с повышенным уровнем паратгормона (ПТГ), предполагая нормальное превращение 25-ОН-D в 1,25-(ОН)₂-D, но либо из-за уменьшенного потребления 25-ОН-D, либо пониженного усвоения соединения [68, 239]. До сих пор остается неизвестным, является ли снижение МПК исключительно следствием дефицита эстрогена [233, 234, 236, 243]. По данным последнего исследования у пациентов с СТ повышенный риск переломов существовал начиная с детского возраста и сохранялся во всех возрастных группах [8]. Эти данные подтверждают мнение о том, что низкая МПК, наблюдаемая при СТ, является результатом как дефицита эстрогена, так и других, еще неизвестных механизмов, вызванных аномалиями хромосом или другими (эндогенными и экзогенными?) факторами. Часто подросткам с СТ эстрогены назначаются поздно с целью предупреждения возможной задержки роста, что, вероятно, приводит к задержке и снижению усвоения кальция. В одном исследовании мы наблюдали связь между возрастом начала ЗГТ и оМПК у женщин с СТ, предполагая, что индукция

полового созревания в соответствующем (и раннем) возрасте играет ключевую роль [68]. Тем не менее необходимо подчеркнуть, что перекрестный характер этого исследования затрудняет формирование определенных выводов. Кроме того, незначительное количество циркулирующего эстрадиола у препубертатных девочек без СТ играет ключевую роль в нормальном наращивании МПК, таким образом, данное свойство препубертатного эстрадиола требует дополнительного изучения при СТ.

Риск переломов

В нескольких исследованиях изучалась частота переломов — в одном исследовании у подростков была обнаружена повышенная частота переломов костей запястья [244], в то время как в других такой зависимости выявлено не было [245, 246]. Исследование, основанное на данных реестра, показало, что остеопороз (ОР 10,12; 95 % ДИ 2,18–30,23) и переломы (ОР 2,16; 95 % ДИ 1,50–3,00) являются распространенными диагнозами среди пациентов с СТ [8]. Было отмечено повышение относительного риска развития перелома (рис. 4), однако статистическая значимость была достигнута не для всех групп переломов, данный результат мог прои-

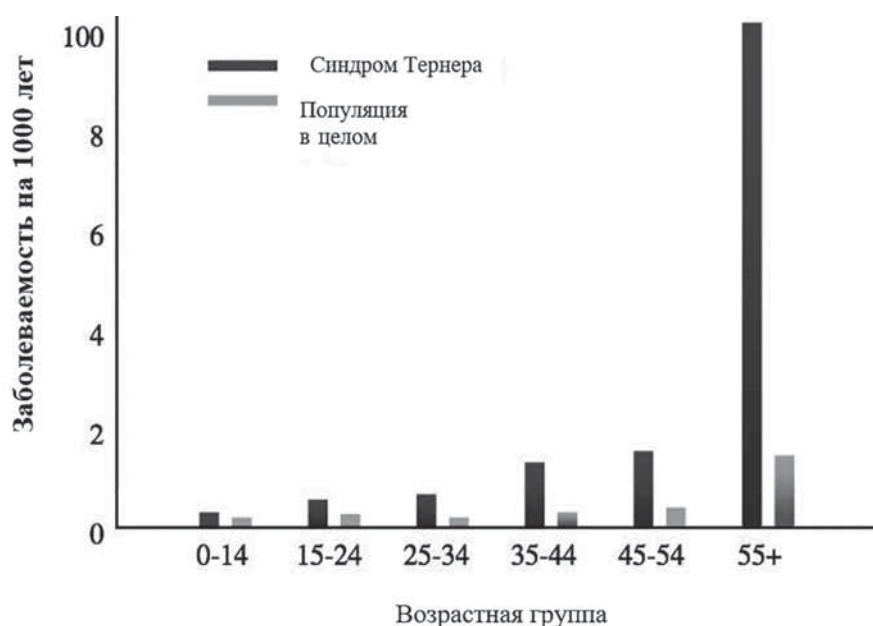


Рис. 5. Общий риск переломов по возрастным группам, иллюстрирующий повышенный риск переломов во всех возрастных группах. Данные взяты из [8]

зойти из-за небольшого количества переломов в определенных костях, а также из-за слишком маленькой популяции исследования.

Это указывает на то, что продемонстрированное в других исследованиях снижение МПК у пациентов с СТ может приводить к клиническим последствиям. Риск перелома повышается начиная с детского возраста (рис. 5). Для дальнейшего изучения количества и характерных мест переломов мы провели анкетный опрос всех зарегистрированных девушек и женщин с СТ в Дании. Было обнаружено, что риск возникновения переломов повышен на 25 % среди женщин с СТ. Эти данные гораздо меньше заявленных ранее (повышение риска переломов на 100 %). Тем не менее они хорошо согласуются с данными МПК, полученными в ходе клинических исследований.

На основании данных Marshall et al., а также используя наши собственные ранее опубликованные значения МПК [68], мы рассчитали ожидаемый риск перелома у пациентов с СТ и обнаружили, что относительный риск развития перелома составляет 1,39 и 1,42 в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра соответственно [247]. Кроме того, повы-

шенный риск переломов был, как правило, ограничен переломами в области предплечья.

ЗГТ, терапия ГР и кость

Заместительная терапия половыми гормонами считается крайне важной для предупреждения быстрого снижения МПК [243]. Лечение эстрогенами необходимо для достижения максимальной пиковой костной массы у подростков и молодых людей [137, 243, 248, 249]. Это подтверждается четырьмя продольными исследованиями подростков с СТ и дефицитом эстрогенов и восполненным дефицитом эстрогенов. В этих исследованиях пациенты с самостоятельно наступившими менструациями имели нормальную МПК, в то время как пациентки с отсутствием менструаций имели более низкий уровень МПК [250, 251]. Кроме того, терапия ГР, по-видимому, также способствует улучшению МПК [131, 132], хотя в этих двух небольших исследованиях не была включена контрольная группа девочек с СТ, не получающих лечение, а также срок наблюдения составил лишь около двух лет. В последнем 7-летнем исследовании, оценивающем лечение препаратами ГР в трех разных дозах (см. выше), где мине-

ральная плотность костной ткани была изучена с помощью рентгенографической абсорбциометрии фаланги, была выявлена нормальная или возрастающая в зависимости от дозы препарата объемная плотность костной ткани [138]. Тем не менее через 4 года терапии препаратами ГР к лечению был добавлен эстроген, таким образом, в этом исследовании сложно определить индивидуальное влияние ГР и эстрогена на МПК. Большинство (83 %) взрослых датских женщин с СТ получают ЗГТ [252]. Недавно проведенное трехлетнее продольное исследование, в которое была включена 21 женщина с СТ (в возрасте 20–40 лет) и в ходе которого проводилась биопсия подвздошной кости до и через три года после лечения ЗГТ, продемонстрировало убедительное влияние эстрогена на МПК. Женщины получали лечение при помощи имплантатов препарата эстрадиола (и циклически в виде таблетированной формы препаратов гестагена) [253]. Применение имплантатов привело к достижению уровней эстрадиола, сравнимых с уровнями, обычно присутствующими у женщин в пременопаузе, и значительно превышающих уровни, достигнутые с помощью схем (эстрадиол по 2 мг перорально или эквивалентные трансдермальные дозы, т.е. традиционные схемы ЗГТ, используемые для женщин в постменопаузе), использующихся до настоящего времени. Биопсия костей показала увеличение объема губчатой кости, уменьшение частоты формирования, но увеличение периода активного формирования. Одновременно с этим отмечено увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра на 13 % и 8 % соответственно. Полученные данные были интерпретированы как доказательства анаболического эффекта эстрадиола на костную систему при его применении в указанных дозах у молодых женщин с СТ [253].

Заключение

Девочки и женщины с СТ, не получающие никакого лечения, имеют

более низкую костную массу, но это, возможно, довольно легко восстановить путем адекватного (как по времени, так и по дозировке) лечения препаратами ГР и эстрадиола. На данный момент не было опубликовано никаких долгосрочных исследований (как катамнестических, так и интервенционных) эффектов применения препаратов эстрадиола у пациентов с СТ. Существует определенная необходимость в таких исследованиях с целью разработки идеального режима терапии в подростковом возрасте и достижения двух целей:

1) максимальной пиковой костной массы и поддержание МПК без негативного влияния на рост взрослого человека;

2) определения подходящего времени индукции полового созревания для достижения надлежащих вторичных половых признаков.

Кроме того, необходимо определить адекватную дозировку препарата эстрогена в течение всей взрослой жизни, что было подчеркнуто в последней статье Khastgir et соавт. [253]. Имеются сведения, свидетельствующие о том, что доза, использующаяся в настоящее время (т.е. 2 мг эстрадиола или эквивалентная ей), недостаточна с точки зрения МПК, а также развития вторичных половых признаков. Тем не менее до сих пор остается неизвестным, как более высокая дозировка эстрогена может влиять на другие системы у взрослых с СТ. Кроме того, необходимо определить роль применения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР), таких как ралоксифен, в лечении остеопороза при СТ.

Функции щитовидной железы и надпочечников при синдроме Тернера

Щитовидная железа

Нарушения работы щитовидной железы часто встречаются при СТ. Гипотиреоз часто встречается при СТ, а наличие высоких титров антител к щитовидной железе — еще чаще, особенно в подгруппе с наличием изохромосомы длинного плеча X-хромосомы (i(Xq)) [250,

254–265], и около 30 % из носителей антител в конечном итоге достигают развития гипотиреоза. В недавно проведенном исследовании, в котором ни один из участников не имел клинически значимого гипо- или гипертиреоза (так как это было критерием исключения), уровни тиреотропного гормона (ТТГ) были выше среди пациентов с СТ по сравнению с контрольной группой [266]. Таким образом, взрослые пациенты с СТ, похоже, зачастую имеют субклинический гипотиреоз, который в определенном проценте случаев перерастает в манифестный гипотиреоз. Предполагается, что наличие субклинического и некомпенсированного гипотиреоза ассоциировано с развитием ишемической болезни сердца, повышенными уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности и уровнями аполипопротеина В [267–269], что может частично объяснять повышенный риск развития ССЗ при СТ [8]. Тем не менее остается загадкой, почему так много женщин с СТ имеют данное аутоиммунное заболевание щитовидной железы. Причины формирования данного высокого риска развития аутоиммунных заболеваний при СТ (также включая целиакию [270] и диабет (см. выше)) до сих пор не установлены, и предположение о том, что всё это обусловлено генетически, кажется вполне вероятным. Недавно проведенное исследование показало увеличение апоптоза, опосредованного рецепторами фактора некроза опухоли и CD95 в Т-клетках пуповинной крови (CD4- и CD8-клетках) [271], а в более ранних исследованиях были обнаружены признаки недостаточности гуморального и клеточного иммунитета [106, 235, 272–276]. Таким образом, возможно, что эти более или менее разрозненные дефекты при их сочетании приводят к повышению риска развития аутоиммунных заболеваний. Лечение препаратами ГР не способствует увеличению числа аутоантител, хотя процент антител к щитовидной железе действительно увеличивается во время лечения; однако в ходе данного исследования не была включена

контрольная группа, а также следует отметить, что число пациентов с антителами против щитовидной железы в принципе увеличивается с возрастом [287]. Было показано, что белковый обмен в организме пациентов с СТ не отличается от нормального и не изменяется при назначении ЗГТ [288]. Аналогично мы обнаружили, что расход калорий не изменился при назначении препаратов эстрогенов и имел сопоставимые значения с группой контроля [81].

Функция надпочечников при СТ

При СТ сохраняется нормальная функция надпочечников, что было подтверждено в пробе с синтетическим адренокортикотропином (АКТГ) [289], и не изменяется при лечении препаратов эстрогена [290] или ГР [289], хотя одно исследование обнаружило дискретные изменения во время лечения препаратами ГР, характеризующиеся повышенной чувствительностью прегненолонового пути стероидогенеза надпочечников (путь D5) в ходе пробы с синтетическим АКТГ [281]. Кроме того, в итальянской популяции с СТ [292] была обнаружена высокая частота гетерозиготности по дефициту 21-гидроксилазы неустановленной этиологии [282]. Тем не менее адренархе происходит, по-видимому, раньше у девочек с СТ без функционирующих яичников по сравнению с контрольной группой и у девочек с СТ, имеющих спонтанно развивающуюся менструацию [283].

Заключение

Гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита чрезвычайно распространен при СТ, и следует всегда быть настороженным в отношении его первичной диагностики. Лечение состоит из назначения препаратов левотироксина и в некоторых случаях лиотиронина в обычных дозах.

Андрогенная недостаточность при синдроме Тернера

Поскольку примерно половина продукции тестостерона у женщин

без СТ происходит в яичниках, можно ожидать, что у пациенток с СТ также наблюдается дефицит андрогенов, о чем действительно сообщалось в ходе нескольких исследований [89, 90]. Данные нескольких исследований продемонстрировали, что раннее назначение препаратов эстрогенов может обеспечить начальное ускорение роста, но в последующем оказывает негативное влияние на рост взрослого человека из-за ускорения процесса созревания костей и преждевременного закрытия зон роста [284]. Таким образом, поскольку при СТ наблюдается нарушение андрогенной оси, как у подростков, так и у взрослых, и выявлено наличие взаимного влияния оси ГР и андрогенов, особенно во время пубертатного скачка роста, применение андрогенов для лечения женщин с СТ является вполне целесообразным. В настоящее время взаимосвязь оси ГР и андрогенов не до конца изучена, хотя было показано, что применение оксандролон в сочетании с препаратами ГР способствует увеличению роста взрослого человека [127, 285]. В то же время применение препарата ГР в сочетании с оксандролоном способствует еще большему повышению уровня инсулина и усилению инсулинорезистентности [149]. Ни одно исследование не рассматривало проблему заместительной терапии андрогенами у взрослых. Можно предположить, что дополнительное применение препаратов андрогенов оказывает благоприятное влияние в отношении проблем в половой сфере, которые встречаются при СТ [52]. Кроме того, прием андрогенов может оказать положительное влияние на снижение содержания минеральных веществ в костной ткани, развитие остеопороза и риски развития переломов [8, 232, 233], а также на характерные антропометрические показатели и композиционный состав тела при СТ [60]. Большинство взрослых женщин с СТ получают ЗГТ, которая может дополнительно снижать количество циркулирующих андрогенов [90], возможно, за счет повышения уровня ГСПП.

Печеночная функция Самостоятельная печеночная функция

В нескольких докладах оценивалась печеночная функция при СТ [286–288]. Одно исследование выявило повышенный уровень печеночных ферментов у 80 % женщин среднего возраста с СТ, однако данные результаты не были ассоциированы с каким-либо явным заболеванием печени [286]. Тем не менее последние эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что при СТ цирроз печени встречается чаще [8]. Мы обнаружили, что сывороточные уровни аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы были выше у пациентов с СТ по сравнению с контрольной группой. В недавно проведенном исследовании была выполнена биопсия печени 27 женщинам с СТ в связи с постоянно выявляемыми повышенными уровнями печеночных ферментов [289]. Были обнаружены множественные патологические изменения в структуре печени, в том числе выраженная узловая регенеративная гиперплазия ($n = 6$), множественная фокальная узловая гиперплазия ($n = 2$) и цирроз печени ($n = 2$), ассоциированные в некоторых случаях с облитерирующим эндофлебитом портальной вены. Другие пациенты продемонстрировали более умеренные изменения, включая наличие портального фиброза, воспалительных инфильтратов и неалкогольной жировой болезни печени. Один пациент перенес пересадку печени. Авторы пришли к выводу, что основными причинами развития патологии печени при СТ являются сосудистые нарушения, которые принято считать врожденными, и неалкогольная жировая болезнь печени, без признаков токсичности для печени при применении сопутствующей терапии эстрогенами [289]. Это исследование является важным, так как оно является самым крупным, включает в себя проведение биопсии печени, а также тщательную оценку других причин заболеваний печени, включая вирусные, аутоиммунные и алкогольные причины, а также потому, что данное исследование

исключает влияние ЗГТ в развитии заболеваний печени.

