

Клинические Обзоры в Эндокринологии 4/2016

**Журнал
«Клинические обзоры
в эндокринологии»**

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

Редколлегия журнала

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

Редакция журнала

Директор ИД:
Гейне М.В.

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

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

Компьютерный дизайн:
Быстрова Я.В.

Выпускающий редактор:
Богданова Г.В.

Свидетельство о регистрации СМИ:

ПИ № ФС77-57778

Тираж: 3000 экз.

Адрес редакции:

127018, Москва, ул. 2-я Ямская, д. 2

e-mail: info@logospress.ru

http://logospress.ru

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающих препаратов 2

Расширенный реферат статьи Paredes S., Matta-Coelho C., Monteiro A.M., Bras A. Marques O., Alves M., Ribeiro L. Cardiovascular safety of type 2 diabetes medications: Review of existing literature and clinical implications // *Hormones (Athens)*, 2016, Apr, 15 (2), 170–185.

**Взаимосвязь между приемом метформина
и исходами бронхиальной астмы у больных
с сахарным диабетом 2 типа 16**

Расширенный реферат статьи Chun-Yi Li, Steven R. Erickson and Chung-Hsuen Wu. Metformin use and asthma outcomes among patients with concurrent asthma and diabetes // *Respirology*, 2016, 21, 1210–1218.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Терапия первичного гипотиреоза: заявление исполнительного комитета
Британской тиреоидной ассоциации 25**

Расширенный реферат статьи Okosieme O., Gilbert J., Abraham P., et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee // *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, Jun, 84 (6), 799–808.

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

**Клиническое руководство Европейской Ассоциации эндокринологов
по длительному наблюдению пациентов, оперированных
по поводу феохромоцитомы или параганглиомы 33**

Расширенный реферат статьи Plouin P.F., Amar L., Dekkers O.M., et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma // *Eur J Endocrinol.*, 2016, 174 (5), G1–G10.

НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Таргетная терапия акромегалии и болезни Кушинга 41

Расширенный реферат статьи Mooney M.A., Simon E.D., Little A.S. Advancing Treatment of Pituitary Adenomas through Targeted Molecular Therapies: The Acromegaly and Cushing Disease Paradigms // *Front Surg.* 2016 Jul 28;3: 45.

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Преждевременное истощение яичников 48

Расширенный реферат статьи Podfigurna-Stopa A., Czyzyk A., Grymowicz M., Smolarczyk R., Katulski K., Czajkowski K., Meczekalski B. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects // *J Endocrinol Invest.*, 2016, Sep, 39 (9), 983–990.

ОСТЕОПОРОЗ И ПАТОЛОГИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Диабет и остеопороз: есть ли повод для беспокойства? 54

Расширенный реферат статьи Starup-Linde J., Vestergaard P. Management of endocrine disease: Diabetes and osteoporosis: cause for concern? // *Eur J Endocrinol.*, 2015, Sep, 173 (3), R93–99.

ОЖИРЕНИЕ И ПАТОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

**Эффективность различных стратегий питания для снижения риска
сахарного диабета 2 типа в молодом возрасте 60**

Расширенный реферат статьи Gow M.L., Garnett S.P., Baur L.A. and Lister N.B. The Effectiveness of Different Diet Strategies to Reduce Type 2 Diabetes Risk in Youth // *Nutrients* 2016, 8, 486–498; doi:10.3390/nu8080486.

Сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающих препаратов

Расширенный реферат статьи Paredes S., Matta-Coelho C., Monteiro A.M., Brás A., Marques O., Alves M., Ribeiro L. Cardiovascular safety of type 2 diabetes medications: Review of existing literature and clinical implications // Hormones (Athens), 2016, Apr, 15 (2), 170–185.

Реферат подготовлен М.В. Амосовой.

Сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и влияние сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистую систему (ССС) на сегодняшний день являются ключевыми медицинскими проблемами, особенно учитывая данные о значительном росте распространенности СД2 во всем мире, в основном из-за соблюдения неправильного образа жизни. СД2 в сочетании с ожирением и другими сердечно-сосудистыми факторами риска приводит к развитию ССЗ — ведущей причине заболеваемости и смертности среди пациентов с СД2. Таким образом, лечение СД2 это персонализированная и комплексная задача, в которой влияние препаратов на сердечно-сосудистые факторы риска является важным аспектом в процессе принятия решения выбора лекарственной терапии. Принимая во внимание развитие сердечно-сосудистых нежелательных явлений при приеме росиглитазона, FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) и ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам) в настоящее время требуют доказательств сердечно-сосудистой безопасности новых препаратов для лечения СД2. Таким образом, в настоящее время обязательными к проведению являются клинические исследования, проводимые с целью гарантирования сердечно-сосудистой безопасности данных препаратов. Целью данного обзора является обобщение имеющихся данных о безопасности и влиянии на ССС основных лекарственных средств, применяемых для лечения СД2, а также предоставление обзора предстоящих и текущих клинических исследований в этой области. Этот обзор окажет существенную помощь всем врачам, которые наблюдают пациентов с СД2, а именно врачам первичного медицинского звена, терапевтам, эндокринологам, диабетологам и менее опытным специалистам, таким как молодые врачи в процессе обучения.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа СД2 [1]. Принимая во внимание тот факт, что те препараты, которые используются для лечения СД2, могут оказывать как благоприятное, так и негативное влияние на ССС, жизненно важно иметь доказательства того, что данные препараты не обладают повреждающим действием на ССС, а могут даже улучшить сердечно-сосудистые исходы. По этой причине FDA (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США) в 2008 г. и ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам) в 2010 г. выпустили рекомендации о том, что новые соединения, которые разрабатываются для лечения СД2, должны проходить клинические исследования, гарантирующие сердечно-сосудистую безопасность [2, 3].

Тем не менее влияние, оказываемое на ССС большинством сахароснижающих препаратов, до сих пор неизвестно [4], а также получено недостаточно данных в ходе рандомизированных исследований относительно того, как лучше лечить СД2 у пациентов с ССЗ. Американская диабетическая ассоциация (ADA) и Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD) опубликовали алгоритмы лечения СД2 [5], в котором метформин является препаратом выбора для начала терапии в сочетании с другими лекарственными средствами в составе в двух- или трехкомпонентной терапии.

Наш обзор ставит своей целью обобщить вопросы, связанные с влиянием на ССС основных лекарственных средств, используемых в лечении СД2 (таблица), а также представить обзор состояния текущих и предстоящих клинических исследований в этой области.

Инсулин

Инсулин является основным средством для лечения пациентов с сахарным диабетом 1 типа, а также для пациентов с СД2 при неэффективности проводимой таблетированной сахароснижающей терапии [6]. Начальная стадия действия инсулина происходит после его связывания с инсулиновым рецептором, что приводит к активации двух основных сигнальных путей значительной сложности: митогенного пути, проявляющего анаболические эффекты инсулина через митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), и метаболического пути, который регулирует метаболизм питательных веществ путем активации фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K).

В настоящее время доступны различные виды инсулина, распределенные по группам в зависимости от их метода производства и времени действия [7]. Некоторые авторы полагают, что у

Таблица. Основные сердечно-сосудистые эффекты сахароснижающих препаратов										
Препарат	Вес	САД	ДАД	ЛПНП-хс	ЛПВП-хс	Триглицериды	Сосуды	Сердце	Воспаление	Общее влияние на ССС
Инсулин	↑	-	-	↓	↑↓	↓	Возможно антиатеросклеротическое действие	Риск гипогликемии, провоцирующей сердечно-сосудистые эффекты	Подавление (снижение) агрегации тромбоцитов	Неизвестно, требуются ли дополнительные исследования сердечно-сосудистой безопасности
Метформин	↓/-	↓/-	↓/-	↓	↑	↓	Защитное воздействие на эндотелий	Кардиопротективное действие (уменьшение размеров ИМ, улучшает функцию ЛЖ)	Противовоспалительное и антитромботическое действие	Благоприятное
ПСМ	↑	-	-	-/↓	↓	-/↑	-	Возможное повышение риска развития СС событий (гликлазид и глимепирид наиболее безопасны); предотвращают процесс метаболической адаптации после ИМ (кроме глимепирида). Риск развития гипогликемии, провоцирующей развитие СС событий	Снижение агрегации тромбоцитов (гликлазид)	Повышение СС риска, требуются дополнительные исследования СС безопасности
ТЗД	↑, перераспределение жировой ткани, могут уменьшать висцеральную жировую ткань	↓/-	↓/-	Розиглитазон ↑, пиоглитазон -	↑	↓	Антиатеросклеротическое действие	Задержка жидкости, отеки. Розиглитазон — повышение риска развития ИМ и СН; пиоглитазон — повышение риска СН	Противовоспалительное	Пиоглитазон обладает более безопасным профилем (действием), чем розиглитазон; с осторожностью у пациентов с заболеваниями сердца
идПП-4	-	-/↓	-/↓	-/↓	-/↑	↓	Антиатеросклеротическое действие; вазодилатация	Кардиопротективное действие; госпитализации по поводу СН (результаты по саксаглиптину не сходятся с ситаглиптином)	Противовоспалительное действие. Усиление фибринолиза	Нет дополнительных СС рисков; ведутся клинические исследования
Аналоги ГПП-1	↓	↓	↓/-	↓	-	↓	Вазодилатация; улучшение функции эндотелиальной функции	Кардиопротективное действие; улучшение функции ЛЖ и уменьшение аритмий; небольшое увеличение ЧСС	Противовоспалительное и антитромботическое действие	Благоприятное; ведутся клинические исследования
иSGLT2	↓	↓	↓/-	↑	↑	↓	Улучшение эндотелиальной функции; уменьшение ригидности сосудистой стенки	Не влияет на ЧСС; риск уменьшения объема межклеточной жидкости	Уменьшение маркеров СС рисков (альбуминурии и, мочевого кислоты)	Благоприятное; ведутся клинические исследования

ПСМ — препараты сульфонилмочевины; ТЗД — тиазолидиноны; идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4; аналоги ГПП-1 — аналоги глюкагон-подобного пептида-1; иSGLT2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЛПНП-хс — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП-хс — липопротеиды высокой плотности; СС — сердечно-сосудистый; ИМ — инфаркт миокарда; ЛЖ — левый желудочек; СН — сердечная недостаточность.

людей с резистентностью к инсулину в основном задействован PI3K путь, который требует большее количество инсулина для достижения сопоставимого гликемического контроля, в то время как чрезмерная стимуляция MAPK пути приводит к ускорению атеросклеротического процесса в пределах сосудистой стенки [8]. Более ранние исследования на животных предоставили доказательства атерогенных свойств инсулина [9]. С другой стороны, некоторые исследования указывают на возможные антиатеросклеротические эффекты инсулина, проявляющиеся посредством высвобождения

оксида азота [10], а также ингибирования про-апоптотических сигналов [11] и агрегации тромбоцитов [12]

Тем не менее в настоящее время нет однозначных клинических данных об этих эффектах, которые также могут зависеть от физиологических или экспериментальных условий проведения исследования. Основными побочными эффектами инсулина являются повышенный риск развития гипогликемии и увеличение массы тела, кроме того, тяжелая гипогликемия может увеличить риск развития деменции, сердечно-сосудистых событий и смерти [13].

Сердечно-сосудистая безопасность препаратов инсулина: данные клинических исследований

Несколько исследований сообщили об увеличении риска развития ССЗ и более высоком уровне смертности, тогда как другие [14] продемонстрировали снижение частоты сердечно-сосудистых событий, не учитывая их повышения при увеличении частоты гипогликемий [15]. Наблюдательное исследование пациентов, получающих инсулин в сочетании с метформином, показало более высокий риск комплексного влияния на

уровень развития нефатального сердечно-сосудистого события и общей смертности среди лиц, находящихся на инсулинотерапии, по сравнению с теми, кто получает препараты сульфонилмочевины (ПСМ) в качестве дополнительной терапии [16]. Однако, возможно, имеет место значительное смещение выборки, принимая во внимание тот факт, что пациенты с более тяжелой формой заболевания более вероятно будут находиться на инсулинотерапии. Недавно были опубликованы результаты ретроспективного анализа исследования «Действия по контролю сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом» (ACCORD), которое предполагает, что доза инсулина не играет роль в росте смертности от ССЗ у пациентов, рандомизированных в группу интенсифицированного гликемического контроля [17]. В группе ПСМ/инсулин Британского проспективного исследования сахарного диабета (UKPDS) не было выявлено зависимости между инсулинотерапией и случаями заболеваемости ССЗ даже по истечению 10-летнего периода наблюдения [19]. Исследование «Метаболические и сердечно-сосудистые эффекты раннего назначения инсулина гларгин» (ORIGIN), включающее в себя 12 тыс. пациентов с впервые выявленным или СД2 на ранней стадии, нарушенной толерантностью к глюкозе или нарушенной гликемией натощак, а также с высоким риском возникновения ССЗ или с наличием СС события в анамнезе, которые были рандомизированы либо в группу, получающую гларгин, либо в группу стандартной терапии. Результаты не показали корреляции с развитием макрососудистых событий в обеих группах. Тем не менее отмечена положительная связь как по отношению к увеличению веса, так и в отношении развития гипогликемии [20]. Исследование ORIGIN и недавно опубликованные данные исследования последующе-

го наблюдения данных пациентов в течение более 2,5 лет ORIGINALE подтвердили, что инсулин гларгин показал нейтральное воздействие на ССС [21]. Исследование «Гипергликемия и ее эффекты после острого инфаркта миокарда на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа» (HEART2D) было направлено на изучение влияния прандиального (лизпро) или базального (НПХ два раза в день или инсулин гларгин один раз в день) инсулина на сердечно-сосудистые исходы у 1115 больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). Не было обнаружено никаких различий в отношении развития сердечно-сосудистых событий между прандиальной и базальной стратегиями ведения пациентов [22].

Инсулин деглудек является новым базальным инсулином с большей продолжительностью действия. В 2013 г. FDA приостановило процесс одобрения этого инсулина и запросило дополнительные данные в отношении его сердечно-сосудистой безопасности. Исследование DEVOTE было разработано с целью оценки безопасности и эффективности инсулина деглудек у пациентов с СД2 и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. Благодаря удовлетворительным предварительным результатам данное исследование недавно было одобрено FDA и, как ожидается, будет завершено к сентябрю 2016 г [23].

Метформин

Действие метформина осуществляется за счет снижения резистентности к инсулину, в частности, в печени и скелетных мышцах, подавления глюконеогенеза в печени и повышения чувствительности к инсулину, а также за счет периферической утилизации глюкозы [24]. Данный препарат обладает благоприятным действием на липидный спектр, способствуя уменьшению уровня общего хо-

лестерина, концентрации аполипопротеинов В, ЛПНП-хс [25], триглицеридов и повышению ЛПВП-хс [26]. Также известны данные о возможности снижения доли мелких плотных частиц ЛПНП [27]. Действие метформина также ассоциировано со снижением массы тела [26]. Метформин, возможно, обладает небольшим гипотензивным эффектом [28], хотя большинство исследований не выявили какого-либо влияния на АД [29]. Также вероятно, что метформин обладает протективными свойствами в отношении сосудистых заболеваний, обусловленных наличием СД [30], так как метформин способствует уменьшению процесса воспаления [31], обладает защитным влиянием на эндотелий [32], а также антитромботическим действием [33]. С другой стороны, метформин может привести к нарушению всасывания фолатов и дефициту витамина В₁₂, что может привести к повышению уровня гомоцистеина — доказанного фактора риска для ССЗ [34].

Сердечно-сосудистая безопасность применения метформина: данные клинических исследований

Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS) было знаковым исследованием в отношении оценки благоприятных эффектов метформина на ССС. Данное исследование показало, что по сравнению с группой традиционного лечения метформин обладает способностью снижать частоту развития всех конечных точек, так или иначе связанных с диабетом, диабет-ассоциированной смерти и общей смертности. При сравнении с хлорпропамидом, глибенкламидом и инсулином метформин показал более выраженный благоприятный эффект в отношении любой конечной точки, связанной с диабетом, общей смертностью и инсультом [35]. Метформин

продемонстрировал наиболее низкий уровень общей смертности в сравнении с другими ПССП и инсулином [37], а также снижение всех сердечно-сосудистых конечных точек по сравнению с глипизидом [38]. Метформин также снижает риск развития макрососудистых осложнений [39]. Систематические обзоры показали, что лечение метформином связано с уменьшением риска смертности от ССЗ [40] и со значительным снижением сердечно-сосудистых событий, особенно среди молодых пациентов [41]. Тем не менее в исследовании исходов прогрессирования диабета (ADOPT) метформин не продемонстрировал каких-либо преимуществ с точки зрения риска смерти или сердечно-сосудистых событий в сравнении с терапией глибенкламидом и росиглитазоном [42]. Более того, сердечно-сосудистая безопасность метформина была поставлена под сомнение с момента, когда появились данные об увеличении уровня смертности от ССЗ при добавлении его к препарату сульфонилмочевины [35], а именно исследование показало, что пациенты, получающие лечение комбинацией ПСМ и метформином, были подвержены более высокому риску развития неблагоприятных исходов ССЗ, чем те, кто получал лечение только метформином [43]. Ряд исследований указывают на благоприятное действие метформина при сердечной недостаточности (СН), а именно более низкие показатели общей смертности, [44], смертности от ССЗ [45] и более низкий риск повторной госпитализации и смерти от СН [46]. Недавно опубликованный систематический обзор показал, что прием метформина по крайней мере так же безопасен, как и прием любого другого сахароснижающего препарата в ходе лечения больных с СД и СН, даже среди пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка [47]. В настоящее время метфор-

мин рекомендован в качестве терапии первой линии для клинически стабильных пациентов с сердечной недостаточностью, в случае если дисфункция левого желудочка не является тяжелой [48]. Среди пациентов с СД2 и доказанной ИБС прием метформина, по всей видимости, ассоциирован с более низким уровнем смертности и риском развития ССЗ по сравнению с секреторагогами [49].

Несколько исследований проводятся сейчас в процессе оценки потенциально возможных преимуществ метформина в отношении ССЗ. Исследование «Применение метформина у пациентов с диастолической дисфункцией и метаболическим синдромом» (MET-DIME) оценивало влияние добавления метформина к стандартной схеме терапии на диастолическую дисфункцию у пациентов с метаболическим синдромом [50]. Исследование «Гликометаболические вмешательства как дополнение к проведению первичного чрезкожного вмешательства в случае развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST» (GIPS-III) проводилось с целью подтверждения способности метформина уменьшать размеры инфаркта миокарда, предупреждать нежелательное ремоделирование и в конечном итоге улучшать систолическую функцию [51]. Исследование «Средства для снижения глюкозы при гипергликемии недиабетического генеза» (GLINT) было разработано для того, чтобы установить эффективность и экономическую эффективность применения метформина для предупреждения развития ССЗ у пациентов без сахарного диабета, но с высокими показателями гликемии [52].

Препараты сульфонилмочевины

Действие препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) осуществляется посредством стимуляции секреции инсулина бета-клетками поджелудочной желе-

зы [53]. ПСМ также обладают рядом внепанкреатических эффектов, хотя их клиническое значение до конца не определено [54]. Данный класс препаратов способствует уменьшению продукции глюкозы печенью и захвату инсулина печенью, а также увеличению секреции глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы [54, 55].

ПСМ повышают чувствительность к инсулину периферических тканей, так же как и стимулируют утилизацию глюкозы в периферических тканях [54, 55]. ПСМ обладают способностью ослаблять изменения электрических свойств сердца, обусловленные ишемией, а также предупреждать образование злокачественных аритмий [53]. Глибенкламид способен уменьшить адгезию, агрегацию и гиперактивность тромбоцитов, а также увеличить фибринолиз [56].

Гликлазид, в отличие от глибенкламида [53], удаляет активные формы кислорода, защищая тем самым бета-клетки поджелудочной железы от апоптоза. Прием ПСМ вызывает такие побочные эффекты, как набор массы тела и развитие гипогликемии. Набор веса, как правило, составляет от 2 до 5 кг, в то время как гипогликемии более вероятно возникают у людей старшего возраста, пациентов с нарушениями функции почек или при нерегулярном режиме питания [57]. В отношении сердечно-сосудистой безопасности основными побочными эффектами ПСМ являются набор веса и развитие гипогликемии — два важнейших фактора риска развития неблагоприятных исходов ССЗ.

Сведения о различных ПСМ, по-видимому, не сильно отличаются. В действительности эпизоды гипогликемии возникают намного чаще при приеме глибенкламида [58], в то время как прием глимепирида ассоциирован с более низким уровнем риска развития гипогликемии и меньшим набором веса [59].

Согласно данным метаанализа, проведенного в 2013 г., ПСМ

обладают способностью небольшого снижения уровня ЛПВП-хс, без выраженного влияния на остальные показатели липидного спектра и АД [60]. Тем не менее последний метаанализ показал, что ПСМ обладают незначительным влиянием на уровень липидов, но значительно увеличивают уровни свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов и снижают уровни ЛПНП-хс, а также ЛПВП-хс [61].

Сердечно-сосудистая безопасность ПСМ: данные клинических исследований

Нет убедительных данных, доказывающих взаимосвязь между приемом ПСМ и риском развития ССЗ у пациентов с СД2. Данные метаанализа показали повышенный риск развития инсульта и значительное повышение уровня общей смертности, без влияния на общую частоту возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) при приеме ПСМ [62]. Другое исследование показало увеличение риска развития ССЗ и смертности при приеме любого ПСМ, за исключением гликлазида, прием которого был ассоциирован с меньшим риском [63]. Кроме того, у пациентов с СД2, а также подтвержденной ИБС прием глипизида и глибенкламида был ассоциирован с повышенной смертностью [49], прием последнего, вероятно, — из-за его способности ухудшать процесс метаболической адаптации при ишемии.

Также было доказано, что прием ПСМ уменьшает коронарный кровоток в покое, увеличивает размеры инфаркта миокарда и оказывает проаритмогенное действие [65]. Тем не менее прием глимепирида может быть более безопасным у больных с ССЗ, так как он не обладает негативным воздействием на процесс метаболической адаптации при ишемии [59, 64]. ПСМ увеличивают смертность в ходе госпитализации пациентов для проведения плановой [66]

коронароангиопластики или экстренной коронароангиопластики при остром инфаркте миокарда [67]. В целом некоторые ретроспективные исследования показали, что общая смертность [68], а также сердечно-сосудистые события и смерть от сердечно-сосудистых событий [69] значительно повышены у пациентов, получающих ПСМ в сочетании с метформином. По данным Британского проспективного исследования сахарного диабета (UKPDS), не было отмечено повышения смертности среди пациентов, получающих лечение ПСМ [18], однако при добавлении метформина к терапии этой группы пациентов отмечено повышение риска развития смерти, ассоциированной с диабетом, по сравнению с монотерапией ПСМ [70]. Исследование 2015 г. показало, что лечение ПСМ в сочетании с метформином ассоциировано с высоким риском развития ССЗ, инфаркта миокарда и ишемического инсульта [71]. С другой стороны, в исследовании дальнейшего наблюдения *post-UKPDS* в группе лечения ПСМ + инсулин наблюдалось значительное снижение риска развития инфаркта миокарда [19].

В целом, по данным крупных проспективных рандомизированных клинических исследований [72–74], не отмечено увеличения смертности от ССЗ среди пациентов, получающих лечение ПСМ.

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы являются лигандами фактора транскрипции рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом гамма (PPAR-гамма) и выступают в качестве усилителя чувствительности рецепторов к инсулину [75]. Росиглитазон был снят с производства на европейском рынке по распоряжению Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) в сентябре 2010 г. из-за его сердечно-сосудистых рисков [76], тем не менее он по-прежнему используется в США.

Что касается пиоглитазона, данный препарат не рекомендуется в качестве терапии первой линии ни ЕМА [77], ни FDA [78]. Тиазолидиндионы обладают способностью снижать некоторые факторы риска ССЗ, включая уровни липидов, АД, воспалительных биомаркеров, а также оказывать влияние на эндотелиальную функцию и состояние фибринолитической системы [79]. Как пиоглитазон, так и росиглитазон обладают возможностью повышать уровни ЛПВП-хс [75]. Уровни ЛПНП-хс, по всей видимости, остаются неизменными при приеме пиоглитазона, однако повышаются при приеме росиглитазона [75]. Любопытно, что оба препарата, по-видимому, способны увеличивать размер частиц холестерина ЛПНП [80]. Пиоглитазон снижает уровень триглицеридов [75], но не оказывает никакого влияния на уровень постпрандиальных триглицеридов [81]. Хотя данные о влиянии росиглитазона на уровень триглицеридов являются противоречивыми, [75, 80], он, по-видимому, способен снижать их постпрандиальные значения [82]. Росиглитазон также обладает способностью снижать уровень СЖК [82]. Использование тиазолидиндионов ассоциировано с увеличением веса [80] больше в отношении подкожной жировой ткани, чем висцеральной, а также приводит к уменьшению жировой дистрофии печени [83]. Сведения о влиянии тиазолидиндионов на АД показали противоречивые результаты, некоторые исследования показали улучшение контроля АД [84], в то время как другие не продемонстрировали никакого влияния [85]. Некоторые исследования высказали предположение о возможных антиатерогенных эффектах тиазолидиндионов [86]. Побочные эффекты тиазолидиндионов также включают в себя задержку жидкости, отеки и собственно повышение риска сердечной недостаточности, что и является основной

проблемой использования тиазолидиндионов [87].

Сердечно-сосудистая безопасность применения тиазолидиндионов: данные клинических исследований

Исследование по профилактике развития сахарного диабета при применении рамиприла и росиглитазона (DREAM) не выявило увеличения частоты развития сердечно-сосудистых событий при приеме росиглитазона, хотя группа росиглитазона имела значительно большее число случаев развития сердечной недостаточности [88].

Исследование по оценке сердечно-сосудистых исходов при комбинированной пероральной терапии СД2 (RECORD) показало, что прием росиглитазона не повышает риск общей заболеваемости и смертности; тем не менее оно подтвердило увеличение риска развития сердечной недостаточности [89]. Несмотря на это, проблемы, связанные с дизайном исследования и целостностью данных, привели к проведению FDA независимой оценки данных исследования RECORD, которая показала аналогичные результаты [90].

Метаанализ 2007 г. показал, что прием росиглитазона ассоциирован со значительным повышением риска развития инфаркта миокарда и смерти от ССЗ [91]. В 2010 г. те же авторы повторили метаанализ и обнаружили повышенный риск развития инфаркта миокарда, хотя и меньший, чем выявленный ранее, и не обнаружили повышенного риска смертности от ССЗ [92]. В ходе другого метаанализа было высказано предположение, что прием росиглитазона связан со значительным увеличением риска развития инфаркта миокарда и СН, без значительного повышения риска смертности от ССЗ [93, 94]. Исследование различных способов реваскуляризации миокарда у пациентов с СД2 (BARI 2D),

проведенное в 2013 г., показало, что прием росиглитазона пациентами с СД2 и ИБС не связан с увеличением развития серьезных ишемических сердечно-сосудистых событий [95]. Проспективное клиническое исследование по изучению применения пиоглитазона при наличии макрососудистых осложнений (PROactive) показало, что у пациентов с СД2 и высоким риском развития макрососудистых событий пиоглитазон существенно приблизил предварительно заданную вторичную конечную точку, включающую в себя смерть, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт [96]. Важно отметить, что в группе пиоглитазона отмечены более частые случаи развития сердечной недостаточности, а также сердечной недостаточности, требующей госпитализации, притом что частота летальных случаев от сердечной недостаточности была одинаковой в обеих группах [96]. При анализе подгрупп пациентов исследования PROactive выявилось, что пиоглитазон существенно снижает риск повторного инсульта [97], фатального и нефатального инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома [98] у пациентов с СД2 и высоким риском развития макрососудистых осложнений.

В подтверждение этого метаанализ показал, что прием пиоглитазона ассоциирован со значительно меньшим риском смерти, развитием инфаркта миокарда или инсульта у пациентов с СД2 [99]. В группе лечения пиоглитазоном отмечено увеличение развития сердечной недостаточности, несмотря на то, что не было отмечено увеличения смертности от СН [99]. Тем не менее последнее исследование показало, что лечение пиоглитазоном не вызывает какого-либо существенного сокращения скорости развития первичного сердечно-сосудистого события [100]. Как пиоглитазон, так и росиглитазон, по-видимому, повышают риск развития

СН; тем не менее риск смерти от ССЗ при приеме данных препаратов не увеличивается [101]. Кроме того, в недавнем Кохрановском метаанализе было показано, что агонисты PPAR-гамма уменьшают риск развития повторного инсульта и общую сердечно-сосудистую смертность, а также повышают чувствительность к инсулину и стабилизируют атеросклеротические бляшки в сонных артериях [102].

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Пять препаратов класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), также называемых глиптинами, доступны в настоящее время в Европе и во всем мире (за исключением вилдаглиптина в США): ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин и алоглиптин. Другие иДПП-4 доступны только в Азии, такие как анаглиптин и тенелиглиптин, которые зарегистрированы в Японии, и гемиглиптин — в Корее. Другие представители данного класса сахароснижающих препаратов находятся в стадии клинической разработки, включая трелаглиптин [103]. Инкретины, такие как глюкагон-подобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), секретируются в кишечнике в ответ на прием пищи и быстро инактивируются под влиянием фермента ДПП-4. ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка и усиливает чувство насыщения, что приводит к уменьшению количества принимаемой пищи [104]. Фармакологическое подавление фермента ДПП-4 позволяет расширить биологическое действие инкретинов. В дополнение к метаболическим эффектам подавление ДПП-4 приводит к развитию других плейотропных эффектов на ССС, связанных с некоторыми не инкретиновыми веществами, такими как цитокины, хе-

мокины и нейропептиды, участвующие в развитии воспаления и иммунитета [105].

Одним из наиболее известных веществ является фактор стромальных клеток-1 α , отвечающих за восстановление эндотелиальных клеток-предшественников и восстановление сосудов после ишемического повреждения [106]. Сильнодействующие вазодилататоры, как, например, субстанция P и брадикинин, также инактивируются под влиянием ДПП-4, что может улучшить фибринолиз посредством стимулирования тканевого активатора плазминогена (ТАП) [107]. Из-за многочисленных эффектов этих веществ их конечная роль в профилактике заболеваний до сих пор не ясна [108]. Ингибиторы ДПП-4, вероятно, обладают благоприятными эффектами как на артериальную гипертензию, так и на дислипидемию — важнейшие факторы риска развития ССЗ. Клинические исследования показали, что иДПП-4 способствуют эндотелий-зависимому расслаблению артерий посредством выделения оксида азота NO — молекулы с важнейшим воздействием на артериальное давление [109]. Данные проведенного метаанализа указывают на благоприятный эффект иДПП-4 по отношению к снижению уровня холестерина, обеспечивая небольшое, но значимое снижение риска развития ССЗ [110]. Данный класс препаратов также обладает низким риском развития гипогликемии и набора веса [111].

Сердечно-сосудистая безопасность применения ингибиторов ДПП-4: данные клинических исследований

Не все, но несколько исследований на экспериментальных животных показали, что иДПП-4 улучшают сердечную функцию. На моделях животных с сахарным диабетом и атеросклерозом применение иДПП-4 способствовало уменьшению участков атеросклеротического пора-

жения и экспрессии провоспалительных цитокинов в данных участках повреждения [112], а также активацию моноцитов и хемотаксис [113]. В ходе клинических исследований у пациентов, не отвечающих на лечение метформином, получивших лечение ситаглиптином или вилдаглиптином, продемонстрировано уменьшение толщины интимы-медиа сонной артерии — суррогатного маркера раннего развития атеросклероза [114]. Некоторые исследования показали повышенный риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности у больных, получающих терапию иДПП-4 [115], несмотря на то, что механизм действия остается спорным [116]. Не существует четких доказательств различий между препаратами этого класса. Вполне вероятно, что риск выше среди некоторых подгрупп пациентов; однако в настоящее время пока еще нет достаточного количества данных, для того чтобы выявить группу восприимчивых пациентов [117]. Исследование «Оценка сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сахарным диабетом, принимающих саксаглиптин» (SAVOR-TIMI) включило 16 492 пациентов с СД2, с наличием в анамнезе рисков развития ССЗ, сердечно-сосудистых событий, которые получали лечение саксаглиптином или плацебо. Исследование показало, что применение саксаглиптина не влияет на частоту развития ишемических событий, однако частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности возросла [118]. Важно отметить, что это являлось вторичной составляющей конечной точки и требует дальнейшей оценки. Рандомизированное двойное слепое исследование «Влияние алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы по сравнению со стандартной схемой лечения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, недавно перенесших острый коронарный синдром» включало 5380 пациентов с СД2, требующих госпита-

лизации в течение предыдущих 15–90 дней из-за острого инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии. Прием алоглиптина не увеличивает риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), включающих в себя инфаркт миокарда, инсульт или СН, по сравнению с пациентами, получающими плацебо [119]. Исследование TECOS проводило оценку сердечно-сосудистых исходов у 14 671 пациента с СД2 и доказанным ССЗ при добавлении ситаглиптина или плацебо к их традиционной схеме сахароснижающей терапии. Недавнее опубликованное данное исследование показало, что добавление ситаглиптина к получаемой схеме сахароснижающей терапии не повышало риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), госпитализаций по поводу СН или других нежелательных событий [120]. Еще одно недавно проведенное исследование предположило, что согласно данным сводного анализа исследований прием линаглиптина не ассоциирован с повышенным сердечно-сосудистым риском по сравнению с действующим препаратом сравнения или плацебо у пациентов с СД2 [121]. В настоящее время проводятся и другие рандомизированные клинические исследования, сравнивающие эффективность препаратов иДПП-4 с плацебо при добавлении их стандартной схеме сахароснижающей терапии у пациентов с СД2.

Исследование сердечно-сосудистой безопасности и микрососудистых почечных осложнений у пациентов с СД2, получающих лечение линаглиптином (CARMELINA), которое продлится до 2018 г., было разработано для оценки долгосрочного влияния терапии линаглиптином на сердечно-сосудистую заболеваемость, смертность и почечную функцию [122]. Исследование применения линаглиптина в сравнении с глимепиридом в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений у пациен-

тов с СД2 (CAROLINA) проводится с 2010 г. и включает в себя сравнение ПСМ с иДПП-4. Ожидается, что данное исследование приведет к значительному пониманию проблемы, так как оно является уникальным в своем сравнении лоб в лоб двух сахароснижающих препаратов [123].

Аналоги глюкагон-подобного пептида

Действие ГПП-1 осуществляется через рецепторы ГПП-1 (rГПП-1), которые экспрессируются в клетках островков поджелудочной железы и в периферических тканях [104]. Вследствие широкого распространения rГПП-1 ГПП-1, по-видимому, проявляют и внепанкреатические эффекты, которые оказывают благотворное влияние на ССС, желудочно-кишечный тракт, а также центральную нервную систему [124]. В настоящее время одобрены для лечения СД2 аналогами ГПП-1 являются албиглутид, дулаглутид, эксенатид и ликсисенатид ЛАР, лираглутид и ликсисенатид [125]. Исследование таспоглутида было завершено в ходе проведения III фазы в связи с регистрацией неожиданно сильных аллергических реакций [126]. Семаглутид и эфпегленатид находятся в стадии разработки и соответственно в фазах III и II клинических исследований [127, 128]. Лечение аналогами ГПП-1 ассоциировано с благоприятным воздействием на некоторые факторы риска развития ССЗ, а именно АД, липидный спектр и вес. Действительно, некоторые метаанализы показали, что лечение аналогами ГПП-1 ассоциировано со значительным снижением массы тела [129–132] и благоприятным воздействием на липидный спектр, снижение уровней ЛПНП и триглицеридов [131, 133]. Эти препараты обладают способностью снижать только систолическое артериальное давление (САД) [132, 134], однако при этом их действие, по-видимому, ассоциировано с не-

большим увеличением ЧСС [132]. Монотерапия препаратами из группы аналогов ГПП-1 не повышает риск развития гипогликемии при сравнении с плацебо, хотя их прием ассоциирован с более высокой частотой развития гипогликемии при комбинации с ПСМ [129, 130]. Также были представлены данные, свидетельствующие, что при приеме аналогов ГПП-1 функция бета-клеток улучшается (НОМА-В, соотношение проинсулина к инсулину) [131]. Некоторые исследования подтвердили кардиопротективное влияние нативного ГПП-1 и аналогов ГПП-1 на эндотелий сосудов и миокарда, в том числе вазодилатацию и противовоспалительное действие [135–137]. Данные, полученные в ходе клинических исследований, показали, что ГПП-1 и аналоги ГПП-1 могут улучшать как функцию левого желудочка, так и эндотелиальную функцию, оказывают антиаритмическое действие у пациентов как с диабетом, так и без него, а также у пациентов, перенесших АКШ, с ХСН и ИБС [138–140].