ЗГТ и функция печени

Довольно неожиданно было обнаружено значительное снижение уровня ферментов печени после начала лечения половыми гормонами независимо от пути введения (пероральный или трансдермальный 17 β -эстрадиол) [81]. Данные результаты частично расходятся с предыдущими результатами сравнения трансдермальной и пероральной форм заместительной терапии у женщин в постменопаузе [290], в которых оба метода лечения вызывали повышение уровня печеночных ферментов. Также при применении у девушек с СТ ($n = 8$) низких доз (предназначенных для пубертатной индукции) трансдермальной формы 17 β -эстрадиола отмечено незначительное повышение продукции белков в печени, однако оценки уровней печеночных ферментов не проводилось [291]. Несмотря на то что ЗГТ в нашем исследовании оказала положительное влияние на показатели печеночной функции у взрослых пациентов с СТ, некоторые показатели функции печени были постоянно повышены по сравнению с группой контроля [81]. Были значительно повышены такие показатели, как щелочная фосфатаза, γ -глутамилтрансфераза и аланинаминотрансфераза, маркеры поражения клеток печени. Таким образом, у женщин с СТ наблюдаются довольно характерные изменения функции печени, частично разрешающиеся при применении ЗГТ. Эти результаты недавно были подтверждены израильским исследованием молодых людей, получавших терапию либо этинилэстрадиолом (30 мг), либо конъюгированными эстрогенами (0,625 мг) в сочетании с пероральным гестагеном, и было показано снижение показателей ферментов печени в результате лечения по сравнению с группой контроля (без лечения) [292]. Ферменты снижались в большей степени за счет этинилэстрадиола, чем от конъюгированных эстрогенов. Мы предполагаем, что половые гормоны могут обладать

важными защитными функциями в отношении поддержания нормальной функции печени не только при СТ, но, и без него. Однако до конца пока еще не установлено, осуществляется ли этот эффект за счет 17 β -эстрадиола или норэпистерона у взрослых пациентов [81]. Тот факт, что 17 β -эстрадиол оказывает одинаковое влияние на показатели функции печени независимо от пути введения, является неожиданным, учитывая хорошо известный эффект первого прохождения эстрогенов через печень при пероральном приеме, где приблизительно 90 % лекарственного средства метаболизируется.

Сердце при синдроме Тернера

Большая часть повышенного уровня заболеваемости и смертности, выявляемого при СТ, ассоциирована с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Некоторые из них являются врожденными, а другие приобретаются с возрастом. Врожденные аномалии сердца при СТ ассоциированы с врожденными пороками развития, такими как коарктация аорты, подковообразная почка и наличие крыловидной шеи [293, 294], а также с менее серьезными врожденными пороками развития сердца [295, 296, особенно при кариотипе 45,X (рис. 6) [296–299].

Распространенность и характер пороков развития сердечно-сосудистой системы были описаны в нескольких исследованиях (табл. 3) [295, 296, 300–302]. Пороки развития обычно затрагивают только сосуды левой стороны сердца и имеют очень характерную картину при сравнении с общей популяцией [300, 301].

Недавно проведенное итальянское исследование выявило наличие врожденных пороков сердца у 136 из 594 (22,9 %) пациентов с СТ [300]. Эти цифры подтверждают результаты предыдущего исследования с неселективным набором групп пациентов, в котором врожденные пороки развития сердца были выявлены у (202) 40 % пациентов [296, 301, 303, 305].

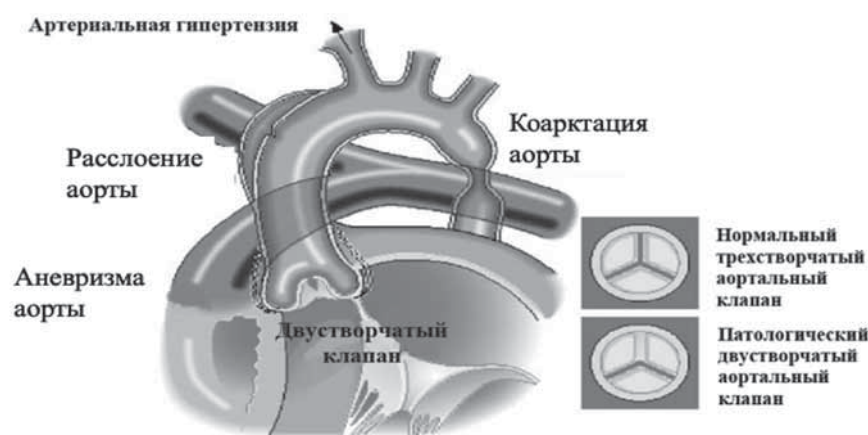


Рис. 6. Иллюстрация, демонстрирующая характерные врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы, наблюдаемые при синдроме Тернера: коарктацию аорты и двустворчатые клапаны. Рисунок также иллюстрирует аневризму и расслоение аорты. Обратите внимание, что наличие врожденных пороков развития и/или системной гипертензии не является обязательным условием развития аневризмы и расслоения аорты

Примечательно, что ряд пациентов имели более одного структурного порока развития.

В последнем большом исследовании, проведенном Sybert, было показано, что пороки развития сердца были более распространены среди подгруппы пациентов с кариотипом 45,X (39 %), чем среди пациентов с кариотипами, которые включают изохромосому (Xq) (11–12 %) (с или без мозаицизма) [301]. В большом итальянском исследовании было также установлено, что пороки развития сердца были более распространены среди пациентов с кариотипом 45,X (30 %), чем среди пациентов с X-мозаицизмом (24 %) и другими структурными аномалиями X-хромосомы (iXq, r(X), del(X) и т.д.) (11 %) [300]. Двустворчатый аортальный клапан является наиболее распространенным пороком развития сердца и выявляется у 13–34 % пациентов с СТ по сравнению с 1–2 % в общей популяции [305]. Коарктация аорты присутствует у 4–14 % всех пациентов с СТ и преобладает среди пациентов с «классическим» кариотипом 45,X. У большинства пациентов с коарктацией аорты данный порок развития диагностируют на ранней стадии из-за относительной тяжести состояния. Также сообщалось о встречаемости других пороков

развития, затрагивающих клапанный аппарат при СТ (табл. 3) [296, 300, 301, 303]. В любом случае, все пациенты с двустворчатыми клапанами, дефектами перегородки или другими заболеваниями клапанов должны быть проинформированы о риске развития инфекционного эндокардита при проведении малых оперативных вмешательств, включая лечение у стоматолога, и при необходимости должны быть профилактически назначены соответствующие антибиотики. Редко наблюдается развитие гипопластического синдрома левых отделов сердца [301, 306], при котором были описаны случаи ранней смерти при отсутствии лечения [301]. Причина формирования врожденных пороков сердца при СТ остается неизвестной. Авторы представили различные точки зрения на эту тему в зависимости от того, считают ли они врожденный порок сердца при СТ (i) истинным пороком развития, связанным с экспрессией определенного гена или группы генов, возможно, являющихся X-сцепленными (ген или гены, избежавшие инактивации X-хромосомы), или (ii) результатом эмбриональных нарушений развития и, следовательно, не ассоциированными с кариотипом как таковым. Поскольку пациенты

Таблица 3. Данные о врожденных пороках развития по результатам пяти исследований (количество пациентов, принявших участие, и общее количество обследованных и процентное соотношение)

	Miller et al. [351], n = 35*	Dawson-Falk et al. [306], n = 40†	Gøtzsche et al. [307], n = 179*	Sybert [312], n = 244*	Mazzanti & Cacciari [311], n = 594†
Коарктация аорты	—	5/40 12,5 %	18/179 10 %	34/244 14 %	41/594 6,9 %
Аневризма восходящего отдела аорты	2/35 6 %	5/40 12,5 %	—	—	17/594 2,9 %
Гипоплазия дуги аорты	—	1/40 2,5 %	—	—	—
Двустворчатый клапан	12/35 34 %	7/40 17,5 %	25/179 14 %	33/244 14 %	74/594 12,5 %
Пролапс или регургитация митрального клапана	2/35 6 %	2/40 5 %	1/179 0,6 %	6/244 2 %	53/594 8,9 %
Перерыв НПВ с продолжением в непарную вену	—	1/40 2,5 %	—	—	—
Декстропозиция сердца	—	1/40 2,5 %	1/179 0,6 %	—	—
Патология аортального клапана (стеноз и/или недостаточность)	—	—	19/179 11 %	14/244 6 %	19/594 3,2 %
Частичный аномальный дренаж легочных вен	—	—	1/179 0,6 %	1/244 0,5 %	17/594 2,9 %
Дефект межжелудочковой перегородки	—	—	—	—	3/594 0,5 %
Дефект предсердно-желудочковой перегородки	—	—	—	12/244 5 %	1/594 0,2 %
Патология клапанов легочной артерии (стеноз, регургитация)	—	—	2/179 1 %	—	—
Открытый артериальный проток	—	—	2/179 1 %	1/244 0,5 %	—

* Пациенты, обследование которых включало оценку клинической картины и эхокардиографию.

† Пациенты, обследование которых включало оценку клинической картины, ЭКГ, рентгенографию грудной клетки и трансторакальную эхокардиографию.

‡ Пациенты, обследование которых включало МРТ-сканирование и эхокардиографию. — = Не сообщается.
НПВ — нижняя полая вена.

с кариотипом 45,X преимущественно подвержены врожденным порокам развития сердечно-сосудистой системы, а также лимфедеме (и, таким образом, крыловидной шее), в качестве причинного фактора было предложено наличие несовершенного развития лимфатической системы. Во время внутриутробного развития развивающиеся лимфатические протоки вторично расширяются после неудачного

опорожнения яремных лимфатических сосудов в центральные вены. Предполагается, что эти расширенные лимфатические протоки механически вызывают врожденные пороки сердца [298, 299, 307]. Развитие коарктации аорты может быть связано с сочетанием неправильного развития лимфатических сосудов и уменьшением левостороннего кровотока в матке (через аорту), что приводит к усилению

кровотока через легочную артерию и артериальный проток, что в конечном итоге может вызвать формирование коарктации [298]. Любопытные данные последних наблюдений показывают, что у плодов с СТ широко распространено наличие гипоплазии сердца и легких, распознаваемых благодаря формированию массивного отека или крупных шейных гигром [207]. По данным исследования 117

плодов с СТ было обнаружено, что более 90 % плодов имеют массу сердца менее 2,5 процентилей. Авторы предположили, что гипоплазия миокарда при СТ является основным дефектом, приводящим к нарушению сердечной деятельности, препятствующему венозному возврату и, следовательно, повышающему венозное давление, а также, что возникающая венозная гипертензия может привести к уменьшению лимфооттока и в конечном итоге к образованию водянки плода. Таким образом, фенотипические особенности могут привести к внутриутробной смерти плода [207]. Исследование оставляет несколько вопросов: присутствует ли гипоплазия сердца и легких при рождении живого плода с СТ? Связана ли данная гипоплазия с другими врожденными пороками развития сердца? Действительно ли гипоплазия сердца приводит к лимфедеме или наоборот, и т.д. Другие исследователи предположили, что один или несколько генов отсутствующей X-хромосомы являются причиной развития данных изменений. [308]. Также обсуждается концепция хромосомного дисбаланса и нарушения конъюгации хромосом во время митоза [309]. Часто наблюдается увеличение диаметра дуги аорты, параметра, который является фактором риска развития аневризмы аорты и ее последующего разрыва, вероятно, зависящего от уровня артериального давления [310]. Тем не менее необходимо проведение проспективных исследований для изучения способов снижения риска развития расслоения аорты. Для более подробного обсуждения сердца при СТ см. последние обзоры [161, 301].

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца

В ходе суточного мониторинга артериального давления было выявлено, что 30 % девочек с СТ имеют умеренную артериальную гипертензию, а у 50 % было зарегистрировано нарушение суточного профиля артериального давления [164]. Женщины с СТ имеют значительно более высокие показатели артериального давления по срав-

нению с контрольной группой соответствующего возраста [180], и у 50 % наблюдается клинически значимая артериальная гипертензия [301, 310]. Применение ЗГТ привело к значительному снижению суточного и дневного диастолического давления, а также к значительному снижению уровня систолического дневного давления [180]. Соотношение систолического и диастолического АД во время ночи/дня было повышенным по сравнению с контрольной группой и увеличивалось даже при использовании ЗГТ. Таким образом, очевидно, что женщины с СТ являются пациентами с недостаточным ночным снижением АД. [180] Отсутствие снижения АД в течение ночи является предиктором развития сердечно-сосудистых событий в будущем [311]. Было обнаружено повышение частоты сердечных сокращений в течение 24 часов как днем так и ночью при СТ по сравнению с контрольной группой [180], что может свидетельствовать о наличии парасимпатической нейропатии. На данный момент времени не было проведено ни одного продольного исследования артериального давления и гипертензии при СТ. Существует определенная потребность в таких исследованиях. Кроме того, важно установить влияние лечения на данные параметры и определить, какие лекарственные препараты являются первой и второй линией терапии. В предыдущих исследованиях не было отмечено повышения частоты встречаемости ишемической болезни сердца (ИБС) при СТ, несмотря на наличие сообщений о повышенном уровне холестерина [312], повышенном уровне АД и врожденных пороках сердца. По данным недавно проведенного исследования популяции с СТ в Дании (n = 594), тем не менее было обнаружено, что ИБС (острый инфаркт миокарда и атеросклероз) чаще встречается в эпидемиологическом регистровом исследовании заболеваемости [8]. В клиническом исследовании мы не смогли обнаружить каких-либо различий в показателях липидного спектра между группой женщин с СТ, не получающих лечение, и контроль-

ной группой [266]. Наличие субклинического и некомпенсированного гипотиреоза было ассоциировано с развитием ИБС и повышенным уровнем холестерина в крови [267, 268]. Это может частично объяснить наличие повышенного риска развития ССЗ при СТ [8], так как гипотиреоз и наличие антител к щитовидной железе часто встречаются при СТ (см. выше).

Расслоение аорты

Было описано более 60 случаев развития аневризмы или расслоения аорты при СТ, некоторые из которых закончились смертельным исходом [301].

В большинстве случаев присутствовали определенные факторы риска. В общей популяции факторы риска развития расслоения аорты включают в себя: (i) системную артериальную гипертензию, которая присутствует практически в 90 % случаев [313, 314], (ii) синдромы Марфана и Элерса-Данлосса также являются состояниями с повышенным риском развития дилатации, аневризмы и ее разрыва, (iii) врожденные двустворчатые или одноклапанные клапаны аорты [305, 314] и (iv) коарктацию аорты [313, 314]. Кроме того, беременность и травма являются факторами риска [313, 314]. Как правило, но не всегда, вышеупомянутые факторы риска также присутствуют в зарегистрированных случаях расслоения аорты и при СТ [304, 315]. В некоторых исследованиях описывалась распространенность и характер пороков развития сердечно-сосудистой системы (см. выше) [295, 296, 300–302]. Часто наблюдается аневризма дуги аорты, которая является фактором риска для последующего разрыва, и, вероятно, ассоциирована с повышенным систолическим артериальным давлением [310]. Несомненно, СТ должен быть включен в этот список факторов риска расслоения аорты. До настоящего времени при СТ не было зарегистрировано наличие каких-либо аномалий стенки аорты. В некоторых [304], но не во всех случаях отмечалось наличие кистозного медионекроза аорты, сопровождающегося харак-

терными изменениями, встречающимися при синдроме Марфана. До настоящего времени не было описано никаких биохимических или специфических генетических нарушений. Беременность является редким явлением при СТ [45, 316]. В связи с увеличением числа программ по донорству яйцеклеток можно ожидать, что в будущем будет зарегистрировано всё больше случаев беременности женщин с СТ [54]. Из-за ассоциированных с беременностью изменений артериального давления, нагрузки на сердце и т.д. может повышаться риск расслоения аорты. Зарегистрированы и описаны случаи нормально протекающей беременности при СТ [316–318], однако также были описаны фатальные и нефатальные случаи расслоения аорты при беременности женщин с СТ [319–322]. Необходимо проведение проспективных исследований для установления точного риска развития расслоения аорты, выявления пациентов с повышенным риском и, если возможно, для внедрения процедур и/или лекарств для снижения риска как во время обычной жизни, так и во время беременности.

ЗГТ и сердце

Хронический дефицит эстрогенов, которым страдают многие взрослые женщины с СТ, вероятно, ассоциирован с повышенным риском развития ССЗ. Принято считать, что лечение эстрогенами не только обладает кардиопротективностью за счет снижения уровня циркулирующих липопротеидов низкой плотности, но также за счет прямого антиоксидантного эффекта [323], изменения реактивности сосудов [324] и его влияния на гладкую мускулатуру сосудистой стенки [325, 326].

Частично увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при СТ может быть объяснено отсутствием применения ЗГТ. В настоящее время не было проведено долгосрочных исследований по оценке влияния ЗГТ на сердце и изучению повышенного риска сердечно-сосудистой смертности при СТ. Можно предполо-

жить, что ЗГТ обладает благоприятным влиянием на «жесткость» аорты в долгосрочной перспективе [327], однако до сих пор не было описано какого-либо прямого влияния ЗГТ на стенку аорты. Далеко не все пациенты получают ЗГТ в зрелом возрасте, а многие подростки начинают терапию эстрогенами довольно поздно с целью достижения в последующем максимального роста. Артериальная гипертензия часто встречается у пациентов с СТ (см. выше), а применение ЗГТ у женщин вызывает небольшое, но значимое снижение суточного и дневного диастолического артериального давления, а также небольшое снижение систолического артериального давления в дневное время [180]. В ходе краткосрочных исследований было показано, что у женщин в постменопаузе, страдающих гипертонической болезнью, применение ЗГТ (как с гестагеном, так и без него) снижает среднесуточное артериальное давление [328]. Нарушения липидного спектра были выявлены в нескольких [81, 266], но не в большинстве исследований (см. выше) [327]. До сих пор остается неясным, как проведение ЗГТ в течение длительного времени влияет на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, а также остается нерешенным вопрос, когда следует прекратить и следует ли вообще прекращать ЗГТ. Как упоминалось ранее, три крупных исследования женщин в постменопаузе показали, что ЗГТ не следует использовать в качестве первичной или вторичной профилактики ССЗ [30, 197], а также в качестве вторичной профилактики ОНМК [198]. Однако, как обсуждалось выше, возможность перенесения этих результатов на когорту женщин с СТ весьма сомнительна.