Сердечно-сосудистая безопасность аналогов ГПП-1: данные клинических исследований

Несмотря на то что точное определение лекарства или лекарственных препаратов, которые будут обеспечивать сердечно-сосудистую защиту, остается трудно достижимой задачей, имеющиеся данные подтверждают сердечно-сосудистую безопасность препаратов аналогов ГПП-1. Продолжающиеся рандомизированные крупные исследования будут иметь важное значение для закрепления результатов, полученных на данном этапе. Более того, в настоящее время проводится несколько долгосрочных рандомизированных исследований препаратов аналогов ГПП-1 для оценки их сердечно-сосудистой безопасности: ELIXA (ликсисенатид)

[141], LEADER (лираглутид) [142], SUSTAIN 6 (семаглутид) [143], REWIND (дулаглутид) [144] и EXSCEL (эксенатид пролонгированного действия ЛАР) [145]. На данный момент завершено только исследование по оценке применения ликсисенатида при наличии острого коронарного синдрома (ОКС) в анамнезе (ELIXA) [141]. Недавно были объявлены предварительные результаты, которые подтвердили, что результаты исследования безопасности ликсисенатида не хуже, но и не лучше, чем при приеме плацебо [146]. Несмотря на определенные ограничения исследований, метаанализы, проведенные для уточнения сердечно-сосудистых исходов, также подтвердили сердечно-сосудистую безопасность аналогов ГПП-1. Результаты исключают, по крайней мере в краткосрочной перспективе, любое увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с плацебо или другим активным лекарственным средством [134, 147, 148].

Кроме того, плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали, что пациенты, получающие лечение аналогами ГПП-1, имели более низкую частоту развития серьезных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), сердечно-сосудистой смертности и общей смертности [134, 148].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГК-2) являются новым классом сахароснижающих препаратов, которые подавляют реабсорбцию глюкозы в почках, повышая при этом экскрецию глюкозы с мочой [149]. FDA и EMA одобрили три препарата данного класса: канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин, при этом несколько других препаратов находятся сейчас в заключительной стадии клинической разработки. Ипраглифлозин, тофоглифлозин и лусеоглифлозин одобре-

ны для лечения пациентов с СД2 в Японии [151]. Другие соединения находятся в стадии разработки [152], такие как Lx4211, двойной ингибитор натрий-глюкозных котоанспортеров 1 и 2 типов [153], и ISIS-388626, антимысловый олигонуклеотид, разработанный с целью блокирования экспрессии гена НГК-2 *in vivo* [152]. Ингибиторы НГК-2 защищают клетки проксимальных канальцев, вероятнее всего, блокируя поступление глюкозы в клетку [54], и опосредованно снижают секрецию инсулина, улучшают чувствительность к инсулину и увеличивают захват глюкозы периферическими тканями [155]. Данная группа препаратов действует независимо от степени выраженности инсулинорезистентности и дисфункции бета-клеток [149], тем не менее их эффективность снижается пропорционально снижению скорости клубочковой фильтрации [156]. Последние данные показали, что иНГК-2 могут увеличить риск развития диабетического кетоацидоза (ДКА) [157], хотя патофизиологические механизмы, участвующие в этом процессе, до конца не определены. Именно поэтому следует тщательно отбирать пациентов для лечения данными препаратами. В дополнение к снижению глюкозы в крови иНГК-2 могут способствовать улучшению таких сердечно-сосудистых параметров, как АД, вес и липидный профиль [149, 151]. По данным многих исследований, иНГК-2 показали стойкое снижение уровня САД [158] и менее стойкое снижение ДАД [159], без компенсаторного повышения ЧСС [149]. Вероятно, данные препараты также улучшают эндотелиальную функцию [160] и уменьшают ригидность стенок артерий [161].

Ингибиторы НГК-2 способствуют выведению глюкозы с мочой, что, соответственно, ведет к потере от 200 до 300 ккал в день и приводит к снижению массы тела [162]. Ингибиторы НГК-2 снижают общую массу

тела, в основном за счет уменьшения жировой массы, висцеральной жировой ткани и подкожной жировой ткани [163]. Они также оказывают влияние на липиды плазмы, повышая уровни ЛПВП-хс и ЛПНП-хс и снижая уровень триглицеридов [149]. В какой степени эти изменения липидного спектра обуславливают возможные эффекты на ССС, остается невыясненным, хотя они, вероятно, не увеличивают сердечно-сосудистые риски, учитывая сбалансированный эффект снижения гипергликемии, АД и веса. Некоторые исследования отметили снижение экскреции альбумина с мочой, а также уровня мочевои кислоты в сыворотке крови [162]. Будут ли эти эффекты способствовать благоприятным сердечно-сосудистым исходам, это вопрос, на который мы надеемся найти ответ в ходе дальнейших исследований. Данный класс препаратов обладает низким риском развития гипогликемии [158], за исключением применения совместно с ПСМ и инсулином [151]. Ингибиторы НГК-2 также могут оказывать некоторое нефропротекторное действие, предотвращая клубочковую гиперфильтрацию [154], тем не менее, в какой степени этот эффект может способствовать улучшению почечных или сердечно-сосудистых исходов, еще предстоит установить.

Сердечно-сосудистая безопасность иНГК-2: данные клинических исследований

В недавно опубликованном исследовании EMPA-REG OUT-COME представлены интересные результаты влияния эмпаглифлозина на ССС [165]. В действительности эмпаглифлозин показал значительное снижение уровня смертности среди пациентов с СД2 и доказанными ССЗ в сравнении с плацебо. Данные пациенты продемонстрировали снижение на 14 % первичной конечной точки по трехбалльной шкале МАСЕ. Этот эффект был в ос-

новном обусловлен за счет благоприятного воздействия на сердечно-сосудистую смертность, так как эмпаглифлозин не снижает процент нефатальных инфарктов миокарда или нефатальных инсультов.

В целом этот препарат демонстрирует снижение сердечно-сосудистой смертности на 38 % и снижение общей смертности на 32 %, а также снижение госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 35 %. Интересно, что эти эффекты наблюдались в начале клинических исследований [165]. Мочегонный эффект, возможно, является основным фактором, ответственным за данные результаты, хотя в долгосрочной перспективе влияние на гликемию, АД и вес также может внести свой вклад. Не так давно в одном исследовании использовали Archimedes Model для прогнозирования 20-летних исходов и обнаружили значительное снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смерти и общей смертности при лечении ингибиторами иНГК-2 по сравнению со стандартной схемой терапии [166]. Тем не менее для подтверждения этих результатов в настоящее время несколько исследований по оценке сердечно-сосудистой безопасности других иНГК-2 находятся в стадии разработки [150]. Многоцентровое исследование по оценке влияния дапаглифлозина на распространенность сердечно-сосудистых событий (DECLARE-TIMI58), которое, как ожидается, будет завершено в 2019 г., было разработано с целью оценки влияния дапаглифлозина на частоту развития сердечно-сосудистых событий [167]. Исследование по оценке влияния канаглифлозина на ССС (CANVAS), которое, как ожидается, завершит сбор данных в 2017 г., также было разработано для оценки влияния канаглифлозина на частоту развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений [168]. Сердечно-сосудистые исходы

лечения эртуглифлозином пациентов с СД2 и доказанными сосудистыми заболеваниями было разработано для оценки сердечно-сосудистой безопасности эртуглифлозина и, как ожидается, будет завершено в 2021 г. [169].

Заключение и клиническое значение

В настоящем обзоре проводится анализ сердечно-сосудистых эффектов сахароснижающих препаратов и одновременно краткое изложение имеющихся данных и перечисление текущих клинических исследований. Несколько препаратов в настоящее время доступно для лечения СД2. Метформин с убедительными доказательствами наличия благоприятного влияния на ССС является терапией первой линии для данных пациентов. Прямое положительное влияние метформина на сердце, изучаемое сейчас в нескольких исследованиях, в случае его подтверждения укрепит позицию данного препарата в качестве терапии первой линии.

Тем не менее, когда метформин перестает быть эффективным в качестве монотерапии, требуется добавление других препаратов. Согласно алгоритмам ADA/EASD все препараты, обсуждающиеся в данном обзоре, применимы в качестве терапии второй и третьей линий. Выбор терапии также должен быть основан на особенностях самого пациента. Поскольку пациенты с диабетом относятся к группе высокого риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, знания о сердечно-сосудистой безопасности данных препаратов имеют решающее значение при назначении терапии для всех врачей, занимающихся данным состоянием.

Литература

- Centers for Disease Control and Prevention, 2011 National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States (Accessed 2 May 2015).
- Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 2008 Guidance for industry: diabetes mellitus — evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> (Accessed: 2 May 2015).
- European Medicine Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use, 2010 Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500073570.pdf (Accessed: 2 May 2015).
- Paneni F, 2014 2013 ESC/EASD guidelines on the management of diabetes and cardiovascular disease: established knowledge and evidence gaps // *Diab Vasc Dis Res* 11: 5–10.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. 2015 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* 38: 140–149.
- Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. 2015 American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology — clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan — 2015. *Endocrine practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 21: Suppl 1: 1–87.
- Gardner D, Shoback D 2011 Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology, The McGraw-Hill Companies; pp. 579–581.
- Rensing KL, Reuwer AQ, Arsenault BJ, et al. 2011 Reducing cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes and concomitant cardiovascular disease: can insulin be too much of a good thing? // *Diabetes Obes Metab* 13: 1073–1087.
- Cruz AB, Jr. Amatuzio DS, Grande F, Hay LJ. 1961 Effect of intra-arterial insulin on tissue cholesterol and fatty acids in alloxan-diabetic dogs // *Circ Res* 9: 39–43.
- Mather KJ, Steinberg HO, Baron AD. 2013 Insulin resistance in the vasculature // *J Clin Invest* 123: 1003–1004.
- Hopkins PN. 2013 Molecular biology of atherosclerosis // *Physiol Rev* 93: 1317–1542.
- Baldi S, Natali A, Buzzigoli G, Galvan AQ, Sironi AM, Ferrannini E. 1996 In vivo effect of insulin on intracellular calcium concentrations: relation to insulin resistance // *Metabolism* 45: 1402–1407.
- Brunton SA. 2012 Hypoglycemic potential of current and emerging pharmacotherapies in type 2 diabetes mellitus // *Postgrad Med* 124: 74–83.
- Gamble JM, Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. 2010 Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study // *Diabetes Obes Metab* 12: 47–53.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. 2009 Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // *Diabetologia* 52: 2288–2298.
- Roumie CL, Greevy RA, Grijalva CG, et al. 2014 Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes // *JAMA – J Am Med Assoc* 311: 2288–2296.
- Siraj ES, Rubin DJ, Riddle MC, Miller ME, et al. 2015 Insulin dose and cardiovascular mortality in the ACCORD trial // *Diabetes Care* 38: 2000–2008.
- 1998 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet* 352: 837–853.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 2008 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N Engl J Med* 359: 1577–1589.
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. 2012 Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // *N Engl J Med* 367: 319–328.
- 2016, Cardiovascular and other outcomes postintervention with insulin glargine and omega-3 fatty acids (ORIGINALE) // *Diabetes Care* 39: 709–716.
- Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. 2009 Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial // *Diabetes Care* 32: 381–386.
- Novo Nordisk, 2013. A trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events (DEVOTE) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959529> (Accessed: 16 December 2015).
- Hundal RS, Krssak M, Dufour S, et al. 2000 Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes // *Diabetes* 49: 2063–2069.
- Charles MA, Eschwege E, Grandmottet P, et al. 2000 Treatment with metformin of non-diabetic men with hypertension, hypertriglyceridaemia and central fat distribution: the BIGPRO 1.2 trial // *Diabetes Metab Res Rev* 16: 2–7.
- Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. 2013 Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity // *Exp Clin Endocr Diab* 121: 27–31.
- Lawrence JM, Reid J, Taylor GJ, Stirling C, Reckless JP. 2004 Favorable effects of pioglitazone and metformin compared with gliclazide on lipopro-

- tein subfractions in overweight patients with early type 2 diabetes // *Diabetes care* 27: 41–46.
28. Ajjan RA, Grant PJ. 2006 Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents // *Diab Vasc Dis Res* 3: 147–158.
 29. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo M, Roque M, Moher D. 2005 Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD002966.
 30. Kinaan M, Ding H, Triggler CR, 2015 Metformin: An old drug for the treatment of diabetes but a new drug for the protection of the endothelium // *Med Princ Pract* 24: 401–15.
 31. Carter AM, Bennett CE, Bostock JA, Grant PJ. 2005 Metformin reduces C-reactive protein but not complement factor C3 in overweight patients with Type 2 diabetes mellitus // *Diabetic Med* 22: 1282–1284.
 32. de Jager J, Kooy A, Schalkwijk C, et al. 2014 Long-term effects of metformin on endothelial function in type 2 diabetes: a randomized controlled trial // *J Intern Med* 275: 59–70.
 33. Hocking ED, Chakrabarti R, Evans J, Fearnley GR. 1967 Effect of biguanides and atromid on fibrinolysis // *J Atheroscler Res* 7: 121–130.
 34. Tousoulis D, Kampoli AM, Stefanadis C. 2012 Diabetes mellitus and vascular endothelial dysfunction: current perspectives // *Curr Vasc Pharmacol* 10: 19–32.
 35. 1998 Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *The Lancet* 352: 854–865.
 36. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 2008 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N Engl J Med* 359: 1577–1589.
 37. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. 2008 The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy // *Eur J Heart Fail* 10: 703–708.
 38. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. 2013 Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease // *Diabetes care* 36: 1304–1311.
 39. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. 2009 Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Arch Intern Med* 169: 616–625.
 40. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. 2008 Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review // *Arch Intern Med* 168: 2070–2080.
 41. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. 2011 Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes Metab* 13: 221–228.
 42. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. 2006 Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy // *N Engl J Med* 355: 2427–2443.
 43. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. 2006 Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin // *Diabetologia* 49: 930–936.
 44. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. 2011 Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure // *Circulation Heart Failure* 4: 53–58.
 45. Romero SP, Andrey JL, Garcia-Egido A, et al. 2013 Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity matched study in the community // *Int J Cardiol* 166: 404–412.
 46. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. 2005 Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study // *Circulation* 111: 583–590.
 47. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. 2013 Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients // *Circ Heart Fail* 6: 395–402.
 48. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. 2012 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur Heart J* 33: 1787–1847.
 49. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. 2012 Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride mono-therapy versus metformin: a retrospective analysis // *Diabetes Obes Metab* 14: 803–809.
 50. Ladeiras-Lopes R, Fontes-Carvalho R, Bettencourt N, Sampaio F, Gama V, Leite-Moreira AF. 2014 METformin in DIastolic Dysfunction of METabolic syndrome (MET-DIME) trial: rationale and study design: MET-DIME trial // *Cardiovasc Drugs Ther* 28: 191–196.
 51. Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, et al. 2012 Metformin in non-diabetic patients presenting with ST elevation myocardial infarction: rationale and design of the glycometabolic intervention as adjunct to primary percutaneous intervention in ST elevation myocardial infarction (GIPS) – III trial // *Cardiovasc Drugs Ther* 26: 417–426.
 52. Medical Research Council (MRC) (UK). The Glucose Lowering In Non-diabetic hyperglycaemia Trial (GLINT) – Glucose lowering in those at risk of diabetes. ISRCTN34875079. <http://www.isrctn.com/IS-RCTN34875079>. (Accessed 18 July 2015)
 53. Seino S, Takahashi H, Takahashi T, Shibasaki T. 2012 Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas // *Diabetes Obes Metab* 14 Suppl 1: 9–13.
 54. Thule P UG. 2014 Sulfonylureas: a new look at old therapy // *Curr Diab Rep* 14: 1–8.
 55. Muller G, Satoh Y, Geisen K. 1995 Extrapancreatic effects of sulfonylureas – a comparison between glimepiride and conventional sulfonylureas // *Diabetes Res Clin Pr* 28: Suppl: S115–137.
 56. Campbell DB, Lavielle R, Nathan C. 1991 The mode of action and clinical pharmacology of glipizide: a review // *Diabetes Res Clin Pr* 14: Suppl 2: S21–36.
 57. Inzucchi SE. 2002 Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review // *JAMA – J Am Med Assoc* 287: 360–372.
 58. Triggler CR, Ding H. 2014 Cardiovascular impact of drugs used in the treatment of diabetes // *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 5: 245–268.
 59. Basit A, Riaz M, Fawwad A. 2012 Glimepiride: evidence-based facts, trends, and observations (GIFTS) [corrected] // *Vascular Health and Risk Management* 8: 463–472.
 60. Zhang F, Xiang H, Fan Y, et al. 2013 The effects of sulfonylureas plus metformin on lipids, blood pressure, and adverse events in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Endocrine* 44: 648–658.
 61. Chen YH, Du L, Geng XY, et al. 2015 Effects of sulfonylureas on lipids in Type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of Evidence-Based Medicine* 8: 134–48.
 62. Monami M, Genovese S, Mannucci E. 2013 Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes Metab* 15: 938–953.
 63. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al, 2011 Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // *Eur Heart J* 32: 1900–1908.
 64. Klepzig H, Kober G, Matter C, et al. 1999 Sulfonylureas and ischaemic preconditioning: a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide // *Eur Heart J* 20: 439–446.
 65. Fisman EZ, Tenenbaum A. 2009 A cardiologic approach to non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with heart disease // *Cardiovasc Diabetol* 8: 1–13.
 66. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Mugge A, Nauck MA. 2004 Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? // *Heart* 90: 9–12.

67. Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, Grill DE, Terzic A, Holmes DR, Jr. 1999 Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction // *J Am Coll Cardiol* 33: 119–124.
68. Morgan CL, Mukherjee J, Jenkins-Jones S, Holden SE, Currie CJ. 2014 Association between first-line monotherapy with sulphonylurea versus metformin and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a retrospective, observational study // *Diabetes Obes Metab* 16: 957–962.
69. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA, et al. 2012 Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin mono-therapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study // *Ann Intern Med* 157: 601–610.
70. 1998 Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet* 352: 854–865.
71. Seong JM, Choi NK, Shin JY, et al. 2015 Differential cardiovascular outcomes after dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sulfonylurea, and pioglitazone therapy, all in combination with metformin, for type 2 diabetes: a population-based cohort study // *PloS One* 10: e0124287.
72. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. 2008 Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med* 358: 2560–2572.
73. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. 2006 Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide mono-therapy // *N Engl J Med* 355: 2427–2443.
74. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. 2009 Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N Engl J Med* 360: 129–139.
75. Yki-Jarvinen H. 2004 Thiazolidinediones // *N Engl J Med* 351: 1106–1118.
76. European Medicines Agency, 2010 European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. Anti-diabetes medication to be taken off the market http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf (Accessed: 23 June 2015).
77. European Medicines Agency, 2012 Anexx. Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the member states http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/002277/WC500126044.pdf (Accessed: 23 June 2015).
78. Food and Drug Administration, 2011 FDA Drug Safety Communication: Update to ongoing safety review of Actos (pioglitazone) and increased risk of bladder cancer <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm#aihp> (Accessed: 23 June 2015).
79. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. 2001 Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones // *Ann Intern Med* 134: 61–71.
80. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, et al. 2005 A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia // *Diabetes Care* 28: 1547–1554.
81. Shimono D, Kuwamura N, Nakamura Y, Koshiyama H. 2001 Lack of effect of pioglitazone on postprandial triglyceride levels in type 2 diabetes // *Diabetes Care* 24: 971.
82. van Wijk JP, de Koning EJ, Castro Cabezas M, Rabelink TJ. 2005 Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes // *Diabetes Care* 28: 844–849.
83. Punthakee Z, Almeras N, Despres JP, et al. 2014 Impact of rosiglitazone on body composition, hepatic fat, fatty acids, adipokines and glucose in persons with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance: a sub-study of the DREAM trial // *Diabetic Med* 31: 1086–1092.
84. Qayyum R, Adomaityte J. 2006 A meta-analysis of the effect of thiazolidinediones on blood pressure // *J Clin Hypertens (Greenwich)* 8: 19–28.
85. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. 2004 A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors // *Arch Intern Med* 164: 2097–2104.
86. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. 2006 Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial // *JAMA – J Am Med Assoc* 296: 2572–2581.
87. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. 2003 Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003 // *Circulation* 108: 2941–2948.
88. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. 2006 Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial // *Lancet* 368: 1096–1105.
89. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. 2009 Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial // *Lancet* 373: 2125–2135.
90. Mahaffey KW, Hafley G, Dickerson S, et al. 2013 Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial // *Am Heart J* 166: 240–249 e241.
91. Nissen SE, Wolski K. 2007 Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes // *N Engl J Med* 356: 2457–2471.
92. Nissen SE, Wolski K. 2010 Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality // *Arch Intern Med* 170: 1191–1201.
93. Singh S, Loke YK, Furberg CD. 2007 Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis // *JAMA – J Am Med Assoc* 298: 1189–1195.
94. Dahabreh IJ, Economopoulos K. 2008 Meta-analysis of rare events: an update and sensitivity analysis of cardiovascular events in randomized trials of rosiglitazone // *Clin Trials* 5: 116–120.
95. Bach RG, Brooks MM, Lombardero M, et al. 2013 Rosiglitazone and outcomes for patients with diabetes mellitus and coronary artery disease in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial // *Circulation* 128: 785–794.
96. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. 2005 Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial // *Lancet* 366: 1279–1289.
97. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. 2007 Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04) // *Stroke* 38: 865–873.
98. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Masi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM. 2007 The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study // *J Am Coll Cardiol* 49: 1772–1780.
99. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. 2007 Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials // *JAMA – J Am Med Assoc* 298: 1180–1188.
100. Yoshii H, Onuma T, Yamazaki T, et al. 2014 Effects of pioglitazone on macrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus at high risk of stroke: the PROFIT-J study // *J Atheroscler Thromb* 21: 563–573.
101. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. 2007 Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials // *Lancet* 370: 1129–1136.
102. Liu J, Wang LN. 2014 Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in patients with stroke or transient

- ischaemic attack // *Cochrane Db Syst Rev* 1: CD010693.
103. Scheen AJ. 2015 A review of gliptins for 2014 // *Expert Opin Pharmacol* 16: 43–62.
104. Drucker DJ, Nauck MA. 2006 The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet* 368: 1696–1705.
105. Fadini GP, Avogaro A. 2011 Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: beyond GLP-1 // *Vasc Pharmacol* 55: 10–16.
106. De Falco E, Porcelli D, Torella AR, et al. 2004 SDF-1 involvement in endothelial phenotype and ischemia – induced recruitment of bone marrow progenitor cells // *Blood* 104: 3472–3482.
107. Brown NJ, Gainer JV, Stein CM, Vaughan DE. 1999 Bradykinin stimulates tissue plasminogen activator release in human vasculature // *Hypertension* 33: 1431–1435.
108. Koska J, Sands M, Burciu C, Reaven P. 2015 Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes // *Diab Vasc Dis Res* 12: 154–163.
109. Ogawa S, Ishiki M, Nako K, et al. 2011 Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes // *Tohoku J Exp Med* 223: 133–135.
110. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. 2012 DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis // *Adv Ther* 29: 14–25.
111. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. 2011 Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations // *Ann Intern Med* 154: 602–613.
112. Ta NN, Schuyler CA, Li Y, Lopes-Virella MF, Huang Y, 2011 DPP-4 (CD26) inhibitor alogliptin inhibits atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-deficient mice // *J Cardiovasc Pharm* 58: 157–166.
113. Shah Z, Kampfrath T, Deiluiis JA, et al. 2011 Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis // *Circulation* 124: 2338–2349.
114. Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, et al. 2013 Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors // *Atherosclerosis* 227: 349–354.
115. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, Chatterjee S, Farkouh ME, Scirica BM. 2015 Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials // *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 3: 356–366.
116. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. 2014 Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored // *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2: 843–851.
117. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. 2014 Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Nutr Metab Cardiovasc NMCD*: 689–697.
118. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. 2013 Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N Engl J Med* 369: 1317–1326.
119. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. 2013 Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med* 369: 1327–1335.
120. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. 2015 Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // *N Engl J Med* 373: 232–42.
121. Rosenstock J, Marx N, Neubacher D, et al. 2015 Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events // *Cardiovasc Diabetol* 14: 57.
122. ClinicalTrials.gov, 2013 Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CARME-LINA). NCT01897532 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01897532?term=CARMELINA&rank=1> (Accessed: 20 July 2015).
123. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, et al. 2013 Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active-comparator CAROLINA trial // *Diab Vasc Dis Res* 10: 289–301.
124. Seufert J, Gallwitz B. 2014 The extra-pancreatic effects of GLP-1 receptor agonists: a focus on the cardiovascular, gastrointestinal and central nervous systems // *Diabetes Obes Metab* 16: 673–688.
125. Ryan D, Acosta A. 2015 GLP-1 receptor agonists: Nonglycemic clinical effects in weight loss and beyond // *Obesity (Silver Spring)* 23: 1119–1129.
126. Rosenstock J, Balas B, Charbonnel B, et al. 2013 The fate of taspeglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus twice-daily exenatide for type 2 diabetes: the T-emerge 2 trial // *Diabetes care* 36: 498–504.
127. Nauck MA PJ SG, et al. 2012 The once-weekly human GLP-1 analogue semaglutide provides significant reductions in HbA1c and body weight in patients with type 2 diabetes. Abstracts of the 48th EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes // *Diabetologia* 55: Suppl.: S7.
128. Choi IY PS TM, Hwang SY, Kim JY, Lee YM, Kwon SC, 2015 Superagonistic Mechanism of Increased Glucodynamic and Weight Loss Effects of LAPSCA-Exendin-4 (HM11260C) [Abstract] // *Diabetes care* 64 (Suppl 1).
129. Amori RE, Lau J, Pittas AG. 2007 Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // *JAMA – J Am Med Assoc* 298: 194–206.
130. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. 2009 Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Eur J* 184 S. PAREDES ET AL *Endocrinol* 160: 909–917.
131. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. 2011 Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Db Syst Rev* CD006423.
132. Katout M, Zhu H, Rutsky J, et al. 2014 Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression // *Am J Hypertens* 27: 130–139.
133. Sun F, Wu S, Wang J, et al. 2015 Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis // *Clin Ther* 37: 225–241; e228.
134. Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E. 2014 Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Obes Metab* 16: 38–47.
135. Lorber D, 2013 GLP-1 receptor agonists: effects on cardiovascular risk reduction // *Cardiovasc Ther* 31: 238–249.
136. Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Fadini GP. 2014 Cardiovascular actions of GLP-1 and incretin-based pharmacotherapy // *Curr Diab Rep* 14: 483.
137. Herzlinger S, Horton ES. 2013 Extraglycemic effects of glp-1-based therapeutics: addressing metabolic and cardiovascular risks associated with type 2 diabetes // *Diabetes Res Clin Pr* 100: 1–10.
138. Hansen J, Brock B, Botker HE, Gjedde A, Rungby J, Gejl M. 2014 Impact of glucagon-like peptide-1 on myocardial glucose metabolism revisited // *Rev Endocr Metab Dis* 15: 219–231.
139. Lebovitz HE, Banerji MA. 2012 Non-insulin injectable treatments (glucagon-like peptide-1 and its analogs) and cardiovascular disease // *Diabetes Technol Ther* 14: Suppl 1: 43–50.
140. Angeli FS, Shannon RP. 2014 Incretin-based therapies: can we achieve glycemic control and cardioprotection? // *J Endocrinol* 221: T17–30.
141. clinicalTrials.gov, 2010 Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With AVE0010(Lixisenatide) (ELIXA). NCT01147250 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01147250?term=ELIXA&rank=1>: (Accessed: 13 July 2015).

142. clinicalTrials.gov, 2010 Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Out-come Results – A Long Term Evaluation (LEADER®). NCT01179048 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01179048?term=NCT01179048&rank=1>: (Accessed: 13 July 2015).
143. clinicalTrials.gov, 2012 Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN™ 6). NCT01720446 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01720446?term=NCT01720446&rank=1>: (Accessed: 13 July 2015).
144. clinicalTrials.gov, 2011 Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND). NCT01394952 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01394952?term=NCT01394952&rank=1>: (Accessed: 13 July 2015).
145. clinicalTrials.gov, 2010 Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial (EXSC-CEL): A Trial To Evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment With Exenatide Once Weekly In Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. NCT01144338 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01144338?term=NCT01144338&rank=1>: (Accessed: 13 July 2015).
146. Sanofi Media Releases, 2015 Sanofi's Lixumia® (lixisenatide) Demonstrated Cardiovascular Safety in People with Type 2 Diabetes and High CV Risk http://en.sanofi.com/Nasdaq_OMX/local/press_releases/sanofis_lixumia_lixisenatide_d_1926874_08-06-2015!18_16_00.aspx (Accessed: 21 July 2015).
147. Sun F, Yu K, Wu S, et al. 2012 Cardiovascular safety and glycemic control of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: a pairwise and network meta-analysis // *Diabetes Res Clin Pr* 98: 386–395.
148. Monami M, Cremasco F, Lamanna C, et al. 2011 Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Experimental diabetes research* 2011: 215764.
149. Jung CH, Jang JE, Park JY. 2014 A novel therapeutic agent for type 2 diabetes mellitus: sglt2 inhibitor // *Diabetes Metab J* 38: 261–273.
150. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. 2015 SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials // *Diab Vasc Dis Res* 12: 90–100.
151. Lajara R. 2014 The potential role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in combination therapy for type 2 diabetes mellitus // *Expert Opin Pharmacol* 15: 2565–2585.
152. Misra M. 2013 SGLT2 inhibitors: a promising new therapeutic option for treatment of type 2 diabetes mellitus // *J Pharm Pharmacol* 65: 317–327.
153. Lexicon Pharmaceutical, Safety and Efficacy of LX4211 in patients with inadequately controlled type 1 diabetes mellitus <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01742208> (Accessed: 9 June 2015).
154. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, Saggiocca A, Conte G, Minutolo R. 2014 Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes // *Am J Kidney Dis* 64: 16–24.
155. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. 2014 Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients // *J Clin Invest* 124: 499–508.
156. Foote C, Perkovic V, Neal B. 2012 Effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular outcomes // *Diab Vasc Dis Res* 9: 117–123.
157. Brooks M. 2015 SGLT2 Inhibitor Diabetes Drugs May Cause Ketoacidosis FDA <http://www.medscape.com/viewarticle/844754> (Accessed: 18 July 2015).
158. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. 2013 Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med* 159: 262–274.
159. Oliva RV, Bakris GL. 2014 Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors // *Journal of the American Society of Hypertension: JASH* 8: 330–339.
160. Oelze M, Kroller-Schon S, Welschhof P, et al. 2014 The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity // *PloS One* 9: e112394.
161. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. 2014 The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus // *Cardiovasc Diabetol* 13: 28.
162. List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. 2009 Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes // *Diabetes Care* 32: 650–657.
163. Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. 2014 Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin // *Diabetes Obes Metab* 16: 159–169.
164. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. 2013 Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease // *Diabetes Obes Metab* 15: 463–473.
165. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. 2015 Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N Engl J Med* 373: 2117–2128.
166. Dziuba J, Alperin P, Racketa J, et al. 2014 Modeling effects of SGLT-2 inhibitor dapagliflozin treatment versus standard diabetes therapy on cardiovascular and microvascular outcomes // *Diabetes Obes Metab* 16: 628–635
167. clinicalTrials.gov, Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI58) NCT01730534 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534> (Accessed: 9 June 2015).
168. clinicalTrials.gov, CANVAS – CANagliflozin Cardiovascular Assessment Study NCT01032629 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629?term=CANVAS+-+CANagliflozin+cardiovascular+Assessment+Study&rank=1> (Accessed: 9 June 2015).
169. clinicalTrials.gov, Cardiovascular Outcomes Following Treatment With Ertugliflozin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Vascular Disease (MK-8835-004) NCT01986881 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01986881?term=NCT01986881&rank=1> (Accessed: 9 June 2015).

Взаимосвязь между приемом метформина и исходами бронхиальной астмы у больных с сахарным диабетом 2 типа

Расширенный реферат статьи Chun-Yi Li, Steven R. Erickson and Chung-Hsuen Wu. Metformin use and asthma outcomes among patients with concurrent asthma and diabetes // *Respirology*, 2016, 21, 1210–1218.

Реферат подготовлен М.В. Амосовой.

Цели и предпосылки. Метформин является препаратом первой линии для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Последние исследования на животных показали, что метформин способствует уменьшению воспалительного процесса в дыхательных путях, однако остается до конца не выясненным, может ли прием метформина помочь пациентам поддерживать контроль над бронхиальной астмой.

Целью данного исследования являлась оценка взаимосвязи между применением метформина и исходами бронхиальной астмы, которые включают в себя госпитализацию по поводу бронхиальной астмы; обращение в скорую медицинскую помощь по поводу бронхиальной астмы; обострение бронхиальной астмы у пациентов с сочетанной патологией, бронхиальной астмой и сахарным диабетом.

Методы. Мы провели 11-летнее (2001–2011) ретроспективное когортное исследование, используя базу данных государственного медицинского страхования Тайваня. В исследование были включены пациенты с сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой. Дата первого назначения метформина в ходе наблюдения была обозначена как индексная дата. На каждого пациента, получающего метформин, методом случайной выборки было подобрано два сопоставимые по возрасту и полу пациента, не получающие метформин. Пациенты находились под наблюдением в течение трех лет для оценки распространенности частоты возникновения исходов, ассоциированных с бронхиальной астмой.

Для оценки взаимосвязи между приемом метформина и исходами бронхиальной астмы были использованы многопараметрические регрессионные логистические модели.

Результаты. Из 1332 пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа 444 (33,3 %) принимали метформин. При сравнении с пациентами, не принимавшими метформин, пациенты на метформине имели более низкий риск госпитализации по поводу бронхиальной астмы (ОШ 0,21, 95 % ДИ 0,07–0,63) и обострения бронхиальной астмы (ОШ 0,39, 95 % ДИ 0,19–0,79).

Заключение. Риск развития исходов бронхиальной астмы ниже у пациентов, принимающих метформин, по сравнению с теми, кто его не принимал. Врачи должны рассматривать метформин в качестве стратегии лечения пациентов с бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: бронхиальная астма, данные страховых случаев, сахарный диабет, метформин, база данных государственного медицинского страхования.

Краткий обзор

Метформин обычно используется для лечения сахарного диабета, и совсем недавно в ходе исследований на животных было обнаружено, что он способствует уменьшению воспалительного процесса в дыхательных путях. Мы провели оценку взаимосвязи между приемом метформина и обострением бронхиальной астмы среди пациентов с сочетанной патологией — сахарным диабетом 2 типа и бронхиальной астмой (БА) и обнаружили, что риск возникновения обострения БА был ниже в группе пациентов, получающих метформин, по сравнению с группой без метформина.

Сокращения:

AMPK — 5 аденозинмонофосфат-зависимая киназа;
NHIRD — база данных государственного медицинского страхования;
ОШ — отношение шансов;
ДИ — доверительный интервал;
БА — бронхиальная астма;
СД2 — сахарный диабет 2 типа.

Введение

Бронхиальная астма (БА) является хроническим заболеванием, при котором происходит воспалительный процесс в мелких дыхательных путях легких. Это распространенное заболевание со значительным уровнем заболеваемости во всем мире [1]. БА страдают более 300 млн человек в мире [2]. В США, по оценкам на 2011 г., около 25,9 млн человек имеют БА [3]. В Тайване БА встречается у 12 % населения [4]. Средняя стоимость госпитализации у пациентов с БА в Тайване в 2,7 раза выше, чем у пациентов без астмы [5, 6]. БА поддается лечению, хотя и остается пожизненным заболеванием. Лекарственные препараты для лечения БА разделены на два основных класса: препараты базисной терапии и симптоматические препараты, облегчающие дыхание [7]. Препараты базисной терапии уменьшают воспалительный процесс либо обеспечивают пролонгированную бронходилатацию. Симптоматические препараты обладают быстрым началом действия бронходилатирующего эффекта и используются для купирования острых симптомов бронхиальной астмы. Даже несмотря на то, что БА поддается лечению, часто сообщается о ее неудовлетворительном контроле [8, 9]. Например, по данным Carlton и соавт., проводивших обследование 60 тыс. пациентов, наблюдающихся в амбулаторном звене, 74 % пациентов сообщили об отсутствии контроля БА [10]. СД2 является распространенным сочетанным заболеванием среди взрослых пациентов с БА. Для примера: предыдущее исследование популяционного масштаба показало, что распространенность сопутствующего сахарного диабета находится в пределах от 5 до 16 % [11, 12]. По сравнению с пациентами без диабета пациенты с СД2 также подвержены повышенному риску развития других респираторных заболеваний, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), фиброз легких и пневмония [13]. Кроме того, исследования также показали, что пациенты с сопутствующими БА и СД2 имели худший гликемический

контроль [14], худшую ожидаемую продолжительность жизни с учетом ее качества [15] и более высокий риск развития пневмококковой инфекции [16] по сравнению с пациентами, которые имеют только БА или сахарный диабет.

Последние исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что противовоспалительное действие метформина может способствовать уменьшению воспалительных процессов в дыхательных путях [17, 18]. Вероятный механизм противовоспалительного эффекта метформина на дыхательные пути происходит опосредованно через активацию метформином 5-аденозинмонофосфат-зависимой киназы (АМРК) [18]. Активация АМРК ингибирует воспалительные процессы при таких состояниях, как колит, муковисцидоз и аутоиммунный энцефаломиелит [19–22]. Активация МФК может также способствовать уменьшению оксидативного стресса посредством регуляции клеточной пролиферации и синтеза белков, а также посредством влияния на никотинамидаденин-динуклеотид-фосфат-оксидазу [23]. Например, Salixto и соавт. провели исследование на моделях мышей с ожирением, которых кормили пищей с высоким содержанием жиров, и обнаружили, что метформин способствует уменьшению обострения аллергического эозинофильного воспаления [17]. Другое направление действия метформина включает в себя подавление фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), запускающего воспалительный сигнальный путь, а также ядерного фактора kB (NF-kB) посредством индуцированной экспрессии синтеза оксида азота [18]. Принимая во внимание тот факт, что прием метформина рекомендован в качестве терапии первой линии для пациентов с СД2 [24], он может стать препаратом выбора в отношении лучшего контроля БА у пациентов с сопутствующей патологией — БА и СД2. Тем не менее до конца не выяснено, способствует ли прием метформина поддержанию лучшего контроля БА. Таким образом, цель данного исследования состояла в том, чтобы оценить взаимосвязь

между приемом метформина и исходами БА у пациентов с сочетанной патологией — БА и СД2. Мы предположили, что риск развития неблагоприятных исходов БА ниже среди пациентов, принимающих метформин, по сравнению с пациентами, не получающими данный препарат.

Методы

Источники информации

При проведении данного исследования были использованы данные базы данных государственного медицинского страхования (NHIRD) Тайваня. В 1995 г. правительство Тайваня запустило свою программу государственного медицинского страхования, которая охватывает 23 млн граждан, на долю которых приходится 98 % населения Тайваня [25–27]. Информация о состоянии здоровья населения передавалась в программу государственного медицинского страхования и была использована для создания NHIRD при поддержке Государственного управления медицинского страхования Тайваня и Государственного научно-исследовательского института общественного здоровья и здравоохранения Тайваня [27]. NHIRD является обезличенной административной базой данных страховых случаев, которая включает в себя демографические данные лиц, имеющих страховой полис, диагнозы, стационарные или амбулаторные операции/манипуляции, назначения лекарственных средств и регистрационную информацию. Мы использовали базу данных медицинского страхования от 2005 г., которая представляет собой выборку, включающую в себя 1 млн жителей Тайваня, обращающихся за медицинской помощью по страховому полису в 2005 г., выбранных случайным образом из NHIRD для проведения данного исследования [27]. Общая продолжительность исследуемых данных составила 11 лет, от 1 января 2001 г. по 31 декабря 2011 г. Исследуемая выборка и дизайн: ретроспективное когортное исследование.

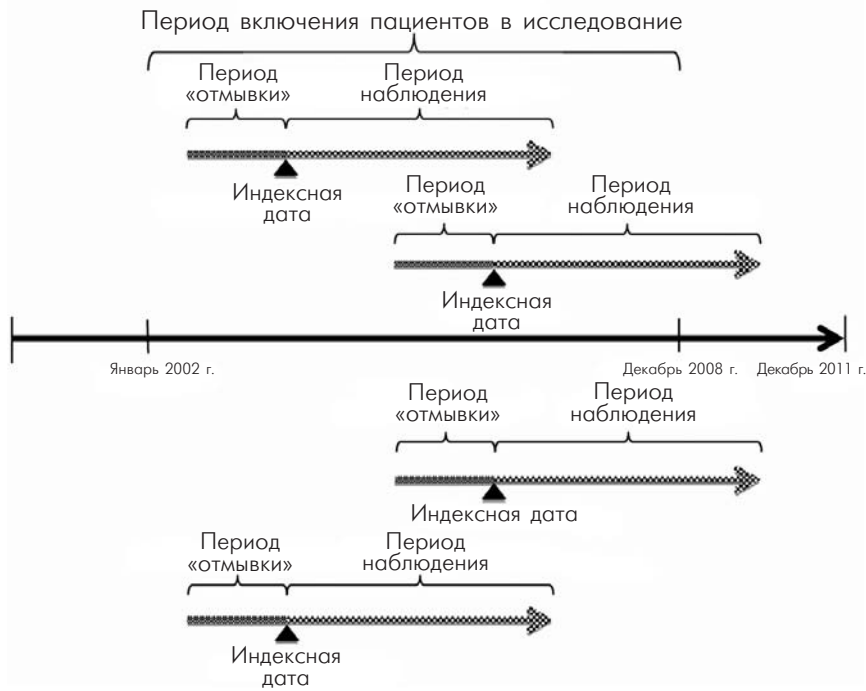


Рис. 1. Дизайн исследования

В исследование были включены взрослые пациенты старше 18 лет с сочетанной патологией — БА и СД. Для выявления пациентов были использованы коды международной классификации болезней 9-го пересмотра (МКБ-9-КМ). Для включения в выборку пациенты должны были иметь по крайней мере одну госпитализацию или два амбулаторных обращения с диагнозами БА (МКБ-9-КМ: 493.x) и СД (МКБ-9-КМ: 250.x) в течение периода включения в исследование (т.е. с 1 января 2002 г. по 31 декабря 2008 г.). В дополнение к диагнозам заболеваний пациенты были включены в исследование, если они имели по крайней мере одно назначение лекарственного средства для лечения БА и СД в течение периода включения в исследование. Индексная дата для пациентов, получающих терапию метформином, была определена как дата первой зарегистрированной записи назначения метформина за период включения пациентов в исследование.

На каждого пациента, получающего метформин, было подобрано два пациента без метформина, сопоставимых по полу и возрасту, им была присвоена та же индексная дата, что и для пациентов на метформине.

Для обеспечения того, что пациенты, включенные в наше исследование, имеют сочетанную патологию — БА и СД, мы ввели следующее ограничение: дата постановки диагноза БА и СД должна быть раньше, чем индексная дата. Пациенты находились под наблюдением в течение трех лет (период наблюдения) от индексной даты до оценки исходов, ассоциированных с БА. **Рисунок 2** описывает процесс определения выборки пациентов для исследования. Пациенты, получавшие метформин за год до индексной даты (в доиндексный период), были исключены из исследования. Также мы исключили пациентов с такими диагнозами, как ХОБЛ (коды по МКБ-9КМ 491.xx, 492.xx или 496.xx), любые виды рака дыхательных путей (коды по МКБ-9КМ 161,161x, 162, 163, 163x, 231, 231.x), бронхоэктатическая болезнь (код по МКБ-9-КМ 494.xx) в доиндексном периоде [28–30]. Также были исключены пациенты, которые были госпитализированы или обращались в скорую медицинскую помощь (СМП) по поводу бронхиальной астмы в доиндексный период. И наконец, были исключены пациенты с недействительной или недостающей информацией о возрасте, поле, коде диагноза, назначении

лекарственных средств и регистрационной информации.

Зависимые переменные

В ходе исследования была проведена оценка трех зависимых переменных: госпитализация по поводу БА, обращение в СМП по поводу БА и риск развития обострения БА [30–32]. Мы использовали только первичный диагноз БА для выявления исходов, ассоциированных с БА. Госпитализация по поводу БА была определена как госпитализация пациента по поводу БА в течение периода наблюдения. Обращение в СМП по поводу БА было определено как обращение пациента в СМП в течение периода наблюдения. Обострение БА было определено как госпитализация по поводу БА пациента, который использует системные кортикостероиды, или обращение в СМП пациента, получающего терапию системными кортикостероидами в течение периода наблюдения [32, 33].

Для обеспечения достоверности результатов также требовалось, чтобы терапия системными кортикостероидами и госпитализация (или обращение в СМП) по поводу БА происходили в один и тот же момент времени.

Независимые переменные

Оценка всех независимых переменных проводилась в доиндексный период. Оценивались такие независимые переменные, как возраст, пол, географический регион, индекс коморбидности Чарлсона (CCI) [34, 35], длительность БА, прием препаратов для лечения БА, прием сахароснижающих препаратов, общее количество госпитализаций, общее число обращений в СМП. Мы создали такую независимую переменную, как сердечно-сосудистое заболевание или заболевание, приводящее к отмене метформина: ССЗ, дислипидемия, метаболический синдром, почечная недостаточность, сердечная недостаточность или хроническое заболевание печени. Мы скорректировали переменные в дополнение к индексу коморбидности Чарлсона для лучшего контроля и для устранения искажающего эффекта сочетанных заболеваний.

Взаимосвязь между приемом метформина и исходами бронхиальной астмы у больных с сахарным диабетом 2 типа

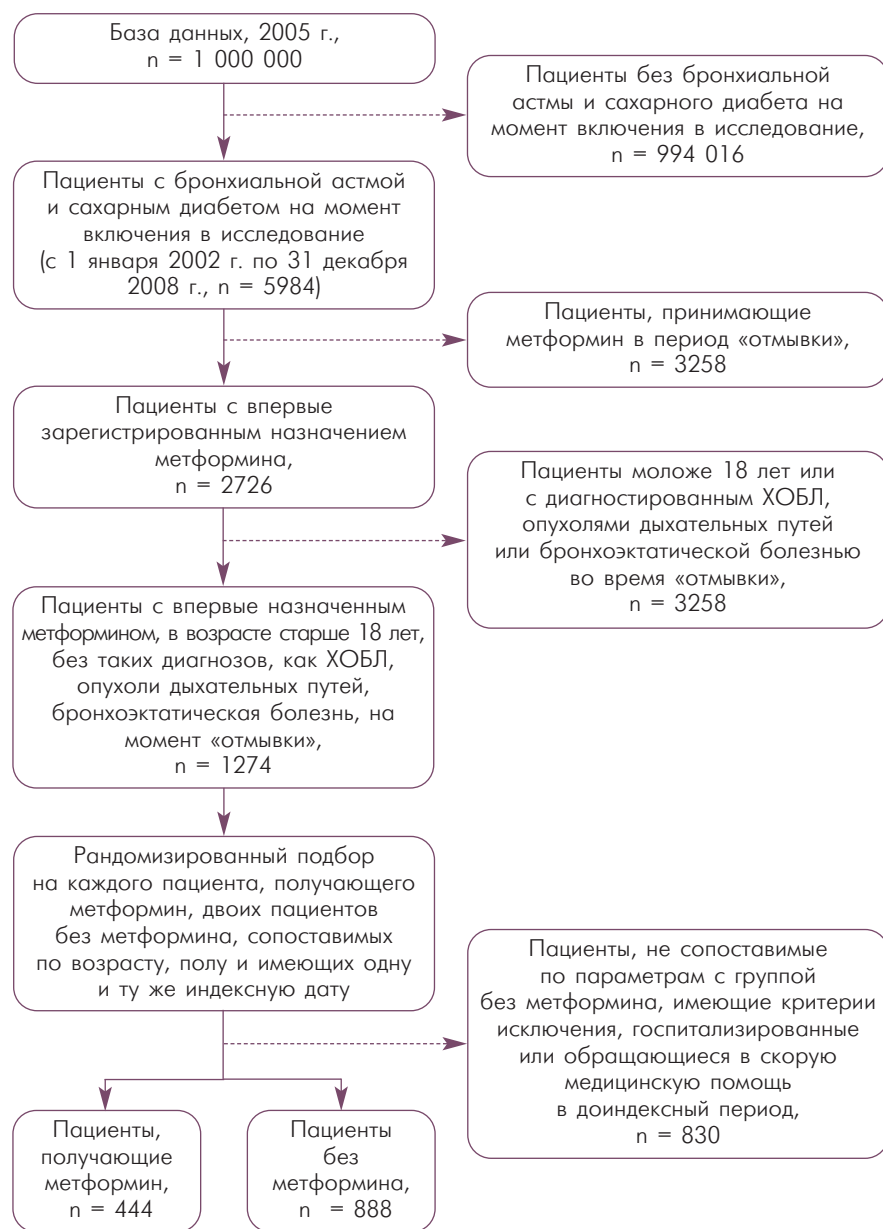


Рис. 2. Блок-схема: процесс определения выборки пациентов для исследования

Географические районы Тайваня были сгруппированы в шесть регионов: северный, северо-западный, центральный, юго-западный, южный, восточный и другие. Прием лекарственных средств для лечения БА определялся по записи о том, что пациенту был назначен по крайней мере один из следующих препаратов в доиндексный период: ингаляционные кортикостероиды, агонист β_2 -адренорецепторов длительного действия, модификаторы лейкотриенов, метилксантин, агонисты β -адренорецепторов короткого действия, кромоны, анти-IgE и системные

кортикостероиды. Прием сахароснижающих препаратов был определен как запись о том, что пациенту был назначен по крайней мере один из следующих сахароснижающих препаратов: препараты сульфонилмочевины, глиниды, тиазолидиндионы, ингибиторы α -глюкозидазы, ингибиторы ДПП-4, аналоги ГПП-1, инсулин.

Обработка статистических данных
 Была использована описательная статистика для описания характеристик всей выборки пациентов — как пациентов, получающих метформин, так и пациентов без мет-

формина. Для сравнения различных непрерывных переменных и процентного отношения категориальных переменных между пациентами, получающими метформин, и пациентами без метформина были использованы t-критерий Стьюдента и критерий χ^2 . В ходе исследования были использованы многопараметрические регрессионные логистические модели для оценки отношения шансов (ОШ) между приемом метформина и тремя зависимыми переменными. В многопараметрических регрессионных моделях были проанализированы связи между исходами БА и приемом метформина, переменные, перечисленные в вышеупомянутом разделе, включающие в себя возраст, пол, регион, индекс коморбидности Чарлсона, общее число госпитализаций, общее число обращений в СМП, длительность БА, прием препаратов для лечения БА и сахароснижающих препаратов. Оценка обострений БА в нашем основном анализе проводилась в отношении пациентов, получающих лечение системными кортикостероидами в сочетании с госпитализацией по поводу БА, или в отношении пациентов, получающих лечение системными кортикостероидами в сочетании с обращением в СМП по поводу БА. В дополнение к основному анализу мы в дальнейшем провели анализ чувствительности для определения обострений БА в качестве компонента исходов распространности случаев применения системных кортикостероидов, госпитализации по поводу БА или обращения в СМП по поводу БА.

Для работы с данными и проведения статистического анализа было использовано программное обеспечение Release 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA, институт системного статистического анализа). Значение p с двусторонним уровнем значимости было установлено до 0,05. Данное исследование было рассмотрено и одобрено Локальным комитетом по этике Медицинского университета Тайбэя.

Результаты

Таблица 1 показывает характеристики выборки пациентов.

Таблица 1. Основные характеристики исследуемой группы пациентов (все пациенты, n = 1332)

Характеристики	Кол-во	%
Возраст: среднее значение	64	10,1
18–39	24	1,8
40–59	402	30,2
60–79	906	68,0
Пол		
Женщины	804	60,4
Мужчины	528	39,6
Регион²		33
Северный	342	25,7
Северо-Западный	202	15,2
Центральный	247	18,5
Юго-Западный	204	15,3
Южный	213	16,0
Восточный и другие	124	9,3
Индекс коморбидности Чарлсона³	1,3	1,8
Длительность БА (мес)⁴	41,9	21,2
События в исходе любых причин⁵		
Госпитализация		
Да	316	23,7
Обращение в СМП		
Да	381	28,6
ССЗ ¹		
Да	76	5,7
Заболевания, приводящие к отмене метформина^{2*}		
Да	90	6,7
Препараты для лечения БА		
Ингаляционные ГКС		
Да	93	7,0
Агонисты β-адренорецепторов длительного действия		
Да	189	14,2
Агонисты β ₂ -адренорецепторов короткого действия		
Да	348	26,1
Модификаторы лейкотриенов		
Да	20	1,5
Метилксантины		
Да	481	36,1
Системные ГКС		
Да	272	20,4
Антихолинергические средства		
Да	49	3,7
Сахароснижающие препараты		
ПСМ		
Да	513	38,5
Глиниды		
Да	72	5,4
Тиазолидиндионы		
Да	77	5,8
Ингибиторы α-глюкозидазы		
Да	111	8,3
Инсулины		
Да	147	11,0
Исходы бронхиальной астмы^{6*}		
Госпитализация		
Да	33	2,5
Обращение в СМП		
Да	30	2,3
Обострение		
Да	133	10,0

¹ Рассчитано на момент индексной даты.
² Рассчитано в период до индексной даты.
³ От даты постановки диагноза БА до индексной даты периода включения в исследование.
⁴ Включая ССЗ, дислипидемию, метаболический синдром.
⁵ Включая ХПН, СН или хронические заболевания печени.
⁶ Рассчитано в период наблюдения.

Средний возраст составил 64 года, а более половины выборки составляли женщины (60,4 %). Средний индекс коморбидности Чарлсона составил 1,3. Около 23,7 % пациентов были госпитализированы и 28,6 % обращались в СМП в течение года доиндексного периода.

Около 14,2 % принимали агонисты β₂-адренорецепторов длительного действия, 26,1 % принимали агонисты β-адренорецепторов короткого действия, и 20,4 % получали лечение системными кортикостероидами. Более одной трети (38,5 %) исследуемой популяции принимали препараты сульфонилмочевины в доиндексном периоде. В табл. 2 приведено сравнение характеристик пациентов, получающих метформин, и пациентов без терапии метформин. Пациенты, получающие метформин, чаще принимали агонисты β-адренорецепторов короткого действия (30,2 % vs 24,1 %, p < 0,05) и метилксантины (42,8 % vs 32,8 %, p < 0,01). Частота назначения инсулинотерапии была ниже среди пациентов, получающих метформин (6,1 % vs 13,5 %, p < 0,01). Пациентов, получающих метформин, реже госпитализировали по поводу БА в течение периода наблюдения, чем пациентов без метформина (0,9 % vs 3,3 %, p < 0,01). Среди пациентов, получающих метформин, отмечена более низкая частота госпитализаций. В табл. 3 приведены результаты скорректированных многопараметрических логистических регрессионных моделей. Результаты показали, что у пациентов, получающих метформин, реже встречались неблагоприятные исходы БА. По сравнению с группой пациентов без метформина пациенты, получающие метформин, имели более низкий риск госпитализаций по поводу БА (ОШ 0,21, 95 % ДИ 0,07–0,63), а также риск развития обострения БА (ОШ 0,38, 95 % ДИ 0,19–0,79), но это не касалось обращения в СМП по поводу БА (ОШ 0,62, 95 % ДИ 0,26–1,44).

Результаты анализа чувствительности показали, что между группами (пациентами, получающими и не получающими метформин) риск развития обострения БА не имел значительного различия (ОШ 0,68, 95 % ДИ 0,45–1,02).

Взаимосвязь между приемом метформина и исходами бронхиальной астмы у больных с сахарным диабетом 2 типа

Характеристики	Группа приема метформина, n = 444		Группа без метформина, n = 888		P
	Кол-во	%	Кол-во	%	
Возраст: среднее значение ²	64	10,1	64	10,1	0,98 1,00
18–39	8	1,8	16	1,8	
40–59	134	30,2	268	30,2	
60–79	302	68,0	604	68,0	
Пол					1,00
Женщины	268	60,4	536	60,4	
Мужчины	176	39,6	352	39,6	
Регион²					0,05
Северный	97	21,9	245	27,6	
Северо-Западный	82	18,0	120	13,5	
Центральный	76	17,1	171	19,3	
Юго-Западный	69	15,5	135	15,2	
Южный	72	16,2	141	15,9	
Восточный и другие	48	10,8	76	8,6	
Индекс коморбидности Чарлсона²	1,3	10,81	1,4	1,86	0,46
Длительность БА (мес)³	39,7	21,95	43,0	20,73	< 0,01*
События в исходе любых причин²					
Госпитализация				0,74	
Да	103	23,2	213	24,0	
Обращение в СМП					0,69
Да	124	27,9	257	28,9	
ССЗ ¹					0,15
Да	31	7,0	45	5,1	
Заболевания, приводящие к отмене метформина²					
Да	31	7,0	59	6,6	
Ингаляционные ГКС					0,11
Да	38	8,6	55	6,2	
Агонисты β-адренорецепторов длительного действия					0,86
Да	64	14,4	125	14,1	
Агонисты β ₂ -адренорецепторов короткого действия					0,02
Да	134	30,2	214	24,1	
Модификаторы лейкотриенов					0,75
Да	6	1,4	14	1,6	
Метилксантины					< 0,01
Да	190	42,8	291	32,8	
Системные ГКС					0,02
Да	107	24,1	165	18,6	
Антихолинергические средства					0,09
Да	11	2,5	38	4,3	
Сахароснижающие препараты²					
ПСМ					0,12
Да	184	41,4	329	37,1	
Глиниды					< 0,01
Да	15	3,4	57	6,4	
Тиазолидиндионы					0,16
Да	20	4,5	57	6,4	
Ингибиторы α-глюкозидазы					0,67
Да	39	8,8	72	8,1	
Инсулины					< 0,01*
Да	27	6,1	120	13,5	
Исходы бронхиальной астмы^{2,2}					< 0,01*
Госпитализация					
Да	4	0,9	29	3,3	
Обращение в СМП					0,43
Да	8	1,8	22	2,5	
Обострение					0,02
Да	10	2,3	44	5,0	

Различия независимых переменных группы пациентов, принимающих метформин, и группы без метформина рассчитывались с использованием t-критерия Стьюдента и критерия χ².
^{*} Значение p с двусторонним уровнем значимости был установлен до 0,05.
² Рассчитано на момент индексной даты.
² Рассчитано в период до индексной даты.
³ От даты постановки диагноза БА до индексной даты периода включения в исследование.
¹ Включая ССЗ, дислипидемию, метаболический синдром.
² Включая ХПН, СН или хронические заболевания печени.
^{2,2} Рассчитано в период наблюдения.

Таблица 3. Связь между приемом метформина и исходами БА (госпитализация, обращение в СМП и обострение БА): результаты, полученные в ходе многопараметрического регрессионного логистического анализа?

Переменная	Госпитализация по поводу БА		Обращение в СМП по поводу БА		Обострение БА	
	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ	ОШ	95 % ДИ
Прием метформина						
Да	0,21	0,07–0,63	0,62	0,26–1,44	0,39	0,19–0,79
Нет	Контрольная группа	Контрольная группа	Контрольная группа	Контрольная группа	Контрольная группа	Контрольная группа
Возраст	1,02	0,99–1,06	0,98	0,94–1,01	1,01	0,98–1,03
Пол^а						
Женский	1,91	0,83–4,37	0,96	0,45–2,04	1,46	0,79–2,69
Регион						
Северо-Западный	3,80	1,23–11,73	2,08	0,72–5,97	1,83	0,81–4,11
Центральный	1,58	0,46–5,38	1,12	0,37–3,46	1,07	0,45–2,51
Юго-Западный	1,56	0,44–5,59	0,67	0,17–2,67	0,98	0,40–2,45
Южный	1,48	0,41–5,37	0,74	0,21–2,69	0,79	0,30–2,07
Восточный и другие	0,88	0,16–4,81	0,66	0,13–3,29	0,55	0,15–2,03
Индекс коморбидности Чарлсона	0,86	0,66–1,13	1,01	0,81–1,27	0,91	0,75–1,11
Длительность БА (мес)^б	1,00	0,99–1,02	1,00	0,98–1,02	1,00	0,99–1,01
Заболевания, приводящие к отмене метформина^в						
Да	0,27	0,03–2,16	1,30	0,41–4,18	1,06	0,41–2,74
Препараты для лечения БА						
Ингаляционные ГКС ^г						
Да	1,89	0,64–5,60	3,74	1,34–10,4	1,22	0,49–3,05
Агонисты β-адренорецепторов длительного действия ^г						
Да	2,21	0,90–5,41	0,60	0,20–1,80	1,91	0,95–3,85
Агонисты β ₂ -адренорецепторов короткого действия ^г						
Да	1,87	0,84–4,19	1,44	0,62–3,32	1,77	0,95–3,28
Системные ГКС ^г						
Да	2,21	0,87–4,72	1,86	0,79–4,37	1,64	0,85–3,17
Другие ЛС ^{г,з}						
Да	1,05	0,44–2,52	1,10	0,46–2,65	1,26	0,66–2,41
Сахароснижающие препараты^{д, зз}						
Да	0,85	0,41–1,77	1,28	0,6–2,77	1,13	0,64–2,00

^а Переменные включали в себя возраст, пол, регион, индекс коморбидности Чарлсона, длительность БА, лекарственную терапию БА и СД.

^б Контрольная группа: пол (мужской), регион (Северный), сердечно-сосудистые и другие заболевания, приводящие к отмене метформина (нет), ингаляционные ГКС (нет), агонисты β-адренорецепторов длительного действия (нет), агонисты β₂-адренорецепторов короткого действия (нет), системные ГКС (нет), другие лекарственные средства (нет), сахароснижающие препараты (нет).

^в От даты постановки диагноза БА до индексной даты периода включения в исследование.

^г Включая ССЗ, дислипидемию, метаболический синдром, ХПН, СН, хронические заболевания печени.

^з Другие лекарственные средства: модификаторы лейкотриенов, метилксантины, антихолинергические средства.

^{зз} Сахароснижающие средства: ПСМ, глиниды, ТЗД, ингибиторы глюкозидаз, инсулины.

Обсуждение

В данном ретроспективном когортном исследовании мы обнаружили значительную взаимосвязь между приемом метформина и развитием исходов, ассоциированных с БА, среди пациентов с сочетанной патологией — БА и СД.

Пациенты, получающие метформин, реже проходили стационарное лечение по поводу БА и реже имели обострения БА по сравнению с пациентами, не получающими метформин.

Полученные результаты подтверждают тот факт, что противовоспалительное действие метформина может быть связано с уменьшением риска развития воспалитель-

ного процесса в дыхательных путях, о котором сообщалось в предыдущих исследованиях на животных [17, 18].

Несмотря на то что механизм действия остается до конца не выясненным, предшествующие исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что метформин может оказывать противовоспалительное действие [17, 18].

Посредством активации АМРК метформин уменьшает аллергическое эозинофильное воспаление, что в свою очередь уменьшает воспалительный процесс в дыхательных путях [18].

Активация АМРК также может подавлять воспалительный процесс

при некоторых других заболеваниях, таких как колит [20], муковисцидоз [21], аутоиммунный энцефаломиелит [22] и воспаление легких, индуцированное липополисахаридами [36].

Таким образом, более низкий риск развития обострения БА у пациентов, получающих метформин, который мы наблюдали в ходе исследования, может быть результатом данного противовоспалительного действия.

Данное исследование имело несколько преимуществ. Насколько нам известно, это первое исследование, оценивающее взаимосвязь между приемом метформина и развитием исходов, связанных с БА, на

основе большой выборки населения. Также мы использовали данные о постановке диагноза и назначении лекарственных средств сразу по двум заболеваниям, для того чтобы обеспечить точность и достоверность определения исследуемой группы населения, что способствовало предупреждению ошибок в группировке, о которых часто сообщалось в исследованиях с использованием административной базы данных страхового медицинского обслуживания [37]. Кроме того, мы использовали новый дизайн для участников исследования [38] с целью предотвращения смещения результатов, о котором часто сообщалось в наблюдательных исследованиях [39, 40]. Более того, мы определили применяемые лекарственные средства от БА, которые включали в себя ингаляционные кортикостероиды, агонисты β_2 -адренорецепторов длительного действия и агонисты β -адренорецепторов короткого действия, и оценили применение лекарственных средств в регрессивном анализе. Данный анализ позволил нам получить более полную информацию, поскольку прием средств для лечения БА тесно связан с исходами БА.

Наконец, мы также оценили применение сахароснижающих препаратов, включая инсулин, в ходе проведенного регрессионного анализа, в том числе прием различных сахароснижающих лекарственных средств может косвенно говорить о тяжести СД. Проведенный анализ гарантирует получение исчерпывающих и объективных результатов. Кроме того, мы оценивали возникновение обострения БА, поскольку оно является более исчерпывающим и клинически значимым исходом. Мы обнаружили, что риск развития обострения БА был ниже среди пациентов, принимающих метформин, по сравнению с пациентами без метформина. Метформин является препаратом первой линии терапии, который широко применяется для лечения пациентов с СД2. Врачи могут рассмотреть вопрос назначения метформина или добавление метформина к текущим сахароснижающим лекарственными средствами в качестве стратегии лечения для пациентов с соче-

танной патологией — БА и СД. Предшествующие исследования показали, что прием метформина может уменьшить риск развития рака, ВИЧ-ассоциированного синдрома липодистрофии, синдрома поликистозных яичников и некоторых хронических воспалительных заболеваний благодаря его противовоспалительному действию [41, 42]. Взаимосвязь между приемом метформина и уменьшением риска развития обострения БА, которую мы обнаружили в ходе данного исследования, требует дальнейшего изучения. Несколько текущих рандомизированных контролируемых исследований могут предоставить дополнительные доказательства в поддержку наших выводов [43, 44].

Ограничения данного исследования

Во-первых, некоторые факторы риска, которые могут влиять на контроль БА, такие как ожирение, наличие аллергенов, инфекции, сенсibiliзирующие факторы, связанные с профессиональной деятельностью, курение, атмосферное загрязнение, а также пищевые привычки, не были известны по сведениям административной базы данных страхового медицинского обслуживания [1]. Во-вторых, база данных государственного медицинского страхования не располагает информацией о социально-экономическом статусе пациентов, таких параметрах, как образование, доход семьи, раса / этническая принадлежность, семейное положение и так далее, которые также могут оказывать определенное влияние на развитие обострения БА. Также могут существовать дополнительные эффекты, затрудняющие интерпретацию результатов исследования. Кроме того, база данных государственного медицинского страхования не располагает данным лабораторного обследования или другими клиническими показателями, такими как, например, индекс массы тела, которые являются потенциальными факторами, искажающими результаты данного исследования. В-третьих, пациенты с ХОБЛ и БА могут иметь перекрестные симптомы [45, 46]. Мы потенциально исключаем пациентов с тя-

желой формой БА, в случае если мы исключаем пациентов с ХОБЛ. Данный критерий исключения снизил бы обобщаемость и достоверность нашего исследования. В-четвертых, систематическая ошибка из-за искажения показателей могла возникнуть по причине того, что количество сопутствующих состояний и количество дополнительных лекарственных средств было больше среди пациентов, получающих метформин в качестве лечения, по сравнению с группой без метформина. В-пятых, фактический прием лекарственных средств в исследуемой популяции был неизвестен, так как запись о назначении препаратов не означает того, что пациент их действительно принимает. Наконец, БА является гетерогенным заболеванием [47], но информация о фенотипах или о тяжести БА не была доступна по имеющимся у нас данным.

Таким образом, прием метформина потенциально связан с улучшением контроля БА у пациентов с такой сочетанной патологией, как БА и СД. С клинической точки зрения метформин может стать препаратом выбора для лечения пациентов с СД и БА. Дальнейшие исследования должны продолжать изучение механизмов, лежащих в основе противовоспалительного действия метформина, а также необходимо проведение клинических исследований для дополнительного подтверждения влияния метформина на контроль БА.

Благодарности

Данное исследование финансировалось, в частности, путем исследовательского гранта от Национального научного совета Тайваня (NSC102-2314-B-038-001 C-HW) и исследовательского гранта молодых ученых от Медицинского университета Тайбэя (TMU 101-AE1-B26 в C-HW).

Спонсоры не принимали участия в разработке дизайна исследования, сборе и анализе полученных данных, интерпретации результатов, решении о публикации и подготовке статьи.

Данное исследование было частично основано на информации, полученной из базы данных государ-

ственного медицинского страхования, относящегося к министерству здравоохранения и социального обеспечения, который в свою очередь находится под управлением Национального научно-исследовательского института общественного здоровья и здравоохранения.

Интерпретация результатов и выводы, содержащиеся в настоящем документе, не отражают позицию государственного фонда медицинского страхования, министерства здравоохранения и социального обеспечения, Национального научно-исследовательского института общественного здоровья и здравоохранения.

Заявление о раскрытии информации

Данное исследование является частью диссертации С-УЛ Медицинского университета Тайбэя (Тайбэй, Тайвань).