Выводы

Очевидно, что СТ приводит к повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

В настоящее время нет единого мнения относительно ряда вопросов:

- патофизиология СТ, особенно во взрослом возрасте, не описана каким бы то ни было образом;

- в настоящее время существует недостаточное количество долгосрочных проспективных исследований;

- насколько агрессивно следует лечить гипертонию и какие препараты должны использоваться в качестве препаратов первой линии;

- проблема возникновения аневризмы аорты должна быть рассмотрена более подробно;

- каким образом влияет на организм длительное применение ЗГТ;

- как антигипертензивная терапия влияет на развитие патологии аорты;

- насколько опасно наступление беременности и роды у пациентов с СТ.

Нет сомнений в том, что неизбежно появление и других вопросов. В соответствии с существующим современным уровнем знаний разработаны соответствующие клинические рекомендации, рассмотренные в следующем разделе.

Лечение заболеваний сердца и магистральных сосудов при синдроме Тернера в клинической практике

Вероятность риска развития ССЗ должна быть определена при диагностике в подростковом и взрослом состоянии, а пациент должен быть информирован о возможных рисках и преимуществах применения терапии ГР и ЗГТ. Пациенты должны проходить тщательное обследование у кардиолога, с проведением эхокардиографии и соответствующими дополнительными исследованиями. После осуществления индукции полового созревания может быть целесообразно проведение повторной оценки сердечно-сосудистой системы, а также еще один раз в зрелом возрасте [4]. В случае выявления какой-либо врожденной аномалии сердца это требует проведения должного регулярного наблюдения (см. выше) и обследования. Профилактика эндокардита должна проводиться в случае выявления двустворчатых клапанов аорты и в случае проведения каких-либо хирургических процедур у пациентов данной группы. Следует также обсудить возможные последствия влияния

терапии ГР на сердце и крупные кровеносные сосуды, а также последствия проведения и особенно отказа от ЗГТ. Основываясь на данных существующей литературы, рекомендуется применение ЗГТ среди взрослых пациентов с СТ. В настоящее время остается неразрешенной проблемой определение группы риска по развитию аневризмы аорты и, соответственно, большего риска последующего расслоения аорты, что приводит к развитию ситуации, когда только выполнение повторных эхокардиографических исследований является единственным решением. В настоящее время неизвестно, как часто следует проводить эхокардиографию (и/или МРТ). При каждом посещении врача следует проводить контроль артериального давления. В детском возрасте следует использовать нормативные показатели артериального давления, скорректированные с учетом роста и возраста, в то время как рекомендованные целевые значения используются для контроля среди взрослых с СТ. Рекомендуется принимать специальные меры предосторожности до и во время беременности, с регулярным проведением кардиомониторинга (аускультация сердца, измерение артериального давления, эхокардиография и/или МРТ (только по показаниям при беременности) и т.д.).

Заключение

За последние несколько лет возросло число исследований женщин с СТ, и в настоящее время мы располагаем достаточным объемом данных о естественном течении синдрома с точки зрения эндокринологии и эпидемиологии. В настоящее время не вызывает сомнений, что нарушение толерантности к глюкозе, нарушение секреции инсулина, заболевания щитовидной железы и печени, андройдный тип телосложения, снижение физической формы и повышение артериального давления — всё это часть синдрома. Таким образом, некоторые признаки метаболического синдрома (синдрома Х) [329] присутствуют при СТ, и очевидным фактом является сходство

гормонального и метаболического профиля с профилем пациентов с СД2. Женщины с СТ имеют сопоставимое снижение продолжительности жизни [32, 330]. Это может быть обусловлено несколькими причинами:

- врожденными пороками развития, приводящими к преждевременной смерти, например коарктация аорты;
- высоким риском развития аневризмы аорты с последующим ее разрывом;
- остеопорозом;
- эндокринологическими и метаболическими нарушениями;
- так называемым преждевременным старением, которое, как предполагалось, присутствует при СТ [331], хотя мы не смогли подтвердить это в ходе недавно проведенного исследования, изучавшего рестрикционную длину фрагментов теломер (РДФТ), поскольку РДФТ не различалась между пациентами с СТ и контрольной группой [332].

Причины описанных гормональных и метаболических нарушений до сих пор неясны. Мы предполагаем, что один или несколько генов в Х-хромосоме могут как-то вызывать некоторые из этих нарушений, хотя пока невозможно предположить какой-либо конкретный механизм. Гаплонедостаточность гена SHOX, помимо участия в задержке роста [64, 65], может быть вовлечена и в другие патологические процессы, такие как лимфедема, для которой недавно был локализован ген [333], а также дисплазия яичников. Однако более вероятно, что в этих процессах участвуют другие, еще неизвестные нам гены. Влияние генов подтверждается хорошо известной задержкой роста во время внутриутробного развития и недостаточным ростом в течение первого года жизни [56], что приводит к недостаточной прибавке массы тела. Недавно проведенные исследования обнаружили взаимосвязь между условиями внутриутробной жизни и первым годом жизни, а также возникновением СД2, ИБС, гипертонии и ожирения [334–338]. Это может быть основой для некоторых патологических состояний, проявляющихся во время

взрослой жизни при СТ. Таким образом, множество гормональных и метаболических нарушений СТ могут быть описаны как вариант развития предиабета. Появление этих нарушений при СТ может быть ассоциировано со снижением или отсутствием экспрессии генов (особенно заинтересованных генов Х-хромосомы).

Литература

1. Turner NH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus // *Endocrinology* 1938 23 566–574.
2. Seresevskij NA. In relation to the question of a connection between congenital abnormalities and endocrinopathies. 1925. The Russian Endocrinological Society.
3. Ullrich O. Uber typische kombinationsbilder multipler abartungen. *Zeitschrift fur Kinderheilkunde* 1930 49 271–276.
4. Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Turner syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 3061–3069.
5. Nicolaidis KH, Heath V & Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11–14 weeks // *Prenatal Diagnosis* 2002 22 308–315.
6. Hyett JA, Noble PL, Snijders RJ, et al. Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10–14 weeks of gestation // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 1996 7 239–244.
7. Haak MC, Bartelings MM, Gittenberger-De Groot AC & van Vugt JM. Cardiac malformations in first-trimester fetuses with increased nuchal translucency: ultrasound diagnosis and postmortem morphology // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2002 20 14–21.
8. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW & Hansen J. Morbidity in Turner syndrome // *Journal of Clinical Epidemiology* 1998 51 147–158.
9. Held KR, Kerber S, Kaminsky E, et al. Mosaicism in 45,X Turner syndrome: does survival in early pregnancy depend on the presence of two sex chromosomes? // *Human Genetics* 1992 88 288–294.
10. Fernandez R, Mendez J & Pasaro E. Turner syndrome: a study of chromosomal mosaicism // *Human Genetics* 1996 98 29–35.
11. Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW & Hansen J. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study // *British Medical Journal* 1996 312 16–21.
12. Hook EB & Warburton D. The distribution of chromosomal genotypes associated with Turner's syndrome: livebirth

- prevalence rates and evidence for diminished fetal mortality and severity in genotypes associated with structural X abnormalities or mosaicism // *Human Genetics* 1983 64 24–27.
13. Amiel A, Kidron D, Kedar I, et al. Are all phenotypically-normal Turner syndrome fetuses mosaics? // *Prenatal Diagnosis* 1996 16 791–795.
 14. Koeberl DD, McGillivray B & Sybert VP. Prenatal diagnosis of 45,X/46,XX mosaicism and 45,X: implications for postnatal outcome // *American Journal of Human Genetics* 1995 57 661–666.
 15. Blair J, Tolmie J, Hollman AS & Donaldson MD. Phenotype, ovarian function, and growth in patients with 45,X/47,XXX Turner mosaicism: implications for prenatal counselling and estrogen therapy at puberty // *Journal of Pediatrics* 2001 139 724–728.
 16. Huang B, Thangavelu M, Bhatt S, et al. Prenatal diagnosis of 45,X and 45,X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations // *Prenatal Diagnosis* 2002 22 105–110.
 17. Gilbert B, Yardin C, Briault S, et al. Prenatal diagnosis of female monozygotic twins discordant for Turner syndrome: implications for prenatal genetic counselling // *Prenatal Diagnosis* 2002 22 697–702.
 18. Andersen E, Sonnesen L, Kjaer MS, et al. The prenatal cranial base complex and hand in Turner syndrome // *European Journal of Orthodontics* 2000 22 185–194.
 19. Hartling UB, Hansen BF, Keeling JW, et al. Short bi-iliac distance in prenatal Ullrich-Turner syndrome // *American Journal of Medical Genetics* 2002 108 290–294.
 20. Stoll C, Garne E & Clementi M. Evaluation of prenatal diagnosis of associated congenital heart diseases by fetal ultrasonographic examination in Europe // *Prenatal Diagnosis* 2001 21 243–252.
 21. Huggon IC, Ghi T, Cook AC, et al. Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2002 20 22–29.
 22. Baena N, De Vigan C, Cariati E, et al. Turner syndrome: evaluation of prenatal diagnosis in 19 European registries // *American Journal of Medical Genetics* 2004 129A 16–20.
 23. Mansfield C, Hopfer S & Marteau TM. Termination rates after prenatal diagnosis of Down syndrome, spina bifida, anencephaly, and Turner and Klinefelter syndromes: a systematic literature review. European Concerted Action: DADA (Decision-making After the Diagnosis of a fetal Abnormality) // *Prenatal Diagnosis* 1999 19 808–812.
 24. Christian SM, Koehn D, Pillay R, et al. Parental decisions following prenatal diagnosis of sex chromosome aneuploidy: a trend over time // *Prenatal Diagnosis* 2000 20 37–40.
 25. Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S, et al. A cytogenetic survey of 11 680 newborn infants // *Annals of Human Genetics* 1974 37 359–376.
 26. Nielsen J & Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34 910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark // *Human Genetics* 1991 87 81–83.
 27. Imaizumi K & Kuroki Y. Prevalence of Turner syndrome in Japan. In *Basic and Clinical Approach to Turner Syndrome*, pp 3–6. Eds I Hibi & K Takano. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993.
 28. Savendahl L & Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change // *Journal of Pediatrics* 2000 137 455–459.
 29. Hasle H, Olsen JH, Nielsen J, et al. Occurrence of cancer in women with Turner syndrome // *British Journal of Cancer* 1996 73 1156–1159.
 30. Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *Journal of the American Medical Association* 2002 288 321–333.
 31. Swerdlow AJ, Hermon C, Jacobs PA, et al. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study // *Annals of Human Genetics* 2001 65 177–188.
 32. Price WH, Clayton JF, Collyer S, et al. Mortality ratios, life expectancy, and causes of death in patients with Turner's syndrome // *Journal of Epidemiology and Community Health* 1986 40 97–102.
 33. Singh RP & Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses // *Anatomical Record* 1966 155 369–383.
 34. Carr DH, Haggard RA & Hart AG. Germ cells in the ovaries of XO female infants // *American Journal of Clinical Pathology* 1968 49 521–526.
 35. Speed RM. Oocyte development in XO fetuses of man and mouse: the possible role of heterologous X-chromosome pairing in germ cell survival // *Chromosoma* 1986 94 115–124.
 36. Conte FA, Grumbach MM & Kaplan SL. A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1975 40 670–674.
 37. Heinrichs C, Bourdoux P, Saussez C, et al. Blood spot follicle-stimulating hormone during early postnatal life in normal girls and Turner's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994 78 978–981.
 38. Nathwani NC, Hindmarsh PC, Massarano AA & Brook CG. Gonadotrophin pulsatility in girls with the Turner syndrome: modulation by exogenous sex steroids // *Clinical Endocrinology* 1998 49 107–113.
 39. Hreinsson JG, Ojala M, Fridstrom M, et al. Follicles are found in the ovaries of adolescent girls with Turner's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 3618–3623.
 40. Gravholt CH, Naeraa RW, Andersson AM, et al. Inhibin A and B in adolescents and young adults with Turner's syndrome and no sign of spontaneous puberty // *Human Reproduction* 2002 17 2049–2053.
 41. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 82 1810–1813.
 42. Modi DN, Sane S & Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads // *Molecular Human Reproduction* 2003 9 219–225.
 43. Reynaud K, Cortvrint R, Verlinde F, et al. Number of ovarian follicles in human fetuses with the 45,X karyotype // *Fertility and Sterility* 2004 81 1112–1119.
 44. Boechat MI, Westra SJ & Lippe B. Normal US appearance of ovaries and uterus in four patients with Turner's syndrome and 45,X karyotype // *Pediatric Radiology* 1996 26 37–39.
 45. Hovatta O. Pregnancies in women with Turner's syndrome // *Annals of Medicine* 1999 31 106–110.
 46. Chernašek SD, Attie KM, Cara JF, Rosenfeld RG & Frane J. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc., Collaborative Study Group // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 85 2439–2445.
 47. Van Pieren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 1119–1125.
 48. Massa G, Heinrichs C, Verlinde S, et al. Late or delayed induced or spontaneous puberty in girls with Turner syndrome treated with growth hormone does not affect final height // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 4168–4174.
 49. Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P, et al. Effects of estrogen on nonverbal processing speed and motor function in girls with Turner's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 3198–3204.
 50. Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P, et al. Use of estrogen in young girls with Turner syndrome: effects on memory // *Neurology* 2000 54 164–170.
 51. Ross JL, Stefanatos GA, Kushner H, et al. Persistent cognitive deficits in