Литература

- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.org>. 2014
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report // *Allergy*. 2004; 59: 469–78.
- American Lung Association. Trends in asthma morbidity and mortality. 2012
- Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, et al. Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007 // *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90: 589–94.
- Wu LS, Sjakste T, Sakalauskas R, et al. The burden of allergic asthma in children: a landscape comparison based on data from Lithuanian, Latvian, and Taiwanese populations // *Pediatr. Neonatol.* 2012; 53: 276–82.
- Sun HL, Lue KH. Health care utilization and costs of adult asthma in Taiwan // *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29: 177–81.
- Edward KS, Pollart SM. Medical therapy for asthma: updates from the NAEPP guidelines // *Am. Fam. Physician* 2010; 82: 1242–51.
- Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives // *Respir. Care* 2015; 60: 455–68.
- Wechsler ME. Getting control of uncontrolled asthma // *Am. J. Med.* 2014; 127: 1049–59.
- Carlton BG, Lucas DO, Ellis EF, et al. The status of asthma control and asthma prescribing practices in the United States: results of a large prospective asthma control survey of primary care practices // *J. Asthma* 2005; 42: 529–35.
- Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, et al. Coexistent chronic conditions and asthma quality of life: a population-based study // *Chest* 2006; 129: 285–91.
- Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia // *BMC Public Health* 2008; 8: 221–33.
- Ehrlich SF, Quesenberry CP Jr, Van Den Eeden SK, et al. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer // *Diabetes Care* 2010; 33: 55–60.
- Black MH, Anderson A, Bell RA, et al. Prevalence of asthma and its association with glycemic control among youth with diabetes // *Pediatrics* 2011; 128: e839–47.
- Jia H, Zack MM, Thompson WW. The effects of diabetes, hypertension, asthma, heart disease, and stroke on quality-adjusted life expectancy // *Value Health: J. Intern. Soc. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2013; 16: 140–7.
- Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease // *Thorax* 2015; 70: 984–9.
- Calixto MC, Lintomen L, Andre DM, et al. Metformin attenuates the exacerbation of the allergic eosinophilic inflammation in high fat-diet-induced obesity in mice // *PLoS One* 2013; 8: e76786.
- Park CS, Bang BR, Kwon HS, et al. Metformin reduces airway inflammation and remodeling via activation of AMP-activated protein kinase // *Biochem. Pharmacol.* 2012; 84: 1660–70.
- Salt IP, Palmer TM. Exploiting the anti-inflammatory effects of AMP-activated protein kinase activation // *Expert Opin. Investig. Drugs* 2012; 21: 1155–67.
- Bai A, Ma AG, Yong M, et al. AMPK agonist downregulates innate and adaptive immune responses in TNBS-induced murine acute and relapsing colitis // *Biochem. Pharmacol.* 2010; 80: 1708–17.
- Myerburg MM, King JD Jr, Oyster NM, et al. AMPK agonists ameliorate sodium and fluid transport and inflammation in cystic fibrosis airway epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010; 42: 676–84.
- Nath N, Khan M, Paintlia MK, et al. Metformin attenuated the autoimmune disease of the central nervous system in animal models of multiple sclerosis // *J. Immunol. (Baltimore, Md. 1950)* 2009; 182: 8005–14.
- Song P, Zou MH. Regulation of NAD(P)H oxidases by AMPK in cardiovascular systems // *Free Radic. Biol. Med.* 2012; 52: 1607–19.
- Association AD. Executive summary: standards of medical care in diabetes — 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 1): S4–10.
- Wang JY, Liu LF, Chen CY, et al. Acetaminophen and/or antibiotic use in early life and the development of childhood allergic diseases // *Int. J. Epidemiol.* 2013; 42: 1087–99.
- Chen CY, Liu CY, Su WC, et al. Factors associated with the diagnosis of neurodevelopmental disorders: a population-based longitudinal study // *Pediatrics* 2007; 119: e435–43.
- Fitch K, Pyenson BS, Iwasaki K. Medical claim cost impact of improved diabetes control for medicare and commercially insured patients with type 2 diabetes // *J. Manag. Care Pharm.* 2013; 19: 609–20, 20a–20d.
- Stanford RH, Blanchette CM, Roberts MH, et al. Effect of combination fluticasone propionate and salmeterol or inhaled corticosteroids on asthma-related outcomes in a Medicare-eligible population // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2012; 10: 343–51.
- Hagiwara M, Delea TE, Stanford RH. Retrospective comparison of early versus late treatment with fluticasone propionate/salmeterol after an asthma exacerbation // *J. Asthma* 2011; 48: 721–8.
- Hagiwara M, Delea TE, Stanford RH. Risk of asthma exacerbation, asthma-related health care utilization and costs, and adherence to controller therapy in patients with asthma receiving fluticasone propionate/salmeterol inhalation powder 100 mug/50 mug versus mometasone furoate inhalation powder // *J. Asthma* 2013; 50: 287–95.
- Lafeuille MH, Gravel J, Zhang J, et al. Association between consistent omalizumab treatment and asthma control // *J. Allergy. Clin. Immunol. Pract.* 2013; 1: 51–7.
- Lane SJ, Petersen H, Seltzer JM, et al. Moderate symptom-based exacerbations as predictors of severe claims-based exacerbations in asthma // *J. Asthma* 2013; 50: 642–8.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 59–99.
- Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data // *Med. Care* 2005; 43: 1130–9.
- Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries // *Am. J. Epidemiol.* 2011; 173: 676–82.
- Zhao X, Zmijewski JW, Lorne E, et al. Activation of AMPK attenuates neutrophil proinflammatory activity and decreases the severity of acute lung injury // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008; 295: L497–504.
- Lin CC, Lai MS, Syu CY, et al. Accuracy of diabetes diagnosis in health insurance claims data in Taiwan // *J. Formos. Med. Assoc.* 2005; 104: 157–63.
- Ray WA. Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs // *Am. J. Epidemiol.* 2003; 158: 915–20.
- Suissa S. Immortal time bias in observational studies of drug effects // *Pharmacoeconomics* // *Drug Saf.* 2007; 16: 241–9.
- Suissa S. Immortal time bias in pharmaco-epidemiology // *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167: 492–9.
- Bost F, Sahra IB, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Metformin and cancer therapy // *Curr. Opin. Oncol.* 2012; 24: 103–8.
- Mahmood K, Naem M, Rahimnadjad NA. Metformin: the hidden chronicles of a magic drug // *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24: 20–6.
- Saif W. Impact of pretreatment with metformin on colorectal cancer stem cells (CCSC) and related pharmacodynamic markers. *ClinicalTrials.gov* [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01440127]; National Library of Medicine (US). 2000[2015/06/17]. NCT01440127.
- Lynch P. An Open-Labelled Pilot Study of Biomarker Response Following Short-Term Exposure to Metformin. *ClinicalTrials.gov* [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01816659]; National Library of Medicine (US). 2000[2015/06/17]. NCT01816659.
- Papaiwannou A, Zargoulidis P, Porpodis K, et al. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review // *J. Thorac. Dis.* 2014; 6: S146–51.
- Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2013; 6: 197–219.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 315–23.

Терапия первичного гипотиреоза: заявление исполнительного комитета Британской тиреоидной ассоциации

Расширенный реферат статьи Okosieme O., Gilbert J., Abraham P., et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee // Clin Endocrinol (Oxf), 2016, Jun, 84 (6), 799–808.

Реферат подготовлен М.Б. Моргуновой.

Резюме

Недавно были опубликованы Рекомендации Американской тиреоидной ассоциации (АТА) и Европейской тиреоидной ассоциации (ЕТА) по диагностике и лечению гипотиреоза. Эти рекомендации основаны на подробном анализе медицинской литературы, в них включены разделы, посвященные роли комбинированной терапии левотироксином (L-T4) и лиотиронином (L-T3) у пациентов, неудовлетворенных своим самочувствием на заместительной монотерапии L-T4. Данное заявление исполнительного комитета Британской тиреоидной ассоциации (БТА) обобщает ключевые моменты в представленных рекомендациях и формулирует свои рекомендации по лечению первичного гипотиреоза, основанные на данных медицинской литературы, обзоре рекомендаций АТА и ЕТА и соответствующие принципам качественной медицинской практики. Заявление одобрено Ассоциацией клинической биохимии (АСБ), Британской тиреоидной организацией (ВТФ), Королевским колледжем врачей (RCP) и Обществом эндокринологов (SFE).

Введение

Первичный гипотиреоз является достаточно распространенным заболеванием, для которого характерны неспецифические симптомы и клинические проявления [1, 2]. Наиболее ранними лабораторными проявлениями гипотиреоза являются повышение уровня тиротропного гормона (ТТГ) в сыворотке крови в сочетании с нормальными значениями свободного тироксина (свТ4) и трийодтиронина (Т3) (субклинический гипотиреоз), в дальнейшем отмечается снижение уровня свободного Т4, при этом у большинства пациентов появляются симптомы дефицита тиреоидных гормонов (манифестный гипотиреоз) [1–3]. В Великобритании распространенность спонтанного гипотиреоза составляет 1–2 %, гипотиреоз чаще встречается у женщин старшего возраста и у женщин в десять раз чаще, чем у мужчин [4, 5]. Причинами могут служить хроническое аутоиммунное заболевание [атрофическая или гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита (тиреоидита Хашимото)], деструкция щитовидной железы после терапии радиоактивным йодом по

поводу тиреотоксикоза или тиреоидэктомия [6]. Реже гипотиреоз развивается после терапии радиоактивным йодом или оперативно-го лечения по поводу доброкачественных узловых образований или рака щитовидной железы, внешнего облучения по поводу злокачественных опухолей головы и шеи, приема препаратов лития, амиодарона и интерферона [1]. Врожденный гипотиреоз выявляется у одного из 3500–4000 новорожденных [7].

Термин «субклинический гипотиреоз» означает ситуацию повышенного уровня ТТГ при нормальном уровне свободного Т4 [3, 8, 9]. Повышенный уровень ТТГ является чувствительным маркером некоторого снижения функции щитовидной железы, и существует четкая обратная связь с уровнем свободного Т4. Термин «субклинический гипотиреоз» подразумевает, что у пациентов не должно быть симптомов, однако наличие симптомов достаточно трудно оценить, особенно в ситуации, когда функцию щитовидной железы оценивали при наличии неспецифических жалоб, например таких, как усталость.

Распространенность субклинического гипотиреоза в популяции достаточно высока и составляет примерно 5–10 % среди взрослых [9]. Субклинический гипотиреоз может прогрессировать до манифестного, особенно при наличии у пациента антител к ткани щитовидной железы [10]. Наиболее частой причиной гипотиреоза служит хронический аутоиммунный тиреоидит [6].

Существуют определенные разногласия в отношении верхнего значения референсного диапазона для ТТГ [11, 12]. Референсный диапазон основан на данных репрезентативной выборки, в которую вошли люди без патологии щитовидной железы и в целом здоровые. По соглашению, референсный диапазон составляет только 95 % референсной популяции. Таким образом, у 2,5 % «здоровых» людей показатели будут выше или ниже референсного диапазона. Для уровня ТТГ в референсной популяции характерно нормальное распределение со значениями у большинства здоровых людей в интервале от 0,4 до 4,0 мЕд/л [8]. Референсный диапазон будет отличаться в разных этнических и

возрастных группах, а также у беременных [13]. Было показано, что уровень ТТГ постепенно увеличивается с возрастом [13]. В исследованиях по оценке взаимосвязи симптомов дефицита тиреоидных гормонов и лабораторных изменений при субклиническом гипотиреозе были получены противоречивые данные [3]. Хорошо известно, что примерно у четверти здоровых людей могут быть симптомы, сходные с таковыми при гипотиреозе, например вялость и прибавка веса [14]. Результаты проведенных рандомизированных контролируемых исследований не свидетельствуют однозначно в пользу назначения заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе, и необходимо проведение дальнейших исследований [3, 15]. По данным эпидемиологических исследований была выявлена связь между субклиническим гипотиреозом и ишемической болезнью сердца у пациентов в возрасте до 65 лет [16], а также при уровне ТТГ > 10 мЕд/л [17]. Вместе с тем, согласно последним данным, у людей старшего возраста повышение уровня ТТГ и снижение свободного Т4 в пределах референсного диапазона ассоциировано с меньшим риском неблагоприятных событий, в том числе смертности [18]. У новорожденных, детей, беременных и женщин, планирующих беременность, даже небольшое повышение уровня ТТГ необходимо рассматривать как снижение функции щитовидной железы, поскольку даже небольшой дефицит тиреоидных гормонов ассоциирован с риском неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода [19].

В Англии 3 % людей получают синтетические препараты L-T420 с целью улучшения самочувствия пациентов и нормализации уровня ТТГ [21]. Большинство пациентов хорошо отвечают на назначенную терапию, но у небольшого числа пациентов, несмотря на стойкую по данным гормонального исследования компенсацию гипотиреоза сохраняются симптомы [22]. Ве-

дение таких пациентов остается предметом дискуссии [23]. По результатам опроса, в Соединенных Штатах 3,6 % эндокринологов считают целесообразным назначение L-T3 пациентам с компенсированным гипотиреозом и сохраняющимися симптомами [24].

В 2008 г. Королевский колледж врачей (RCP) опубликовал заявление о позиции в отношении диагностики и лечения первичного гипотиреоза, одобренное различными профессиональными организациями, в том числе Британской тиреоидной ассоциацией (BTA), Британской тиреоидной организацией (BTF), Ассоциацией клинической биохимии (ACB), Британским обществом эндокринологии и диабета в педиатрии (BSPED), Обществом эндокринологов (SFE) и Королевским колледжем врачей общей практики (RCGP) [25]. Согласно этому заявлению, обновленная версия которого была опубликована в 2011 г., RCP не поддерживает назначение в рутинной практике препаратов экстрактов щитовидной железы или L-T3 при лечении гипотиреоза и рекомендует назначение препаратов L-T3 «только специалистами-эндокринологами отдельным пациентам» [25].

Недавно были опубликованы рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации (ETA) по применению комбинированной терапии L-T4 + L-T3 при первичном гипотиреозе [26], а в дальнейшем были опубликованы рекомендации Американской тиреоидной ассоциации (ATA) [27] и Латиноамериканского общества по заболеваниям щитовидной железы (LATS) [28] по лечению гипотиреоза. Эти международные рекомендации вызвали дальнейший интерес к роли L-T3 в лечении гипотиреоза и были интерпретированы в отдельных кругах как некоторое расхождение с позицией RCP [29].

В настоящем заявлении кратко изложены основные аспекты рекомендаций ETA и ATA, а также представлены рекомендации по лечению первичного гипотиреоза, написанные BTA и одобренные ACB, BTF, RCP and SFE.

Методы

Данный документ представляет обновленную версию рекомендаций RCP заявлений, опубликованных в 2008 и 2011 гг., по диагностике и лечению первичного гипотиреоза. Мы ограничились только пациентами с первичным гипотиреозом и не обсуждаем ведение беременных женщин, пациентов, получавших терапию по поводу рака щитовидной железы, или пациентов со вторичным гипотиреозом. Существуют прекрасные рекомендации по ведению таких пациентов. Заявление призвано обеспечить краткое руководство для врачей общей практики, клинических биохимиков и эндокринологов, наблюдающих пациентов с гипотиреозом. Резюме данных рекомендаций будет размещено на сайтах BTA и BTF и будет доступно для пациентов и представителей общественности.

Заявление было разработано после консультаций в рамках BTA и с соответствующими группами заинтересованных лиц. Все авторы являются членами исполнительного комитета BTA, имеют практический и исследовательский опыт в отношении пациентов с заболеваниями щитовидной железы. Первая встреча была проведена в декабре 2014 г. членами комитета, в ходе которых были определены цель и область компетенции предлагаемого заявления. После этого отдельные участники подготовили обзор, посвященный аспектам диагностики, показаний, мониторинга, выбора препарата и целей лечения при гипотиреозе. Основные обозреватели изучили недавние рекомендации по гипотиреозу ATA и ETA, в том числе оригинальные исследования. Кроме того, был проведен систематический поиск в сети PubMed и были выбраны дополнительные источники. Первоначальный проект был направлен по электронной почте исполнительному и старшим членам BTA, которые внесли изменения в первоначальный проект. В дальнейшем в ходе дискуссий был достигнут консенсус по рекомендациям. В дальнейшем были проведены консультации с

Вопрос	Руководство	Рекомендация	Сила/доказательства
Почему монотерапия L-T4 является стандартом лечения гипотиреоза?	ATA	L-T4 является препаратом выбора для лечения гипотиреоза в связи с его эффективностью в купировании симптомов гипотиреоза, многолетнем положительном опыте применения, благоприятного профиля безопасности, простоты использования, хорошей абсорбции в кишечнике, длительного периода полужизни и низкой стоимости	1/++0
Какие клинические и биохимические цели заместительной терапии L-T4 при первичном гипотиреозе?	ATA	Заместительная терапия L-T4 преследует три основные цели: (i) купирование симптомов и клинических проявлений гипотиреоза, в том числе биологических и физиологических маркеров, (ii) нормализацию уровня ТТГ и коррекцию уровней тиреоидных гормонов и (iii) предотвращение передозировки (ятрогенного тиреотоксикоза), особенно у пациентов старшего возраста	1/++0
Могут ли симптомы, такие как непереносимость холода или сухость кожи, служить критериями адекватности заместительной терапии L-T4 первичного гипотиреоза?	ATA	При ведении пациентов с гипотиреозом динамика выраженности симптомов может быть полезной, однако симптомы характеризуются низкой чувствительностью и специфичностью, поэтому их использование не рекомендуется для оценки адекватности проводимой заместительной терапии, если нет лабораторного подтверждения. Таким образом, выраженность симптомов стоит оценивать, но рассматривать в контексте уровня ТТГ, состояния сопутствующих заболеваний и других возможных причин	1/+00
Помогут ли периферические маркеры эффектов тиреоидных гормонов в оценке адекватности заместительной терапии L-T4 при первичном гипотиреозе?	ATA	Тканевые маркеры действия гормонов щитовидной железы не рекомендуются для рутинного клинического применения, вне клинических исследований, так как эти параметры характеризуются низкой чувствительностью, специфичностью, недоступны и не стандартизованы	2/+00

Вопрос	Руководство	Рекомендация	Сила/доказательства
Каковы возможные негативные последствия передозировки L-T4?	ATA	К негативным последствиям ятрогенного тиреотоксикоза относятся фибрилляция предсердий и остеопороз. Из-за риска развития этих осложнений мы рекомендуем избегать передозировки препаратов тиреоидных гормонов, а также сниженного уровня ТТГ, особенно ниже ТТГ 0,1 мЕд/л, прежде всего у пациентов старшего возраста и у женщин в постменопаузе	1/++0
Каковы возможные негативные последствия недостаточной дозы L-T4?	ATA	Неблагоприятными побочными эффектами недостаточной дозы L-T4 являются дислипидемия и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Для пациентов с манифестным гипотиреозом мы рекомендуем прием дозы L-T4, обеспечивающей поддержание уровня ТТГ в пределах нормальных значений, что позволяет предотвратить эти неблагоприятные последствия	1/++0

Вопрос	Руководство	Рекомендация	Сила/доказательства
Имеет ли какое-то физиологическое или клиническое значение колебание уровня Т3 в пределах референсных значений? Имеет ли клиническое значение относительно низкий уровень Т3?	ATA	Клиническое значение колебания уровня Т3 в пределах референсного диапазона, а также низкого уровня Т3 на фоне заместительной терапии гипотиреоза неизвестно	SS
Приводит ли заместительная терапия L-T4, которая обеспечивает нормализацию уровня ТТГ, также к нормализации уровня Т3?	ATA	У пациентов, получающих монотерапию L-T4, обеспечивающую нормальный уровень ТТГ, может определяться низконормальный или даже несколько сниженный уровень Т3. Клиническое значение этого феномена неизвестно	SS
Должно ли достижение низконормального уровня ТТГ или высоконормального уровня Т3 быть целью лечения гипотиреоза в отдельных группах пациентов, в частности при ожирении, депрессии или после полного удаления щитовидной железы?	ATA	Данных об эффективности достижения низконормального ТТГ или высоконормального Т3 у пациентов с гипотиреозом и избытком массы тела, депрессией, дислипидемией или после полного удаления щитовидной железы для того, чтобы рекомендовать, недостаточно	1/++0
Имеются ли данные о несоответствии уровня тиреоидных гормонов в тканях и ТТГ в сыворотке крови?	ATA	Есть конкретные ситуации, когда очевидно расхождение между уровнем тиреоидных гормонов на уровне гипофиза, что оценивается по ТТГ, и концентрацией тиреоидных гормонов в других тканях, что можно оценить по периферическим маркерам. Клиническая значимость этого неизвестна	SS

SS — краткое резюме в тех ситуациях, когда имеющихся доказательств недостаточно для формулировки рекомендаций.

представителями SFE, ACB, RCP и ВТФ. Для создания данного документа не было получено внешнего финансирования ни ВТА, ни отдельными членами ассоциации, и сведения о конфликте интересов представлены.

В дополнение к заявлению мы суммировали соответствующие рекомендации ATA и ETA, относящиеся к диагностике и лечению первичного гипотиреоза. Эти рекомендации сгруппированы по темам, каждая из которых посвящена конкретному клиническому вопросу. Сила рекомендаций и качество доказательств, подтверждающих эти рекомендации, представлены в соответствии с исход-

ной оценкой авторов. Рекомендации в заявлении В

ТА также оцениваются как сильные (1) или слабые (2), и качество доказательств оценивается как высокое (+++), умеренное (++) или низкое (+00) или недостаточное (000) в соответствии с системой GRADE классификации клинических рекомендаций для практики [30, 31].

Резюме рекомендаций ETA и ATA

Основные рекомендации приведены в табл. 1–10, и в каждой таблице рассматривается вопрос, обсуждаемый в одном или обоих руководствах.

- L-T4 является препаратом выбора для лечения гипотиреоза. Целью терапии служит восстановление физического и психологического благополучия, а также достижение нормального уровня ТТГ в сыворотке крови (табл. 1).
- Адекватность проводимой терапии должна оцениваться по клинико-лабораторным данным. При подборе терапии следует избегать как передозировки, так и недостаточной дозы препарата, так как это сопряжено с отрицательным влиянием на организм (табл. 2).
- Нет достаточных доказательств, позволяющих рекомендовать

Таблица 4. Удовлетворенность пациента заместительной монотерапией L-T4

Вопрос	Руководство	Рекомендация	Сила/ доказательства
Все ли пациенты с гипотиреозом на фоне монотерапии L-T4 удовлетворены проводимым лечением?	ETA	У пациентов с гипотиреозом на фоне терапии L-T4, даже при поддержании нормального ТТГ, по сравнению со здоровыми людьми чаще встречаются психологические и когнитивные нарушения и плохое самочувствие. По имеющимся данным, 5–10 % пациентов с гипотиреозом на фоне терапии L-T4 и нормальным уровнем ТТГ предъявляют жалобы, которые сходны с таковыми при гипотиреозе	1/+00
Существует ли объективное объяснение тому, что у пациентов с гипотиреозом на фоне монотерапии L-T4 сохраняются жалобы?	ETA	Возможными объяснениями сохраняющихся симптомов у части пациентов на монотерапии L-T4, несмотря на нормализацию ТТГ, являются осознание пациентом наличия хронического заболевания, сопутствующая аутоиммунная патология, как таковая аутоиммунная патология щитовидной железы (независимо от ее функции) и неадекватность монотерапии L-T4, на фоне которой не нормализуются физиологические уровни Т4 и Т3 в крови	2/+00
Какой подход может быть предпринят у пациентов с гипотиреозом и нормальным уровнем ТТГ, но сохраняющимися симптомами?	ATA	У небольшого числа пациентов с гипотиреозом при нормальном уровне ТТГ может сохраняться неудовлетворительное самочувствие по неясной причине. В таких случаях рекомендуется подтверждение наличия симптомов и поиск возможных причин плохого самочувствия. Требуется проведение дальнейших исследований, позволяющих выделить подгруппу пациентов, кому будет целесообразно назначение комбинированной терапии	2/+00
Какие методы могут использоваться в клинической практике или в рамках исследований с целью оценки влияния заместительной терапии первичного гипотиреоза на психологическое самочувствие, удовлетворенность лечением и предпочтение его варианта?	ATA	В настоящее время отсутствуют данные о чувствительности и специфичности имеющихся методов оценки выраженности симптомов гипотиреоза, что не позволяет рекомендовать их для повседневной клинической практики. Дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы соотнести и комбинировать клинические методы обследования, специфические лабораторные тесты и методы оценки психологического статуса	1/++0

Таблица 5. Комбинированная терапия L-T4 и L-T3

Вопрос	Руководство	Рекомендация	Сила/ доказательства
Есть ли данные о том, что комбинация L-T4 + L-T3 имеет преимущества перед монотерапией L-T4?	ETA	Доказательств того, что комбинированная терапия L-T4 + L-T3 имеет преимущества перед монотерапией L-T4, недостаточно. Монотерапия L-T4 остается стандартом в лечении гипотиреоза.	1/++0 1/+++
	ATA	Убедительных доказательств того, что комбинированная терапия имеет преимущества перед монотерапией L-T4, нет. В связи с этим мы не рекомендуем рутинное использование комбинированной терапии L-T4 + L-T3 пациентам с первичным гипотиреозом, поскольку результаты рандомизированных исследований, сравнивающих ее с монотерапией, неоднозначны и отсутствуют сведения от отдаленных результатов.	2/++0
Имеет ли преимущества комбинированная терапия L-T4 + L-T3 у пациентов с первичным гипотиреозом и сохраняющимися жалобами на фоне адекватной терапии?	ETA	Комбинированная терапия T4 + T3 может быть рекомендована в качестве экспериментального подхода у комплаентных пациентов, получающих L-T4, при наличии сохраняющихся жалоб, несмотря на нормализацию ТТГ, при условии исключения других хронических и сопутствующих аутоиммунных заболеваний, которые могут быть их причиной плохого самочувствия	2/+00
		Терапия L-T4 + L-T3 не рекомендуется пациентам во время беременности и при наличии нарушений сердечного ритма	
	ATA	При отсутствии улучшения состояния пациента в течение 3 месяцев терапию L-T4 + L-T3 рекомендуется отменить	2/++0
	ATA	Для пациентов с первичным гипотиреозом с сохраняющимся неудовлетворительным самочувствием на монотерапии L-T4 (при отсутствии аллергии на L-T4 или уровня ТТГ вне нормальных значений), в настоящее время нет достаточных доказательств рекомендовать применение комбинированной терапии L-T4 + L-T3 вне клинического исследования в связи с отсутствием данных об отдаленной безопасности и преимуществах	000

Таблица 6. Доза, способ введения и мониторинг терапии L-T3

Вопрос	Руководство	Рекомендация	Сила/ доказательства
Какова оптимальная доза препаратов L-T4 и L-T3?	ETA	Комбинированную терапию L-T4 + L-T3 рекомендуется начинать с соотношения L-T4/L-T3 от 13:1 до 20:1	2/+00
		Вся доза L-T4 назначается один раз в день, а суточную дозу L-T3 лучше разделить (если возможно) на два приема (один — перед завтраком, второй и больший — на ночь)	2/+00
Какие препараты L-T4 и L-T3 и какие параметры должны использоваться для оценки адекватности комбинированной терапии?	ETA	В имеющихся на сегодняшний день комбинированных препаратах L-T4 + L-T3 соотношение L-T4 и L-T3 меньше 13:1, поэтому рекомендуется использовать отдельные таблетки L-T4 и L-T3	1/+00
		Оценка адекватности комбинированной терапии L-T4 + L-T3 должна осуществляться на основании определения уровня ТТГ, свТ4, свТ3 и соотношения свТ4/свТ3 в крови, взятой до приема препаратов; целью лечения является поддержание этих параметров в норме	1/++0
		Если необходима коррекция комбинированной терапии L-T4 + L-T3 для достижения нормальных уровней ТТГ, свТ4, свТ3 и соотношения свТ4/свТ3 в крови, рекомендуется менять дозу только одного из компонентов, предпочтительно L-T3	2/+00
		Комбинированную терапию L-T4 + L-T3 рекомендуется осуществлять сертифицированным эндокринологом	2/+00

- оценку уровня Т3 сыворотки в качестве терапевтической мишени при гипотиреозе (табл. 3).
- У части пациентов на терапии L-T4 сохраняются симптомы, несмотря на поддержание нормального уровня ТТГ. При сохраняющихся симптомах необ-

- ходимо дополнительное обследование для исключения наличия других причин (табл. 4).
- В настоящее время нет достаточных доказательств преимуществ комбинированной терапии L-T4 и L-T3 по сравнению с монотерапией L-T4 (табл. 5).

- Комбинированная терапия L-T4 + L-T3 может быть рекомендована в качестве экспериментального подхода у комплаентных пациентов, получающих L-T4, при наличии сохраняющихся жалоб, несмотря на нормализацию ТТГ, при условии исключения других хронических и сопу-

*Терапия первичного гипотиреоза: заявление исполнительного комитета
Британской тиреоидной ассоциации*

Таблица 7. Применение препаратов у пациентов с эутиреозом			
Вопрос	Руководство	Рекомендация	Сила/ доказательства
Могут ли препараты тиреоидных гормонов назначаться пациентам с эутиреозом и симптомами гипотиреоза?	ATA	Мы настоятельно не рекомендуем назначение препаратов L-T4 пациентам с неспецифическими жалобами и нормальными лабораторными показателями функции щитовидной железы	1/+++
Целесообразно ли назначение препаратов L-T4 или L-T3 пациентам с эутиреозом и депрессией?	ATA	Мы настоятельно не рекомендуем назначение препаратов L-T4 пациентам с эутиреозом и депрессией, так как нет данных контролируемых исследований, оценивающих эффективность этой терапии	2/+00
		Есть данные отдельных неконтролируемых и нерандомизированных исследований по успешному применению L-T3 у пациентов с эутиреозом и депрессией, однако необходимо проведение крупных проспективных рандомизированных исследований по оценке роли L-T3 у таких пациентов, а также изучению преимуществ и рисков данной терапии при достижении клинически значимого результата	2/+00
Могут ли препараты L-T4 или L-T3 назначаться пациентам с эутиреозом и депрессией?	ATA	Мы настоятельно не рекомендуем использование синтетического L-T4 для лечения ожирения вследствие отсутствия данных об эффективности такой терапии	1/+++
		Мы настоятельно не рекомендуем использование синтетического L-T3 для лечения ожирения вследствие отсутствия данных об эффективности такой терапии	1/+++
Целесообразно ли назначение препаратов L-T4 пациентам с эутиреозом и крапивницей?	ATA	Мы настоятельно не рекомендуем использование препаратов L-T4 для лечения пациентов с эутиреозом и крапивницей в силу отсутствия данных об эффективности такой терапии	1/+++

Таблица 8. Роль других препаратов при лечении гипотиреоза			
Вопрос	Руководство	Рекомендация	Сила/ доказательства
Есть ли преимущества у экстрактов щитовидной железы по сравнению с монотерапией L-T4 при лечении гипотиреоза?	ATA	Существуют предварительные данные краткосрочных исследований, показавших, что часть пациентов могут предпочесть экстракт щитовидной железы, однако высококачественные длительные контролируемые исследования, свидетельствующие о преимуществах таких экстрактов по сравнению с монотерапией L-T4, отсутствуют. Кроме того, существуют проблемы с безопасностью использования экстрактов, в частности связанные с содержанием в них супрафизиологических доз Т3, что может иметь неблагоприятный отдаленный прогноз	1/+++
Есть ли данные в пользу применения монотерапии L-T3 или монотерапии L-T3 замедленного высвобождения для лечения гипотиреоза?	ATA	Опубликованы результаты краткосрочных исследований, свидетельствующих о положительном влиянии монотерапии L-T3 (при приеме три раза в день) на массу тела и липидный профиль, однако необходимо проведение длительных контролируемых исследований с применением L-T3 замедленного высвобождения, прежде чем рекомендовать его применение в рутинной практике	1/+++
Какие рекомендации в отношении использования нестандартных препаратов (содержащих L-T4 или L-T3) для лечения гипотиреоза?	ATA	Мы не рекомендуем использование нестандартных препаратов, содержащих тиреоидные гормоны, в связи с отсутствием доказательств их эффективности и безопасности, а также отсутствием данных о преимуществах этих препаратов по сравнению со стандартной терапией. Исключение могут составлять только случаи аллергии на стандартные препараты, несмотря на смену бренда, дозы или использование гелевой капсулы с L-T4, хотя исследования в этом плане отсутствуют	1/+00
Могут ли для лечения пациентов с эутиреозом или гипотиреозом назначаться пищевые добавки, нутрицевтики или местные средства?	ATA	Мы не рекомендуем назначение данных средств ни для лечения гипотиреоза, ни для людей с эутиреозом. Мы предостерегаем от использования фармакологических доз йода в связи с риском развития гипотиреоза или тиреотоксикоза даже у людей без нарушения функции щитовидной железы	1/+00

Таблица 9. Влияние полиморфизма генов на эффективность терапии			
Вопрос	Руководство	Рекомендация	Сила/ доказательства
Есть ли преимущества у экстрактов щитовидной железы по сравнению с монотерапией L-T4 при лечении гипотиреоза?	ETA	Результаты небольшого количества исследований свидетельствуют о том, что полиморфизм генов, в частности генов дейодиназ и транспортеров тиреоидных гормонов, может влиять на самочувствие пациентов и предпочтение пациентами комбинированной терапии L-T4 + L-T3	2/+00
Имеет ли значение исследование полиморфизма гена дейодиназы 2 типа для выбора комбинированной терапии L-T4 + L-T3 с целью оптимального влияния на биохимические и клинические параметры?	ATA	В настоящее время генетическое обследование с целью выбора варианта заместительной терапии не рекомендуется по тем причинам: (i) несмотря на то что есть данные об ассоциации отдельных полиморфизмов гена дейодиназы 2 типа и лучшего ответа на комбинированную терапию, подтверждений этому в контролируемых исследованиях не получено; (ii) на сегодняшний день такое генетическое обследование доступно только в рамках научных исследований; (iii) поскольку влияние вариации гена дейодиназы 2 типа на уровень тиреоидных гормонов достаточно небольшое, можно ожидать большее влияние других факторов (например, вариации других генов) на уровень тиреоидных гормонов у отдельных пациентов	1/+++

Таблица 10. Этические принципы			
Вопрос	Руководство	Рекомендация	Сила/ доказательства
Каковы этические обязательства врачей при лечении гипотиреоза?	ATA	Этические принципы при лечении гипотиреоза препаратами L-T4 соответствуют двум основным этическим принципам в медицине: принципам «помоги» и «не навреди», которые направляют оценку риска/пользы в клинической практике, а также защищают врача от отхождения от практики с целью удовлетворить несоответствующие требования пациента. Дополнительные этические обязательства сосредоточены вокруг профессиональной компетентности и интеллектуальной честности	Неклассифицирован
Каковы этические принципы планирования дизайна исследований по гипотиреозу?	ATA	Достаточных данных для того, чтобы разрешить разногласия между клиническими экспертами в области патологии щитовидной железы в этом плане, нет. Это возможно только на основании качественно организованных исследований с достаточной статистической мощностью, которые посвящены изучению эффективности монотерапии, комбинированной терапии или других вариантов лечения	Неклассифицирован

тствующих аутоиммунных заболеваний, которые могут быть причиной их плохого самочувствия (ЕТА) (табл. 5, 6). В настоящее время нет достаточных доказательств для поддержки рутинного использования комбинированной терапии L-T4 + L-T3 вне клинических исследований (АТА) (табл. 5).

- Терапия препаратами тиреоидных гормонов не рекомендуется людям с эутиреозом и при наличии (I) симптомов гипотиреоза, (II) ожирения, (III) депрессии или (IV) крапивницы (табл. 7).
- Рутинное применение экстрактов щитовидной железы, монотерапии L-T3, нестандартных препаратов гормонов щитовидной железы, йодсодержащих препаратов, пищевых добавок, нутрицевтиков не рекомендуется при лечении гипотиреоза (табл. 8).
- Исследование полиморфизма генов дейодиназ не рекомендуется в рутинной практике при решении вопроса о назначении комбинированной терапии L-T4 + L-T3 пациенту с гипотиреозом (табл. 9).
- У врачей, наблюдающих пациентов с гипотиреозом, есть этические обязательства избегать потенциально опасных вариантов терапии без доказанных преимуществ. В настоящее время необходимо проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований по сравнению эффективности монотерапии и комбинированной терапии (табл. 10).

Комментарии

Рекомендации ЕТА и АТА отличаются по объему и содержанию, но основные рекомендации по диагностике и лечению гипотиреоза сопоставимы. Рекомендации АТА посвящены полностью лечению гипотиреоза и включают разделы, посвященные лечению гипотиреоза у госпитализированных пациентов, со вторичным гипотиреозом, использованию аналогов гормонов щитовидной железы, а также этическим аспектам. Рекомендации ЕТА посвящены комбинирован-

ной терапии и включают предложения по назначению L-T3 на практике.

В рекомендациях и АТА, и ЕТА настоятельно рекомендуется монотерапия L-T4 в качестве терапии выбора при гипотиреозе и не поддерживается рутинное применение комбинированной терапии L-T4+L-T3 из-за недостаточного количества контролируемых исследований, отсутствия отдаленных сведений о безопасности терапии L-T3 и отсутствия препаратов L-T3 в дозе, соответствующей физиологической.

Особенностью обеих рекомендаций является признание наличия части пациентов, получающих адекватную заместительную монотерапию L-T4, у которых тем не менее сохраняются неспецифические симптомы. В обеих рекомендациях указано, что у таких пациентов может быть предпринята попытка назначения терапии L-T3, однако рекомендации по применению этого варианта терапии отличаются.

Согласно рекомендациям ЕТА, при сохраняющихся симптомах и исключении других сопутствующих заболеваний возможно назначение терапии L-T3. Такой вариант терапии должен быть назначен специалистом. И через три месяца необходимо повторно оценить состояние пациента, предпочтительно с использованием объективных стандартизированных критериев оценки качества жизни.

В рекомендациях АТА такой подход рассматривается либо как клиническое исследование, либо как часть исследования с обязательным одобрением этическими и регуляторными органами. Кроме того, АТА выдвигает на первый план этические и правовые обязательства врачей при лечении гипотиреоза, что подразумевает ответственность в назначении потенциально опасного варианта терапии без доказанных преимуществ по сравнению с существующими методами лечения. Авторы также утверждают, что требуется проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследо-

ваний по оценке преимуществ комбинированной терапии над монотерапией L-T4.

По заявлению RCP 2011 г., применение терапии L-T3 «должны осуществлять эндокринологи у отдельных пациентов», но не конкретно для лечения пациентов, у которых на монотерапии L-T4 сохраняются симптомы. Таким образом, рекомендации по данному вопросу ЕТА и АТА можно рассматривать как дополнение, а не как альтернативу.

Заявление

На основании данных медицинской литературы и обзора рекомендаций АТА и ЕТА, в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, организации ВТА, АСВ, ВТФ, RCP и SFE пришли к следующему соглашению:

1. Очень важно, чтобы объективная, научно обоснованная информация о гипотиреозе была доступна как для пациентов, так и для общественности. Мы признаем необходимость взаимодействия с пациентами и поддерживаем проведение дальнейших исследований в области гипотиреоза.
2. Диагностика первичного гипотиреоза основывается на клинических проявлениях в сочетании с лабораторными данными — повышенным уровнем ТТГ и низким — свободным Т4 (манифестный гипотиреоз) или нормальным свободным Т4 (субклинический гипотиреоз). Первичный гипотиреоз не может быть диагностирован у людей с нормальным уровнем ТТГ и без патологии гипофиза (1/++0).
3. Нет убедительных доказательств в пользу сужения референсного диапазона для ТТГ в сыворотке крови, и нельзя оправдать значительное увеличение числа здоровых людей, которым потребуются проведение обследования (1/++0).
4. У достаточно большого числа здоровых людей есть бессимптомный хронический аутоиммунный тиреоидит, и у значи-

тельного числа людей — субклинический гипотиреоз. У пациентов с субклиническим гипотиреозом возможно спонтанное восстановление эутиреоза. Вероятность этого выше у пациентов без антител к ткани щитовидной железы, при уровне ТТГ менее мЕд/л и в течение первых двух лет после установления диагноза. Чем выше уровень ТТГ, тем больше вероятность развития явного гипотиреоза у пациентов с хроническим аутоиммунным тиреоидитом.

5. Синтетический L-T4 остается препаратом выбора при гипотиреозе; целью терапии служит восстановление физического и психологического благополучия и поддержание уровня ТТГ в пределах референсных значений (1/++0). После назначения заместительной терапии уровень ТТГ необходимо проконтролировать через 6–8 недель с последующей коррекцией дозы L-T4 до достижения стабильного уровня ТТГ, в дальнейшем возможен контроль ТТГ через 4–6 месяцев и далее — ежегодно (1/+00).
6. Очевидно, что у части пациентов, получающих заместительную терапию L-T4, сохраняются симптомы и неудовлетворенность своим самочувствием, несмотря на нормальный уровень ТТГ. На такие симптомы необходимо обращать внимание, и пациентам должно быть проведено дополнительное обследование для выявления других возможных причин неудовлетворительного самочувствия (**Блок**). В ряде случаев необходимо провести ретроспективный анализ имеющейся медицинской документации для подтверждения исходного диагноза. Пациенту может потребоваться коррекция терапии или модификация образа жизни (1/+00).
7. Для некоторых пациентов может потребоваться точная коррекция заместительной терапии с целью поддержания уровня ТТГ в пределах референ-

сных значений, однако необходимо избегать подавления уровня ТТГ (< 0,1 мЕд/л) путем назначения большей дозы препаратов тиреоидных гормонов, так как это сопряжено с повышенным риском неблагоприятных последствий, в том числе нарушений сердечного ритма, включая мерцательную аритмию, инсульта, остеопороза и переломов (1/++0). Исключение составляют пациенты с раком щитовидной железы в анамнезе, когда подавление уровня ТТГ позволяет снизить риск рецидива.

8. Для подавляющего большинства пациентов назначение оригинального препарата L-T4 не считается необходимым (2/+00). Управление по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения (MHRA) недавно выпустило рекомендации по обеспечению качества и согласованности таблеток L-T4, существующих на рынке Великобритании. В редких случаях пациентам может потребоваться назначение препарата L-T4 определенного производителя в случае непереносимости других.
9. Нецелесообразно использовать уровень Т3 сыворотки крови как целевой параметр на фоне заместительной терапии гипотиреоза, так как доказательств этого подхода недостаточно (1/+00).
10. Комбинированная терапия L-T4 + L-T3 не должна назначаться пациентам с гипотиреозом в рутинной практике, так как нет достаточных доказательств преимуществ комбинированной те-

рапии по сравнению с монотерапией L-T4 (1/++0).

11. Клиницисты несут моральную ответственность придерживаться самых высоких профессиональных стандартов надлежащей клинической практики, основанных на надежных доказательствах. Это включает в себя отказ от назначения потенциально опасных методов лечения без доказанных преимуществ по сравнению с другими существующими методами лечения.
12. Если принято решение о назначении комбинированной терапии L-T4 + L-T3 пациенту в ситуации недостаточной эффективности монотерапии L-T4, то необходимо открыто обсудить все вопросы, касающиеся неопределенных преимуществ, возможных рисков, связанных с передозировкой, и отсутствия данных об отдаленной безопасности такого варианта терапии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением эндокринолога, они должны подписать информированное согласие о том, что они в полной мере предупреждены и поняли возможные риски и негативные последствия такого варианта терапии. Многие врачи могут не согласиться, что исследование комбинированной терапии L-T4 + LT3 в такой ситуации оправданно, и их клиническое суждение должно основываться на имеющихся данных исследований в отношении возможных вариантов терапии (2/+00).
13. Референсный диапазон уровня ТТГ во время беременности составляет 0,4–2,5 мЕд/л для

Блок. Возможные причины сохраняющихся симптомов у пациентов с гипотиреозом, получающих адекватную заместительную терапию L-T4

<p>Эндокринные/аутоиммунные</p> <ul style="list-style-type: none"> СД Нодулярная гипотиреоз Гипопитуитаризм Целиакия Пернициозная анемия <p>Гематологические</p> <ul style="list-style-type: none"> Анемия Миелоидная болезнь <p>Поражение органов-мишеней</p> <ul style="list-style-type: none"> ХБП Хронические заболевания печени ХСН 	<p>Алиментарные</p> <ul style="list-style-type: none"> Дефицит витамина B₁₂ Дефицит фолатов Дефицит витамина D Дефицит железа <p>Метаболические</p> <ul style="list-style-type: none"> Ожирение Гиперкальциемия Электролитные нарушения <p>Лекарственные</p> <ul style="list-style-type: none"> Бета-блокаторы Статины Опиаты 	<p>Образ жизни</p> <ul style="list-style-type: none"> Стресс Нарушения сна Перегрузки на работе Избыточное употребление алкоголя <p>Другие причины</p> <ul style="list-style-type: none"> Синдром обструктивного апноэ Вирусный/поствирусный синдром Синдром хронической усталости Отравление угарным газом Тревожность и депрессия Ревматическая полимиалгия Фибромиалгия
---	---	---

первого триместра и 0,4–3,0 мЕд/л для второго и третьего триместров, или триместр-специфические референсные диапазоны должны быть разработаны для конкретной популяции. Уровень ТТГ по возможности должен быть в пределах референсного диапазона на заместительной терапии L-T4 до наступления беременности или, что самое важное, в первом триместре беременности (1/++0). Назначение комбинированной терапии L-T4 + L-T3 во время беременности не рекомендуется (1/+00).

14. В настоящее время нет достаточных доказательств в поддержку рутинного использования экстрактов щитовидной железы, монотерапии L-T3, комбинированными препаратами тиреоидных гормонов, йодсодержащих препаратов, пищевых добавок в лечении пациентов с гипотиреозом (1/+00).

Выводы

В данном обновленном заявлении представлены данные о наилучшей практике в лечении гипотиреоза. Терапия левотироксином является безопасным, рациональным и простым подходом в лечении гипотиреоза. Для подавляющего большинства пациентов эта терапия приводит к улучшению физического и психологического благополучия. Вместе с тем лечение пациентов с неудовлетворительным ответом на монотерапию L-T4 остается сложной проблемой. Преимущества комбинированной терапии L-T4 + L-T3 не доказаны, и существуют потенциальные риски, сопряженные с использованием данного варианта терапии. Таким образом, необходимо дальнейшее проведение РКИ, особенно по использованию комбинированной терапии у пациентов с определенными генетическими или клиническими характеристиками. ВТА надеется, что данное заявление, наряду с другими недавно опубликованными рекомендациями, поможет врачам в выборе терапии гипотиреоза, основанной на доказательной базе.

Литература

1. Roberts C.G. & Ladenson P.W. Hypothyroidism // *Lancet* 2004, 363, 793–803.
2. Vaidya B. & Pearce S.H. Management of hypothyroidism in adults // *BMJ* 2008, 337, 284–289.
3. Cooper D.S. & Biondi B. Subclinical thyroid disease // *Lancet* 2012, 379, 1142–1154.
4. Clinical Knowledge Summaries. Hypothyroidism. National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). Available from: <http://cks.nhs.uk/hypothyroidism/management>. (Accessed: 17 May 2015).
5. Vanderpump M.P. The epidemiology of thyroid disease // *British Medical Bulletin* 2011, 99, 39–51.
6. Tunbridge W.M.G., Evered D.C., Hall, R., et al. The spectrum of thyroid disease in the community: the Whickham survey // *Clinical Endocrinology* 1977, 7, 481–493.
7. Gruters A. & Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism // *Hormone Research* 2007, 68(Suppl 5), 107–111.
8. Association of Clinical Biochemistry, British Thyroid Association and British Thyroid Foundation. UK guidelines for the use of thyroid function tests (2006). Available from: www.britishtyroid-association.org. (Accessed: 17 May 2015)
9. Biondi B. & Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction // *Endocrine Reviews* 2008, 29, 76–131.
10. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Whickham Survey // *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1995, 43, 55–68.
11. Wartofsky L. & Dickey R.A. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005, 90, 5483–5488.
12. Surks M.I., Goswami G. & Daniels G.H. The thyrotropin reference range should remain unchanged // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005, 90, 5489–5496.
13. Surks M.I., Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010, 95, 496–502.
14. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., et al. The Colorado thyroid disease prevalence study // *Archives of Internal Medicine* 2000, 160, 526–534.
15. Ruge J.B., Bougatsos C. & Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive services task force // *Annals of Internal Medicine* 2015, 162, 35–45.
16. 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 // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008, 93, 2998–3007.
17. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality // *JAMA* 2010, 304, 1365–1374.
18. Cappola A.R., Arnold A.M., Wulczyn K., et al. Thyroid function in the euthyroid range and adverse outcomes in older adults // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015, 100, 1088–1096.
19. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012, 97, 2543–2565.
20. Mitchell A.L., Hickey B., Hickey J.L., et al. Trends in thyroid hormone prescribing and consumption in the UK // *BMC Public Health* 2009, 9, 132.
21. Biondi B., Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone // *Endocrine Reviews* 2014, 35, 433–512.
22. Saravanan P., Chau W.F., Roberts N. et al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study // *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2002, 57, 577–585.
23. Weetman A.P. Whose thyroid hormone replacement is it anyway? // *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2006, 64, 231–233.
24. Burch H.B., Burman K.D., Cooper D.S. et al. A survey of clinical practice patterns in the management of primary hypothyroidism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014, 99, 2077–2085.
25. Royal College of Physicians. The diagnosis and management of primary hypothyroidism – revised statement (2011). Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/resources/clinical-resources/diagnosis-and-management-primary-hypothyroidism>. (Accessed: 17 May 2015).
26. Wiersinga W.M., Duntas L., Fadayev V., et al. ETA Guidelines: the use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism // *European Thyroid Journal* 2012, 1, 55–71.
27. Jonklaas J., Bianco A.C., Bauer A.J., et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement // *Thyroid* 2014, 24, 1670–1751.
28. Brenta G., Vaisman M., Sgarbi J.A., et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 2013, 57, 265–291.
29. Perros P. European Thyroid Association guidelines on L-T4 + L-T3 combination for hypothyroidism: a weary step in the right direction // *European Thyroid Journal* 2012, 1, 51–54.
30. Guyatt G., Gutterman D., Baumann M.H., et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines. Report from an American College of Chest Physicians Task Force // *Chest* 2006, 129, 174–181.
31. Swiglo B.A., Murad M.H., Schunemann H.J., et al. A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008, 93, 666–673.

Клиническое руководство Европейской Ассоциации эндокринологов по длительному наблюдению пациентов, оперированных по поводу феохромоцитомы или параганглиомы

Расширенный реферат статьи Plouin P.F., Amar L., Dekkers O.M., et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma // Eur J Endocrinol., 2016, 174 (5), G1–G10.

Реферат подготовлен Т.Т. Дзигуа.

Резюме

Феохромоцитома (ФХЦ) и параганглиома (ПГ) относятся к редким нейроэндокринным опухолям, стандартное лечение которых — хирургическое. После резекции первичной опухоли пациенты с ФХЦ и ПГ находятся в группе риска развития новых опухолевых случаев. Целью данного руководства является предложить стандартизированный клинический подход к длительному наблюдению пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ и ПГ. Руководство разработано Европейской ассоциацией эндокринологов на основе принципов Системы классификации и оценки качества рекомендаций (GRADE). Мы провели систематический обзор литературы и проанализировали базу данных Европейской сети исследований опухолей надпочечников (ENS@T). Риск рецидива сохранялся в течение длительного времени и был выше у пациентов с генетической или синдромной патологией. В опубликованных работах и в базе ENS@T динамическое наблюдение не было стандартизированным и всесторонним, что привело к систематическим ошибкам и низкой статистической мощности через 10 лет после оперативного вмешательства. В связи с низким качеством доказательной базы для информирования пациентов и медицинских работников рабочая группа подготовила рекомендации на основе экспертного консенсуса. Ключевые рекомендации в следующем: у всех пациентов с ФХЦ и ПГ рассмотреть возможность проведения генетического анализа; ежегодное исследование уровня метанефринов в плазме/моче для скрининга локального или метастатического рецидива и новых опухолевых случаев; мы предлагаем динамическое наблюдение всех пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ и ПГ в течение как минимум 10 лет. Пациентам с высоким риском (молодой возраст, наличие генетического заболевания, опухоль большого размера и/или параганглиома) должно быть предложено пожизненное динамическое наблюдение.

1. Обзор рекомендаций

Рекомендации изложены в двух вариантах: 1) рекомендовано (сильная рекомендация) или 2) предложено (слабая рекомендация). Мы поставили цель официально классифицировать только данные, лежащие в основе долговременных наблюдений. Значимость/качество данных, стоящих за рекомендациями, классифицировано следующим образом: очень низкое (+000), низкое (++00), среднее (+++0) или сильное (++++) (см. раздел 3.3).

1.1. Диагностика злокачественности

Р. 1.1. Мы рекомендуем определять злокачественность феохромоцитомы (ФХЦ) или параганглиомы (ПГ) по наличию метастазов в лимфоузлах или в отдаленных местах.

Р. 1.2. Мы предлагаем по возможности в предоперационном периоде у пациентов с ПГ, ФХЦ и повышенным уровнем 3-метилгистамина (3-МТ) в плазме/моче, генетической мутацией гена SDHB проводить скрининг на метастатическое пораже-

ние с [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозой позитронно-эмиссионной томографии ([¹⁸F]-ФДГ) ПЭТ / компьютерной томографии (КТ).

1.2. Периоперационное обследование

Р. 2.1. Мы рекомендуем рассмотрение вопроса о проведении генетического анализа всем пациентам с ФХЦ и ПГ.

Р. 2.2. Мы рекомендуем исследование хромогранина А в предоперационном периоде у пациентов с нормальным уровнем метанефрина, нормметанеф-

рина (МН) и 3-МТ в плазме/моче.

Р. 2.3. Мы рекомендуем исследование уровня МН и 3-МТ в плазме/моче через 2–6 недель после оперативного вмешательства у пациентов с повышенным уровнем МН в предоперационном периоде.

Р. 2.4. Мы рекомендуем исследование уровня хромогранина А через 2–6 недель после оперативного вмешательства у пациентов с нормальным уровнем МН, 3-МТ и повышенным уровнем хромогранина А до операции.

Р. 2.5. Мы рекомендуем проведение топической диагностики через три месяца после проведенной по поводу ФХЦ/ПГ операции у пациентов с повышенным уровнем МН и 3-МТ в послеоперационном периоде, а также у пациентов с нормальным уровнем МН и 3-МТ в предоперационном периоде и при отсутствии данных об исследовании МН и 3-МТ в предоперационном периоде.

1.3. Продолжительность динамического наблюдения

Р. 3.1. Мы предлагаем динамическое наблюдение всех пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ в течение как минимум 10 лет с целью скрининга на метастатическое поражение и новообразования. Пациентам с высоким риском (молодой возраст, наличие генетического заболевания, опухоль большого размера / параганглиома) должно быть предложено пожизненное динамическое наблюдение (+ООО).

1.4. Методы наблюдения

Р. 4.1. Мы рекомендуем ежегодное исследование МН и 3-МТ в плазме/моче для скрининга локального или метастатического рецидива и новых опухолевых случаев (+ООО).

Р. 4.2. Мы предлагаем ежегодное исследование уровня хромогранина А в плазме у пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ, с нормальным уровнем МН, 3-МТ и повышенным уровнем хромогранина А для скрининга локального или метастатичес-

кого рецидива и новых опухолевых случаев (+ООО).

Р. 4.3. Мы предлагаем проведение топической диагностики один раз в 1–2 года у пациентов с биохимически неактивной ФХЦ/ПГ для скрининга локального или метастатического рецидива и новых опухолевых случаев (+ООО).

2. Общее представление о заболевании

2.1. Феохромоцитомы и параганглиомы

ФХЦ и ПГ — редкие нейроэндокринные опухоли, образующиеся из клеток нервного гребешка симпатической и парасимпатической нервной системы [1, 2]: ФХЦ состоит из клеток мозгового слоя надпочечников, а ПГ — из параганглиев вне мозгового слоя надпочечников [2]. ПГ встречаются в брюшной полости, малом тазу, в грудной клетке, в голове, области шеи и по своему происхождению классифицируются на симпатические или парасимпатические. ФХЦ и большинство ПГ грудной, брюшной и тазовой полостей имеют симпатическое происхождение. В большинстве ФХЦ/ПГ хромаффинные клетки продуцируют один или больше катехоламинов, которые потом метаболизируются в МН и 3-МТ [1, 3]. Большинство парасимпатических ПГ обнаруживается в области головы и шеи и обычно не продуцирует катехоламины. В настоящее время около 40 % случаев ФХЦ/ПГ обусловлено генетической патологией.

2.2. Злокачественность ФХЦ/ПГ

Как минимум 10 % ФХЦ и симпатических ПГ являются злокачественными, хотя процент злокачественности различается в зависимости от генетической предрасположенности [1, 4–10]. В отличие от большинства опухолей, не существует молекулярных, клеточных или гистологических маркеров злокачественности ФХЦ/ПГ [1, 2, 6]. По этой причине злокачественность определяется по наличию метастазов при первичной диагностике или в периоде динамического наблюдения, где ме-

тастазы — наличие хромаффинной ткани в нехромаффинных органах [1, 4–10]. Наиболее частыми местами метастазирования являются лимфоузлы, кости, печень и легкие [7].

2.3. Рецидивы ФХЦ/ПГ

После резекции первичной опухоли у пациентов с ФХЦ/ПГ существует риск персистенции опухоли или новых опухолевых случаев. Персистенция опухоли — результат неполного хирургического удаления, особенно в случае злокачественной первичной опухоли, ПГ головы, шеи или разрыва опухоли во время операции [11, 12]. Новые опухолевые случаи — рецидивы после полного удаления первичной опухоли или новые опухоли [8, 13–15]. Рецидив может быть локальным (на месте первичной опухоли) или метастатическим. Новые опухоли — это ФХЦ или ПГ, возникающие в контрлатеральном надпочечнике или в ранее не пораженном параганглии. Локальный рецидив может возникнуть из ускользнувших от терапевтического воздействия микроскопических клеток первичной опухоли, которые позже обнаруживаются в первоначальном месте. Персистенция или рецидив обычно выявляются с помощью биохимических тестов или топической диагностики после оперативного вмешательства [6, 8, 16]. При сочетании ФХЦ/ПГ с такими синдромными заболеваниями, как Болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL-синдром), множественная эндокринная неоплазия 2 типа (МЭН-2), нейрофиброматоз I типа (НФ-1) или наследственная ПГ, у пациентов также могут развиваться другие опухоли: рак почки, медуллярный рак щитовидной железы и др. [1, 4].

2.4. Длительное наблюдение при ФХЦ/ПГ

Эндокринное общество США недавно опубликовало клиническое руководство по периоперационному ведению пациентов с ФХЦ/ПГ [1]. Однако долговременное наблюдение в послеоперационном периоде не было детально рассмотрено.

Существуют данные о том, что у пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ, может развиться новая опухоль или рецидив, который в большинстве случаев метастатический [1, 4–8, 14–16]. Несмотря на существование данных о прогностическом значении различных клинических, биохимических, генетических, визуальных и патологических признаков, нет достоверных прогностических индикаторов для диагностики рецидивов у пациентов с ФХЦ/ПГ [8]. Исключением является высокая вероятность новых опухолевых случаев у пациентов с наследственными новообразованиями, моложе по возрасту, опухолями большего размера, несколькими опухолями и образованиями вне надпочечниковой локализации [4, 6–8, 16]. Не проводилось ни одного рандомизированного исследования по оптимизации динамического наблюдения. Таким образом, до сих пор многие клинически важные вопросы остаются без ответа: длительность динамического наблюдения, так как новые опухолевые случаи могут возникнуть через десятилетия после первоначальной операции; распределение опухоли на рецидив (локальный или метастатический) и новый случай; тесты, позволяющие выявлять и наблюдать рецидивы.

3. Методы

3.1. Рабочая группа

Клинический комитет Европейского общества эндокринологов (ESE) и рабочая группа по эндокринной гипертензии Европейского общества гипертензии создают данное руководство (впоследствии — рабочая группа руководства) для оценки риска новых случаев необходимости динамического наблюдения пациентов с ФХЦ/ПГ.

3.2. Цель руководства и целевая группа

Целью данного руководства является улучшение и стандартизация лечения, усиление взаимодействия между врачами и пациентами, находящимися на длительном

динамическом наблюдении после операции по поводу ФХЦ/ПГ. Данные рекомендации дополняют практическое руководство, опубликованное Эндокринологическим обществом [1].

3.3. Методика создания руководства

Использованные для создания данного руководства методы были описаны ранее [17]. Вкратце, руководство было разработано на основе принципов Системы классификации и оценки качества рекомендаций (GRADE), систематического подхода для обзора доказательств и классификации рекомендации [17, 18]. Ниже перечисленные факторы были учтены в окончательном варианте рекомендаций: а) качество данных; б) ценности и предпочтения (предпочтения пациента, цели в отношении здоровья, затраты, медицинские ресурсы, возможность практической реализации и др.). Рекомендации сформулированы следующим образом: рекомендовано (сильная рекомендация) или предложено (слабая рекомендация). Значение сильной рекомендации можно определить так: достаточно информированные лица (клиницисты, пациенты и политики) предпочтут тактику ведения в соответствии с данной рекомендацией. В случае слабой рекомендации большинство будет поступать в соответствии с рекомендацией, но значительного количества нет. Мощность/качество доказательств, лежащих в основе рекомендаций, классифицируется следующим образом: очень низкое (+000), низкое (++00), среднее (+++0) или сильное (++++).

3.4. Систематический обзор литературы

Для систематического обзора были изучены данные PubMed и Embase с 1988 по 2011 г. о распространенности и факторах, ассоциированных с рецидивами или новыми опухолевыми случаями после полной резекции ФХЦ и ПГ. Обзор включил 38 групп (опубликованных на английском языке) пациентов, прооперирован-

ных по поводу ФХЦ/ПГ с полной резекцией опухоли и динамическим наблюдением более месяца, а также рецидивом / новыми опухолевыми случаями, подтвержденными патолого-анатомическими, гормональными или визуализирующими тестами.

3.5. Объединение базы ENS@T

Наличие или отсутствие мутации в одном из предрасполагающих к ПГ генов половых клетках является потенциальным прогностическим фактором долговременного исхода (см. раздел 2.4). Так как большинство потенциально «причастных» генов было обнаружено недавно [4, 9], во многих опубликованных статьях с 1980 г. до настоящего времени не обсуждается наличие или отсутствие наследственных заболеваний. Большинство пациентов с опухолями их хромаффинной ткани в базе данных ENS@T проходили скрининг на известные генетические заболевания, включающие ФХЦ/ПГ. В связи с этим рабочая группа получила согласие руководителя исполнительного комитета ENS@T Felix Beuschlein и членов рабочей группы по ФХЦ/ПГ ENS@T использовать данные ENS@T для дополнения имеющихся литературных данных.

Данные 6 центров и 1153 пациентов были объединены, включая 701 с а) резекцией первичной опухоли, б) отсутствием данных о персистенции заболевания при обследовании в послеоперационном периоде, в) документированным динамическим наблюдением сроком 6 месяцев и более. Детали будут опубликованы позднее.

3.6. Клинические вопросы

Несистематический обзор, представленный на третьей встрече организации, поддерживающей изучение ФХЦ и ПГ [8], был использован для создания комплекса вопросов, которые были утверждены рабочей группой. Данные вопросы были отобраны для систематического обзора литературы:

- какова распространенность рецидивов (локального или метастатического) или новых опухо-

левых случаев у пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ, с полной резекцией опухоли?

- какие факторы ассоциированы с рецидивами (локальными или метастатическими) или новым опухолевыми случаями у пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ, с полной резекцией опухоли?

4. Заключение и интерпретация данных

4.1. Систематический обзор

Результаты литературного обзора будут представлены в следующей статье [19]. Были детально проанализированы 42 статьи, содержащие информацию по 38 группам пациентов с ФХЦ и ПГ грудного, брюшного и тазового отделов. Общее количество пациентов было 2509, из них 53 % — женщины, а средний возраст установления диагноза составил 27–53 года. 14 исследований включали только пациентов с ФХЦ, в других 23 группах содержалась информация о локализации опухоли, из них только у 89 % была ФХЦ. В 4 исследования вошли пациенты только с синдромной патологией (такие как болезнь фон Гиппеля-Линдау, МЭН-2, НФ-1), в другие 28 групп были включены пациенты с фенотипической и/или генетической информацией, синдромной или наследственной патологией и/или мутацией гена, предрасполагающего к развитию ФХЦ/ПГ, задокументированной только у 27 %. 2396 пациентов подверглись радикальному хирургическому лечению.

По результатам многофакторного анализа как минимум в одном исследовании следующие факторы были ассоциированы с повышенным риском рецидива: синдромная патология, опухоль большого размера и ПГ (в сравнении с ФХЦ). Ни в одном из этих исследований не проводился сравнительный анализ результатов динамического наблюдения с применением гормонального или инструментального методов обследования или

различных интервалов наблюдения.

На основании данных 34 групп суммарная частота послеоперационных новых опухолевых случаев составила 0,95 (95 % ДИ 0,68–1,25) на 100 человеко-лет. При условии стабильности данного показателя в динамике частота новых случаев в течение 5 лет составит 4,7 % (95 % ДИ 4,0–6,1) и будет распределяться следующим образом: новые опухоли — 22 %, локальные рецидивы — 23 %, метастатические — 55 %. По данным исследований, включающих как синдромную, так и несиндромную патологию, распространенность новых опухолевых случаев составила 0,87 (95 % ДИ 0,59–1,14) на 100 человеко-лет и 2,06 (95 % ДИ 1,37–2,75) на 100 человеко-лет при исследовании только пациентов с синдромной патологией ($p = 0,005$ для различий).

4.2. Данные ENS@T

Нам был предоставлен доступ к индивидуальным данным базы ENS@T и возможность проведения однофакторного и многофакторного анализов потенциальных прогностических маркеров. Результаты будут опубликованы в следующей статье. Проанализированы истории болезни 701 пациента, у которых отсутствовали признаки персистенции опухоли в течение 6 и более месяцев наблюдения после оперативного вмешательства. 54 % среди них были женщины, из которых у 80 % как минимум была ФХЦ, а у 34 % — генетическая или синдромная

патология. Средний возраст оперированных пациентов был 46 лет (интерквартильный интервал (ИР) 33–57). Средний размер опухоли — 44 мм (ИР 30–60), в 44 % случаев размер опухоли превышал 50 мм. Средняя длительность динамического наблюдения составила 54 месяца (ИР 25–101). В течение первых 5 лет динамического наблюдения риск новых опухолевых случаев составил 10 % (95 % ДИ 8–14): новых опухолей — 42 %, локальных рецидивов — 13 %, метастатических опухолей — 45 %. Риск новых опухолевых случаев в ходе 5-летнего наблюдения в отдельных группах приведен в **таблице**. Частота новых опухолевых случаев не снижалась после 5 лет динамического наблюдения, однако прогнозы через 10 лет наблюдения могут быть ошибочны из-за малого количества исходных данных.

4.3. Резюме и интерпретация данных литературы

У пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ, с, по всей видимости, полной резекцией опухоли, риск новых опухолевых случаев сохраняется в течение длительного времени и повышен у лиц с генетической или синдромной патологией. Тем не менее в опубликованных группах и в базе данных ENS@T динамическое наблюдение не было стандартизированным и всесторонним, что привело к систематическим ошибкам и низкой статистической мощности через 10 лет после оперативного вмешательства. В связи с низким качеством

Таблица. Риск новых опухолевых случаев и количество пациентов, которых необходимо обследовать для выявления одного нового опухолевого случая в течение первых 5 лет наблюдения после хирургического лечения (NNS)

Группа/подгруппа	Риск новых опухолевых случаев, % (95 % ДИ)	NNS (95 % ДИ)
Всего	10 [8–14]	10 [7–13]
Локализация опухоли		
ФХЦ	8 [6–11]	12 [9–18]
Парагангиома грудного, брюшного и тазового отделов	18 [11–31]	5 [3–9]
Парагангиома головы и шеи	25 [11–57]	4 [2–9]
Возраст при операции		
≥ 20 лет	9 [7–12]	11 [8–15]
< 20 лет	27 [15–51]	4 [2,7]
Фенотипический и генетический статус		
Нет синдромной/ генетической патологии	7 [5–11]	13 [9–21]
Синдромная/генетическая патология	17 [12,24]	6 [4–9]
Размер опухоли		
< 150 мм	10 [7–14]	10 [7–14]
> 150 мм	26 [6–100]	4 [1–15]

вом доказательной базы для информирования пациентов и медицинских работников рабочая группа подготовила рекомендации на основе экспертного консенсуса.

5. Рекомендации и их обоснование

5.1. Диагностика

Р. 1.1. Мы рекомендуем определять злокачественность ФХЦ/ПГ по наличию метастазов в лимфоузлах или отдаленных местах.

Обоснование. Ни по одному клиническому, биохимическому или гистологическому признаку нельзя отличить злокачественную ФХЦ/ПГ от доброкачественной [1, 2, 6]. Мультипараметрическая гистологическая шкала PASS (Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score) ненадежна, а воспроизводимость недавно разработанной системы классификации ФХЦ и ПГ [21] требует подтверждения. Таким образом, метастазы определяются по наличию хромоаффинной ткани в органах, где ее быть не должно (см. раздел 2.2).

Замечание 1. Предложенное определение злокачественности основывается на наличии видимых метастазов: оно специфично, но нечувствительно. Однако нет данных, касающихся прогнозирования или предотвращения (например, назначение адъювантной терапии) распространения метастазов.

Замечание 2. Вышеуказанное определение относится к метастазам первичной опухоли и рецидивов. Поиск метастазов — цель предоперационного обследования [1], но пациенты с выявленными метастазами первичной опухоли не включены в данное руководство. Ведение пациентов с подтвержденной ФХЦ/ПГ с метастазами указано в литературе [6, 7].

Р. 1.2. Мы предлагаем по возможности в предоперационном периоде у пациентов с ПГ, ФХЦ и повышенным уровнем 3-метирокситирамина (3-МТ) в плазме/моче, генетической мутацией гена SDHB проводить скрининг на метастатическое поражение с

[¹⁸F]-фтордеоскиглюкозой позитронно-эмиссионной томографии.

Обоснование. Так как не существует специфичного биохимического маркера злокачественности, наличие метастазов должно быть доказано с помощью визуализирующих или патолого-анатомических методов исследования. В предоперационном периоде метастазы могут быть обнаружены с помощью КТ или МРТ органов грудной клетки и таза или в виде околоопухолевых лимфоузлов или обнаружить во время периоперационного обследования. При функциональном обследовании всего тела могут быть обнаружены отдаленные метастазы, которые не были выявлены при КТ/МРТ или во время операции. Описание серии случаев показало, что злокачественные первичные опухоли по сравнению с доброкачественными (ПГ в большей степени, чем ФХЦ) чаще бывают вненадпочечниковой локализации (обзор 8, раздел 4). У пациентов со злокачественным ФХЦ/ПГ обнаруживается высокий уровень 3-МТ [3, 10]. Первичная злокачественная опухоль и рецидивы часто сочетаются с мутацией генов SDHB, FH, MDH2 [1, 4–9]. Для исследования опухолевого статуса пациентов с ФХЦ/ПГ (с метастатической первичной опухолью или риском новых опухолевых случаев) мы предлагаем проводить КТ или МРТ с функциональной визуализацией.

Замечание 1. Существуют доказательства того, что для выявления метастатического поражения [¹⁸F]-ФДГ ПЭТ/КТ информативнее, чем скинтиграфия с ¹²³I-мета-йодбензилгуанидином (I-МЙБГ), особенно у пациентов с мутацией SDHB [22], но метод является дорогостоящим. Сквинтиграфия с ¹²³I-МЙБГ показана для диагностики заболевания, которое можно лечить с помощью ¹³¹I-МЙБГ.

Замечание 2. Исследование 3-МТ повышает достоверность диагностики злокачественных ФХЦ/ПГ [3, 10], но широко не распространено.

5.2. Периоперационное обследование

Р. 2.1. Мы рекомендуем рассмотрение вопроса о проведении генетического анализа всем пациентам с ФХЦ и ПГ.

Обоснование. Эта рекомендация есть в клиническом руководстве Эндокринного общества по ведению пациентов с ФХЦ/ПГ [1], так как более 1/3 пациентов с ФХЦ/ПГ имеют генетическую мутацию ФХЦ/ПГ чувствительного гена и наличие генетической мутации имеет большое значение для пациента и его семьи [4]. Систематический обзор литературы и осложнений в базе данных ENS@T показал, что у пациентов с генетической или синдромной патологией риск развития новых опухолевых случаев в 2 раза выше, чем у лиц со спорадической патологией (см. раздел 4). Кроме того, пациенты с мутацией гена SDHB имеют высокий риск злокачественности ФХЦ/ПГ как при постановке диагноза, так и в течение периода наблюдения [4–8].

Замечание. Результаты диагностических алгоритмов, возможные отрицательные последствия и стоимость генетических тестов требуют обсуждения и рассматриваются в [1].

Р. 2.2. Мы рекомендуем исследование хромогранина А в предоперационном периоде у пациентов с нормальным уровнем метанефрина, норметанефрина (МН) и 3-МТ в плазме/моче.

Обоснование. Концентрация хромогранина А в плазме может послужить альтернативным маркером функциональной активности у пациентов с ФХЦ/ПГ и нормальным уровнем МН и 3-МТ в предоперационном периоде. Следует отметить, что ФХЦ/ПГ брюшной локализации с нормальным уровнем МН в предоперационном периоде бывают крайне редко, а большинство опухолей среди ФХЦ/ПГ с нормальным МН оказываются параганглиомами головы и шеи.

Р. 2.3. Мы рекомендуем исследование уровня МН и 3-МТ в плазме/моче через 2-6 недель после оперативного вмешательства у па-

циентов с повышенным уровнем МН в предоперационном периоде.

Обоснование. Целью послеоперационного обследования является подтверждение полной резекции опухоли. У пациентов, прооперированных по поводу МН или 3-МТ секреторируемых опухолей, повышение МН или 3-МТ в послеоперационном периоде с большой вероятностью свидетельствует о персистенции заболевания. При таких результатах следующим шагом должны быть визуализирующие диагностические тесты для подтверждения наличия и уточнения локализации рецидивирующей катехоламин-секретирующей ткани [1, 3, 16].

Замечание 1. Определение уровней МН и 3-МТ следует выполнять через 2–6 недель после оперативного вмешательства. Условия забора крови и методы исследования МН и 3-МТ, желательны в одном образце, рассмотрены в [1, 3, 23].