- adult women with Turner syndrome // *Neurology* 2002 58 218–225.
52. Sylven L, Magnusson C, Hagenfeldt K & von Schoultz B. Life with Turner's syndrome — a psychosocial report from 22 middle-aged women // *Acta Endocrinologica* 1993 129 188–194.
 53. Khastgir G, Abdalla H, Thomas A, et al. Oocyte donation in Turner's syndrome: an analysis of the factors affecting the outcome // *Human Reproduction* 1997 12 279–285.
 54. Foudila T, Soderstrom AV & Hovatta O. Turner's syndrome and pregnancies after oocyte donation // *Human Reproduction* 1999 14 532–535.
 55. Yaron Y, Ochshorn Y, Amit A, et al. Patients with Turner's syndrome may have an inherent endometrial abnormality affecting receptivity in oocyte donation // *Fertility and Sterility* 1996 65 1249–1252.
 56. Ranke MB, Pfluger H, Rosendahl W, et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature // *European Journal of Pediatrics* 1983 141 81–88.
 57. Sybert VP. Adult height in Turner syndrome with and without androgen therapy // *Journal of Pediatrics* 1984 104 365–369.
 58. Lyon AJ, Preece MA & Grant DB. Growth curve for girls with Turner syndrome // *Archives of Diseases in Childhood* 1985 60 932–935.
 59. Rochiccioli P, David M, Malpuech G, et al. Study of final height in Turner's syndrome: ethnic and genetic influences // *Acta Paediatrica* 1994 83 305–308.
 60. Gravholt CH & Naeraa RW. Reference values for body proportions and body composition in adult women with Turner's syndrome // *American Journal of Medical Genetics* 1997 72 403–408.
 61. Karlberg J, Albertsson WK, Nilsson KO, et al. Growth in infancy and childhood in girls with Turner's syndrome // *Acta Paediatrica Scandinavica* 1991 80 1158–1165.
 62. Davenport ML, Punyasavatsut N, Gunther D, et al. Turner syndrome: a pattern of early growth failure // *Acta Paediatrica* 1999 88 [Suppl] 118–121.
 63. Even L, Cohen A, Marbach N, et al. Longitudinal analysis of growth over the first 3 years of life in Turner's syndrome // *Journal of Pediatrics* 2000 137 460–464.
 64. Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome // *Nature Genetics* 1997 16 54–63.
 65. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, et al. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome // *Human Molecular Genetics* 1997 6 1341–1347.
 66. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome // *Hum Mol Genet* 2000 9 695–702.
 67. Ogata T, Matsuo N & Nishimura G. SHOX haploinsufficiency and overdosage: impact of gonadal function status // *Journal of Medical Genetics* 2001 38 1–6.
 68. Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, et al. Marked dysproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult Turner syndrome. A cross-sectional study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 2798–2808.
 69. Kosho T, Muroya K, Nagai T, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 4613–4621.
 70. Sas TC, Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 4607–4612.
 71. Carel JC, Mathivon L, Gendrel C, Ducret JP & Chaussain JL. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 1462–1466.
 72. Ross JL, Long LM, Loriaux DL & Cutler GBJ. Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome // *Journal of Pediatrics* 1985 106 202–206.
 73. Lin TH, Kirkland JL & Kirkland RT. Growth hormone assessment and short-term treatment with growth hormone in Turner syndrome // *Journal of Pediatrics* 1988 112 919–922.
 74. Massarano AA, Brook CG, Hindmarsh PC, et al. Growth hormone secretion in Turner's syndrome and influence of oxandrolone and ethinyl oestradiol // *Archives of Diseases in Childhood* 1989 64 587–592.
 75. Reiter JC, Craen M & Van Vliet G. Decreased growth hormone response to growth hormone-releasing hormone in Turner's syndrome: relation to body weight and adiposity // *Acta Endocrinologica* 1991 125 38–42.
 76. Zadik Z, Landau H, Chen M, et al. Assessment of growth hormone (GH) axis in Turner's syndrome using 24-hour integrated concentrations of GH, insulin-like growth factor-I, plasma GH-binding activity, GH binding to IM9 cells, and GH response to pharmacological stimulation // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992 75 412–416.
 77. Ranke MB, Blum WF, Haug F, et al. Growth hormone, somatomedin levels and growth regulation in Turner's syndrome // *Acta Endocrinologica* 1987 116 305–313.
 78. Saenger P, Schwartz E, Wiedemann E, et al. The interaction of growth hormone, somatomedin and oestrogen in patients with Turner's syndrome // *Acta Endocrinologica* 1976 81 9–18.
 79. Wit JM, Massarano AA, Kamp GA, et al. Growth hormone secretion in patients with Turner's syndrome as determined by time series analysis // *Acta Endocrinologica* 1992 127 7–12.
 80. Lanes R, Brito S, Suniaga M, et al. Growth hormone secretion in pubertal age patients with Turner's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990 71 770–772.
 81. Gravholt CH, Naeraa RW, Fisker S & Christiansen JS. Body composition and physical fitness are major determinants of the growth hormone-IGF axis aberrations in adult Turner syndrome, with important modulations by treatment with 17-beta-estradiol // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 82 2570–2577.
 82. Foster CM, Borondy M, Markovs ME, et al. Growth hormone bioactivity in girls with Turner's syndrome: correlation with insulin-like growth factor I // *Pediatric Research* 1994 35 218–222.
 83. Blethen SL, Albertsson Wikland K, Fakis EJ & Chasalov FI. Circulating growth hormone isoforms in girls with Turner's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994 78 1439–1443.
 84. Ishikawa M, Yokoya S, Tachibana K, et al. Serum levels of 20-kilodalton human growth hormone (GH) are parallel to those of 22-kilodalton human GH in normal and short children // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 98–104.
 85. Kohno H & Honda S. Low urinary growth hormone values in patients with Turner's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992 74 619–622.
 86. Ghizzoni L, Lamborghini A, Ziveri M, et al. Pulsatile growth hormone release in Turner's syndrome and short normal children // *Acta Endocrinologica* 1990 123 291–297.
 87. Gravholt CH, Veldhuis JD & Christiansen JS. Increased disorderliness and decreased mass and daily rate of endogenous growth hormone secretion in adult Turner syndrome: the impact of body composition, maximal oxygen uptake and treatment with sex hormones // *Growth Hormone IGF Res* 1998 8 289–298.
 88. Pincus SM, Gevers EF, Robinson IC, et al. Females secrete growth hormone with more process irregularity than males in both humans and rats // *American Journal of Physiology* 1996 270 E107–E115.
 89. Apter D, Lenko HL, Perheentupa J, et al. Subnormal pubertal increases of

- serum androgens in Turner's syndrome // *Hormone Research* 1982 16 164–173.
90. Gravholt CH, Svenstrup B, Bennett P & Christiansen JS. Low androgen levels in adult Turner syndrome: influence of female sex hormones and growth hormone status // *Clinical Endocrinology* 1999 50 791–800.
 91. Attie KM, Julius JR, Stoppani C & Rundle AC. National Cooperative Growth Study substudy VI: the clinical utility of growth-hormone-binding protein, insulin-like growth factor I, and insulin-like growth factor-binding protein 3 measurements // *Journal of Pediatrics* 1997 131 S56–S60.
 92. Carlsson LM, Attie KM, Compton PG, et al. Reduced concentration of serum growth hormone-binding protein in children with idiopathic short stature. National Cooperative Growth Study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994 78 1325–1330.
 93. Massa G, Bouillon R & Vanderschueren LM. Serum growth hormone (GH)-binding protein and insulin-like growth factor-I levels in Turner's syndrome before and during treatment with recombinant human GH and ethinyl estradiol // *Journal of Endocrinology and Metabolism* 1992 75 1298–1302.
 94. Naeraa RW, Gravholt CH, Kastrup KW, et al. Morning versus evening administration of estradiol to girls with Turner syndrome receiving growth hormone: impact on growth hormone and metabolism. A randomized placebo-controlled crossover study // *Acta Paediatrica* 2001 90 526–531.
 95. Fisker S, Vahl N, Jorgensen JO, Christiansen JS & Orskov H. Abdominal fat determines growth hormone binding protein levels in healthy non-obese adults // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 82 123–128.
 96. Daughaday WH & Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations // *Endocrine Reviews* 1989 10 68–91.
 97. Cuttler L, Van Vliet G, Conte FA, et al. Somatomedin-C levels in children and adolescents with gonadal dysgenesis: differences from age-matched normal females and effect of chronic estrogen replacement therapy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1985 60 1087–1092.
 98. Ross JL, Cassorla FG, Skerda MC, et al. A preliminary study of the effect of estrogen dose on growth in Turner's syndrome // *New England Journal of Medicine* 1983 309 1104–1106.
 99. Wiedemann E, Schwartz E & Frantz AG. Acute and chronic estrogen effects upon serum somatomedin activity, growth hormone, and prolactin in man // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1976 42 942–952.
 100. Gravholt CH, Frystyk J, Flyvbjerg A, et al. Reduced free IGF-I and increased IGFBP-3 proteolysis in Turner syndrome: modulation by female sex steroids // *American Journal of Physiology* 2001 280 E308–E314.
 101. Westwood M, Gibson JM, Williams AC, et al. Hormonal regulation of circulating insulin-like growth factor-binding protein-1 phosphorylation status // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995 80 3520–3527.
 102. Westwood M, Gibson JM, Pennells LA & White A. Modification of plasma insulin-like growth factors and binding proteins during oral contraceptive use and the normal menstrual cycle // *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999 180 530–536.
 103. Frystyk J, Hojlund K, Rasmussen KN, et al. Development and clinical evaluation of a novel immunoassay for the binary complex of IGF-I and IGF-binding protein 1 in human serum // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 260–266.
 104. Cox GN, McDermott MJ, Merkel E, et al. Recombinant human insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-1 inhibits somatic growth stimulated by IGF-I and growth hormone in hypophysectomized rats // *Endocrinology* 1994 135 1913–1920.
 105. Baxter RC. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities // *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 2000 278 E967–E976.
 106. Hochberg Z, Aviram M, Rubin D & Pollack S. Decreased sensitivity to insulin-like growth factor I in Turner's syndrome: a study of monocytes and T lymphocytes // *European Journal of Clinical Investigation* 1997 27 543–547.
 107. Rosenfeld RG, Hintz RL, Johanson AJ, et al. Methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome: preliminary results of a prospective randomized trial // *Journal of Pediatrics* 1986 109 936–943.
 108. Rongen-Westerlaken C, Wit JM, Drop SL, et al. Methionyl human growth hormone in Turner's syndrome // *Archives of Diseases in Childhood* 1988 63 1211–1217.
 109. Takano K, Hizuka N & Shizume K. Treatment of Turner's syndrome with methionyl human growth hormone for six months // *Acta Endocrinologica* 1986 112 130–137.
 110. Vanderschueren LM, Massa G, Maes M, et al. Growth-promoting effect of growth hormone and low dose ethinyl estradiol in girls with Turner's syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990 70 122–126.
 111. Knudtzon J & Aarskog D. Results of two years of growth hormone treatment followed by combined growth hormone and oestradiol in Turner syndrome. The Norwegian Turner Study Group // *Hormone Research* 1993 39 (Suppl 2) 7–17.
 112. Lenko HL, Hakulinen A, Kaar ML, et al. Effect of conventional dose growth hormone therapy for two years on height velocity and height prognosis in girls with Turner syndrome // *Hormone Research* 1993 39 (Suppl 2) 3–6.
 113. Rochiccioli P, Battin J, Bertrand AM, et al. Final height in Turner syndrome patients treated with growth hormone // *Hormone Research* 1995 44 172–176.
 114. Van den Broeck J, Massa GG, Attanasio A, et al. Final height after long-term growth hormone treatment in Turner syndrome. European Study Group // *Journal of Pediatrics* 1995 127 729–735.
 115. Dacou VC, Karavanaki KK, Petrou V, et al. The growth pattern and final height of girls with Turner syndrome with and without human growth hormone treatment // *Pediatrics* 1998 101 663–668.
 116. Pasquino AM, Passeri F, Municchi G, et al. Final height in Turner syndrome patients treated with growth hormone // *Hormone Research* 1996 46 269–272.
 117. Taback SP, Collu R, Deal CL, et al. Does growth-hormone supplementation affect adult height in Turner's syndrome? // *Lancet* 1996 348 25–27.
 118. Takano K, Ogawa M, Tanaka T, et al. Clinical trials of GH treatment in patients with Turner's syndrome in Japan — a consideration of final height. The Committee for the Treatment of Turner's Syndrome // *European Journal of Endocrinology* 1997 137 138–145.
 119. Chu CE, Paterson WF, Kelnar CJ, et al. Variable effect of growth hormone on growth and final adult height in Scottish patients with Turner's syndrome // *Acta Paediatrica* 1997 86 160–164.
 120. Hochberg Z & Zadik Z. Final height in young women with Turner syndrome after GH therapy: an open controlled study // *European Journal of Endocrinology* 1999 141 218–224.
 121. Cacciari E & Mazzanti L. Final height of patients with Turner's syndrome treated with growth hormone (GH): indications for GH therapy alone at high doses and late estrogen therapy. Italian Study Group for Turner Syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 4510–4515.
 122. Ranke MB, Partsch CJ, Lindberg A, et al. Adult height after GH therapy in 188 Ullrich-Turner syndrome patients: results of the German IGLU Follow-up Study 2001 // *European Journal of Endocrinology* 2002 147 625–633.
 123. Quigley CA, Crowe BJ, Anglin DG & Chipman JJ. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 2033–2041.
 124. Rosenbloom AL & Frias JL. Oxandrolone for growth promotion in Turner

- syndrome // American Journal of Diseases in Children 1973 125 385–387.
125. Moore DC, Tattoni DS, Ruvalcaba RH, et al. Studies of anabolic steroids. VI. Effect of prolonged administration of oxandrolone on growth in children and adolescents with gonadal dysgenesis // Journal of Pediatrics 1977 90 462–466.
 126. Rudman D, Goldsmith M, Kutner M & Blackston D. Effect of growth hormone and oxandrolone singly and together on growth rate in girls with X chromosome abnormalities // Journal of Pediatrics 1980 96 132–135.
 127. Haeusler G, Schmitt K, Blumel P, et al. Growth hormone in combination with anabolic steroids in patients with Turner syndrome: effect on bone maturation and final height // Acta Paediatrica 1996 85 1408–1414.
 128. Nilsson KO, Albertsson Wikland K, et al. Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996 81 635–640.
 129. Rosenfeld RG, Attie KM, Frane J, et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height // Journal of Pediatrics 1998 132 319–324.
 130. Stahnke N, Keller E & Landy H. Favorable final height outcome in girls with Ullrich-Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age // J Pediatr Endocrinol Metab 2002 15 129–138.
 131. Neely EK, Marcus R, Rosenfeld RG & Bachrach LK. Turner syndrome adolescents receiving growth hormone are not osteopenic // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1993 76 861–866.
 132. Lanes R, Gunczler P, Paoli M & Weisinger JR. Bone mineral density of prepubertal age girls with Turner's syndrome while on growth hormone therapy // Hormone Research 1995 44 168–171.
 133. Bergmann P, Valsamis J, Van Perborgh J, et al. Comparative study of the changes in insulin-like growth factor-I, procollagen-III N-terminal extension peptide, bone Gla-protein, and bone mineral content in children with Turner's syndrome treated with recombinant growth hormone // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1990 71 1461–1467.
 134. Gravholt CH, Naeraa RW, Brixen K, et al. Short term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome decreases fat mass and insulin sensitivity. A randomized double-blind, placebo-controlled cross-over study // Pediatrics 2002 110 889–896.
 135. Sas TC, Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. A longitudinal study on bone mineral density until adulthood in girls with Turner's syndrome participating in a growth hormone injection frequency-response trial // Clinical Endocrinology 2000 52 531–536.
 136. Lanes R, Gunczler P, Esaa S, et al. Decreased bone mass despite long-term estrogen replacement therapy in young women with Turner's syndrome and previously normal bone density // Fertility and Sterility 1999 72 896–899.
 137. Bertelloni S, Cinquanta L, Baroncelli GI, et al. Volumetric bone mineral density in young women with Turner's syndrome treated with estrogens or estrogens plus growth hormone // Hormone Research 2000 53 72–76.
 138. Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. Bone mineral density assessed by phalangeal radiographic absorptiometry before and during long-term growth hormone treatment in girls with Turner's syndrome participating in a randomized dose-response study // Pediatric Research 2001 50 417–422.
 139. Kastrup KW. Growth and development in girls with Turner's syndrome during early therapy with low doses of estradiol // Acta Endocrinologica 1986 279 (Suppl) 157–163.
 140. Ranke MB, Haug F, Blum WF, et al. Effect on growth of patients with Turner's syndrome treated with low estrogen doses // Acta Endocrinologica 1986 279 (Suppl) 153–156.
 141. Bareille P, Massarano AA & Stanhope R. Final height outcome in girls with Turner syndrome treated with a combination of low dose oestrogen and oxandrolone // European Journal of Pediatrics 1997 156 358–362.
 142. Lin TH, Kirkland RT & Kirkland JL. Adult height in girls with Turner syndrome treated with low-dose estrogens and androgens // Annals of Pharmacotherapy 1994 28 570–571.
 143. Joss E & Zuppinger K. Oxandrolone in girls with Turner's syndrome. A pair-matched controlled study up to final height. Acta Paediatrica Scandinavica 1984 73 674–679.
 144. Naeraa RW, Nielsen J, Pedersen IL & Sorensen K. Effect of oxandrolone on growth and final height in Turner's syndrome // Acta Paediatrica Scandinavica 1990 79 784–789.
 145. Crock P, Werther GA & Wettenhall HN. Oxandrolone increases final height in Turner syndrome // J Paediatr Child Health 1990 26 221–224.
 146. Haeusler G & Frisch H. Growth hormone treatment in Turner's syndrome: short- and long-term effects on metabolic parameters // Clinical Endocrinology 1992 36 247–253.
 147. Rudman D, Moffitt SD, Fernhoff PM, et al. The relation between growth velocity and serum somatomedin C concentration // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1981 52 622–627.
 148. Haeusler G, Frisch H, Schmitt K, et al. Treatment of patients with Ullrich-Turner syndrome with conventional doses of growth hormone and the combination with testosterone or oxandrolone: effect on growth, IGF-I and IGFBP-3 concentrations // European Journal of Pediatrics 1995 154 437–444.
 149. Haeusler G, Schmitt K, Blumel P, et al. Insulin, insulin-like growth factor-binding protein-1, and sex hormone-binding globulin in patients with Turner's syndrome: course over age in untreated patients and effect of therapy with growth hormone alone and in combination with oxandrolone // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996 81 536–541.
 150. Massa G, de Zegher F & Vanderschueren LM. Effect of growth hormone therapy on thyroid status of girls with Turner's syndrome // Clinical Endocrinology 1991 34 205–209.
 151. Jorgensen JO, Moller J, Laursen T, et al. Growth hormone administration stimulates energy expenditure and extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine in a dose-dependent manner and suppresses circadian thyrotrophin levels: studies in GH-deficient adults // Clinical Endocrinology 1994 41 609–614.
 152. Rother K, Zachmann M, Kempken B, et al. Effect of recombinant human growth hormone on urinary 15N-nitrogen balance in girls with Turner syndrome as compared to children with growth hormone deficiency // Hormone Research 1989 32 166–169.
 153. Caprio S, Boulware SD, Press M, et al. Effect of growth hormone treatment on hyperinsulinemia associated with Turner syndrome // Journal of Pediatrics 1992 120 238–243.
 154. Stoppoloni G, Prisco F, Alfano C, et al. Characteristics of insulin resistance in Turner syndrome // Diabetes and Metabolism 1990 16 267–271.
 155. Matsuda M & DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp // Diabetes Care 1999 22 1462–1470.
 156. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia 1985 28 412–419.
 157. Weise M, James D, Leitner CH, et al. Glucose metabolism in Ullrich Turner syndrome: long-term effects of therapy with human growth hormone // German Lilly UTS Study Group. Hormone Research 1993 39 36–41.
 158. Sas TC, Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response study. Dutch Advisory Group on Growth Hormone //

- Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000 85 769–775.
159. Wilson DM, Frane JW, Sherman B, et al. Carbohydrate and lipid metabolism in Turner syndrome: effect of therapy with growth hormone, oxandrolone, and a combination of both // Journal of Pediatrics 1988 112 210–217.
 160. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998 83 3419–3426.
 161. Gravholt CH. Turner syndrome and the heart: cardiovascular complications and treatment strategies // American Journal of Cardiovascular Drugs 2002 2 401–413.
 162. Sas TC, Cromme-Dijkhuis AH, de Muinck K, et al. The effects of long-term growth hormone treatment on cardiac left ventricular dimensions and blood pressure in girls with Turner's syndrome // Journal of Pediatrics 1999 135 470–476.
 163. Nathwani NC, Unwin R, Brook CG & Hindmarsh PC. The influence of renal and cardiovascular abnormalities on blood pressure in Turner syndrome // Clinical Endocrinology 2000 52 371–377.
 164. Nathwani NC, Unwin R, Brook CG & Hindmarsh PC. Blood pressure and Turner syndrome // Clinical Endocrinology 2000 52 363–370.
 165. Radetti G, Crepez R, Milanese O, et al. Cardiac performance in Turner's syndrome patients on growth hormone therapy // Hormone Research 2001 55 240–244.
 166. Ross JL, Kushner H & Roeltgen DP. Developmental changes in motor function in girls with Turner syndrome // Pediatric Neurology 1996 15 317–322.
 167. Bender BG, Linden MG & Robinson A. Neuropsychological impairment in 42 adolescents with sex chromosome abnormalities // American Journal of Medical Genetics 1993 48 169–173.
 168. Rovet JF. The psychoeducational characteristics of children with Turner syndrome // Journal of Learning Disabilities 1993 26 333–341.
 169. Ross JL, Stefanatos G, Roeltgen D, et al. Ullrich-Turner syndrome: neurodevelopmental changes from childhood through adolescence // American Journal of Medical Genetics 1995 58 74–82.
 170. Ross JL, Stefanatos GA, Kushner H, et al. The effect of genetic differences and ovarian failure: intact cognitive function in adult women with premature ovarian failure versus Turner syndrome // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004 89 1817–1822.
 171. Ross JL, Feuillan P, Kushner H, et al. Absence of growth hormone effects on cognitive function in girls with Turner syndrome // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1997 82 1814–1817.
 172. Rovet J & Holland J. Psychological aspects of the Canadian randomized controlled trial of human growth hormone and low-dose ethinyl oestradiol in children with Turner syndrome. The Canadian Growth Hormone Advisory Group // Hormone Research 1993 39 (Suppl 2) 60–64.
 173. Ross JL, Roeltgen D, Stefanatos GA, et al. Androgen-responsive aspects of cognition in girls with Turner syndrome // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2003 88 292–296.
 174. Bryant J, Cave C, Mihaylova B, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation // Health Technology Assessment 2002 6 1–168.
 175. Caprio S, Boulware S, Diamond M, et al. Insulin resistance: an early metabolic defect of Turner's syndrome // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1991 72 832–836.
 176. Cicognani A, Mazzanti L, Tassinari D, et al. Differences in carbohydrate tolerance in Turner syndrome depending on age and karyotype // European Journal of Pediatrics 1988 148 64–68.
 177. Nielsen J, Johansen K & Yde H. The frequency of diabetes mellitus in patients with Turner's syndrome and pure gonadal dysgenesis. Blood glucose, plasma insulin and growth hormone level during an oral glucose tolerance test // Acta Endocrinologica 1969 62 251–269.
 178. Rasio E, Antaki A & Van Campenhout J. Diabetes mellitus in gonadal dysgenesis: studies of insulin and growth hormone secretion // European Journal of Clinical Investigation 1976 6 59–66.
 179. Holl RW, Kunze D, Etzrodt H, Teller W & Heinze E. Turner syndrome: final height, glucose tolerance, bone density and psychosocial status in 25 adult patients // European Journal of Pediatrics 1994 153 11–16.
 180. Gravholt CH, Naeraa RW, Nyholm B, et al. Glucose metabolism, lipid metabolism, and cardiovascular risk factors in adult Turner syndrome: the impact of sex hormone replacement // Diabetes Care 1998 21 1062–1070.
 181. Cobelli C, Caumo A & Omenetto M. Minimal model S(G) overestimation and S(I) underestimation: improved accuracy by a Bayesian two-compartment model // American Journal of Physiology 1999 277 E481–E488.
 182. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I & Wilhelmsen L. Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001 86 4166–4170.
 183. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y & Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95 783 individuals followed for 12.4 years // Diabetes Care 1999 22 233–240.
 184. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe // Lancet 1999 354 617–621.
 185. Gravholt CH, Nyholm B, Saltin B, et al. Muscle fiber composition and capillary density in Turner syndrome: evidence of increased muscle fiber size related to insulin resistance // Diabetes Care 2001 24 1668–1673.
 186. Forbes AP & Engel E. The high incidence of diabetes mellitus in 41 patients with gonadal dysgenesis, and their close relatives // Metabolism 1963 12 428–439.
 187. Polychronakos C, Letarte J, Collu R & Ducharme JR. Carbohydrate intolerance in children and adolescents with Turner syndrome // Journal of Pediatrics 1980 96 1009–1014.
 188. Costin G & Kogut MD. Carbohydrate intolerance in gonadal dysgenesis: evidence for insulin resistance and hyperglucagonemia // Hormone Research 1985 22 260–269.
 189. Cagnacci A, Soldani R, Carriero PL, et al. Effects of low doses of transdermal 17 beta-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1992 74 1396–1400.
 190. Stevenson JC, Crook D, et al. Oral versus transdermal hormone replacement therapy // International Journal of Fertility and Menopausal Studies 1993 38 (Suppl 1) 30–35.
 191. Duncan AC, Lyall H, Roberts RN, et al. The effect of estradiol and a combined estradiol/progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999 84 2402–2407.
 192. Luotola H, Pyorala T & Loikkanen M. Effects of natural oestrogen/progestogen substitution therapy on carbohydrate and lipid metabolism in post-menopausal women // Maturitas 1986 8 245–253.
 193. Tonstad S, Ose L, Gorbitz C, et al. Efficacy of sequential hormone replacement therapy in the treatment of hypercholesterolaemia among postmenopausal women // Journal of Internal Medicine 1995 238 39–47.
 194. Ryan AS, Nicklas BJ & Berman DM. Hormone replacement therapy, insulin sensitivity, and abdominal obesity in

- postmenopausal women // *Diabetes Care* 2002 25 127–133.
195. Spencer CP, Godsland IF, Cooper AJ, et al. Effects of oral and transdermal 17beta-estradiol with cyclical oral norethindrone acetate on insulin sensitivity, secretion, and elimination in postmenopausal women // *Metabolism* 2000 49 742–747.
 196. Elkind-Hirsch KE, Sherman LD & Malinak R. Hormone replacement therapy alters insulin sensitivity in young women with premature ovarian failure // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993 76 472–475.
 197. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group // *Journal of the American Medical Association* 1998 280 605–613.
 198. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke // *New England Journal of Medicine* 2001 345 1243–1249.
 199. Bailey CJ & Ahmed Sorour H. Role of ovarian hormones in the long-term control of glucose homeostasis. Effects of insulin secretion // *Diabetologia* 1980 19 475–481.
 200. Kumagai S, Holmang A & Bjorntorp P. The effects of oestrogen and progesterone on insulin sensitivity in female rats // *Acta Physiologica Scandinavica* 1993 149 91–97.
 201. Berntorp K, Eriksson KF & Lindgarde F. The importance of diabetes heredity in lean subjects on insulin secretion, blood lipids and oxygen uptake in the pathogenesis of glucose intolerance // *Diabetes Research* 1986 3 231–236.
 202. Berntorp K & Lindgarde F. Impaired physical fitness and insulin secretion in normoglycaemic subjects with familial aggregation of type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Research* 1985 2 151–156.
 203. Nyholm B, Mengel A, Nielsen S, et al. Insulin resistance in relatives of NIDDM patients: the role of physical fitness and muscle metabolism // *Diabetologia* 1996 39 813–822.
 204. Beck Nielsen H & Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Journal of Clinical Investigation* 1994 94 1714–1721.
 205. Marin P, Andersson B, Krotkiewski M & Bjorntorp P. Muscle fiber composition and capillary density in women and men with NIDDM // *Diabetes Care* 1994 17 382–386.
 206. Saltin B & Strange S. Maximal oxygen uptake: 'old' and 'new' arguments for a cardiovascular limitation // *Medicine and Science in Sports Exercise* 1992 24 30–37.
 207. Barr M Jr & Oman-Ganes L. Turner syndrome morphology and morphometrics: cardiac hypoplasia as a cause of midgestation death // *Teratology* 2002 66 65–72.
 208. Rutherford OM & Jones DA. The relationship of muscle and bone loss and activity levels with age in women // *Age and Ageing* 1992 21 286–293.
 209. Phillips SK, Rook KM, Siddle NC, et al. Muscle weakness in women occurs at an earlier age than in men, but strength is preserved by hormone replacement therapy // *Clinical Science* 1993 84 95–98.
 210. Sipila S, Taaffe DR, Cheng S, et al. Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study // *Clinical Science* 2001 101 147–157.
 211. Pelz L, Sager G, Hinkel GK, et al. Delayed spontaneous pubertal growth spurt in girls with the Ullrich-Turner syndrome // *American Journal of Medical Genetics* 1991 40 401–405.
 212. Park E, Bailey JD & Cowell CA. Growth and maturation of patients with Turner's syndrome // *Pediatric Research* 1983 17 1–7.
 213. Park E. Body shape in Turner's syndrome // *Human Biology* 1977 49 215–223.
 214. Varrel J, Vinkka H & Alvesalo L. The phenotype of 45,X females: an anthropometric quantification // *Annals of Human Biology* 1984 11 53–66.
 215. Leger J, Carel C, Legrand I, et al. Magnetic resonance imaging evaluation of adipose tissue and muscle tissue mass in children with growth hormone (GH) deficiency, Turner's syndrome, and intrauterine growth retardation during the first year of treatment with GH // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994 78 904–909.
 216. Jorgensen JO, Vahl N, Hansen TB, et al. Growth hormone versus placebo treatment for one year in growth hormone deficient adults: increase in exercise capacity and normalization of body composition // *Clinical Endocrinology* 1996 45 681–688.
 217. Sas T, Mulder P & Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 85 3786–3792.
 218. Sas TC, Gerver WJ, De Bruin R, et al. Body proportions during long-term growth hormone treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 4622–4628.
 219. Van Pieren YK, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002 87 5442–5448.
 220. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995 80 3537–3545.
 221. Jensen J, Christiansen C & Rodbro P. Oestrogen-progesterone replacement therapy changes body composition in early postmenopausal women // *Maturitas* 1986 8 209–216.
 222. Rebuffe Scrive M, Lonroth P, Marin P, et al. Regional adipose tissue metabolism in men and postmenopausal women // *International Journal of Obesity* 1987 11 347–355.
 223. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A & Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause // *Metabolism* 1991 40 1323–1326.
 224. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 82 414–417.
 225. Rebuffe Scrive M, Eldh J, Hafstrom LO & Bjorntorp P. Metabolism of mammary, abdominal, and femoral adipocytes in women before and after menopause // *Metabolism* 1986 35 792–797.
 226. Dallongeville J, Marecaux N, Isorez D, et al. Multiple coronary heart disease risk factors are associated with menopause and influenced by substitutive hormonal therapy in a cohort of French women // *Atherosclerosis* 1995 118 123–133.
 227. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, et al. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992 75 1060–1065.
 228. Boot AM, de Ridder MA, Pols HA, et al. Bone mineral density in children and adolescents: relation to puberty, calcium intake, and physical activity // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 82 57–62.

Полный список литературы
см. на сайте <https://logospress.ru>

Эффективен ли скрининг дефицита витамина D?

Расширенный реферат статьи Minisola S., Colangelo L., Cipriani C., Pepe J., Cook D.P., Mathieu C. Screening for hypovitaminosis D: cost-effective or not? // European Journal of Endocrinology 2019; 180: D1–D7.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

Вопросы необходимости глобального скрининга и восполнения дефицита витамина D вызывают бурную дискуссию. Важность проблемы подчеркивается опубликованным USPSTF проектом исследования, задачей которого является обновление рекомендаций, касающихся витамина D. В данной работе обсуждаются две противоположные точки зрения на оценку статуса витамина D: за и против скрининга. По мнению авторов обзора, лучшим способом окончательно прояснить данный вопрос является проведение рандомизированного контролируемого исследования, оценивающего клинические исходы и нежелательные явления у лиц, прошедших скрининг витамина D, по сравнению с теми, у кого он не выполнялся. Тем не менее проведение подобного исследования проблематично в связи с неопределенностью референсного интервала витамина D и сложностью выбора конечных точек (например, улучшение минеральной плотности костной ткани, снижение риска падений и т.д.).

Введение

Тема скрининга статуса витамина D и повсеместного восполнения его дефицита вызывает наиболее активные дискуссии. Несмотря на эпидемиологические данные о роли дефицита витамина D в развитии ряда заболеваний и его возможные эффекты в плане снижения риска этих болезней, данные рандомизированных клинических исследований не внушают оптимизма, за исключением посвященных профилактике рахита и остеомалации [1].

Продолжаются споры относительно оптимального метода определения витамина D, а также отсутствует консенсус в отношении значения витамина D соответствующему достаточному уровню в организме. Согласно рекомендациям Института медицины США (Institutes of Medicine — IOM) уровень витамина D менее 12 нг/мл (< 30 нмоль/л) рассматривается как дефицит, 12–20 нг/мл (30–50 нмоль/л) — недостаточность и \geq 20 нг/мл (\geq 50 нмоль/л) — достаточный [2, 3]. Однако те, кто верит в неклассические эффекты витамина D, предлагают использовать более высокие дискриминационные показатели для определения достаточного уровня 25(OH)D [4]. Например, для достижения иммунных эффектов витамина D

требуются уровни в сыворотке, значительно превышающие 40 нг/мл (100 нмоль/л) [5]. В этом обзоре обсуждаются позиции за и против проведения скрининга витамина D.

Скрининг статуса витамина D: за

Вопрос «Целесообразен ли универсальный скрининг дефицита витамина D?» порождает целый ряд других, которые заслуживают внимания и на которые нельзя ответить однозначно. Очевидно, что универсальный скрининг в значении «скрининг всех людей на протяжении всей их жизни» однозначно не оправдан. Но целевое обследование правильно отобранной популяции имеет право на существование.

1. Следует ли вообще определять уровень витамина D?

Нет никаких сомнений в ключевой роли витамина D в регуляции костно-минерального метаболизма, а также развитии рахита и остеомалации на фоне дефицита витамина D [6]. Назначение витамина D таким пациентам будет сопровождаться значительными улучшениями качества костной ткани. В редких случаях, когда причиной рахита является генетический дефект (например,

мутации в гене CYP27B1), требуется назначение активных форм витамина D [7]. Рахит по-прежнему остается актуальной медицинской проблемой во многих частях света с недостаточным питанием [8]. Необходима глобальная кампания по ликвидации рахита вследствие дефицита витамина D. В свою очередь, определение уровня витамина D в крови, вероятно, необходимо тем пациентам, у которых ликвидация дефицита витамина D не привела к ожидаемым клиническим улучшениям [9].

Наблюдается тенденция к увеличению распространенности остеомалации и других костно-минеральных нарушений, развивающихся вследствие дефицита витамина D, в связи с изменениями в образе жизни (большая часть времени проводится в помещении) и ряда медицинских вмешательств (например, в связи с появлением и развитием бариатрической хирургии) [10]. Социальные изменения, заключающиеся в замене подвижных игр на открытом воздухе на компьютерные игры, привели к увеличению распространенности дефицита витамина D у детей и подростков. Еще одной растущей группой риска являются немощные пожилые люди, в особенности те, кто живет в специализированных учреждениях. Наконец, большое

количество темнокожих людей живут в районах с недостаточным количеством солнца или в местах со слишком жарким климатом, где невозможно пребывание на открытом воздухе в течение длительного времени. Эти люди подвергаются большому риску развития дефицита витамина D. В подобных группах оправдано назначение витамина D согласно национальным рекомендациям [3]. Среди таких популяций также целесообразно исследование уровня витамина D для оценки эффективности стандартных доз препарата.