Замечание 2. При полной резекции МН или 3-МТ секреторирующей опухоли с нормальным уровнем МН и 3-МТ в послеоперационном периоде нет свидетельств за применение разных схем динамического наблюдения пациентов, прооперированных лапароскопическим или открытым доступом.

Р. 2.4. Мы рекомендуем исследование уровня хромогранина А через 2–6 недель после оперативного вмешательства у пациентов с нормальным уровнем МН, 3-МТ и повышенным уровнем хромогранина А до операции.

Обоснование. Уровень хромогранина А в плазме крови может быть альтернативным биохимическим маркером у пациентов с ФХЦ/ПГ и нормальным уровнем МН в предоперационном периоде (см. также Р. 4.2).

Р. 2.5. Мы рекомендуем проведение топоческой диагностики через три месяца после проведенной по поводу ФХЦ/ПГ операции у пациентов с повышенным уровнем МН и 3-МТ в послеоперационном периоде, а также у пациентов с нормальным уровнем МН и 3-МТ в предоперационном перио-

де и при отсутствии данных об исследовании МН и 3-МТ в предоперационном периоде.

Обоснование. Стойкое повышение концентрации МН и/или 3-МТ в послеоперационном периоде может свидетельствовать о неполноценной резекции опухоли и необходимости проведения топоческой диагностики для определения размера оставшейся опухоли [16]. У прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ пациентов с нормальным уровнем МН и 3-МТ до операции не ожидается изменения их уровня в послеоперационном периоде. Таким образом, визуализирующие тесты являются единственно полезными инструментами при динамическом наблюдении этих пациентов.

Замечание. Применение визуализирующих методов исследования при динамическом наблюдении не является рентабельным, хотя они могут являться дополнением к биохимическим тестам для пациентов с высоким риском неполной резекции опухоли.

5.3 Длительность динамического наблюдения

Р. 3.1. Мы предлагаем динамическое наблюдение всех пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ в течение как минимум 10 лет с целью скрининга на метастатическое поражение и новообразования. Пациентам с высоким риском (молодой возраст, наличие генетического заболевания, опухоль большого размера / параганглиома) должно быть предложено пожизненное динамическое наблюдение (+ООО).

Обоснование. Частота новых опухолевых случаев низкая — около одного на 100 человеко-лет, но более 40 % новых опухолевых случаев являются злокачественными рецидивами. Новые опухолевые случаи могут возникнуть спустя 5 лет ремиссии (см. раздел 4). При размере опухоли, превышающей 150 мм, 5-летний риск новых опухолевых случаев составляет 27 %, однако не существует «безопасного» размера опухоли, ниже которого риск новых опухолевых случаев отсутствует. Подобным обра-

зом 5-летний риск новых опухолевых случаев у молодых пациентов (моложе 20 лет) — 27 %, среди которых 20–25 % — параганглиомы. У пациентов с ФХЦ старшей возрастной группы риск новых опухолевых случаев через 5 лет наблюдения составляет около 10 %. Имеющиеся данные не позволяют выделить группу пациентов с ФХЦ/ПГ, у которых можно было прекратить динамическое наблюдение на каком-то этапе (см. раздел 4). У пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ, следует оценить индивидуальный риск новых опухолевых случаев исходя из возраста, результатов генетического анализа, локализации и размера опухоли. Периодичность и продолжительность наблюдения должны учитывать не только данный риск, но и также психологические и финансовые затраты. Пациентам с высоким риском (молодой возраст, наличие генетического заболевания, опухоль большого размера и/или параганглиома) должно быть предложено пожизненное динамическое наблюдение. Так как качество жизни у пациентов с ФХЦ/ПГ снижено [24], должна быть предложена психологическая поддержка пациентам и их семьям.

Замечание. Пациентам с синдромной патологией в связи с повышенным риском опухолей не из хромоаффинной ткани требуется дополнительное специфическое динамическое наблюдение (см. раздел 2.3).

5.4. Методы наблюдения

Р. 4.1. Мы рекомендуем ежегодное исследование МН и 3-МТ в плазме/моче для скрининга локального или метастатического рецидива и новых опухолевых случаев (+ООО).

Обоснование. Существуют доказательства, что для диагностики ФХЦ/ПГ исследование свободных МН в плазме или фракционированных в моче является более чувствительным, чем исследование катехоламинов и ванилилминдальной кислоты [1, 3]. По данным кросс-секционных исследований, повышенный уровень 3-МТ ассо-

цирован со злокачественной ФХЦ/ПГ [3, 10]. Не существует свидетельств о том, что исследование уровня МН и 3-МТ дает возможность ранней диагностики рецидива или новых опухолевых случаев в сравнении с визуализирующими методами, но исследование МН широкодоступное, безопасное, дешевое и не требует сложных условий [23].

Замечание 1. Исследование МН и 3-МТ только у пациентов с повышением артериального давления или адренергическими симптомами при динамическом наблюдении не обосновано, так как вышеуказанные признаки и симптомы имеют низкую чувствительность и специфичность для прогнозирования рецидива и новых опухолевых случаев [16].

Замечание 2. У пациентов, прооперированных по поводу биохимически неактивной опухоли, в последующем может развиваться биохимически активная опухоль, что особенно относится к пациентам с генетической патологией [1, 25].

Р. 4.2. Мы предлагаем ежегодное исследование уровня хромогранина А в плазме у пациентов, прооперированных по поводу ФХЦ/ПГ, с нормальным уровнем МН, 3-МТ и повышенным уровнем хромогранина А для скрининга локального или метастатического рецидива и новых опухолевых случаев (+ООО).

Обоснование. ФХЦ/ПГ с мутацией гена SDHB могут сопровождаться нормальным уровнем МН в плазме крови и повышенным — хромогранина А [26]. По имеющимся сведениям, уровень хромогранина А варьирует на фоне химиотерапии у пациентов со злокачественными ФХЦ [27]. Однако первое исследование было кросс-секционным, в нем не сообщались уровни 3-МТ, а во втором — уровни МН. Вероятно, исследование уровня хромогранина А может являться альтернативным биохимическим тестом у пациентов с ФХЦ/ПГ и нормальным уровнем МН и 3-МТ.

Р. 4.3. Мы предлагаем проведение топической диагностики один раз в 1–2 года у пациентов с биохимически неактивной ФХЦ/ПГ для скрининга локального или метастатического рецидива и новых опухолевых случаев. (+ООО)

Обоснование. В случае отсутствия доступных биохимических маркеров единственным методом обследования являются визуализирующие тесты. Неизвестно, какой метод визуализации наилучший. Для минимизации радиационного облучения методом выбора является МРТ грудного, брюшного и тазового отделов. Также неизвестен оптимальный временной интервал между исследованиями в периоде динамического наблюдения. Следовательно, рекомендованный временной интервал один раз в 1–2 года является условным.

Замечание. Вышесказанное в основном относится к пациентам с ПГ головы и шеи.

5.5. Специфические состояния

Беременность. Хотя беременность и роды могут спровоцировать острые сердечно-сосудистые события у пациенток с ФХЦ/ПГ [28], неизвестно, влияет ли беременность на рост опухоли или метаболизм катехоламинов. Женщинам, прооперированным по поводу ФХЦ/ПГ и планирующим беременность, должны быть предложены анализы для исключения новых опухолевых случаев.

Пожилые и ослабленные пациенты. Принимая во внимание абсолютные риски (см. раздел 4.2 и таблицу), пациентам, прооперированным по поводу ФХЦ/ПГ с низкой ожидаемой продолжительностью жизни, обследование на предмет новых опухолевых случаев не кажется целесообразным.

6. Предложения для дальнейших исследований

Данные, собранные для формирования данного руководства, являются предварительными. Требуется дополнительная информация: средняя продолжительность периода после хирургического вмеша-

тельства до возникновения нового опухолевого случая, эффективность скрининговых тестов и польза ранней диагностики бессимптомных новых случаев.

Требуется процедура Каплана-Мейэра для оценки новых случаев при спорадической и генетической ФХЦ/ПГ, а также распределения новых случаев на метастатические рецидивы и новых опухоли. Данная оценка может быть проведена с помощью долговременных исследований с участием пациентов с задокументированной полной резекцией первичной опухоли, прошедших полное генетическое обследование и не требующих больших затрат на динамическое наблюдение. Подобные исследования могут предоставить клинические, биохимические, визуализирующие и опухолевые характеристики, ассоциированные с рецидивами, и позволить индивидуализировать наблюдение. Учитывая небольшую распространенность опухолей из хромоаффинной ткани, требуется создание международных регистров и сотрудничество для совершенствования практических рекомендаций по динамическому наблюдению этих пациентов.

Литература

1. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. & Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2014 99 1915–1942. (doi:10.1210/jc.2014-1498)
2. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU & Eng C. 2004 World Health Organization classification of tumours. In Pathology and Genetics of Tumour of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press, 147–158.
3. Eisenhofer G & Peitzsch M. Laboratory evaluation of pheochromocytoma and paraganglioma // Clinical Chemistry 2014 60 1486–1499. (doi:10.1373/clinchem.2014.224832)
4. Favier J, Amar L & Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. Nature Reviews // Endocrinology 2015 11 101–111. (doi:10.1038/nrendo.2014.188)
5. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas // Cancer Research 2003 63 5615–5621.
6. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I & Grossman AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma // Endocrine-Relat-

- ed Cancer 2007 14 569–586. (doi:10.1677/ERC-07-0074)
7. Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 3822–3828. (doi:10.1210/jc.2007-0709)
 8. Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma // *Hormone and Metabolic Research* 2012 44 385–389. (doi:10.1055/s-0031-1301339)
 9. Cascon A, Comino-Mendez I, Curras-Freixes M, et al. Whole-exome sequencing identifies MDH2 as a new familial paraganglioma gene // *Journal of National Cancer Institute* 2015 107 djv053.
 10. Eisenhofer G, Lenders JW, Siegert G, et al. Plasma methoxytyramine: a novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumour size, location and SDHB mutation status // *European Journal of Cancer* 2012 48 1739–1749. (doi:10.1016/j.ejca.2011.07.016)
 11. Capatina C, Ntali G, Karavitaki N & Grossman AB. The management of head-and-neck paragangliomas // *Endocrine-Related Cancer* 2013 20 R291–R305. (doi:10.1530/ERC-13-0223)
 12. Rafat C, Zinzindohoue F, Hernigou A, et al. Peritoneal implantation of pheochromocytoma following tumour capsule rupture during surgery // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 99 E2681–E2685. (doi:10.1210/jc.2014-1975)
 13. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M & Winkler A. Reporting results of cancer treatment // *Cancer* 1981 47 207–214. (doi:10.1002/1097-0142(19810101)47:1:207::AID-CNCR2820470134O3.0.CO;2-6)
 14. Asari R, Scheuba C, Kaczirek K & Niederle B. Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A // *Archives of Surgery* 2006 141 1199–1205. (doi:10.1001/archsurg.141.12.1199)
 15. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV & Pacak K & North American Neuroendocrine Tumour Society (NANETS). The North American Neuroendocrine Tumour Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumours: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer // *Pancreas* 2010 39 775–783. (doi:10.1097/MPA.0b013e3181eb4f0)
 16. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I & Corvol P. Tumour recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation // *Hypertension* 1997 29 1133–1139. (doi:10.1161/01.HYP.29.5.1133)
 17. Dekkers OM & Burman P & ESE Clinical Committee. ESE guidelines, why and how. *European Journal of Endocrinology* 2015 173 E1–E2. (doi:10.1530/EJE-15-0625)
 18. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines. 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables // *Journal of Clinical Epidemiology* 2011 64 383–394. (doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026)
 19. Amar L, Lussey-Lepoutre C, Lenders JW, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Recurrence or new tumors after complete resection of phaeochromocytomas and paragangliomas: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Endocrinology* 2016 In press. (doi:10.1530/EJE-16-0189)
 20. Wu D, Tischler AS, Lloyd RV, et al. Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score // *American Journal of Surgical Pathology* 2009 33 599–608. (doi:10.1097/PAS.0b013e318190d12e)
 21. Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, et al. Pathological grading for predicting metastasis in phaeochromocytoma and paraganglioma // *Endocrine-Related Cancer* 2014 21 405–414. (doi:10.1530/ERC-13-0530)
 22. Rufini V, Treglia G, Castaldi P, Perotti G & Giordano A. Comparison of metaiodobenzylguanidine scintigraphy with positron emission European Journal of Endocrinology Clinical Practice Guideline P F Plouin and others ESE guidelines on PPGL follow-up 174:5 G9. www.eje-online.org tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review // *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2013 57 122–133.
 23. Willemsen JJ, Ross HA, Lenders JW & Sweep FC. Stability of urinary fractionated metanephrines and catecholamines during collection, shipment, and storage of samples // *Clinical Chemistry* 2007 53 268–272. (doi:10.1373/clinchem.2006.075218)
 24. van Hulsteijn LT, Kaptein AA, Louisse A, Smit JW & Corssmit EP. Avoiding and nonexpressing: coping styles of patients with paragangliomas // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 3608–3614. (doi:10.1210/jc.2013-1340)
 25. Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL-EVA Investigators // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 E162–E173. (doi:10.1210/jc.2012-2975)
 26. Zuber S, Wesley R, Prodanov T, et al. Clinical utility of chromogranin A in SDHx-related paragangliomas // *European Journal of Clinical Investigation* 2014 44 365–371. (doi:10.1111/eci.12245)
 27. Rao F, Keiser HR & O'Connor DT. Malignant pheochromocytoma. Chromaffin granule transmitters and response to treatment // *Hypertension* 2000 36 1045–1052. (doi:10.1161/01.HYP.36.6.1045)
 28. Oliva R, Angelos P, Kaplan E & Bakris G. Pheochromocytoma in pregnancy: a case series and review // *Hypertension* 2010 55 600–606. (doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147579)

Таргетная терапия акромегалии и болезни Кушинга

Расширенный реферат статьи Mooney M.A., Simon E.D., Little A.S. Advancing Treatment of Pituitary Adenomas through Targeted Molecular Therapies: The Acromegaly and Cushing Disease Paradigms // Front Surg. 2016 Jul 28;3: 45.

Реферат подготовлен С.Э. Мошениной.

Адекватное лечение аденом гипофиза это баланс консервативного и хирургического лечения, а в некоторых случаях и молекулярной терапии. Лечение акромегалии — развивающаяся область, наше понимание молекулярных принципов медикаментозной терапии упростит лечение пациентов с избытком гормона роста.

Введение

Более 90 % всех опухолей гипофиза это аденомы — вторые по распространенности незлокачественные опухоли головного мозга [1]. Клиническая картина у пациентов с аденомами гипофиза разнообразна и зависит от эндокринологической функции опухоли, ее размера или сочетания обоих этих факторов. С учетом широкого применения нейровизуализирующих исследований, проведенных за последнее десятилетие, значительное число изменений гипофиза было выявлено случайно; распространенность опухолей гипофиза в общей популяции составляет около 17 % [2]. Гетерогенность клинических проявлений в сочетании с относительно высоким уровнем распространенности «молчащих» аденом ставит перед врачами разных специальностей (эндокринологами, нейроофтальмологами, нейрохирургами) нелегкую задачу.

Для определения тактики лечения решающее значение имеет гормональная активность опухоли. Хотя основным методом лечения макроаденом с компрессией сосудисто-нервных структур и многих гормонально-активных микроаденом является хирургическая резекция, фармакотерапия может сыграть решающую роль в лечении таких пациентов. Последние достижения в области генетического и молекулярного анализа аденом гипофиза выявили новые закономерности роста и секреторной активности таких опухолей и позволили дать более точную характеристику каждой

конкретной аденомы. Эти достижения привели к развитию направленной молекулярной терапии в лечении нескольких подтипов аденом гипофиза и выработке индивидуального подхода к фармакотерапии для некоторых пациентов с аденомами.

Акромегалия — это заболевание гипофиза, постулаты лечения которого в последние годы были изменены. Хотя медикаментозная терапия и не заменила аденомэктомию как основной метод лечения, однако в последние годы впечатляющие успехи были достигнуты в области направленной молекулярной терапии. В настоящее время появилась возможность реализовать различные варианты индивидуального лечения пациентов с акромегалией, и потенциал такого метода лечения возрастает по мере роста понимания молекулярной патологии этих опухолей. Мы считаем, что комбинированное хирургическое лечение, направленная медикаментозная и лучевая терапия, применяемые при акромегалии, представляют собой «золотой стандарт» лечения, позволяющий получить хороший результат не только при соматотропиномах, но и у других гормонально-активных и «молчащих» аденом.

В настоящем обзоре рассматриваются данные современной литературы по диагностике и лечению акромегалии с акцентом на актуальность направленной молекулярной терапии. Мы также отметим новые стандарты лечения болезни Кушинга и обсу-

дим перспективные направления этой области.

Аденомы, секретирующие гормон роста (ГР), манифестируют клиническим синдромом акромегалии — хроническими изменениями в результате избыточного роста конечностей, сердечно-сосудистой патологии, инсулинорезистентности, артритов, синдрома обструктивного апноэ во сне [3]. У детей до закрытия эпифизарных пластин избыток продукции гормона роста аденомой приводит к гигантизму. Учитывая разнообразие проявлений гиперсекреции гормона роста, а также часто вялотекущие физиологические изменения в организме пациента, постановка диагноза акромегалии часто затягивается. В отсутствие лечения акромегалия приводит к значительным осложнениям и повышенному риску смерти пациентов [4]. Диагностика акромегалии строится на показателях ГР в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) и уровня инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в сыворотке. В норме происходит снижение продукции гормона роста после пероральной нагрузки, тогда как этого не происходит у пациентов с акромегалией; такие критерии используются для точной верификации диагноза акромегалии [5]. Кроме того, ИФР-1 в сыворотке крови повышается у пациентов с акромегалией из-за увеличения его синтеза в печени. Циркулирующий гормон связывается со своими рецепторами на гепатоцитах и активирует сигнальный каскад,

что приводит к увеличению секреции ИФР-1 [3]. Уровень ИФР-1 зависит от пола и возраста, референсные значения его определены [5–9]. ИФР-1 оказывает воздействие на многочисленные чувствительные к нему ткани организма, что способствует росту заболеваемости и смертности среди пациентов с акромегалией [4].

Хирургическая резекция является основным методом лечения акромегалии, вызванной соматотропиномой. Однако не все пациенты являются кандидатами на операцию и не все аденомы поддаются полной резекции. Поскольку хирургическое лечение не всегда успешно, большая роль отводится разработанным для таких пациентов методам фармакотерапии и стереотаксической радиохирургии. Усовершенствование молекулярного понимания аденом гипофиза дает больше возможностей для фармакотерапии пациентов с акромегалией, и, по нашему предположению, это может дать старт новым алгоритмам лечения акромегалии. В этой статье нами были рассмотрены литературные данные по показателям эффективности хирургического лечения и направленной молекулярной терапии при акромегалии. Показатели успешности радиохирургии и экспертных заключений по реализации этой стратегии были рассмотрены в других работах [10–12].

Хирургическое лечение

Показатели успеха хирургического лечения широко варьируются в литературе и зависят от размера опухоли, степени инвазии, опытности хирурга, адъювантной терапии, а также лабораторными показателями ремиссии заболевания. В 2016 г. было проведено исследование успешно проведенных хирургических вмешательств у 688 пациентов с акромегалией в одном из медицинских центров [13]. Критерии успешного лечения пациентов соответствовали текущим стандартам определения биохимичес-

кой ремиссии, а именно нормализация базального уровня гормона роста ниже 2,5 нг/л, подавление гормона роста менее 1 нг/л в ходе ОГТТ и нормальный для возраста и пола уровень ИФР-1. В данном исследовании ремиссия заболевания у пациентов с любой опухолью, удаленной с помощью трансфеноидальной аденомэктомии, составляла 57,3 % при 3-месячном наблюдении. Следует отметить, что успех в значительной степени варьируется в зависимости от размера опухоли и степени ее инвазии: 75,3 % хирургической ремиссии при микроаденомах и 41,5 % при макроаденомах с параселлярным ростом. Только у двух пациентов с хирургической ремиссией возник рецидив акромегалии в течение 10 лет.

Многочисленные исследования в литературе подтверждают представленные данные, частота хирургической ремиссии составляет до 60 % [14–20]. Сообщается и о частоте рецидивирования заболевания, которая варьируется в зависимости от разности критериев биохимической ремиссии и составляет от 0,4 до 19 % [7, 13, 17, 21–23]. В метаанализе, проведенном в 2012 г., сообщается о 6 % рецидивов в течение 10 лет [20].

Направленная молекулярная терапия

Для множества пациентов с акромегалией, не достигших биохимической ремиссии после операции, и для тех пациентов, которые не могут или не желают подвергаться оперативному вмешательству, важную роль играет фармакотерапия. Медикаментозная терапия акромегалии была впервые использована в 1970-х гг., и с тех времен наше понимание соматотропином значительно улучшилось [24]. После получения более точных представлений о молекулярной биологии ГР-секретирующих клеток стало возможным введение направленных препаратов, и теперь мы имеем возможность лучше адаптировать схемы фармакотерапии индивидуально для каждого пациента.

Клетки передней доли гипофиза, которые секретируют гормон роста и ассоциированы с акромегалией, были определены в начале XX века и в настоящее время известны как соматотрофные клетки [24]. Как и другие типы клеток передней доли гипофиза, соматотрофные клетки остаются под жестким физиологическим контролем гипоталамуса посредством положительной и отрицательной обратной связи.

Соматотрофные клетки экспрессируются двумя классами рецепторов с отрицательной обратной связью — дофаминовых рецепторов и рецепторов соматостатина. Оба пути были успешно использованы в фармакотерапии акромегалии для уменьшения секреции ГР у пациентов. Третий путь, связь с рецептором ГР, также успешно используется в фармакотерапии акромегалии. Мы рассмотрим все три варианта.

Дофаминовые рецепторы кодируются пятью отдельными генами (DRD1–DRD5). Однако DRD2 и DRD4 это два гена, которые преимущественно экспрессируются в нормальном гипофизе [25]. DRD2 хорошо представлены в соматотрофных клетках и лактотрофах, и связывание дофамина (или препаратов — агонистов дофамина) с DRD2 запускает ингибирующий сигнальный каскад для уменьшения секреции пролактина. О рецепторах дофамина заговорили после синтеза агониста дофамина бромокриптин в 1970-х гг., однако в настоящее время доказано, что агонист дофамина каберголин — более эффективный препарат благодаря селективности воздействия на DRD2 и более длительного периода полужизни [26, 27]. Интересно, что уровень экспрессии DRD2 в соматотрофных клетках коррелирует с ответом на введение агонистов дофамина как *in vitro*, так и *in vivo*, и анализ на пролактин был предложен для контроля качества медикаментозного лечения пациентов с акромегалией [28–31]. Кроме того, агонисты дофамина рекомендуются для лечения аденом, секре-

тирующих как ГР, так и пролактин, при условии, что медикаментозная терапия требуется после оперативного лечения, так как влияет на оба пути патогенеза [32].

Рецепторы соматостатина также кодируются пятью отдельными генами (SSTR1–SSTR5), и подтипы SSTR2 и SSTR5 составляют 90–95 % экспрессируемых рецепторов при соматотропиномах [33]. Два стандартных аналога соматостатина, используемых сегодня, октреотид и ланреотид, ингибируют выработку гормонов в гормонально-активных аденомах. Существует значительная гетерогенность клинической реакции на эти препараты, последние исследования показывают, что это может быть связано с гетерогенностью подтипов SSTR у разных пациентов [34, 35]. Еще совсем недавно был разработан аналог соматостатина пасиреотид, имеющий повышенное по сравнению с октреотидом и ланреотидом сродство к SSTR2 и SSTR5. Пасиреотид показал высокую эффективность при биохимическом контроле у больных с акромегалией в некоторых исследованиях [36]. Этот класс препаратов является примером того, как улучшение молекулярного понимания соматотрофных клеток может обеспечить более эффективные варианты лечения пациентов с акромегалией, однако необходимы дальнейшие исследования, прежде чем профили экспрессии рецептора могут быть использованы для клинической практики.

Антагонисты рецептора ГР — это третий и последний пример успешной направленной молекулярной терапии акромегалии. Рецепторы ГР находятся в основном в печени и хрящевой ткани, так как активация запускает JAK–STAT (тирозинкиназа/преобразователи сигнала и активаторы транскрипции) путь, что приводит к регуляции клеточной пролиферации и синтезу антиапоптозных белков, в том числе ИФР-1 [3]. Пегвисомант — в настоящее время единственный антагонист

рецепторов ГР, доступный для лечения акромегалии и одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA); это пегилированный аналог человеческого ГР, который напрямую конкурирует за связывание с рецепторами с ГР плазмы [37]. Связывание пегвисоманта с рецептором ГР предотвращает димеризацию его и тем самым блокирует сигнальный каскад, что приводит к снижению синтеза ИФР-1. Следует отметить, что этот механизм существенно отличается от механизма действия дофамина и аналогов соматостатина, потому что он блокирует эффекты ГР независимо от вида опухоли [3, 38]. Пегвисомант может использоваться у пациентов, для которых не подходит лечение аналогами соматостатина, или у пациентов с сахарным диабетом [32, 39].

Настоящее и будущее клинической практики

Полная хирургическая резекция секретирующей ГР аденомы остается на сегодня лечением первой линии при акромегалии. Хирургическое излечение может быть высокоэффективно, с низкими показателями заболеваемости и смертности, когда оперативное лечение проводится опытной нейрохирургической командой. Для пациентов с персистирующей или рецидивирующей после операции акромегалией, для тех, кто не может или не хочет проводить хирургическое вмешательство, остаются другие варианты лечения, такие как медикаментозная терапия и стереотаксическая радиохирургия. Несколько вариантов фармакотерапии акромегалии были использованы в качестве адъювантной терапии (после операции), неоадъювантной терапии (перед операцией) и в качестве первичной терапии (вместо операции). Эффективность и внедрение стереотаксической радиохирургии для гормонально-активных аденом гипофиза широко рассмотрены в других публикациях [10–12].

Многочисленные исследования были посвящены оценке эффективности фармакотерапии при рецидивирующем заболевании после хирургической резекции; для таких пациентов аналоги соматостатина рассматриваются в качестве терапии первой линии [40]. Известно, что 30–60 % пациентов с рецидивом болезни после резекции достигли биохимической ремиссии после присоединения к терапии аналогов соматостатина [41–44]. Также есть пациенты, достигшие биохимической ремиссии после применения агонистов дофамина, пегвисоманта или комбинации данных препаратов. Радиологические исходы у этих пациентов следует интерпретировать с осторожностью. Уменьшение размеров опухоли часто наблюдается при послеоперационном лечении аналогами соматостатина, однако это не четко коррелирует с биохимической ремиссией [42, 45]. В частности, в некоторых исследованиях отмечена корреляция между преобразованием соматостатина и дофамина в аденоме с лечением, которое может обеспечить более индивидуализированный подход к фармакотерапии таких пациентов в будущем [2, 29, 30, 34, 35, 46–49]. ГР и ИФР-1 должны тщательно контролироваться у пациентов с имеющейся остаточной тканью опухоли, перенесших адъювантную терапию, а направленность лечения рецидива акромегалии должна быть индивидуализирована.

Неoadъювантная терапия аналогами соматостатина была предпринята с некоторым успехом у пациентов с макросоматотропиномами. Предоперационное лечение макроаденом аналогами соматостатина было изучено в нескольких исследованиях, показавших, что такое лечение может уменьшить объем опухоли и уровень секреции ГР у пациентов до операции [50]. Кроме того, краткосрочные (3–4 месяца после операции) показатели биохимической ремиссии были улучшены при применении неоадъювантной терапии. Однако этот эф-

фект не был четко продемонстрирован при долгосрочном контроле, дальнейшие исследования на эту тему еще предстоит осуществить. Хотя предоперационное применение аналогов соматостатина может уменьшить объем опухоли, оно не может преобразовать неоперабельную, инвазивную опухоль в операбельную. Мы считаем, что это может ограничить область применения, таким образом, предоперационное лечение аналогами соматостатина имеет значение только у небольшой когорты пациентов.

Наиболее впечатляющий вклад в фармакотерапию акромегалии внес успех монотерапии аналогами соматостатина у некоторых пациентов. Недавние исследования показали хороший биохимический контроль при такой терапии [36, 51–53]. При интерпретации биохимических параметров ремиссии важно учитывать, был ли пациент восприимчив к терапии аналогами соматостатина и какое еще лечение он получил. Эйфория от применения аналогов соматостатина уменьшалась по мере накопления опыта их использования. Хотя большинство исследований на сегодняшний день сосредоточены на монотерапии октреотидом или ланреотидом, мы предполагаем, что оценка нового поколения аналогов соматостатина, таких как пасиреотид, смогли продемонстрировать превосходные результаты. Предварительные исследования с пасиреотидом показывают значительно более высокие показатели биохимического контроля в сравнении с октреотидом [36, 54]. В нашем учреждении лечением первой линии является аденомэктомия. У больных с остаточной тканью опухоли, не поддающейся дальнейшей резекции, с повышенным уровнем ГР и ИФР-1 в послеоперационном периоде, была начата адъювантная терапия аналогами соматостатина. Некоторым пациентам одновременно проводилось и адъювантное радиохирургическое лечение совместно с аналогами соматостатина с учетом рас-

положения и объема остаточной ткани опухоли. По мере расширения наших представлений о соматотрофных клетках и возможностях новых препаратов, роль фармакотерапии акромегалии будет продолжать расширяться. Хотя хирургическая резекция остается сегодня основой лечения, в будущем, скорее всего, произойдет сдвиг стратегии лечения в сторону молекулярной терапии (рисунок).

В основе индивидуализированного подхода к фармакотерапии акромегалии лежит оценка молекулярной составляющей опухоли, однако необходимы дальнейшие исследования для получения возможности использования такого лечения у пациентов с акромегалией.

Другие функционирующие аденомы гипофиза

Болезнь Кушинга

Адренокортикотропный гормон (АКТГ)-секретирующая аденома (кортикотропинома) гипофиза клинически выражается болезнью Кушинга. Избыточная секреция АКТГ приводит к гиперкотицизму, для которого характерны центральное ожирение, полнокровие лица, аменорея и изменения кожи. Хирургическая резекция кортикотропиномы в настоящее время является основой лечения пациентов с болезнью Кушинга. Однако, как и

при акромегалии, роль фармакотерапии в лечении этого заболевания растет. С ростом нашего понимания молекулярных основ болезни развивается и медикаментозная терапия, предлагающая различные варианты препаратов для лечения рецидивов после операции, а также для тех пациентов, которые не могут или не хотят оперироваться.

Сегодня частота послеоперационной биохимической ремиссии после хирургического удаления микроаденомы составляет около 75 %, а ремиссии после удаления макроаденомы составляет около 43 % [55–57]. Для пациентов с рецидивом и нежеланием или невозможностью оперативного лечения фармакотерапия играет ключевую роль. Цели фармакотерапии болезни Кушинга имеют три направления: секреторное действие на уровне гипофиза, стероидогенез и воздействие на уровне рецепторов к глюкокортикоидам [58]. Как и с акромегалией, повышение уровня знаний об экспрессии рецепторов кортикотрофов привело к расширению вариантов лечения этого заболевания.

Кортикотрофы хорошо представлены в рецепторах SSTR5 и DRD2, так же как и соматотрофные клетки [59]. Фармакотерапия воздействует на эти рецепторы с помощью агонистов соматостатина и дофамина, что приводит к снижению продукции АКТГ аде-

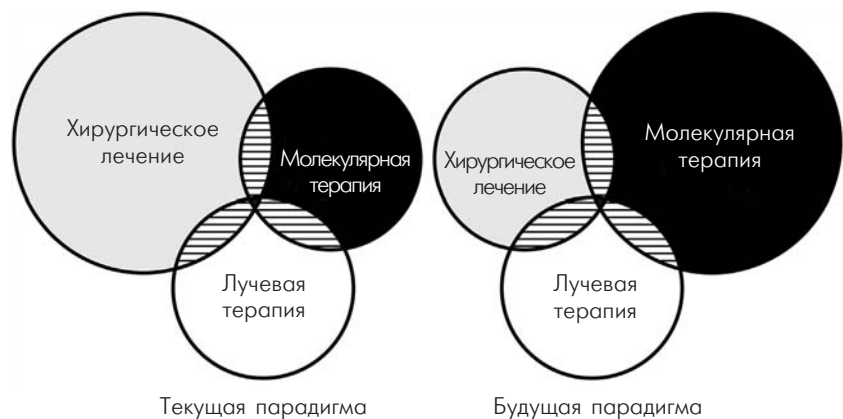


Рисунок. Диаграмма, иллюстрирующая относительное влияние противоопухолевого лечения акромегалии, как это практикуется сегодня и как она может выглядеть в будущем. Используется с разрешения Неврологического института Барроу в Финиксе, Аризона

ной. В частности, пасиреотид продемонстрировал эффективность у пациентов с болезнью Кушинга из-за его относительно высокого сродства с SSTR5 [60]. Фазы II и III клинических испытаний, использующих пасиреотид у пациентов, которые не подвергались оперативному лечению, продемонстрировали значительное снижение уровня свободного кортизола в моче, а также уменьшение проявлений гиперкортицизма [61]. В настоящее время проводится крупное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование III фазы применения пасиреотида в качестве монотерапии для таких пациентов. Каберголин, воздействуя на секреторную активность кортикотрофов, также используется для лечения болезни Кушинга. Ряд испытаний продемонстрировал его эффективность как *in vitro*, так и *in vivo* [62–64]. В случае частичной или полной резистентности отдельных препаратов комбинированная терапия пасиреотидом и каберголином приводит к эффективному снижению экскреции свободного кортизола с мочой [65]. Другие аналоги соматостатина и агонистов дофамина (октреотид, ланреотид, и бромкриптин) не столь эффективны при болезни Кушинга, как при акромегалии, эти препараты в клинической практике сегодня не используются.

Кетоконазол и метирапон — наиболее широко используемые ингибиторы стероидогенеза у пациентов с резистентной болезнью Кушинга; однако не было ни одного проспективного исследования по применению этих препаратов при болезни Кушинга, их применение сегодня является *off-label* [66]. Исследования альтернативных ингибиторов стероидогенеза продолжают [67]. Мифепристон в настоящее время является единственным антагонистом глюкокортикоидных рецепторов, доступных для использования при болезни Кушинга, препарат был одобрен FDA для лечения гипергликемии при синдроме Кушинга

[61]. В большом многоцентровом исследовании он продемонстрировал долгосрочную эффективность [68], однако его применение противопоказано у беременных женщин, а также ассоциировано с увеличением размеров аденомы, подтвержденным при проведении магнитно-резонансной томографии [69].

Хотя существует множество направлений фармакотерапии при болезни Кушинга, наиболее безопасным и эффективным остается трансфеноидальная резекция кортикотропиномы. Более глубокое понимание молекулярных основ кортикотрофов и конечных рецепторов позволяет синтезировать другие лекарственные средства для лечения акромегалии и болезни Кушинга.

Выводы и тенденции

Аденомы гипофиза являются относительно распространенными опухолями, а трансфеноидальная аденомэктомия — безопасный и эффективный вариант их лечения. Хирургическая резекция опухоли опытным нейрохирургом остается основой терапии акромегалии и болезни Кушинга. Тем не менее значительный процент больных имеют неоперабельные или рецидивирующие новообразования. В середине 1970-х гг. появилось более глубокое понимание молекулярной биологии этих заболеваний, появилась молекулярная терапия, ограничивающая рост, секреторную функцию и ее влияние на органы-мишени. Наибольший успех в фармакотерапии был достигнут с появлением аналогов соматостатина, и новые знания об экспрессии подтипов рецепторов в аденоме гипофиза помогают в выборе оптимальной стратегии лечения. Дальнейшие исследования в этой области должны привести к индивидуализированным подходам к лечению пациентов. Хотя некоторые исследования уже сейчас поддерживают такую тактику ведения пациентов, тем не менее необходимо дальнейшее развитие этого направления, прежде чем такая терапия может

быть внедрена в широкую клиническую практику. Мы считаем, что направленная фармакотерапия может подойти, а в конечном итоге и превзойти эффективность хирургической резекции при лечении аденом гипофиза.