2. Как необходимо оценивать статус витамина D?

Витамин D является жирорастворимым, встречается в некоторых продуктах питания, например в жирной рыбе. Тем не менее большинство людей получают витамин D за счет его синтеза под влиянием солнечных лучей UVB из 7-дегидрохолестерола в коже [11]. Далее происходит гидроксилирование, как правило, в 25-м положении ферментами CYP (например, CYP2R1, CYP2D11, CYP2D25 и CYP3A4). Большая часть 25-гидроксивитамина D₃ образуется в печени. Этот процесс субстрат-зависимый: чем больше витамина D синтезируется в коже или поступает с пищей/биодобавками/препаратами, тем больше будет образовано гидроксилированного продукта. В связи с тем что 25(OH)D₃ напрямую отражает поступление витамина в организм, он является надежным способом оценки статуса витамина D в организме. 25-гидроксивитамин D₃ является жирорастворимым и связан с белком-переносчиком, витамин D связывающим белком, для транспортировки в крови. Окончательная активация витамина D путем гидроксилирования в положении 1α происходит под действием фермента CYP27B1 в почках, после этого кальцитриол может взаимодействовать с высокой аффинностью со своими ядерными рецепторами (PBD), присутствующими в большинстве тканей. Фермент CYP27B1 присутствует в почках, где его экспрессия жестко контролируется паратиреоидным

гормоном (ПТГ) и самим 1,25-дигидроксиловитамин D₃ (по принципу отрицательной обратной связи). CYP27B1 (как и многие ферменты, способные к гидроксилированию в 25-м положении) присутствует в других органах и тканях, таких как кожа и иммунные клетки [12]. В некоторых из них экспрессия этих ферментов не контролируется ПТГ, а регулируется непосредственными потребностями данного вида ткани или органа [12]. Дегградация 25-гидроксивитамина D₃ и 1,25-дигидроксиловитамина D₃ происходит по-разному, наиболее типичным путем является гидроксилирование в 24-м положении ферментом CYP24, присутствующим в большинстве клеток. Существование других метаболических путей приводит к большому (и все еще растущему) разнообразию метаболитов витамина D в крови [13]. Продолжается дискуссия о роли множества метаболитов витамина D, которые могут быть идентифицированы высокочувствительными методами, такими как LC-MS/MS, а также их ценность для оценки статуса витамина D [14, 15].

На сегодняшний день стандартный способ оценки статуса витамина D заключается в исследовании уровня 25(OH)D₃. Этот метаболит измеряется в нг/мл или нмоль/л, и, таким образом, для его измерения используются иммунометрические методы, доступные в большинстве коммерческих и клинических лабораторий. Более точный метод LC-MS/MS в настоящее время применяется только специализированными лабораториями. Использование менее чувствительного метода в повседневной клинической практике достаточно, чтобы оценить общий статус витамина D. Одной из основных проблем является определение дискриминационных показателей. В случае 25(OH)D₃, как и в случае других биомаркеров, дискриминационные показатели, используемые для оценки статуса витамина D, весьма условны [16]. Референсные значения 25(OH)D₃ были выбраны на основе данных из ограниченного числа исследований и, таким образом, могут быть оспорены. Однако они могут дать

врачу-клиницисту приблизительное представление о состоянии витамина D и, таким образом, способствовать принятию решения о необходимости назначения препаратов [17].

Существует мнение, что для оценки статуса витамина D необходимо оценивать уровень 1,25(OH)₂D₃, так как именно эта активная форма связывается с PBD и реализует все эффекты витамина D. Однако 1,25(OH)₂D₃ в крови находится в очень небольших концентрациях (диапазон измерений пг/мл), в связи с чем его сложнее определить и требуется применение LC-MS/MS. Аргументом за является тот факт, что активный метаболит, образованный в почках под действием ПТГ, реализует костные эффекты витамина D. Околощитовидные железы, кишечник и костная ткань в первую очередь зависят от 1,25-дигидроксиловитамина D₃ [18]. Однако накапливаются доказательства того, что локальный синтез 1,25-дигидроксиловитамина D₃ в органах-мишенях так же необходим для костного метаболизма, как и для «неклассических» эффектов витамина D [19]. Локальный синтез активного метаболита витамина D в клетках иммунной системы происходит независимо от действия ПТГ, необходимого для гидроксилирования 25(OH)D в почках и обеспечения «классических» эффектов витамина D. В макрофагах присутствует 25-гидроксилаза и CYP27B1, в особенности CYP27B1, ответственная за финальное гидроксилирование в положении 1α. Активность CYP27B1 в макрофагах контролируется не ПТГ, а иммунными сигналами, такими как воспаление (например, бактериальные компоненты стенки (ЛПС)) или цитокинами (например, ИЛ-1, ИФα). Таким образом, «неклассические» эффекты витамина D реализуются через локальный синтез 1,25(OH)D, при этом субстратом для этого будет служить всё тот же 25(OH)D [20]. Получается, что 25(OH)D будет являться оптимальным маркером оценки статуса витамина D, в том числе с точки зрения его «неклассических» эффектов.

Что касается роли BDCB, белка-переносчика 25(OH)D, то изначально он был описан как молекула-носитель. Позже стало понятно, что в почках этот белок сам определяет поступление 25(OH)D в клетки тканей посредством своего аналога мегалина [21]. Роль BDCB и мегалина остается невыясненной в других органах-мишенях, таких как клетки иммунной системы.

Необходимо признать недостаток знаний о роли других метаболитов витамина D в контроле его статуса. Например, для 24,25-дигидроксивитамина D₃ (как и для других метаболитов), длительное время считавшегося просто продуктом метаболизма, описаны самостоятельные эффекты [14].

3. Почему бы просто не обеспечить всё население витамином D?

Эпидемиологические данные зависимости статуса витамина D со здоровьем в самом широком его смысле впечатляют. Дефицит витамина D ассоциирован со многими заболеваниями и состояниями, включая сахарный диабет, рак и проблемы репродукции [22–24]. Тем не менее открытым остается вопрос, является ли дефицит витамина D непосредственной причиной болезни или лишь маркером нарушения здоровья (эпифеноменом). На данный момент большинство контролируемых интервенционных исследований не смогли продемонстрировать очевидные преимущества назначения витамина D [25–27].

Критические замечания, касающиеся результатов интервенционных исследований, заключаются в следующем: назначаемые дозы витамина D были недостаточны, для контроля использовались неправильные метаболиты, а вмешательства начинались слишком поздно и были непродолжительными по времени. Тем не менее эти исследования демонстрируют, что применение витамина D в дозах, соответствующих рекомендациям института медицины США и, следовательно, отвечающих требованиям безопасности и используемых для восполнения дефицита

витамина D, не смогли привести к улучшениям в состоянии здоровья населения. Даже в работах с использованием более высоких доз препарата не было продемонстрировано преимуществ назначения витамина D. Это создает серьезную проблему для идеи «повсеместного назначения витамина D», так как низкие и безопасные дозы не приводят к улучшениям, а большие дозы потенциально могут привести к развитию побочных эффектов, таких как гиперкальциемия или нефролитиаз. Несмотря на редкость подобных осложнений, в масштабе целой популяции эти нежелательные эффекты могут причинить ощутимый вред и увеличить стоимость медицинского обслуживания.

4. Проводить ли целенаправленный скрининг дефицита витамина D?

Обсуждая скрининг витамина D, следует воспользоваться положительным опытом из других областей, например СД 2 типа: скрининг среди тех, кто находится в группе риска, и информирование населения о здоровом образе жизни (при сахарном диабете это означает физические упражнения и рациональное питание). Для достаточного получения витамина D необходимо пребывание на солнце, сбалансированное питание и прием дополнительных препаратов (в случае невозможности выполнения первых двух условий).

По аналогии с СД, несмотря на продолжающуюся дискуссию об оптимальном методе его скрининга (HbA_{1c}, ПГТТ, гликемия натощак, гликемия в любое время дня), где гликемия натощак является эффективным методом диагностики СД, 25(OH)D, измеренный с помощью РИА, является достаточно достоверным способом оценки статуса витамина D.

Наиболее оправдано исследование 25(OH)D среди лиц с высоким риском развития дефицита витамина D: недостаточное воздействие УФ-лучей, нарушение всасывания витамина D (стеаторея, бариатрическая хирургия, другие мальабсорбтивные состояния), несба-

лансированное питание или более высокие потребности в витамине D (вегетарианцы, беременные), прием лекарств, нарушающих метаболизм витамина D (например, противосудорожные препараты), и наличие факторов риска развития дефицита витамина D (остеопороз или остеопения). Именно этой категории лиц оправдано назначение витамина D в терапевтических дозах, превышающих среднесуточную потребность, после исследования уровня 25(OH)D. Повторное определение 25(OH)D через 3–6 месяцев позволит оценить эффективность терапевтических мероприятий или необходимость увеличения дозы препарата.

Скрининг статуса витамина D: против

Целью скрининга является идентификация лиц с низким уровнем витамина D, которые теоретически получают преимущества от восполнения его дефицита [28]. В результате ожидается улучшение некоторых параметров здоровья (например, улучшение минеральной плотности костной ткани, снижения риска падений и т.д.). Подразумевается, что, как и в любой другой программе скрининга, скрининг дефицита витамина D и его последующее лечение не несет в себе никакого вреда [28, 29].

В контексте скрининга дефицита витамина D имеется ряд проблем, препятствующих достижению желаемого результата. Прежде всего, необходимо определение порога диагностики дефицита и недостаточности витамина D [30]. Действительно, несмотря на то что достигнут консенсус о том, что уровень 25(OH)D не должен снижаться менее 10 нг/мл (25 нмоль/мл), продолжаются споры о пороговом значении для определения достаточного уровня 25(OH)D (20 vs 30 нг/мл) [31–35]. Еще один важный момент заключается в отсутствии рандомизированных контролируемых исследований, которые сравнили бы клинические исходы и нежелательные явления у обследованных лиц по сравнению с теми, кто не прошел скри-

нинг на дефицит витамина D [28]. Проблема скрининга витамина D была недавно рассмотрена U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), проанализированы преимущества и недостатки скрининга витамина D у взрослых без клинических проявлений [28]. В результате не было выявлено различий в клинических исходах у лиц, у которых был выполнен скрининг, по сравнению с теми, у кого он не проводился. Эксперты также пришли к выводу, что лечение дефицита витамина D у бессимптомных пациентов может приводить к снижению смертности (в учреждениях для престарелых) и частоты падений, но не влиять на риск переломов. Целый ряд организаций высказали свои опасения относительно повсеместного скрининга дефицита витамина D из-за недостаточных доказательств его эффективности. Среди них — Американская академия семейных врачей, Итальянское общество остеопороза, минерального обмена и болезней костей (SIOMMMS) [36]. Европейское эндокринологическое общество рекомендует проведение скрининга дефицита витамина D у лиц из групп риска (афроамериканцы и латиноамериканцы, беременные и кормящие женщины, пожилые люди с падениями в анамнезе или низкотравматичными переломами и пациенты с заболеваниями костной системы). Некоторые организации, такие как Национальная академия медицины (ранее — Институт медицины), не выпустили официальных рекомендаций по скринингу дефицита витамина D. Важность скрининга дефицита витамина D у взрослых была недавно еще раз подчеркнута USPSTF. 25 октября 2018 г. на сайте USPSTF опубликован проект плана исследования с целью обновления рекомендаций.

При выполнении массового скрининга витамина D возникает ряд сложностей, которые имеет смысл учитывать. Первая проблема заключается непосредственно в наборах для оценки 25(OH)D. Она в основном связана (но не ограничена) с различиями в методах исследования, с определением биодоступного по

сравнению с определением общего 25(OH)D [14].

Также необходимо иметь в виду, что в случае внедрения массового скрининга подавляющее большинство анализов будет осуществляться не в специализированных или референс-центрах, участвующих в программе стандартизации, а в лабораториях, чей контроль качества может быть неоптимальным [14, 30]. Также необходимо учитывать, что дефицит витамина D чрезвычайно распространен [4], особенно у пожилых людей [37]. Следовательно, исследование 25(OH)D экономически не оправдано, особенно принимая во внимание тот факт, что **стоимость самого исследования в некоторых странах как минимум в десять раз превышает годовую стоимость лечения** [38]. При этом если не рассматривать риск нежелательных явлений при назначении супрафизиологических доз витамина D [39, 40], физиологические дозы витамина D при ежедневном, еженедельном или ежемесячном приеме безопасны [41].

Еще одним потенциальным преимуществом скрининга может быть определение исходного показателя витамина D у тех, кому в последующем будет назначен препарат. Однако с этой точки зрения авторы предлагают исследовать 25(OH)D после проведенного лечения с целью увеличения приверженности терапии и из соображений большей экономической целесообразности. Подобный подход оправдан с точки зрения варибельности ответов на терапию, проводимую по принципу «универсальных доз». Назначение «универсальных доз» не гарантирует достижение оптимального уровня 25(OH)D [42] до тех пор, пока не используются чрезвычайно высокие дозировки препаратов [43–45]. Согласно данным Американского гериатрического общества, только половина пациентов, получавших 1000 МЕ витамина D, достигли уровня 30 нг/мл [46]. Кроме того, недавнее ретроспективное исследование показало, что исследование 25(OH)D помогает достичь целевого уровня витамина D только малой части пациентов в среднесрочной перспективе [47].

Наконец, в настоящее время доступен ряд опросников, позволяющих приблизительно оценить ожидаемый уровень 25(OH)D как у населения в целом, так и в конкретной популяции, обесценивая всеобщий лабораторный скрининг 25(OH)D [38, 48]. С точки зрения экономической эффективности, возможно, гораздо больше смысла в обогащении продуктов питания витамином D [49], поощрении дополнительного приема витамина D [50–52], рационального пребывания на открытом солнце [53]. Подобный подход представляет собой уникальную возможность снизить финансовые затраты здравоохранения.

Заключение

Дискуссия о необходимости скрининга дефицита витамина D обречена на продолжение, так как оба мнения, за и против, формально имеют достаточное число аргументов. Решением проблемы могло бы стать получение результатов рандомизированного контролируемого исследования по изучению влияния скрининга витамина D на клинические исходы и нежелательные явления. Основной проблемой при выполнении подобного исследования является отсутствие универсального референсного интервала и неопределенности конечных точек.

Литература

1. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018; 104: 234–240.
2. Bouillon R & Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: definition, diagnosis and management // *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018; 32: 669–684.
3. In Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Eds AC Ross, CL Taylor, AL Yaktine & HB Del Valle. Washington (DC), 2011.
4. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2017; 18: 153–165.
5. Roy S, Shrinivas K & Bagchi B. A stochastic chemical dynamic approach to correlate autoimmunity and optimal vitamin-D range // *PLoS ONE* 2014; 9 e100635.
6. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions // *Endocrine Reviews* 2018 Epub.

7. Edouard T, Alos N, Chabot G, et al. Short- and long-term outcome of patients with pseudo-vitamin D deficiency rickets treated with calcitriol // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011; 96: 82–89.
8. Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, et al. Nutritional rickets around the world: an update // *Paediatrics and International Child Health* 2017; 37: 84–98.
9. Roth DE, Abrams SA, Aloia J, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries // *Annals of the New York Academy of Sciences* 2018; 1430: 44–79.
10. Cashman KD, Dowling KG, Skrabakova Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? // *American Journal of Clinical Nutrition* 2016; 103: 1033–1044.
11. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice // *Endocrine Reviews* 2008; 29: 726–776.
12. Vanherwegen AS, Gysemans C & Mathieu C. Vitamin D endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism // *Molecular and Cellular Endocrinology* 2017; 453: 52–67.
13. Jones G & Kaufmann M. Vitamin D metabolite profiling using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2016; 164: 110–114.
14. Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D // *British Journal of Clinical Pharmacology* 2018; 84: 2194–2207.
15. Bikle D, Bouillon R, Thadhani R & Schoenmakers I. Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH) D to assess vitamin D status? // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2017; 173: 105–116.
16. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ & Taylor CL. Vitamin D deficiency — is there really a pandemic? // *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 1817–1820.
17. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012; 97: 1146–1152.
18. Bouillon R, Lieben L, Mathieu C, Verstuyf A & Carmeliet G. Vitamin D action: lessons from VDR and Cyp27b1 null mice // *Pediatric Endocrinology Reviews* 2013; 10: (Supplement 2) 354–366.
19. Eisman JA & Bouillon R. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice // *Bonekey Reports* 2014; 3: 499.
20. Vanherwegen AS, Gysemans C & Mathieu C. Regulation of immune function by vitamin D and its use in diseases of immunity // *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2017; 46: 1061–1094.
21. Chesney RW. Interactions of vitamin D and the proximal tubule // *Pediatric Nephrology* 2016; 31: 7–14.
22. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2017; 173: 280–285.
23. Verstuyf A & Bouillon R. Vitamin D and cancer // *Cell Cycle* 2013; 12: 1018.
24. Wei SQ. Vitamin D and pregnancy outcomes // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2014; 26: 438–447.
25. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease // *New England Journal of Medicine* 2018; 380: 33–44.
26. Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy and lactation and infant growth // *New England Journal of Medicine* 2018; 379: 535–546.
27. Baron JA, Barry EL, Mott LA, et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas // *New England Journal of Medicine* 2015 373 1519–1530.
28. LeBlanc ES, Chou R & Pappas M. Screening for vitamin D deficiency // *Annals of Internal Medicine* 2015; 162: 738.
29. Libman H, Malabanan AO, Strewler GJ & Reynolds EE. Should we screen for vitamin D deficiency? Grand rounds discussion from Beth Israel deaconess medical center // *Annals of Internal Medicine* 2016; 165: 800–807.
30. Romagnoli E, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C & Minisola S. Management of endocrine disease: value and limitations of assessing vitamin D nutritional status and advised levels of vitamin D supplementation // *European Journal of Endocrinology* 2013; 169: R59–R69.
31. Ebeling P, Adler R, Jones G, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Therapeutics of Vitamin D // *European Journal of Endocrinology* 2018; 179: R239–R259.
32. Minisola S, Pepe J, Donato P, et al. Replenishment of vitamin D status: theoretical and practical considerations // *Hormones* 2018 Epub.
33. Giannini S, Mazzaferro S, Minisola S, et al. Raising awareness on the therapeutic role of cholecalciferol in CKD: a multidisciplinary-based opinion // *Endocrine* 2018; 59: 242–259.
34. Cavalier E & Souberbielle JC. Vitamin D and its metabolites: from now and beyond // *EJIFCC* 2018; 29: 105–110.
35. Cipriani C, Pepe J, Colangelo L & Minisola S. Vitamin D and secondary hyperparathyroid states // *Frontiers of Hormone Research* 2018; 50: 138–148.
36. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures // *Internal and Emergency Medicine* 2018 Epub.
37. Romagnoli E, Caravella P, Scarnecchia L, et al. Hypovitaminosis D in an Italian population of healthy subjects and hospitalized patients // *British Journal of Nutrition* 1999 81 133–137.
38. Annweiler C, Kabeshova A, Callens A, et al. Self-administered vitamin D status predictor: older adults are able to use a self-questionnaire for evaluating their vitamin D status // *PLoS ONE* 2017; 12: e0186578.
39. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial // *JAMA* 2010; 303: 1815–1822.
40. Minisola S, Colangelo L, Cilli M, et al. Intermittent high doses of vitamin D: a need for further studies? // *Calcified Tissue International* 2013; 92: 487–488.
41. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D // *Nature Reviews Endocrinology* 2017; 13: 466–479.
42. Binkley N, Lappe J, Singh RJ, et al. Can vitamin D metabolite measurements facilitate a 'treat-to-target' paradigm to guide vitamin D supplementation? // *Osteoporosis International* 2015; 26: 1655–1660.
43. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, et al. Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008; 93: 3015–3020.
44. Cipriani C, Romagnoli E, Scillitani A et al. Effect of a single oral dose of 600,000 IU of cholecalciferol on serum calcitropic hormones in young subjects with vitamin D deficiency: a prospective intervention study // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 4771–4777.
45. Cipriani C, Romagnoli E, Pepe J, et al. Long-term bioavailability after a single oral or intramuscular administration of 600,000 IU of ergocalciferol or cholecalciferol: implications for treatment and prophylaxis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98: 2709–2715.
46. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences // *Journal of the American Geriatrics Society* 2014; 62: 147–152.
47. Wei M, Yu R & Deutsch SC. Insignificant medium-term vitamin D status change after 25-hydroxyvitamin D testing in a large managed care population // *PLoS ONE* 2014; 9: e105571.
48. Nabak AC, Johnson RE, Keuler NS & Hansen KE. Can a questionnaire predict vitamin D status in postmenopausal women? // *Public Health Nutrition* 2014; 17: 739–746.
49. Cashman KD, van den Heuvel EG, Schoemaker RJ, et al. 25-Hydroxyvitamin D as a biomarker of vitamin D status and its modeling to inform strategies for prevention of vitamin D deficiency within the population // *Advances in Nutrition* 2017; 8: 947–957.
50. Minisola S, Cipriani C, Piemonte S, et al. Vitamin D: not all is bad // *Journal of Endocrinological Investigation* 2014; 37: 1015–1016.
51. Romagnoli E, Carnevale V, Biondi P & Minisola S. Vitamin D supplementation: when and how? // *Journal of Endocrinological Investigation* 2014; 37: 603–607.
52. Minisola S, Pepe J, Cipriani C, Scillitani A & Piemonte S. Vitamin D: is evidence of absence, absence of evidence? // *Osteoporosis International* 2014; 25: 2499–2500.
53. Hoel DG, Berwick M, de Gruijil FR & Holick MF. The risks and benefits of sun exposure 2016 // *Dermatoendocrinology* 2016; 8: e1248325.

Диагностика и лечение нарушений функции щитовидной железы у пациентов с ожирением — что мы знаем?

Расширенный реферат статьи Gajda S.N., Kuryłowicz A., Źach M., Bednarczuk T., Wyleżoń M. Diagnosis and treatment of thyroid disorders in obese patients — what do we know? // Endokrynologia Polska 2019; 70 (3): 270–276.

Реферат подготовлен Т.Б. Моргуновой.

В статье описан клинический случай пациентки с ожирением, при обследовании у которой выявлено повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и по данным ультразвукового исследования щитовидной железы — гипозоногенность паренхимы. Приведен обзор литературы по теме нарушений функции щитовидной железы у пациентов с ожирением. Наиболее распространенная ситуация при ожирении — изолированное повышение ТТГ без клинических симптомов гипотиреоза, что обозначается термином «гипертиротропинемия». У взрослых с ожирением распространенность аутоиммунных тиреопатий не отличается от таковой у пациентов без ожирения. Снижение массы тела сопровождается нормализацией уровня ТТГ в большинстве случаев.

Введение

Изменения образа жизни и пищевого рациона за последние десятилетия привели к настоящей пандемии ожирения. Согласно отчетам ВОЗ за 2016 г., примерно у 39 % населения мира избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ) > 25) и у 13 % людей — ожирение (ИМТ > 30). Растущее число людей с ожирением представляет серьезную проблему для системы здравоохранения, поскольку ожирение приводит к увеличению инвалидизации и смертности прямо или опосредованно — за счет серьезных осложнений.

Связанные с ожирением изменения композиционного состава тела, уровня гормонов и профиля цитокинов оказывают влияние на функционирование гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси, что сопровождается нарушениями функции и изменениями в структуре щитовидной железы [2]. Вместе с тем имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют сделать вывод о том, являются ли указанные изменения стойкими или транзиторными, исчезая после снижения веса. Учитывая растущую

распространенность ожирения, интерпретация результатов функции щитовидной железы у пациентов с ожирением представляет важную проблему в рутинной практике.

Клинический случай

Женщина, 51 год, с 30-летним анамнезом неэффективного снижения массы тела, несмотря на расширение физической активности и соблюдение диеты. Сопутствующая патология у пациентки:

сахарный диабет 2 типа (диагностирован 10 лет назад, принимает метформин), гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия, по поводу которой она принимает статины. Семейный анамнез пациентки отягощен по сахарному диабету. При объективном осмотре обращает на себя внимание только ожирение (ИМТ = 36) (рис. 1А–Д). Результаты лабораторных исследований представлены в **табл. 1** (результаты, выходящие за пределы референсного диапазона, выделены



Рис. 1. Фотографии пациентки

Параметр	Референсный диапазон	Результат
Лейкоциты (10^3 /мкл)	4–11	6,24
Эритроциты (10^3 /мкл)	3,8–5,2	4,62
Гемоглобин (г/дл)	12,0–16,0	12,4
Тромбоциты (10^3 /мкл)	150–400	263
ТТГ (мкМЕ/мл)	0,23–4,2	4,8
Свободный T_3 (пмоль/л)	3,1–6,8	3,93
Свободный T_4 (пмоль/л)	11–22	18,7
Антитела к ТПО (мкМЕ/мл)	< 34	< 0,9
Антитела к ТГ (мкМЕ/мл)	< 115	< 33,9
Кортизол после 1 мг дексаметазона (мкг/дл)	< 1,8	0,52
Натрий (ммоль/л)	137–145	135,4
Калий (ммоль/л)	3,6–5,0	4,38
АЛТ (ЕД/л)	7–56	12
Глюкоза (мг %)	70–99	115
Инсулин (мкМЕ/мл)	2,6–24,9	15,0
НОМА-ИР	< 2	4,26
HbA_{1c} (%)	< 7,0	7,2
Триглицериды (мг/дл)	50–150	342
Общий холестерин (мг/дл)	120–190	131

НОМА-ИР — индекс НОМА-инсулинорезистентности.

жирным шрифтом). Единственное отклонение — несколько повышенный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальном уровне тиреоидных гормонов и отсутствии антител к ткани щитовидной железы. По данным ультразвукового исследования щитовидной железы отмечается гипозоногенность ткани, узлов нет. Размеры правой доли: $16 \times 13 \times 45$ мм и левой доли $16 \times 12 \times 14$ мм. Регионарные лимфатические узлы не изменены (рис. 2А, Б).

Клинический вопрос: как оценивать полученные результаты исследований?

Как часто развиваются нарушения функции щитовидной железы у пациентов с ожирением?

Согласно данным эпидемиологических исследований, у большинства пациентов с ожирением исходно

без патологии щитовидной железы сохраняется эутиреоз [3]. Тем не менее многочисленные исследования выявили прямую зависимость между уровнем ТТГ и ИМТ, а в дальнейшем было показано, что распространенность субклинического гипотиреоза у пациентов с ожирением может достигать 20 % [3–5]. Для сравнения: распространенность субклинического гипотиреоза у людей с нормальной массой тела составляет около 4–9 % [6]. Данные о частоте субклинического

гипотиреоза в разных популяциях лиц с ожирением приведены в табл. 2.

Патогенез изменения уровня тиреоидных гормонов подробно описан в недавно опубликованной статье Garcia-Solis с соавт. [2]. Считается, что повышение уровня ТТГ у людей с ожирением обусловлено центральной резистентностью к трийодтиронину и представляет собой процесс адаптации, направленный на увеличение скорости основного обмена.

Также это может быть обусловлено влиянием избытка лептина, уровень которого положительно коррелирует с уровнем ТТГ независимо от ИМТ [7]. По данным экспериментальных исследований, лептин может непосредственно стимулировать секрецию тиреотропин-релизинг-гормона (ТРГ) и ТТГ [8]. Кроме того, лептин усиливает конверсию T_4 в T_3 , стимулируя активность дейодиназ, что может служить еще одним механизмом, приводящим к ускорению основного обмена [9]. На фоне ограничения калорийности питания отмечается снижение как ТТГ, так и лептина, что может свидетельствовать о более выраженном влиянии потребления энергии, чем ожирения, на уровень ТТГ. Говоря гипотетически, положительный энергетический баланс может приводить к повышению ТТГ, что сопровождается повышением уровня тиреоидных гормонов и, как следствие, увеличению термогенеза с большим расходом энергии, что препятствует дальнейшему набору веса [3, 7].

По мнению Jansen с соавт, термин «гипертиротропинемия» более точно, чем термин «субклиниче-

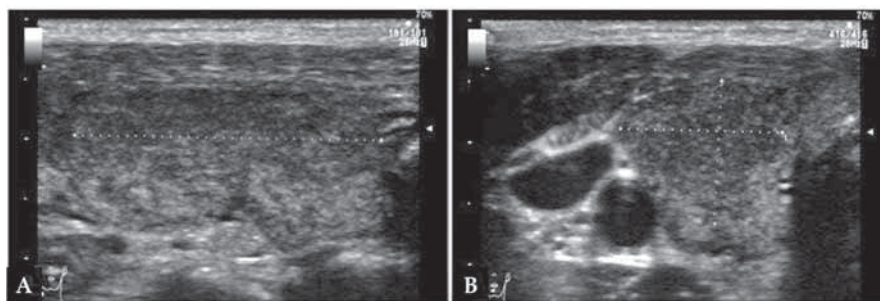


Рис. 2. Ультразвуковое изображение щитовидной железы: продольный (А) и поперечный (В) срезы

Таблица 2. Распространенность субклинического гипотиреоза в различных группах пациентов с ожирением

Источник (ссылка)	Число участников	Распространенность СГ (%)	ТТГ, среднее (мкМЕ/мл)	св.Т3, среднее (пмоль/л)	св.Т4, среднее (пмоль/л)	АТ-ТПО + (%)	АТ-ТГ + (%)
Chikunguwo S et al. [5]	86	10,5	4,5				
Bétry C [7]	100	20	2,8				
Janssen IMC [10]	503	14,1	5,8 (среди СГ)		15,2		
Rotondi M [14]	350	13,7	5,95 (среди СГ)	3,06 (среди СГ)	1,41 (среди СГ)	10	5,1
Rotondi M [15]	55		5,4				
García-García E [16]	129		3,12	3,2	11,4 16,3	27,3	18,2
Bhowmick SK [17]	308	11,7	2,51				
Marzullo P [20]	165	10,3	2,7				
Moulin de Moraes CM [24]	72	18	3,03	2,8	11,7 13,4	17	15,2
Abu-Ghanem Y [25]	38		2,45		13,27		

СГ — субклинический гипотиреоз, ТТГ — тиреотропный гормон, св.Т3 — свободный трийодтиронин, св.Т4 — свободный тироксин, АТ-ТПО — антитела к тиреопероксидазе, АТ-ТГ — антитела к тиреоглобулину.

ский гипотиреоз», характеризует повышение ТТГ, связанное с ожирением [10]. Повышение ТТГ у пациентов с ожирением представляет собой активацию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси с целью повышения расхода энергии и предотвращения дальнейшей прибавки веса. При истинном СГ уровень свободного Т4 находится в пределах низких-низконормальных значений, в то время как у пациентов с ожирением уровень св.Т4 в верхней трети референсного диапазона [10]. Действительно, по данным экспериментальных исследований, ожирение сопровождается более низкой экспрессией рецепторов тиреоидных гормонов, а также дейодиназ как в центральной нервной системе, так и в периферических тканях [2, 11, 12]. Центральную и периферическую резистентность к гормонам щитовидной железы у лиц с ожирением также можно объяснить теорией метаболического воспаления. Этот термин описывает хроническое воспалительное состояние, которое встречается среди пациентов с ожирением. Согласно этой теории, избыточное накопление липидов в жировой ткани приводит к повышенной экспрессии генов, кодирующих хемокины, цитокины и молекулы адгезии в адипоцитах, что привлекает иммунные клетки, приводящие, в свою очередь, к вы-

работке медиаторов воспаления [2, 13].

Таким образом, у большинства пациентов с ожирением сохраняется эутиреоз. Чаще всего с ожирением ассоциирована гипертиротропинемия, которая отличается от СГ нормальными и/или высококонормальными уровнями тиреоидных гормонов.

Увеличивает ли ожирение риск развития аутоиммунных тиреопатий?

По данным эпидемиологических исследований, у взрослых с ожирением при повышении ТТГ значительно ниже (до 50 %) уровни анти-тиреоидных антител (антител к тиреопероксидазе, АТ-ТПО, и к тиреоглобулину, АТ-ТГ) по сравнению с пациентами с нормальной массой тела и сходным повышением ТТГ. В одном из исследований у пациентов с ожирением и повышенным ТТГ частота выявления анти-тиреоидных антител была в два раза ниже по сравнению с людьми без ожирения (32 % и 66 % соответственно) [15]. Распространенность носительства антител у людей с эутиреозом как с ожирением, так и без него сходная (выявляется примерно у 11 %). Эти данные позволяют предположить, что аутоиммунный

процесс не является основной причиной повышения ТТГ у взрослых пациентов с ожирением [15].

Напротив, аутоиммунные тиреопатии чаще развивались у детей и подростков с избыточным весом по сравнению с детьми с нормальной массой тела (6,3 % по сравнению с 2,9 %) [16]. Сходные результаты были получены Bhowmick с соавт. на группе 308 детей с ожирением [17].

Есть ряд теорий в отношении аутоиммунных процессов при ожирении. Это возможное влияние дефицита витамина D при ожирении [18]. Также причиной может служить воспаление, поскольку отмечена положительная корреляция высокого уровня провоспалительных цитокинов с более высоким уровнем анти-тиреоидных антител [19]. Кроме того, высокий уровень лептина может приводить к развитию аутоиммунных тиреопатий как прямо, так и опосредованно — через провоспаление [20].