Литература

- Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012 // *Neuro Oncol* (2015) 17 (Suppl 4): iv1–62. doi: 10.1093/neuonc/nov189
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review // *Cancer* (2004) 101 (3): 613–9. doi: 10.1002/cncr.20412
- Manjila S, Wu OC, Khan FR, et al. Pharmacological management of acromegaly: a current perspective // *Neurosurg Focus* (2010) 29 (4): E14. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS.10168
- Melmed S. Medical progress: acromegaly // *N Engl J Med* (2006) 355 (24): 2558–73. doi: 10.1056/NEJMr-062453
- Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly – 2011 update: executive summary // *Endocr Pract* (2011) 17 (4): 636–46. doi: 10.4158/EP.17.4.636
- Brabant G. Insulin-like growth factor-I: marker for diagnosis of acromegaly and monitoring the efficacy of treatment // *Eur J Endocrinol* (2003) 148 (Suppl 2): S15–20. doi: 10.1530/eje.0.148S015
- Freda PU. Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly // *Growth Horm IGF Res* (2003) 13 (4): 171–84. doi: 10.1016/S1096-6374(03)00029-7
- Subbarayan SK, Fleseriu M, Gordon MB, et al. Serum IGF-1 in the diagnosis of acromegaly and the profile of patients with elevated IGF-1 but normal glucose-suppressed growth hormone // *Endocr Pract* (2012) 18 (6): 817–25. doi: 10.4158/EP11324.OR
- Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, et al. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly // *Pituitary* (2016) 19 (3): 235–47. doi: 10.1007/s11102-015-0684-z
- Stapleton CJ, Liu CY, Weiss MH. The role of stereotactic radiosurgery in the multimodal management of growth hormone-secreting pituitary adenomas // *Neurosurg Focus* (2010) 29 (4): E11. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10159
- Jagannathan J, Yen CP, Pouratian N, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a comprehensive review of indications, techniques and long-term results using the Gamma Knife // *J Neurooncol* (2009) 92 (3): 345–56. doi: 10.1007/s11060-009-9832-5

12. Lee CC, Vance ML, Lopes MB, et al. Stereotactic radiosurgery for acromegaly: outcomes by adenoma subtype // *Pituitary* (2015) 18 (3): 326–34. doi: 10.1007/s11102-014-0578-5
13. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure' // *Eur J Endocrinol* (2005) 152 (3): 379–87. doi: 10.1530/eje.1.01863
14. Starke RM, Raper DM, Payne SC, et al. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission // *J Clin Endocrinol Metab* (2013) 98 (8): 3190–8. doi: 10.1210/jc.2013-1036
15. Shin SS, Tormenti MJ, Paluzzi A, et al. Endoscopic endonasal approach for growth hormone secreting pituitary adenomas: outcomes in 53 patients using 2010 consensus criteria for remission // *Pituitary* (2013) 16 (4): 435–44. doi: 10.1007/s11102-012-0440-6
16. Wang YY, Higham C, Kearney T, et al. Acromegaly surgery in Manchester revisited – the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission // *Clin Endocrinol* (2012) 76 (3): 399–406. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04193.x
17. Roelfsema F, Biermasz NR, Pereira AM. Clinical factors involved in the recurrence of pituitary adenomas after surgical remission: a structured review and meta-analysis // *Pituitary* (2012) 15 (1): 71–83. doi: 10.1007/s11102-011-0347-7
18. Hofstetter CP, Shin BJ, Mubita L, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas // *Neurosurg Focus* (2011) 30 (4): E10. doi: 10.3171/2011.1.FOCUS10317
19. Campbell PG, Kenning E, Andrews DW, et al. Outcomes after a purely endoscopic transsphenoidal resection of growth hormone-secreting pituitary adenomas // *Neurosurg Focus* (2010) 29 (4): E5. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10153
20. Marko NF, LaSota E, Hamrahian AH, Weil RJ. Comparative effectiveness review of treatment options for pituitary microadenomas in acromegaly // *J Neurosurg* (2012) 117 (3): 522–38. doi: 10.3171/2012.4.JNS11739
21. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinological follow-up evaluation in 115 patients who underwent transsphenoidal surgery for acromegaly // *J Neurosurg* (1998) 89 (3): 353–8. doi: 10.3171/jns.1998.89.3.0353
22. Biermasz NR, van Dulken H, Roelfsema F. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab* (2000) 85 (12): 4596–602. doi: 10.1210/jcem.85.12.7042
23. Mathioudakis N, Salvatori R. Management options for persistent postoperative acromegaly // *Neurosurg Clin N Am* (2012) 23 (4): 621–38. doi: 10.1016/j.nec.2012.06.005
24. de Herder WW. The history of acromegaly // *Neuroendocrinology* (2016) 103 (1): 7–17. doi: 10.1159/000371808
25. Neto LV, Machado Ede O, Luque RM, et al. Expression analysis of dopamine receptor subtypes in normal human pituitaries, nonfunctioning pituitary adenomas and somatotropinomas, and the association between dopamine and somatostatin receptors with clinical response to octreotide-LAR in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94 (6): 1931–7. doi: 10.1210/jc.2008-1826
26. Abs R, Verhelst J, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients // *J Clin Endocrinol Metab* (1998) 83 (2): 374–8. doi: 10.1210/jcem.83.2.4556
27. Moyes VJ, Metcalfe KA, Drake WM. Clinical use of cabergoline as primary and adjunctive treatment for acromegaly // *Eur J Endocrinol* (2008) 159 (5): 541–5. doi: 10.1530/EJE-08-0306
28. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab* (1997) 82 (2): 518–23. doi: 10.1210/jcem.82.2.3648
29. Saveanu A, Jaquet P, Brue T, Barlier A. Relevance of coexpression of somatostat in and dopamine D2 receptors in pituitary adenomas // *Mol Cell Endocrinol* (2008) 286 (1–2): 206–13. doi: 10.1016/j.mce.2007.12.008
30. Saveanu A, Gunz G, Guillen S. Somatostatin and dopamine-somatostatin multiple ligands directed towards somatostatin and dopamine receptors in pituitary adenomas // *Neuroendocrinology* (2006) 83 (3–4): 258–63. doi: 10.1159/000095536
31. Ferone D, de Herder WW, Pivonello R, et al. Correlation of in vitro and in vivo somatotrophic adenoma responsiveness to somatostatin analogs and dopamine agonists with immunohistochemical evaluation of somatostatin and dopamine receptors and electron microscopy // *J Clin Endocrinol Metab* (2008) 93 (4): 1412–7. doi: 10.1210/jc.2007-1358
32. Fleseriu M, Delashaw JB Jr, Cook DM. Acromegaly: a review of current medical therapy and new drugs on the horizon // *Neurosurg Focus* (2010) 29 (4): E15. doi: 10.3171/2010.7.FOCUS10154
33. Bronstein MD. Acromegaly: molecular expression of somatostatin receptor subtypes and treatment outcome // *Front Horm Res* (2006) 35: 129–34. doi: 10.1159/000094315
34. Bhayana S, Booth GL, Asa SL, Kovacs K, Ezzat S. The implication of somatotroph adenoma phenotype to somatostatin analog responsiveness in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab* (2005) 90 (11): 6290–5. doi: 10.1210/jc.2005-0998
35. Casarini AP, Jallad RS, Pinto EM, et al. Acromegaly: correlation between expression of somatostatin receptor subtypes and response to octreotide-lar treatment // *Pituitary* (2009) 12 (4): 297–303. doi: 10.1007/s11102-009-0175-1
36. Colao A, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide versus octreotide in acromegaly: a head-to-head superiority study // *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99 (3): 791–9. doi: 10.1210/jc.2013-2480
37. Kopchick JJ, Parkinson C, Stevens EC, Trainer PJ. Growth hormone receptor antagonists: discovery, development, and use in patients with acromegaly // *Endocr Rev* (2002) 23 (5): 623–46. doi: 10.1210/er.2001-0022
38. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T, et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY // *J Clin Endocrinol Metab* (2012) 97 (5): 1589–97. doi: 10.1210/jc.2011-2508
39. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update // *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94 (5): 1509–17. doi: 10.1210/jc.2008-2421
40. Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly // *Nat Rev Endocrinol* (2014) 10 (4): 243–8. doi: 10.1038/nrendo.2014.21
41. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, et al. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab* (2006) 91 (1): 85–92. doi: 10.1210/jc.2005-1208
42. Tutuncu Y, Berker D, Isik S, et al. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly // *Pituitary* (2012) 15 (3): 398–404. doi: 10.1007/s11102-011-0335-y
43. Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, et al. Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs // *Eur J Endocrinol* (2005) 152 (1): 61–6. doi: 10.1530/eje.1.01824
44. Shanik MH, Cao PD, Ludlam WH. Historical response rates of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly: a systematic review // *Endocr Pract* (2015) 22 (3): 350–6. doi: 10.4158/EP15913.RA
45. Amato G, Mazziotti G, Rotondi M, et al. Longterm effects of lanreotide SR and octreotide LAR on tumour shrinkage and GH hypersecretion in patients with previously untreated acromegaly // *Clin Endocrinol* (2002) 56 (1): 65–71. doi: 10.1046/j.0300-0664.2001.01438.x
46. Brzana J, Yedinak CG, Gultekin SH, et al. Growth hormone granulation pattern and

- somatostatin receptor subtype 2A correlate with postoperative somatostatin receptor ligand response in acromegaly: a large single center experience // *Pituitary* (2013) 16 (4): 490–8. doi: 10.1007/s11102-012-0445-1
47. Gadelha MR, Kasuki L, Korbonits M. Novel pathway for somatostatin analogs in patients with acromegaly // *Trends Endocrinol Metab* (2013) 24 (5): 238–46. doi: 10.1016/j.tem.2012.11.007
48. Gatto F, Feelders RA, van der Pas R, et al. Immunoreactivity score using an anti-sst2A receptor monoclonal antibody strongly predicts the biochemical response to adjuvant treatment with somatostatin analogs in acromegaly // *J Clin Endocrinol Metab* (2013) 98 (1): E66–71. doi: 10.1210/jc.2012-2609
49. Flseriu M. Advances in the pharmacotherapy of patients with acromegaly // *Discov Med* (2014) 17 (96): 329–38.
50. Flseriu M, Hoffman AR, Katznelson L; AACE Neuroendocrine and Pituitary Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: management of acromegaly patients: what is the role of pre-operative medical therapy? // *Endocr Pract* (2015) 21 (6): 668–73. doi: 10.4158/EP14575. DSCR
51. Abu Dabrh AM, Mohammed K, Asi N, et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naive patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis // *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99 (11): 4003–14. doi: 10.1210/jc.2014-2900
52. Colao A, Cappabianca P, Caron P, et al. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study // *Clin Endocrinol* (2009) 70 (5): 757–68. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03441.x
53. Petersenn S, Buchfelder M, Reincke M, et al. Results of surgical and somatostatin analog therapies and their combination in acromegaly: a retrospective analysis of the German Acromegaly Register // *Eur J Endocrinol* (2008) 159 (5): 525–32. doi: 10.1530/EJE-08-0498
54. Sheppard M, Bronstein MD, Freda P, et al. Pasireotide LAR maintains inhibition of GH and IGF-1 in patients with acromegaly for up to 25 months: results from the blinded extension phase of a randomized, double-blind, multicenter, phase III study // *Pituitary* (2015) 18 (3): 385–94. doi: 10.1007/s11102-014-0585-6
55. Nieman LK, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome // *Am J Med* (2005) 118 (12): 1340–6. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.01.059
56. Chen JC, Amar AP, Choi S, et al. Transsphenoidal microsurgical treatment of Cushing disease: post-operative assessment of surgical efficacy by application of an overnight low-dose dexamethasone suppression test // *J Neurosurg* (2003) 98 (5): 967–73. doi: 10.3171/jns.2003.98.5.0967
57. Kelly DF. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's syndrome // *Neurosurg Focus* (2007) 23 (3): E5. doi: 10.3171/foc.2007.23.3.7
58. Cuevas-Ramos D, Flseriu M. Treatment of Cushing's disease: a mechanistic update // *J Endocrinol* (2014) 223 (2): R19–39. doi: 10.1530/JOE-14-0300
59. de Bruin C, Pereira AM, Feelders RA, et al. Coexpression of dopamine and somatostatin receptor subtypes in corticotroph adenomas // *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94 (4): 1118–24. doi: 10.1210/jc.2008-2101
60. Bruns C, Lewis I, Briner U, et al. SOM230: a novel somatostatin peptidomimetic with broad somatotropin release inhibiting factor (SRIF) receptor binding and a unique antisecretory profile // *Eur J Endocrinol* (2002) 146 (5): 707–16. doi: 10.1530/eje.0.1460707
61. Flseriu M. Medical treatment of Cushing disease: new targets, new hope // *Endocrinol Metab Clin North Am* (2015) 44 (1): 51–70. doi: 10.1016/j.ecl.2014.10.006
62. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery // *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94 (1): 223–30. doi: 10.1210/jc.2008-1533
63. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, et al. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease // *Eur J Endocrinol* (2010) 163 (5): 709–16. doi: 10.1530/EJE-10-0382
64. Lila AR, Gopal RA, Acharya SV, et al. Efficacy of cabergoline in uncured (persistent or recurrent) Cushing disease after pituitary surgical treatment with or without radiotherapy // *Endocr Pract* (2010) 16 (6): 968–76. doi: 10.4158/EP10031.OR
65. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease // *N Engl J Med* (2010) 362 (19): 1846–8. doi: 10.1056/NEJMc1000094
66. Gadelha MR, Vieira Neto L. Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review // *Clin Endocrinol* (2014) 80 (1): 1–12. doi: 10.1111/cen.12345
67. Bertagna X, Pivonello R, Flseriu M, et al. LCI699, a potent 11beta-hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study // *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99 (4): 1375–83. doi: 10.1210/jc.2013-2117
68. Flseriu M, Biller BM, Findling JW, et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome // *J Clin Endocrinol Metab* (2012) 97 (6): 2039–49. doi: 10.1210/jc.2011-3350
69. Flseriu M, Findling JW, Koch CA, et al. Changes in plasma ACTH levels and corticotroph tumor size in patients with Cushing's disease during long-term treatment with the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone // *J Clin Endocrinol Metab* (2014) 99 (10): 3718–27. doi: 10.1210/jc.2014-1843

Преждевременное истощение яичников

Расширенный реферат статьи Podfigurna-Stopa A., Czyzyk A., Grymowicz M., Smolarczyk R., Katulski K., Czajkowski K., Meczekalski B. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects // J Endocrinol Invest., 2016, Sep, 39 (9), 983–990.

Реферат подготовлен Ю.А. Мануйловой.

Преждевременное истощение яичников (ПИЯ) диагностируется при прекращении овариальной функции у женщины моложе 40 лет. Причины ПИЯ можно разделить на ятрогенные и эндогенные, но достаточно часто этиология этого заболевания остается невыясненной. Целью данного обзора являлось выявление отсроченных последствий ПИЯ.

Методы: использовалась доступная литература базы MEDLINE.

Результаты: дефицит гормонов яичников оказывает отрицательное влияние на здоровье женщины. Краткосрочные эффекты сходны с проявлениями физиологической менопаузы и характеризуются основными признаками климактерического синдрома. В долгосрочной перспективе ПИЯ оказывает влияние на различные аспекты жизни женщины: очевидно, что этот синдром значительно снижает вероятность спонтанной беременности; недостаток эстрогенов приводит к урогенитальной атрофии (наиболее распространенные урогенитальные симптомы включают сухость, зуд и болезненность влагалища); атрофия урогенитального тракта и гипостроения вызывают сексуальные нарушения; у пациенток с ПИЯ отмечается снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ); женщины с ПИЯ подвержены психоэмоциональному стрессу, ряд исследователей отмечают повышенный риск нейродегенеративных заболеваний у этих пациенток. Более того, выявлена меньшая продолжительность жизни в основном вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Некоторые исследования показали меньший риск рака молочной железы в группе пациенток с ПИЯ.

Заключение: выявлено отрицательное влияние ПИЯ на многие аспекты здоровья женщин. Требуется индивидуальный подход к каждой пациентке для своевременного выявления и предотвращения этого влияния.

Введение

Преждевременное истощение яичников определяется как прекращение овариальной функции у женщин моложе 40 лет [1]. Оно характеризуется отсутствием менструаций по меньшей мере в течение 4 месяцев с одновременным повышением уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) больше 40 ЕД/л [2]. Гипергонадотропный гипогонадизм у женщин до 40 лет развивается примерно в 1–2 % случаев [3].

ПИЯ сопровождается повышением уровня преждевременной смертности [4]. Этот эффект связан с выраженной гипостроенией, оказывающей отрицательное влияние на различные системы женского организма [1]. Впервые этот синдром был описан Fuller Albright в 1942 г. [5].

ПИЯ может иметь спонтанный или индуцированный генез. Спонтанное ПИЯ связано с генетическими, аутоиммунными, метаболическими, воспалительными механизмами, недостаточностью ферментов или чаще всего носит идиопатический характер [6, 7]. Индуциро-

ванное ПИЯ является последствием терапии онкологической патологии, такой как хирургическое (двусторонняя овариэктомия), радиологическое лечение или химиотерапия [6]. Выявлены факторы, способствующие возникновению ПИЯ: наследственность, хирургическое лечение органов малого таза, химиотерапия, радиотерапия, воздействие токсических веществ и курения, нерегулярный менструальный цикл в анамнезе [8, 9].

Последствия ПИЯ можно разделить на краткосрочные и долгосрочные.

Кратковременные последствия ПИЯ в большинстве случаев являются результатом дефицита эстрогенов. Они проявляются вазомоторными нарушениями, такими как «приливы», ночная потливость, сердцебиение или головная боль. **Долгосрочные последствия ПИЯ** включают бесплодие, остеопороз, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания и повышают риск преждевременной смерти [10]. Женщины с ПИЯ отмечают возникновение психологических проблем, таких как раздражительность, за-

бывчивость, нарушение сна, снижение концентрации внимания [6]. Помимо этого у женщин с ПИЯ может присутствовать атрофия слизистой влагалища, которая зачастую приводит к диспареунии. Целью обзора являлось суммирование доступных научных данных о долгосрочных последствиях ПИЯ.

Фертильность, беременность, исходы беременности

В 25 % случаев ПИЯ носит интермиттирующий характер с вероятностью спонтанного зачатия в 4–10 % [11, 12]. Овариальные резервы у женщин с этой патологией оцениваются посредством ультразвукового исследования антрального фолликула, уровней антимюллера гормона (АМГ), ФСГ, эстрадиола (Е2) и ингибина В (ИнгВ). Когорта из 358 пациенток с идиопатическим ПИЯ, наблюдавшаяся в течение 6 лет, описана Videt et al. [12]. Суммарное количество беременностей составило 4,3 % за 48 месяцев. 21 спонтанная беременность закончилась рождением 16 жизнеспособных детей от

одноплодной, двух детей от одной двуплодной беременности, четырьмя спонтанными абортами и одним абортom по желанию женщины [12]. Две беременности осложнились гестационным диабетом, одна — гипотиреозом, одна одноплодная беременность — преждевременными родами.

Выполнено несколько исследований, оценивающих эффективность использования эстрогенов, аналогов гонадотропного релизинг гормона (ГРГ), глюкокортикоидов или даназола с последующей стимуляцией овуляции гонадотропином. Овуляция достигалась примерно у 20 % пациенток с ПИЯ, однако частота беременности при применении различных видов терапии (по данным обзора Robles et al. [13]) была сходна с таковой при спонтанной беременности у этих пациенток.

Использование донорского ооцита имеет достаточную доказательную базу и рекомендовано для лечения женщин с ПИЯ. Вероятность беременности у пациенток с донорским ооцитом составляет около 40 % [14]. Суммарная вероятность беременности при использовании донорского ооцита крайне велика и достигает при 4 циклах 70–80 % [14]. Ameratunga с коллегами [15] описали осложнения 36 беременностей при использовании донорских ооцитов: три случая преждевременных родов, пять случаев гипертензии, два — гестационного диабета, один случай задержки внутриутробного развития. Получено две двуплодные беременности после пересадки двух эмбрионов.

Большой приоритет имеет определение механизмов, предотвращающих ятрогенное ПИЯ вследствие химиотерапии, радиотерапии или хирургического лечения. В случае хирургического и радиологического лечения онкологических заболеваний у молодых женщин может применяться транспозиция яичников. Аналоги ГРГ при химиотерапии значительно снижают риск возникновения ПИЯ, однако не доказано их протективное влияние на фертильность [16, 17].

Криоконсервация эмбрионов и материнских ооцитов является клинически оправданным методом с вероятностью возникновения беременности и рождения жизнеспособных детей около 25 % [18, 19].

Урогенитальные симптомы

Дефицит эстрогенов приводит к атрофии урогенитального тракта. Наиболее распространенные симптомы включают сухость, болезненность и зуд влагалища [20], характерные и для женщин с физиологической менопаузой. Однако не существует достаточного количества исследований, изучавших распространенность и эффективные методы лечения урогенитальных симптомов у пациенток с ПИЯ. Частота симптомов менопаузы у женщин со спонтанным ПИЯ оказалась ниже, чем у женщин с преждевременной менопаузой вследствие медицинских вмешательств, за исключением сексуальной функции, которая ухудшилась более чем у половины пациенток в обеих группах [21].

В другом исследовании оценивались флора и трофика влагалища у 36 женщин до 40 лет с ПИЯ, использующих гормональную терапию. Не выявлено значимых отличий в цитологии, уровне pH, микрофлоре влагалища и частоте грибковой инфекции при сравнении с женщинами сходного возраста с нормальной репродуктивной функцией [22]. Однако при оценке сексуальной функции женщины с ПИЯ показали худшие результаты с более выраженными болевыми ощущениями и меньшим количеством выделяемой смазки, чем женщины контрольной группы [23]. Эти данные позволили предположить, что гормональная терапия у женщин с ПИЯ способствует восстановлению эпителиальных клеток влагалища, pH и микрофлоры, но оказывается недостаточно эффективной для предотвращения диспареунии.

Ни в одном из исследований не показана большая распространенность недержания мочи среди пациенток с ПИЯ. Шести

женщинам с ПИЯ выполнено уродинамическое исследование до и после назначения оральных и вагинальных эстрогенов. Использование эстрогенов не приводило к значимым изменениям функциональных или цистометрических параметров. Авторы сделали вывод, что назначение только эстрогенов не способствует нормализации физиологии урогенитального тракта в отсутствие возрастных и других факторов, приводящих к недержанию мочи [24].

Риск рака

Риск рака у пациенток с ПИЯ складывается из нескольких предположений. Во-первых, истощение овариальных резервов может возникнуть в результате цитотоксической терапии рака в препубертате или детородном возрасте и всегда вызывает бесплодие в плане возникновения рецидива рака или последующего риска неоплазии. Во-вторых, длительная гормональная терапия может дополнительно увеличивать риск рака у пациенток с ПИЯ. Кроме того, данные некоторых эпидемиологических исследований позволили предположить, что раннее снижение овариальной функции может быть независимым фактором риска смертности от рака.

Не получено данных, подтверждающих, что заместительная терапия эстрогенами у женщин со спонтанным ПИЯ увеличивает риск рака молочной железы по сравнению с женщинами с нормальной менструальной функцией [25]. Следовательно, проведение гормональной терапии рекомендуется до достижения женщинами среднего возраста наступления менопаузы, в то время как более раннее начало скринингового выполнения маммографии не требуется [2]. Исследователи предположили, что приоритет должен отдаваться прогестагенам как препаратам с более низким потенциальным риском [12]. Терапия эстрогенами и прогестагенами противопоказана при установленном раке

молочной железы [26]. Пациентки молодого возраста с овариальной недостаточностью в результате лечения рака не достигнут половой зрелости без терапии эстрогенами [27]. Однако в группе пациенток с онкологическим заболеванием, возникшим в детском возрасте, например неходжкинской лимфомой, и повышенным риском рака молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний, ОНМК, решение о назначении гормональной терапии должно приниматься индивидуально [28].

Крупное исследование китайских женщин среднего и старшего возраста продемонстрировало, что наличие ПИЯ обратно коррелировало с частотой рака молочной железы [29]. Этот феномен объясняется тем фактом, что суммарная продолжительность жизни женщин с ПИЯ и циркуляцией эндогенных половых гормонов меньше, чем таковая у женщин с более поздней менопаузой, что сопровождается снижением риска рака молочной железы вследствие меньшей продолжительности жизни женщин. Тем не менее в сходном исследовании ПИЯ было связано с повышением риска смертности от онкологических заболеваний вне зависимости от наличия/отсутствия гормональной терапии [31].

Сердечно-сосудистые заболевания

Основной причиной меньшей ожидаемой продолжительности жизни у пациенток с ПИЯ являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ).

В ряде исследований показано, что у женщин с ПИЯ присутствуют несколько факторов риска развития ССЗ: эндотелиальная дисфункция, дисфункция вегетативной нервной системы, дислипидемия, нарушение действия инсулина и метаболический синдром.

Выявлено снижение эндотелиальной функции у женщин с ПИЯ и уменьшение количества циркулирующих эндотелиаль-

ных прогениторных клеток с положительной корреляцией их количества и концентрацией эстрогенов [30, 31]. Кроме того, отмечено утолщение интимы сонных артерий и повышение диастолической функции левого желудочка [33]. Интересно, что назначение гормональной терапии в течение 6 месяцев способно улучшить эндотелиальную функцию и приблизить ее к таковой группы контроля [32]. На фоне заместительной гормональной терапии нормализовалась эндотелий-зависимая вазодилатация у женщин с ПИЯ (Goldemeier et al. [32]). Однако в сходном исследовании авторы показали ухудшение чувствительности барорефлекса ($3,9 \pm 1,38$ по сравнению с $7,15 \pm 3,62$ мм рт. ст.) и снижение вариабельности частоты сердечных сокращений (2310 ± 1173 по сравнению с 3754 ± 1921 мм²) у пациенток с ПИЯ ($n = 17$) по сравнению с контрольной группой ($n = 15$) [34].

Для женщин с ПИЯ характерна дислипидемия. Knauff et al. [33] показали более высокий уровень триглицеридов и более низкий уровень ЛПВП у женщин с ПИЯ ($n = 90$) по сравнению с группой контроля ($n = 198$) после поправки на возраст, ИМТ и наличие/отсутствие курения. Эти отличия не подтвердились данными исследования с меньшим количеством участников ($n = 47$ женщин с ПИЯ, $n = 60$ группы контроля), выполненного Gulhan с коллегами [34]. Однако эта группа показала значимо высокий уровень общего холестерина и ЛПНП у пациенток с ПИЯ и отрицательную корреляцию между уровнями E2 и холестерина ($r = -0,291$, $p = 0,047$). Недавно Ates с коллегами [35] показали повышение уровней общего холестерина и ЛПВП у женщин с ПИЯ ($n = 59$) по сравнению с группой контроля ($n = 59$). Анализ популяции показал сходные уровни глюкозы, инсулина, индекса НОМА, ЛПНП и триглицеридов в обеих группах, однако частота метаболического синдрома была значимо выше [35].

Авторы другого исследования выявили повышение уровней глюкозы, инсулина и индекса НОМА у женщин с ПИЯ ($n = 43$) по сравнению с группой контроля ($n = 33$) [36].

Но несмотря на эти противоречия, данные о дислипидемии и наличии инсулинорезистентности у женщин с ПИЯ сходные, и их достаточно, чтобы сделать вывод о значительном риске кардиоваскулярной патологии в этой группе женщин, являющейся основной причиной смертности. Риск смертности вследствие ишемической болезни сердца примерно на 80 % выше у женщин с ПИЯ по сравнению с женщинами в менопаузе в возрасте 49–55 лет [37].

Минеральная плотность костной ткани

Связь между дефицитом эстрогенов в постменопаузальный период и остеопорозом четко установлена (North American Menopause Society) [38]. Публикация Albright и коллег [39] впервые продемонстрировала связь между дефицитом эстрогенов, менопаузой и повышенным риском переломов у женщин [41].

Гипоэстрогения и гипоандрогения у молодых женщин могут отрицательно влиять на набор пиковой костной массы и плотность костной ткани [40]. Lana с коллегами [41] показали, что уровень ФСГ (но не эстрадиола) положительно коррелирует с потерей костной массы и в поясничном отделе позвоночника, и в шейке бедренной кости у пациенток со спонтанным ПИЯ.

Большое количество исследований отметили значительное снижение МПКТ у пациенток с ПИЯ. Uygur с коллегами [42] показали, что МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости была значительно снижена у пациентов с ПИЯ по сравнению с таковыми показателями в группе контроля.

Большое исследование, проведенное Porat [43], включило 442 случая, подтвердивших, что женщины с ПИЯ имеют более низ-

кую МПКТ по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом. Данные исследования Nelson и коллег [44] показали, что 67 % пациенток с ПИЯ имеют остеопению. Leite-Silva et al. [45] изучили 50 женщин с ПИЯ и выявили снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости. Поясничный отдел позвоночника был наиболее подвержен негативному влиянию ПИЯ. Авторы показали связь между возрастом пациентки, длительностью ПИЯ, продолжительностью сохраненной репродуктивной функции и МПКТ в поясничном отделе позвоночника.

МПКТ всех отделов скелета четко зависела от длительности сохраненной овариальной функции у женщин с ПИЯ [46].

Существует недостаточно данных относительно риска переломов у пациенток с ПИЯ. Клинические исследования, сравнивающие женщин в физиологической менопаузе и женщин с преждевременной менопаузой, показали относительный риск переломов примерно 1,5 у женщин с преждевременной менопаузой [47].

Риск аутоиммунных заболеваний и патологии щитовидной железы

Установлено, что 4–30 % случаев ПИЯ имеют аутоиммунную этиологию. Более того, риск аутоиммунных заболеваний в этой группе повышен [48]. Известно, что возрастает риск возникновения гипотиреоза вследствие аутоиммунного тиреоидита, надпочечниковой недостаточности, сахарного диабета 1 типа, гипопаратиреоза и пернициозной анемии [49].

Аутоиммунный тиреоидит является наиболее часто встречающимся аутоиммунным заболеванием у пациенток с ПИЯ. У более чем 24 % женщин с ПИЯ выявляются АТ ТПО [50]. Манифестный гипотиреоз в 8–20 % случаев сопровождает ПИЯ [51, 52]. Антитела к 21-гидроксилазе выявляются у 3,2 % женщин с ПИЯ. Около 2–3 % женщин имеют асимптомную надпочечниковую недостаточность [52, 53]. В соответствии с другими дан-

ными, женщины с циркулирующими антителами к надпочечникам имеют 50 % риск развития надпочечниковой недостаточности [53].

Сахарный диабет 1 типа встречается в 2,5 % [54]. Данные о других аутоиммунных заболеваниях при ПИЯ достаточно редки.

Также показано, что и ПИЯ не аутоиммунной этиологии сопровождается увеличением риска возникновения аутоиммунных заболеваний. В Nurses Health Study ранняя менопауза (раньше 45 лет, включая хирургическую) ассоциировалась с увеличением риска возникновения системной красной волчанки и ревматоидного артрита [54]. Патологический механизм этого феномена не до конца ясен, вероятно, носит комплексный характер и, возможно, связан с иммуномодуляторным эффектом эстрадиола (особенно с Т-хэлперами), но необходимы дальнейшие исследования для уточнения этих механизмов.

Когнитивная дисфункция

Данные некоторых исследований показали, что ранняя менопауза может способствовать увеличению риска возникновения деменции и неврологической дисфункции, которая выявляется с помощью тестов на вербальную память и общих когнитивных тестов. При ПИЯ вследствие генетических причин выявленные когнитивные нарушения чаще обусловлены генетикой, чем влиянием стероидов на головной мозг. Данные в отношении снижения умственных способностей после химиотерапии или терапии аналогами ГРГ неоднозначны.

Проблеме неврологических нарушений у женщин с ПИЯ посвящено большое количество исследований. Nappi с коллегами [56] изучали внимание и вербальную память у женщин в физиологической и хирургической менопаузе. Выявлено, что хирургическая менопауза оказывает большее отрицательное влияние на кратковременную вербальную память, чем физиологическая.

В недавней публикации Bove et al. [57] показана связь между возрастом наступления хирургичес-

кой менопаузы и когнитивными нарушениями и болезнью Альцгеймера в двух когортах: ранний возраст наступления хирургической менопаузы ухудшал когнитивные функции и увеличивал риск возникновения болезни Альцгеймера.

Длительное исследование Farag et al. [58] изучало влияние дефицита эстрогенов на когнитивные функции женщин в хирургической менопаузе (n = 35). Результаты сходны с предыдущими данными: дефицит эстрогенов вследствие хирургической менопаузы негативно влияет на когнитивные способности.

Другое исследование в Mayo Clinic Cohort Study изучало женщин, подвергшихся двусторонней овариоэктомии до достижения возраста физиологической менопаузы. Выявлено увеличение долгосрочного риска возникновения болезни Паркинсона, ухудшения когнитивных способностей или деменции, депрессии и тревоги [59].

Phung et al. [60] выявили, что пременопаузальная билатеральная овариоэктомия связана с более высоким риском деменции. Эти данные позволили предположить, что мозг женщины молодого возраста более чувствителен к дефициту эстрогенов.

Нарушения настроения и сексуальной функции

Психологические аспекты ПИЯ довольно часто игнорируются в контексте данного заболевания. Снижение настроения может быть связано не только с тревогой за свое здоровье, но и с репродуктивными проблемами. Женщины зачастую не подготовлены к тому, чтобы узнать о диагнозе ПИЯ, они подвержены психологическим нарушениям, таким как высокий уровень депрессии, низкий уровень самооценки с негативным влиянием на сексуальность [61]. Диагноз ПИЯ может способствовать снижению жизненных ожиданий, сопровождаясь гневом, депрессией, тревогой и печалью. Некоторые пациентки отмечают необходимость поддержки в отно-

шении их сниженной самооценки, сексуальной дисфункции и нейрокогнитивных расстройств.

Schmitdt et al. [62] сравнивали распространенность симптомов депрессии, выявленных у женщин 46, XX с ПИЯ и у женщин с физиологической менопаузой. В исследование были включены 174 женщины 46, XX со спонтанным ПИЯ и 100 женщин с синдромом Тернера. Выявлено увеличение риска возникновения выраженной депрессии. Исследователи рекомендуют уделять повышенное внимание наличию депрессии у женщин с ПИЯ, которая часто возникает после клинического проявления дисфункции яичников, но перед диагностированием ПИЯ.

Fang с коллегами [63] проспективно сравнивали качество жизни (КЖ) 75 женщин с повышенным риском рака яичников, подвергшихся сальпингоовариэктомии. Такие женщины отмечали худшие показатели по шкале физического функционирования, более выраженную боль, снижение жизненных показателей, снижение баллов по шкале социального функционирования, больший дискомфорт и меньшую сексуальную активность в первый месяц по сравнению с контрольной группой. Однако КЖ улучшалось к 6-му месяцу наблюдения.

Поперечное исследование, сравнивающее сексуальную функцию 58 женщин с ПИЯ и женщин с нормальным менструальным циклом, выявило худшие показатели в отношении удовлетворенности, количества смазки, оргазма, боли и возбуждения. Однако не выявлено различий между двумя группами в отношении либидо [64]. Сходные результаты показало другое исследование, включившее 81 пациентку с ПИЯ и выявившее меньшее сексуальное возбуждение, уменьшение количества смазки и выраженную генитальную боль без снижения либидо в сравнении с контрольной группой [65]. Пациентки с ПИЯ в этом исследовании имели сниженный уровень андрогенов по сравнению с группой наблюдения. Детальный анализ

гормонов исследуемой когорты показал слабое влияние андрогенов на сексуальную функцию. Более высокие уровни тестостерона были связаны с повышенным либидо, а более высокие уровни андростендиона — с большей частотой сексуальных контактов [67].

Dennerstein с коллегами [66] выявили, что женщины, подвергшиеся хирургической менопаузе, отмечают снижение либидо по сравнению с женщинами в пременопаузе или физиологической менопаузе.

Смертность

Показано, что общая смертность увеличивается у женщин с ПИЯ. В соответствии с данными когорты из 19 731 женщины из Норвегии выявлено, что менопауза до 40 лет увеличивает смертность до 1,06 (95 % ДИ 0,99–1,14) по сравнению с женщинами с менопаузой в возрасте 50–52 лет [67]. Также ранняя менопауза снижает продолжительность жизни. Данные проспективного когортного исследования, включившего 68 154 взрослые женщины, показали, что уровень смертности от каких-либо причин был выше у женщин с менопаузой в возрасте 40–44 лет по сравнению с женщинами с менопаузой в возрасте 50–54 года (отношение рисков (ОР) 1,04 95 % ДИ 1,00–1,08) [68].