Таким образом, у взрослых с ожирением распространенность аутоиммунных тиреопатий (оцениваемая по наличию анти-тиреоидных антител) не отличается от таковой у людей с нормальной массой тела, даже при повышенном уровне ТТГ. Напротив, у детей и подростков с ожирением антитела к ткани щитовидной железы выявляются чаще, чем у их сверстников с нормальной массой тела [21].

Данные о распространенности антител суммированы в **табл. 2**.

Влияет ли ожирение на результаты ультразвукового исследования щитовидной железы?

По данным литературы, у пациентов с ожирением чаще выявляют гипозоногенность паренхимы щитовидной железы по данным ультразвукового исследования, что считается маркером аутоиммунного поражения железы. Вместе с тем наличие анти тиреоидных антител в разных группах пациентов с ожирением не коррелирует с изменением эхогенности паренхимы щитовидной железы. В одном из немногочисленных исследований была выявлена корреляция ультразвукового изображения с аутоиммунным тиреоидитом только у 20,9 % людей с ожирением по сравнению с 85,7 % людей в группе с нормальной массой тела [15]. Гипозоногенность паренхимы щитовидной железы в сочетании с повышением антител было выявлено только у 1,9 % людей с нормальной массой тела, в то время как у пациентов с ожирением это сочетание отмечалось в 64,8 % случаев [15]. Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение эхогенности паренхимы щитовидной железы у пациентов с ожирением может быть обусловлено не только аутоиммунным поражением, но и другими причинами. Изменения ультразвуковой картины могут быть обусловлены воспалением. Высвобождение цитокинов

из жировой ткани приводит к вазодилатации и повышению проницаемости сосудов в щитовидной железе. Как следствие этого происходит экссудация плазмы и пропитывание паренхимы. Эта ситуация отличается от картины аутоиммунного тиреоидита, что подтверждено данными тонкоигольной пункционной биопсии, по результатам которой не было выявлено лимфоидной инфильтрации, характерной для тиреоидита Хашимото [21]. Также предполагается, что гипозоногенность ткани щитовидной железы у людей с ожирением может возникнуть в результате накопления жировой ткани [15].

Поскольку уровень ТТГ увеличивается параллельно возрастанию ИМТ, а ТТГ является основным стимулирующим фактором для тиреоцитов, следует помнить, что ожирение часто сопровождается увеличением объема щитовидной железы и более высоким риском формирования узлов [3, 22].

Таким образом, ожирение может сопровождаться рядом ультразвуковых изменений щитовидной железы — увеличением объема, более высокой частотой формирования узлов и нередко снижением эхогенности, что не связано с аутоиммунным процессом.

Влияет ли снижение веса на функцию щитовидной железы и УЗИ?

По данным проведенного ранее исследования, снижение массы тела, достигнутое с помощью модификации образа жизни (соблюдение диеты в сочетании с расширением

физической активности) приводит к уменьшению массы жира и ассоциировано со снижением уровня ТТГ (с 2,8 мЕд/л до 2,2 мЕд/л) [23]. В этом исследовании после начала терапии доля пациентов с повышенным ТТГ снизилась с 17,2 до 6,2 %. Также к снижению уровня ТТГ до нормальных значений почти у всех пациентов приводит бариатрическая хирургия, причем независимо от используемого метода. По данным Chikunguwo S с соавт., после проведенного хирургического вмешательства (шунтирование или бандажирование желудка) у пациентов с ожирением уровень ТТГ снизился с 4,5 до 1,9 мЕд/л, при этом исходно всем пациентам был поставлен диагноз субклинического гипотиреоза (10,5 % пациентов). Следует отметить, что уровень св.Т4 не зависел от ИМТ, а проведение оперативного вмешательства не повлияло на этот параметр [5]. Сходные результаты были получены Moulin de Moraes CM соавт. — у всех пациентов с субклиническим гипотиреозом до операции (25 % группы) уровень ТТГ нормализовался после операции шунтирования желудка с гастроеюноанастомозом по Ру [24]. В исследованиях с применением метода лапароскопической продольной вертикальной резекции желудка ТТГ нормализовался практически у 90 % пациентов [10, 25]. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что связанная с ожирением гипертиротропиемия транзиторна и разрешается после снижения веса. Имеющиеся данные исследований суммированы в **табл. 3**.

Таблица 3. Влияние снижения массы тела на функцию щитовидной железы

Источник (ссылка)	Число участников	ТТГ, среднее (мкМЕ/мл)		свТ4, среднее (пмоль/л)		ИМТ	
		до	после	до	после	до	после
Radetti G et al. [23]	72	2,8	2,2*	10,8	10,07	НЗ	НЗ
Chikunguwo S et al. [5]	86	4,5	1,9*	15,2	13,9	49	32
Janssen IMC et al. [10]	61	5,8	2,8			47	33
Abu-Ghanem Y et al. [25]	38	2,45	1,82*	13,27	12,96	42,4	32,5*
Moulin de Moraes CM et al. [24]	72	3,03	1,97*	1,04	1,07	53	33,7*
Zendel A et al. [39]	72	3,9	3*	13,7	14,9	43,7	29,8*

ТТГ — тиреотропный гормон; св.Т4 — свободный тироксин; ИМТ — индекс массы тела; НЗ — не значимо; *статистически значимые отличия.

По данным небольшого исследования, у 10 пациентов с ожирением после бариатрической хирургии по данным УЗИ щитовидной железы отмечалось некоторое повышение эхогенности паренхимы. Это позволяет предположить, что морфологические изменения щитовидной железы при ожирении также обратимы на фоне снижения массы тела [26].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные убедительно свидетельствуют о том, что снижение веса приводит к нормализации уровня ТТГ. Пока ни в одном крупномасштабном исследовании не было показано, что эхогенность паренхимы щитовидной железы меняется на фоне снижения веса, а также есть ли связь между ультразвуковой картиной и частотой аутоиммунных тиреопатий до и после похудения.

Должны ли мы лечить нарушение функции щитовидной железы при ожирении?

На протяжении длительного времени назначение препаратов тиреоидных гормонов рассматривали как один из методов снижения массы тела. И первые попытки такой терапии предпринимались в 1940–1950-х гг. [27]. Эта концепция основывалась на наблюдении пациентов с тиреотоксикозом, у которых снижение веса достигало 15 %. И пациентам с ожирением и эутиреозом для снижения веса назначали препараты тиреоидных гормонов в супрафизиологических дозах в сочетании с ограничением калорийности питания [28]. Однако в связи с развитием субклинического или явного гипертиреоза на этих дозах у пациентов появлялись жалобы на общую и мышечную слабость, неблагоприятные эффекты на сердечно-сосудистую систему [29]. Напротив, физиологические дозы тиреоидных гормонов (5–20 мкг Т3) в качестве дополнения к диете с резким ограничением калорийности не влияло на мышечную силу, но сопровождалось улучшением показателей липидного спектра,

без существенного влияния на массу тела [30, 31].

В обзоре Krotkiewski перечислены показания для назначения препаратов тиреоидных гормонов пациентам с ожирением. Основным показанием к применению L-T4 является субклинический гипотиреоз в сочетании с дислипидемией. Добавление Т3 можно рассмотреть у пациентов, получающих адекватную заместительную терапию гипотиреоза (независимо от его этиологии), с ожирением, устойчивым к модификации образа жизни или при подозрении на нарушение периферической конверсии тироксина [27]. Однако в метаанализе 2009 г. было отмечено, что имеющихся в настоящее время данных недостаточно для того, чтобы оценить влияние тиреоидных гормонов на потерю жировой и мышечной массы у людей с ожирением на фоне ограничения калорийности. И поскольку данная терапия сопряжена с риском развития тиреотоксикоза, автор статьи не поддерживает назначение данной терапии пациентам с эутиреозом [29].

Гиполипидемический эффект тиреоидных гормонов реализуется преимущественно через рецепторы TR β в печени (при этом влияние на кости и сердце в основном через изоформы TR α), поэтому селективные агонисты TR β могут быть эффективны при дислипидемии, связанной с ожирением [32]. В клинических исследованиях не было отмечено снижения веса на фоне терапии аналогами тиреоидных гормонов, а в исследованиях на животных было показано, что скорость основного обмена зависит преимущественно от TR α . Кроме того, в фундаментальных исследованиях показано, что у людей с ожирением снижена экспрессия генов, кодирующих TR, что может снижать термогенный и липолитический потенциал тиреоидных гормонов и их дериватов [11].

Назначение препаратов тиреоидных гормонов пациентам с ожирением и эутиреозом не показано. Лечение пациентов с ожирением и повышенным ТТГ требует индивидуального подхода. Если по-

вышенный уровень ТТГ является единственным отклонением, то это можно расценить как гипертиротропинемия на фоне ожирения. В данном случае у пациента выявляется изолированное повышение ТТГ (выше верхнего диапазона, но ниже 10 мЕд/л) без клинических проявлений гипотиреоза, без антител к ткани щитовидной железы, зоба или какой-либо патологии щитовидной железы. Как обсуждалось ранее, у людей с ожирением гипертиротропинемия представляет собой адаптивный процесс, направленный на повышение скорости основного обмена, и уровень ТТГ может нормализоваться на фоне снижения массы тела. Более того, до сих пор нет рандомизированных, контролируемых исследований, оценивающих эффективность назначения заместительной терапии левотироксином у взрослых людей с ожирением и гипертиротропинемией. Проводились только исследования с участием детей с ожирением. Эта концепция была основана на эпидемиологических данных, показывающих, что у детей повышение ТТГ ассоциировано с нарушением метаболизма глюкозы и дислипидемией [33].

Однако у детей назначение L-T4 в дозе 1–2 мкг/кг на период до 6 месяцев, модификация образа жизни не сопровождались значимыми изменениями массы тела, ИМТ, линейного роста или липидного спектра [34, 35]. У детей с ожирением и гипертиротропинемией диета в сочетании с модификацией образа жизни приводили к значимому снижению индекса массы тела независимо от назначения L-T4. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение ТТГ является, скорее, следствием, а не причиной избыточного веса и назначения L-T4, скорее, не требует. Согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации, пациентам с ожирением, уровнем ТТГ < 10 мЕд/л и нормальным уровнем св.Т4 назначение L-T4 не показано [36].

Тем не менее у некоторых пациентов с ТТГ < 10 мЕд/л может быть диагностирован субклинический гипотиреоз (например, при

наличии симптомов гипотиреоза, уровне св.Т4 в нижней трети референсного диапазона или наличии антител к ткани щитовидной железы); и в данной ситуации возможно назначение L-T4, в частности во время беременности [37]. Еще одним показанием к назначению заместительной терапии при СГ может служить дислипидемия. Согласно результатам ряда исследований, у пациентов с СГ и нормальным весом назначение L-T4 сопровождалось снижением уровня общего холестерина и ЛПНП [36]. Однако эффект будет более выраженным при ТТГ > 10 мЕд/л. Следует отметить, что при эутиреозе у пациентов с нормальной массой тела отмечена отрицательная корреляционная связь между уровнем св.Т4 и триглицеридов и положительная связь между уровнем ТТГ и общего холестерина. У пациентов с избыточным весом такой корреляционной зависимости выявлено не было. Таким образом, назначение L-T4 пациентам с СГ и ожирением может не привести к улучшению показателей липидного спектра [38].

Заключение

На основании имеющихся данных можно сделать вывод о том, что у большинства пациентов с ожирением сохраняется эутиреоз, хотя уровень ТТГ при ожирении обычно выше, чем у людей с нормальной массой тела. Чаще всего с ожирением ассоциирована гипертиротропнемия, которая отличается от СГ нормальными и/или высоко-нормальными уровнями тиреоидных гормонов. Ожирение также связано с увеличением размеров щитовидной железы, более высокой распространенностью узловых образований и часто снижением экзогенности по данным УЗИ. Вместе с тем антитела к щитовидной железе у пациентов с ожирением выявляются не чаще, чем у людей без ожирения.

Показания к назначению заместительной терапии L-T4 при ожирении ограничены явным гипотиреозом и некоторыми случаями СГ. Пациентам с гипертиротропнемией нет необходимости назна-

чать препараты тиреоидных гормонов при отсутствии симптомов гипотиреоза или других признаков патологии щитовидной железы.

Литература

1. Malnick SDH, Knobler H. The medical complications of obesity // QJM. 2006; 99 (9): 565–579, doi: 10.1093/qjmed/hcl085.
2. García-Solís P, García OP, Hernández-Puga G, et al. Thyroid hormones and obesity: a known but poorly understood relationship // Endokrynol Pol. 2018; 69 (3): 292–303, doi: 10.5603/EP.2018.0032.
3. Reinehr T. Obesity and thyroid function // Mol Cell Endocrinol. 2010; 316 (2): 165–171, doi: 10.1016/j.mce.2009.06.005.
4. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population // J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90 (7): 4019–4024, doi: 10.1210/jc.2004-2225.
5. Chikunguwo S, Brethauer S, Nirujogi V, et al. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels // Surg Obes Relat Dis. 2007; 3 (6): 631–5; discussion 635, doi: 10.1016/j.soard.2007.07.011.
6. Villar HC, Saconato H, Valente O, et al. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism // Cochrane Database Syst Rev. 2007 (3): CD003419, doi: 10.1002/14651858.CD003419.pub2.
7. Bétry C, Challan-Belval MA, Bernard A, et al. Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin // Diabetes Metab. 2015; 41 (3): 248–251, doi: 10.1016/j.diabet.2014.11.009.
8. Ortega-Carvalho TM, Oliveira KJ, Soares BA, et al. The role of leptin in the regulation of TSH secretion in the fed state: in vivo and in vitro studies // J Endocrinol. 2002; 174 (1): 121–125.
9. Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, et al. Circulating leptin and thyroid dysfunction // Eur J Endocrinol. 2003; 149 (4): 257–271.
10. Janssen IMC, Homan J, Schijns W, et al. Subclinical hypothyroidism and its relation to obesity in patients before and after Roux-en-Y gastric bypass // Surg Obes Relat Dis. 2015; 11 (6): 1257–1263, doi: 10.1016/j.soard.2015.02.021.
11. Kurylowicz A, Jonas M, Lisik W, et al. Obesity is associated with a decrease in expression but not with the hypermethylation of thermogenesis-related genes in adipose tissues // J Transl Med. 2015; 13: 31, doi: 10.1186/s12967-015-0395-2.
12. Witkowska-Sędek E, Kucharska A, Rumińska M, et al. Thyroid dysfunction in obese and overweight children //

- Endokrynol Pol. 2017; 68 (1):54–60, doi: 10.5603/EP.2017.0007.
13. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity // Annu Rev Immunol. 2011; 29: 415–445, doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.
14. Rotondi M, Loporati P, La Manna A, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? // Eur J Endocrinol. 2009; 160 (3): 403–408, doi: 10.1530/EJE-08-0734.
15. Rotondi M, Cappelli C, Loporati P, et al. A hypochoic pattern of the thyroid at ultrasound does not indicate autoimmune thyroid diseases in patients with morbid obesity // Eur J Endocrinol. 2010; 163 (1): 105–109, doi: 10.1530/EJE-10-0288.
16. García-García E, Vázquez-López MA, García-Fuentes E, et al. Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity in Relation to Weight Status and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents: A Population-Based Study // J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016; 8 (2): 157–162, doi: 10.4274/jcrpe.2687.
17. Bhowmick SK, Dasari G, Levens KL, et al. The prevalence of elevated serum thyroid-stimulating hormone in childhood/adolescent obesity and of autoimmune thyroid diseases in a subgroup // J Natl Med Assoc. 2007; 99 (7): 773–776.
18. Choi YMi, Kim WGu, Kim TY, et al. Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women // Thyroid. 2014; 24 (4): 655–661, doi: 10.1089/thy.2013.0460.
19. Siemińska L, Wojciechowska C, Walczak K, et al. Associations between metabolic syndrome, serum thyrotropin, and thyroid antibodies status in postmenopausal women, and the role of interleukin-6 // Endokrynol Pol. 2015; 66 (5): 394–403, doi: 10.5603/EP.2015.0049.
20. Marzullo P, Minocci A, Tagliaferri MA, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies in obesity: leptin levels are associated with thyroid autoimmunity independent of bioanthropometric, hormonal, and weight-related determinants // J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95 (8): 3965–3972, doi: 10.1210/jc.2009-2798.
21. Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity // J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013; 5 Suppl 1: 40–44, doi: 10.4274/jcrpe.856.
22. Buscemi S, Massenti FM, Vasto S, et al. Association of obesity and diabetes with thyroid nodules // Endocrine. 2018; 60 (2): 339–347, doi: 10.1007/s12020-017-1394-2.

Полный список литературы см. на сайте <https://logospress.ru>