Повышение риска смертности было связано с высоким уровнем сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,09, 95 % ДИ 1,00–1,08), легочных заболеваний (ОР 1,19, 95 % ДИ 1,02–1,39), патологии мочеполовой системы (ОР 1,39, 95 % ДИ 1,07–1,82) и других причин (ОР 1,56, 95 % ДИ 1,21–2,02) [69].

Заключение

Показано, что пациентки с ПИЯ имеют повышенный риск заболеваемости и смертности. Недавно European Society of Human Reproduction опубликовало рекомендации по ведению пациенток с ПИЯ [69]. Согласно мнению экспертов, женщинам с ПИЯ необходимы рекомендации по снижению факторов сердечно-сосудистого риска: отсутствие курения, регулярные физические нагрузки, поддержание должного веса — для сни-

жения преждевременной смерти. Кардиологическое обследование должно заключаться в ежегодном мониторинге артериального давления, веса и статуса курильщика. Вероятность спонтанной беременности крайне низка, и донорская яйцеклетка является наилучшим способом восстановления фертильности. Риск снижения МПКТ и возникновения остеопороза требует надлежащей профилактики, т.е. изменения образа жизни, приема кальция, витамина D и заместительной гормональной терапии. Всем пациенткам с ПИЯ требуется выполнение денситометрии. Вследствие риска развития психологических проблем женщины с ПИЯ должны иметь возможность получения психологической помощи. Выбор способа терапии сексуальных нарушений требует индивидуального рассмотрения. При атрофии слизистой влагалища необходимо местное применение эстрогенов и лубрикантов. Согласно мнению экспертов, изменения в психоэмоциональном состоянии пациенток должны корректироваться здоровым образом жизни и заместительной терапией эстрогенами.

Литература

1. Luisi S, Orlandini C, Regini C, et al. Premature ovarian insufficiency: from pathogenesis to clinical management // J Endocrinol Invest 2015, 38 (6): 597–603.
2. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al. EMAS position statement: managing women with premature ovarian failure. European Menopause and Andropause Society // Maturitas 2010 67 (1): 91–93.
3. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure // Obstet Gynecol 1986, 67 (4): 604–606.
4. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences // Maturitas 2010 65 (2): 161–166.
5. Albright F, Smith PH, Fraser R. A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature: report of 11 cases with a digression on hormonal control of axillary and pubic hair // Am J Med Sci 1942, 204: 625–648.
6. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency // N Engl J Med 2009, 360: 606–614.
7. Nuovo S, Passeri M, Di Benedetto E, et al. Characterization of endocrine features and genotype-phenotypes correlations in blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome type 1 // J Endocrinol Invest 2016, 39 (2): 227–233.
8. Chang SH, Kim CS, Lee KS, et al. Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause // Maturitas 2007, 58 (1): 19–30.
9. Wang H, Chen H, Qin Y, et al. Risks associated with premature ovarian failure in Han Chinese women // Reprod Biomed Online 2015, 30 (4): 401–407.

10. Lokkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: influence of hormone therapy // *Maturitas* 2006, 53: 226–233.
11. Bidet M, Bachelot A, Bissauge EE, et al. Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure // *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: 3864–3872.
12. Sassarini J, Lumden MA, Critchley HOD. Sex hormone replacement in ovarian failure—new treatment concepts // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2015, 29: 105–114.
13. Robles A, Checa MA, Prat M, Carreras R. Medical alternatives to oocyte donation in women with premature ovarian failure: a systematic review // *Gyn Endocrinol* 2013;29: 632–637.
14. Naredi N, Sandeep K, Janwal VDS. Can hormone replacement therapy prior to oocyte donation cycle in women with premature ovarian failure improve pregnancy rate? // *Med J Armed Forces India* 2013, 69: 357–360.
15. Ameratunga D, Weston G, Osiankis T, et al. In vitro fertilization (IVF) with donor eggs in post-menopausal women: are there differences in pregnancy outcomes in women with premature ovarian failure (POF) compared with women with physiological age-related menopause? // *J Assist Reprod Genet* 2009, 26: 511–514.
16. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials // *Cancer Treat Rev* 2014, 40: 675–683.
17. Sun X, Dongol S, Jiang J, Kong B. Protection of ovarian function by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis // *Int J Oncol* 2014, 44: 1335–1340.
18. Rodriguez-Wallber KA, Otkay K. Options on fertility preservation in female cancer patients // *Cancer Treat Rev* 2012, 38: 354–361.
19. Kasum M, Beketic-Oreskovic L, Pedli PF, et al. Fertility after breast cancer treatment // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014, 173: 13–18.
20. Portman DJ, Mias G. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society // *J Sex Med* 2014, 11: 2865–2872.
21. Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Symptoms, health behavior and understanding of menopause therapy in women with premature menopause // *Climacteric* 2014, 17: 666–673.
22. Benetti-Pinto CL, Giraldo PC, Pacello PC, et al. Vaginal epithelium and microflora characteristics in women with premature ovarian failure under hormone therapy compared to healthy women // *Arch Gynecol Obstet* 2015, 92: 159–164.
23. Pacello PC, Yela DA, Rabelo S, et al. Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health // *Climacteric* 2014, 17: 342–347.
24. Karram MM, Yeko TR, Sauer MV, Bhatia NN. Urodynamic changes following hormonal replacement therapy in women with premature ovarian failure // *Obstet Gynecol* 1989, 74: 208–211. 25. Ewertz M, Møllerhøj I, Poulsen AH. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer: A Danish cohort study // *Br J Cancer* 2005, 92: 1293–1297.
26. Mendoza N, Julia D, Galliano D, et al. Spanish consensus on premature menopause // *Maturitas* 2015, 80: 220–225.
27. Hershlag A, Raush ME, Cohen M. Ovarian failure in adolescent cancer survivors should be treated // *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011, 24: 101–103.
28. Fish JD. Hormone replacement for survivors of childhood cancer with ovarian failure—when is it worth the risk? // *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011, 24: 98–101.
29. Wu X, Cai H, Kallianpur A, et al. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women // *PLoS One* 2014, 9: e89597. doi: 10.1371/journal.pone.0089597
30. Yorgun H, Tokgozoglul, Canpolat U, et al. The cardiovascular effects of premature ovarian failure. *Int J Cardiol* 2013, 168 (1): 506–510.
31. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy // *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89 (8): 3907–3913.
32. Goldmeier S, De Angelis K, Rabello Casali K, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in primary ovarian insufficiency: clinical and experimental evidence // *Am J Transl Res* 2013, 6 (1): 91–101.
33. Knauff EA, Westerveld HE, Goverde AJ, et al. Lipid profile of women with premature ovarian failure // *Menopause* 2008, 15 (5): 919–923.
34. Gulhan I, Bozkaya G, Uyar I, et al. Serum lipid levels in women with premature ovarian failure // *Menopause* 2012, 19 (11): 1231–1234.
35. Ates S, Yesil G, Sevkic O, et al. Comparison of metabolic profile and abdominal fat distribution between karyotypically normal women with premature ovarian insufficiency and age-matched controls // *Maturitas* 2014, 79 (3): 306–310.
36. Kulaksizoglu M, Ipekci SH, Kebapcilar L, et al. Risk factors for diabetes mellitus in women with primary ovarian insufficiency // *Biol Trace Elem Res* 2013, 154 (3): 313–320.
37. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study // *J Clin Epidemiol* 1999, 52: 303–307.
38. Schnatz PF. The 2010 North American Menopause Society position statement: updates on screening, prevention and management of postmenopausal osteoporosis // *Conn Med* 2011, 75 (8): 485–487.
39. Albright F, Smith P, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis: its clinical features // *JAMA* 1941, 116: 2465–2474.
40. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Gezazani AR. Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density // *Gynecol Endocrinol* 2010, 26 (9): 652–657.
41. Lana MB, Straminsky V, Onetto C, et al. What is really responsible for bone loss in spontaneous premature ovarian failure? A new enigma // *Gynecol Endocrinol* 2010, 26 (10): 755–759.
42. Uygur D, Sengul O, Bayar D, et al. Bone loss in young women with premature ovarian failure // *Arch Gynecol Obstet* 2005, 273: 17–19.
43. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, et al. Bone mineral density in estrogen-deficient young women // *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94 (7): 2277–2283.
44. Nelson LM, Convington SN, Rebar RW. An update: spontaneous premature ovarian failure is not a menopause // *Fertil Steril* 2005, 83: 1327–1332.
45. Leite-Silva P, Bedone A, Pinto-Neto AM, et al. Factors associated with bone density in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure // *Arch Gynecol Obstet* 2009, 280 (2): 177–181.
46. Bakhsh H, Dei M, Bucciattini S, et al. Premature ovarian insufficiency in young girls: repercussions on uterine volume and bone mineral density // *Gynecol Endocrinol* 2015, 31 (1): 65–69.
47. van Der Voort DJ, van Der Weijer PH, Barentsen R. Early menopause: increased fracture risk at older age // *Osteoporos Int* 2003, 14 (6): 525–530.
48. Bakalov VK, Anastasiou JN, Calis KA, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46, XX spontaneous premature ovarian failure // *Fertil Steril* 2005, 84 (4): 958–965.
49. Yan G, Schoenfeld D, Penney C, et al. Identification of premature ovarian failure patients with underlying autoimmunity // *J Womens Health* 2000, 9 (3): 275–287.
50. Goswami R, Marwaha RK, Goswami D, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in sporadic idiopathic hypoparathyroidism in comparison to type 1 diabetes and premature ovarian failure // *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91 (11): 4256–4259.
51. Kim TJ, Anastasiou JN, Flack MR, et al. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure // *Obstet Gynecol* 1997, 89 (5 Pt 1): 777–779.
52. Bakalov VK, Vanderhoof VH, Bondy CA, Nelson LM. Adrenal antibodies detect asymptomatic auto-immune adrenal insufficiency in young women with spontaneous premature ovarian failure // *Hum Reprod* 2002, 17 (8): 2096–2100.
53. Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, et al. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with organ-specific autoimmune diseases: markers of low progression to clinical Addison's disease // *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82 (3): 932–938.
54. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women // *Arthritis Rheum* 2007, 56: 1251–1262. 55. Bove R. Autoimmune diseases and reproductive aging // *Clin Immunol* 2013, 149 (2): 251–264.
56. Nappi RE, Sinfiorani E, Mauri M, et al. Memory functioning at menopause: impact of age in ovariectomized women // *Gynecol Obstet Invest* 1999, 47: 29–36.
57. Bove R, Secor E, Chibrik LB, et al. Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women // *Neurology* 2014, 82 (3): 222–229.
58. Farrag AK, Khedr EM, Abdel-Aleem H, Rageh TA. Effect of surgical menopause on cognitive functions // *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002, 13: 193–198.
59. Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, et al. Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging // *Women's Health (Lond Engl)* 2009, 5 (1): 39–48.
60. Phung TK, Walcott BL, Laursen TM, et al. Hysterectomy, oophorectomy and risk of dementia: a nationwide historical cohort study // *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010, 30 (1): 43–50.
61. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, et al. Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure // *JAMA* 2006, 295: 1374–1376.
62. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, et al. Depression in women with spontaneous 46, XX primary ovarian insufficiency // *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96 (2): E278–E287.
63. Fang CY, Cherry C, Devarajan K, et al. A prospective study of quality of life among women undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening for ovarian cancer // *Gynecol Oncol* 2009, 112 (3): 594–600.
64. de Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure // *Menopause* 2011, 18: 262–266.
65. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure // *Menopause* 2008, 15: 23–31.
66. Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women // *J Sex Med* 2006, 3 (2): 212–222.
67. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women // *Am J Epidemiol* 2003, 157 (10): 923–929.
68. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality // *Am J Epidemiol* 2005, 162 (11): 1089–1097.
69. POI Guideline Development Group (2015). Management of women with premature ovarian insufficiency. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. European Society of Human Reproduction and Embryology, Belgium.

Диабет и остеопороз: есть ли повод для беспокойства?

Расширенный реферат статьи Starup-Linde J., Vestergaard P. Management of endocrine disease: Diabetes and osteoporosis: cause for concern? // Eur J Endocrinol., 2015, Sep, 173 (3), R93–99.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

Диабет и остеопороз достаточно распространены в общей популяции, и, таким образом, высока вероятность случайного сочетания двух заболеваний, никак не связанных друг с другом, у одного и того же пациента. Тем не менее появляется все больше доказательств того, что гипергликемия может приводить к нарушению формирования костного матрикса и биохимической прочности кости. Снижение биомеханической прочности может наблюдаться даже в условиях повышенной минеральной плотности кости, измеренной методом стандартной двухэнергетической абсорбциометрии или при нормальной структуре по данным количественной компьютерной томографии. Кроме того, определенную роль играет отсутствие секреции эндогенного инсулина у больных сахарным диабетом 1 типа, инсулинорезистентность и в некоторых случаях — гиперинсулинемия при сахарном диабете 2 типа.

Введение

Диабет и остеопороз являются часто встречающимися заболеваниями [1, 2], и таким образом, существует вероятность случайного их сочетания у одного и того же пациента. Тем не менее в рамках клинических исследований продемонстрировано, что остеопороз и переломы встречаются у больных сахарным диабетом чаще, чем можно было бы ожидать при случайном совпадении [3, 4]. Остеопороз — это «заболевание, характеризующееся низкой костной массой, нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышенной хрупкости кости и, как следствие, переломам при минимальной травме» [5]. При сахарном диабете 1 типа (СД1) наблюдается снижение костной массы и повышение риска переломов [4], таким образом, СД1 соответствует критериям остеопороза. При СД2 также наблюдается повышенный риск переломов, несмотря на увеличение минеральной плотности костной ткани [4]. Таким образом, пациенты с СД2 не соответствуют критериям остеопороза, но имеют повышенную хрупкость костей [6, 7].

Одной из причин большей частоты переломов, несмотря на более высокую плотность костной ткани у лиц с СД2, может быть повышенный риск падений, обусловленный гипогликемическими эпизодами, нарушением зрения,

ишемией головного мозга, а также нарушением чувства равновесия на фоне нейропатии. Тем не менее в исследовании Vestergaard P., Rejnmark L. и Mosekilde L. показано, что наличием всех этих факторов нельзя объяснить увеличение риска переломов в какой-либо значительной степени, за исключением нефропатии [8]. На фоне хронической болезни почек снижается образование активного витамина D, развивается вторичный гиперпаратиреоз и уремическая остеодистрофия [9].

Нарушение зрения и нейропатия приводят к ограничению подвижности, иммобилизации и в результате — к остеопорозу. Микрососудистые и макрососудистые осложнения могут стать причиной нарушения кровоснабжения костной ткани. Данный вопрос не будет рассматриваться в настоящем обзоре. Гипогликемия может повышать риск падения и, соответственно, травмы [10], но не влияет на изменение прочности кости.

Другие факторы, такие как нарушение качества костной ткани, могут быть причиной повышенного риска переломов при СД1 и СД2. К факторам, лежащим в основе измененной биомеханической прочности кости, относятся:

1) нарушение костного матрикса (например, за счет гликирования коллагена или измененной кристаллической структуры);

2) нарушение ремоделирования костной ткани;

3) изменения плотности или нарушения микроархитектоники кости, что может быть результатом действия предыдущих двух факторов.

Некоторые параметры, влияющие на биомеханическую прочность и/или ремоделирование костной ткани, являются общими для СД1 и СД2, например в случае гипергликемии. Другие, такие как отсутствие эндогенной секреции инсулина, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, характерны для СД1 или СД2. В дальнейшем будет обсужден вопрос влияния СД1 и СД2 на костную ткань.

В настоящей работе представлен описательный обзор литературы, затрагивающей вопросы структуры, биомеханической прочности и маркеров ремоделирования костной ткани при сахарном диабете. Из-за большого объема данных не все исследования на людях и животных включены в обзор. Основной акцент сделан на плотности и прочности костной ткани.

Нарушение ремоделирования костной ткани

В исследованиях на грызунах и на людях (в одном с участием шести пациентов с СД2, двух пациентов с СД1, в другом с участием пяти

пациентов с СД2 и четырех людей из группы контроля) по данным гистоморфометрии продемонстрировано, что диабет характеризуется снижением ремоделирования кости [11–17]. Тем не менее в другой работе у 18 больных СД1 не выявлено каких-либо различий в уровне маркеров костного ремоделирования [18]. Получено снижение уровня остеокальцина и С-концевого телопептида коллагена 1 типа (СТХ), без изменения остальных маркеров. В связи с различными тест-системами, использовавшимися в исследовании, наблюдалась выраженная гетерогенность всех биохимических маркеров костного ремоделирования [19].

Связь с СТХ может быть особенно интересна тем, что он представляет собой перекрестно связанный коллаген, таким образом, его вклад в биомеханику кости не может быть полностью отражен в объеме, плотности и структуры костной ткани. Тем не менее недавно проведенный метаанализ продемонстрировал увеличение, а не ожидаемое снижение уровня NTX [19], хотя необходимо признать, что включенные в данный метаанализ исследования были немногочисленными и неоднородными. Таким образом, нельзя утверждать, что снижение перекрестных связей является фактором риска переломов при сахарном диабете.

Одним из факторов, который может способствовать снижению уровня СТХ, особенно при СД2, является изменение концентрации инкретинов. Пероральный прием пищи или глюкозы сопровождается снижением уровня СТХ [20, 21]. Переваривание пищи также приводит к увеличению уровня глюкагоноподобного пептида 1 и 2 типов (ГПП-1 и ГПП-2) [20, 22]. Введение октреотида ингибирует снижение уровня СТХ после приема глюкозы [21], также было продемонстрировано, что октреотид ингибирует ГПП-1 и, возможно, ГПП-2 [23]. При СД1 и СД2 нарушена секреция инсулина, обусловленная влиянием ГПП-1 [23–25]. Возможно, это является

следствием уменьшения образования перекрестно связанного коллагена (в том числе СТХ) и связано с формированием хрупкой костной матрицы. Снижение скорости ремоделирования кости потенциально может привести к образованию костной ткани, менее устойчивой к нагрузке.

Продолжительность подавления СТХ и в некоторой степени — N-концевого проколлагена 1 типа (P1NP) длится не более 3–6 часов [20, 21]. Частые приемы пищи (перекусы) иногда рекомендуются некоторым людям с СД1 для предотвращения гипогликемии и наблюдаются у некоторых пациентов с СД2, что способствует более длительному подавлению ремоделирования кости. Это же объясняет причину более низкой, чем ожидалось, минеральной плотности костной ткани (МПКТ) после корректировки искажающих факторов [26] и слегка повышенный риск переломов [27] у пациентов с метаболическим синдромом. Без поправки у пациентов с метаболическим синдромом наблюдается увеличение МПКТ по мере повышения индекса массы тела (ИМТ) [28].

В присутствии гипергликемии происходит гликирование коллагена, вследствие чего клетки костной ткани в меньшей степени связываются с коллагеном и синтезируют новый матрикс [29], что приводит к снижению ремоделирования кости.

Микроархитектоника и плотность костной ткани

В метаанализе Vestergaard P. по данным двойной двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии выявлено снижение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости у людей с СД1 и увеличение МПКТ у пациентов с СД2 в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра [4]. Несмотря на это, при СД2 наблюдается повышенный риск переломов, а у пациентов с СД1 риск переломов выше, чем можно было бы ожидать, исходя из результатов МПКТ [4].

Трабекулярный костный индекс (ТБС) является недавним достижением технологии DXA. Существует гипотеза, что ТБС лучше отражает риск переломов у больных сахарным диабетом, чем традиционная денситометрия [30]. В одном из исследований, в котором вместе оценивались пациенты с СД1 и СД2, показано снижение ТБС поясничного отдела позвоночника у мужчин с диабетом в возрасте 50 лет и старше [31]. У пациенток с диабетом ТБС поясничного отдела позвоночника не отличался от группы контроля, ТБС бедра также не отличался у больных с сахарным диабетом и группы контроля [31].

Периферическая количественная КТ высокого разрешения (HRpQCT) измеряет объемную плотность, костную структуру и микроархитектонику предплечья или большеберцовой кости. Количественная КТ (ККТ) измеряет объемную плотность поясничного отдела позвоночника, бедра или предплечья [32]. Также возможно применение магнитно-резонансной томографии (МРТ) [33]. ККТ у женщин без диабета более информативна в диагностике остеопороза, чем стандартная денситометрия [34]. ККТ также более информативна при диагностике переломов бедра, чем DXA [35].

В исследовании с использованием ККТ бедренных костей у больных с СД2 продемонстрировано снижение объемной плотности проксимального отдела бедра, области минимальной ширины шейки бедра и интегральной объемной плотности шейки бедренной кости по сравнению с контрольной группой, в то время как все остальные параметры ККТ не отличались от группы контроля (в том числе трабекулярное вещество, объемная плотность кортикального слоя шейки бедра, вертела и общая объемная плотность проксимального отдела бедра, кортикального слоя и толщина кортикального слоя шейки бедра и толщина вертела) [36]. Та же группа исследователей у тех же пациентов с низкотравматичными переломами при помощи

HRpQCT дистального и ультрадистального отдела лучевой и большеберцовой кости продемонстрировали увеличение порозности кортикального слоя у больных СД2 [37]. Тем не менее существенных различий в параметрах HRpQCT между пациентами с СД2 и группой контроля не наблюдалось [37].

Как уже упоминалось ранее, Farr J.N. et al. [6] также не смогли показать никаких различий в параметрах HRpQCT, но при этом обнаружили сниженную устойчивость к микроповреждениям при диабете. Это еще раз подчеркивает, что при использовании рентгеновских методов неорганический матрикс и микроархитектоника могут казаться нормальными, даже несмотря на снижение прочности костной ткани.

В недавнем исследовании молодых женщин с СД1 (средний возраст составил 22 года, средний возраст на момент постановки диагноза соответствовал 9,7 лет) по данным МРТ показано снижение объема костной ткани и увеличение расстояния между трабекулами [38]. Изменения были особенно заметны у пациенток с признаками микроангиопатии (ретинопатии) [38]. Тем не менее эти изменения могли быть следствием нарушения роста, обусловленные ранним дебютом СД1. Для пациентов с СД1 и неудовлетворительной компенсацией характерно снижение скорости роста и наличие скачка роста в период пубертата. Таким образом, у пациентов с СД1, имеющих микрососудистые осложнения, и группы контроля могут наблюдаться различные пропорции тела. У людей с дебютом СД1 в детстве и наличием микрососудистых осложнений кости могут быть меньше и/или менее развиты, в связи с чем необходимы дополнительные исследования на популяции молодых людей с СД1 и взрослых с СД1 или СД2.

Нарушенная прочность костного матрикса

Костный матрикс состоит из гидроксиапатита, различных клеток и

органического матрикса, который в числе других компонентов содержит коллаген. Все эти компоненты вносят свой вклад в биомеханическую прочность кости (устойчивость к сдавлению, вытяжению или скручиванию). Сопrotивление подобным нагрузкам может отличаться, например кости могут быть менее устойчивы к скручиванию, чем к сдавлению.

Неорганический кальций-фосфорный матрикс кристаллов гидроксиапатита способствует ригидности и в некоторой степени эластичности, так как гидроксиапатит может быть более гибким в его кристаллической структуре, чем карбонат кальция [39]. Коллаген способствует эластичности кости [39], что предотвращает развитие низкоэнергетических трещин.

Исследования *in vitro* у крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом показали, что с возрастом наблюдается нормальный прирост МПКТ, но также происходит накопление конечных продуктов гликирования, снижение жесткости, поглощения энергии, упругости и максимальной нагрузки [40]. В частности, накопление пентозидина [41] и отсутствие перекрестного связывания коллагена [40] предположительно играют роль в уменьшении прочности костей. В исследованиях на людях конечные продукты гликирования и их рецепторы (RAGE) были связаны со сниженной биомеханической прочностью кости независимо от МПКТ [42], так же как и пентозидин [42].

Низкий сывороточный уровень эндогенных рецепторов конечных продуктов гликирования также является фактором риска для распространенных переломов позвоночника независимо от МПКТ у пациентов с СД2 [42]. Исследования *in vivo* с использованием HRpQCT у человека продемонстрировали снижение прочности кости, несмотря на нормальные микроструктурные параметры у пациентов с СД2 [6]. Несмотря на нормальные показатели КТ, полученные главным образом путем измерения кальцинированного костного матрикса, сниженная

структурная нагрузка подтверждает роль факторов, отличных от содержания кальция и плотности кости, таких как ослабление органического матрикса.

У крыс с индуцированным диабетом продемонстрировано несовершенное образование кристаллов гидроксиапатита [43]. Хотя абсолютные показатели жесткости, устойчивости к скручиванию и поглощению энергии, были снижены в костях экспериментальных животных, после того как устойчивость к скручиванию и жесткость были скорректированы на различия в росте и геометрии, показатели жесткости увеличились [43]. Повышенная жесткость потенциально может быть связана с большим риском развития патологических переломов.

Недавнее исследование показало, что при гипергликемии и высоком осмотическом давлении (маннитол) остеобласты увеличивают секрецию коллагена I типа. Снижение экспрессии ИЦФ более чем на 50 % указывает на дефицит минерализации костного матрикса [44]. В исследовании Ху F., et al. *in vitro* на фоне гипергликемии обнаружена меньшая площадь резорбции остеокластами [45]. Таким образом, можно сделать заключение, что гипергликемия влияет и на остеобласты, и на остеокласты.

Другие факторы риска переломов у больных сахарным диабетом

Влияние уровня инсулина и глюкозы

Инсулин обладает анаболическим действием в отношении остеобластов [46]. Дефицит собственной секреции, а также в некоторых случаях недостаточное введение экзогенного инсулина при СД1 может способствовать потере костной массы. Гиперинсулинемия при СД2 потенциально способна оказывать защитное действие, тем не менее инсулинорезистентность костной ткани нивелирует возможные положительные эффекты [47]. Гипергликемия приводит к

повышенной экскреции кальция с мочой, создавая отрицательный баланс кальция в организме [48].

Влияние сахароснижающих препаратов на костную ткань

Тиазолидиндионы (глитазоны) могут приводить к потере костной массы [49] и увеличению количества переломов [50], так как на фоне их приема стволовые клетки преимущественно дифференцируются в адипоциты, а не в остеобласты [51–53]. Кроме того, гипергликемия может стимулировать рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом гамма [54], имитируя эффекты тиазолидиндионов.

Что касается других сахароснижающих препаратов, то в отношении них результаты клинических исследований достаточно противоречивы [55]. Применение лираглутида сопровождается снижением риска переломов, в то время как на фоне эксенатида наблюдается повышенный риск переломов [56]. Ингибиторы ДПП-4 приводят к уменьшению риска переломов [57], тем не менее подобные эффекты могут быть обусловлены сахароснижающим действием препаратов, например назначение метформина также может быть связано со снижением риска переломов [55].

Нарушения в сигнальном пути Wnt и белка 5, родственного ЛПНП-рецептору

Сигнальный путь Wnt и связанный с ним белок 5, родственного ЛПНП-рецептору (receptor-related protein 5 — LRP5), принимают непосредственное участие в регуляции массы костной ткани. Наличие сахарного диабета может нарушать работу сигнального пути Wnt [58], при этом он сам принимает участие в развитии осложненного диабета [59]. Терапия статинами также затрагивает сигнальный путь Wnt и LRP5, что часто упускается из виду. Современный подход в лечении дислипидемии при сахарном диабете подразумевает достаточно агрессивный подход и назначение высоких доз статинов. Изменения в сигнальном пути

Wnt являются возможными объяснениями повышенного риска переломов на фоне снижения ЛПНП вследствие лечения статинами. Белки 5, 6, 8, родственные рецептору ЛПНП, идентифицированы как положительные регуляторы сигнального пути Wnt и дифференцировки остеобластов [60].

ЛПНП связывается с LRP посредством аффинных групп аполипопротеина В и Е [61] и, следовательно, стимулирует сигнальный путь Wnt. Рандомизированное контролируемое исследование розувастатина показало статистически незначимую тенденцию к увеличению переломов в группе, получавшей активный препарат [62]. В исследовании Pena J.M. [62] уровень ЛПНП снизился менее 1,8 ммоль/л у 5606 из 7716 пациентов, получавших розувастатин (72,7 %). Таким образом, очень низкие значения холестерина могут оказывать негативное влияние на костную ткань.

Различия при СД1 и СД2

При СД1 и СД2 различные факторы приводят к повышенному риску переломов, тем не менее общим является развитие гипергликемии и поздних осложнений при некомпенсированном сахарном диабете. Гипергликемия может способствовать формированию конечных продуктов избыточного гликирования белков, которые в свою очередь связываются со своими рецепторами, приводя к снижению прочности кости, не выявляемой денситометрией, ККТ и HRpQCT. Присутствием конечных продуктов гликирования, характерных для СД1 и СД2, можно объяснить повышенный риск переломов, не соответствующий МПКТ по данным денситометрии [4]. При СД1 и СД2 гликированный коллаген также взаимодействует с клетками кости, приводя к снижению ремоделирования костной ткани [19].

Диабетическая микро- и макроангиопатии могут влиять на кровоснабжение кости, чувство равновесия, риск падений и, таким образом, увеличивать риск пере-

ломов. Отличие в данном вопросе между СД1 и СД2 заключается в наличии осложнений на момент выявления СД2 и отсроченном развитии осложнений при условии длительной декомпенсации СД1.

Помимо этого, существует масса других различий между СД1 и СД2. СД1 дебютирует в детском и подростковом возрасте, тогда как СД2 в основном болезнь взрослого населения. СД1 может повлиять на конечный рост и вызывать эпизоды ускоренного роста в период полового созревания. Конечный рост и масса тела могут быть снижены при условии дебюта СД1 в детском возрасте. Измененные кости могут казаться «тоньше», чем стандартные, при проведении денситометрии за счет двухпространственного определения минеральной плотности кости [64], поэтому у пациентов с меньшим ростом можно получить снижение МПКТ, если сравнивать их с людьми, имеющими другие антропометрические характеристики. С другой стороны, пациенты с СД2 часто имеют ожирение. Высокая масса тела и ИМТ при СД2 связаны с более высокой МПКТ при использовании двухпространственного определения МПКТ, чем при СД1 [65], в то время как методы, позволяющие оценить объемную костную плотность (HRpQCT, ККТ), демонстрируют показатели, не отличающиеся от группы контроля [6, 37, 66]. Основным недостатком на данный момент является отсутствие исследований с применением HRpQCT и ККТ у больных СД1.

Результаты HRpQCT у пациентов с СД2 продемонстрировали нарушение структуры кости [6]. Опять же, исследования у людей с СД1 отсутствуют. Таким образом, можно лишь предполагать, что снижение прочности костной ткани при СД1 связано с изменением структуры самой кости. По данным немногочисленных исследований с использованием гистоморфометрии, ремоделирование кости снижается и при СД1, и при СД2 [16, 17], тем не менее не все исследователи приходят к аналогичному заключению [18]. С уче-

том биохимических маркеров, при СД1 и СД2 наблюдается снижение ремоделирования костной ткани, при этом существует некоторая вариабельность в маркерах при СД1 и СД2 [19].

При СД1 отсутствует эндогенная секреция инсулина, которая в некоторой степени компенсируется введением экзогенного инсулина, доза которого часто оказывается недостаточной. При СД2 типично наличие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Поскольку инсулин является анаболическим гормоном, он может играть определенную роль в более высокой МПКТ у пациентов с СД2 по сравнению с СД1. Избыточное потребление пищи при СД2 также может способствовать более высокой МПКТ.

При СД1 снижение МПКТ соответствует повышенному риску переломов [4], тем не менее фактический риск переломов оказывается больше ожидаемого, с учетом снижения МПК и частоты падений на фоне гипогликемических состояний [55]. При СД2 также наблюдается увеличение риска переломов, несмотря на увеличение МПКТ [4]. Это указывает на снижение биомеханической прочности кости, судя по всему, аналогичной таковой у пациентов с СД1.

Литература

- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants // *Lancet* 2011 378 31–40. (doi:10.1016/S0140-6736(11)60679-X)
- Vestergaard P, Rejnmark L & Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed – a nationwide study from Denmark // *Osteoporosis International* 2005 16 134–141. (doi:10.1007/s00198-004-1680-8)
- Janghorbani M, van Dam R, Willett W & Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture // *American Journal of Epidemiology* 2007 166 495–505. (doi:10.1093/aje/kwm106)
- Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes – a meta-analysis // *Osteoporosis International* 2007 18 427–444. (doi:10.1007/s00198-006-0253-4)
- Alexeeva L, Burkhardt P, Christiansen C, et al. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group // *World Health Organization Technical Report Series* 1994 843 1–129.
- Farr JN, Drake MT, Amin S, et al. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes // *Journal of Bone and Mineral Research* 2014 29 787–795. (doi:10.1002/jbmr.2106)
- Saito M & Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus // *Osteoporosis International* 2010 21 195–214. (doi:10.1007/s00198-009-1066-z)
- Vestergaard P, Rejnmark L & Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes // *Calcified Tissue International* 2009 84 45–55. (doi:10.1007/s00223-008-9195-5)
- Eknoyan G, Lewin A & Levin N. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease // *American Journal of Kidney Diseases* 2003 42 S1–S202. (doi:10.1016/S0272-6386(03)00905-3)
- Majkowska L, Walilko E, Moleda P & Bohatyrewicz A. Thoracic spine fracture in the course of severe nocturnal hypoglycemia in young patients with type 1 diabetes mellitus – the role of low bone mineral density // *American Journal of Emergency Medicine* 2014 32 816.e5–816.e7. (doi:10.1016/j.ajem.2013.12.055)
- Abbassy MA, Watari I & Soma K. The effect of diabetes mellitus on rat mandibular bone formation and microarchitecture // *European Journal of Oral Sciences* 2010 118 364–369. (doi:10.1111/j.1600-0722.2010.00739.x)
- Follak N, Kloting I, Wolf E & Merk H. Improving metabolic control reverses the histomorphometric and biomechanical abnormalities of an experimentally induced bone deficit in spontaneously diabetic rats // *Calcified Tissue International* 2004 74 551–560. (doi:10.1007/s00223-003-0069-6)
- Fujii H, Hamada Y & Fukagawa M. Bone formation in spontaneously diabetic Torii-newly established model of non-obese type 2 diabetes rats // *Bone* 2008 42 372–379. (doi:10.1016/j.bone.2007.10.007)
- Hamada Y, Kitazawa S, Kitazawa R, et al. Histomorphometric analysis of diabetic osteopenia in streptozotocin-induced diabetic mice: a possible role of oxidative stress // *Bone* 2007 40 1408–1414. (doi:10.1016/j.bone.2006.12.057)
- Verhaeghe J, Suiker AM, Einhorn TA, et al. Brittle bones in spontaneously diabetic female rats cannot be predicted by bone mineral measurements studies in diabetic and ovariectomized rats // *Journal of Bone and Mineral Research* 1994 9 1657–1667. (doi:10.1002/jbmr.5650091021)
- Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, et al. Bone loss and bone turnover in diabetes // *Diabetes* 1995 44 775–782. (doi:10.2337/diab.44.7.775)
- Manavalan JS, Cremers S, Dempster DW, et al. Circulating osteogenic precursor cells in type 2 diabetes mellitus // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 3240–3250. (doi:10.1210/jc.2012-1546)
- Armas LA, Akhter MP, Drincic A & Recker RR. Trabecular bone histomorphometry in humans with type 1 diabetes mellitus // *Bone* 2012 50 91–96. (doi:10.1016/j.bone.2011.09.055)
- Starup-Linde J, Eriksen SA, Lykkeboe S, et al. Biochemical markers of bone turnover in diabetes patients – a metaanalysis, and a methodological study on the effects of glucose on bone markers // *Osteoporosis International* 2014 25 1697–1708. (doi:10.1007/s00198-014-2676-7)
- Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption // *Journal of Bone and Mineral Research* 2003 18 2180–2189. (doi:10.1359/jbmr.2003.18.12.2180)
- Clowes J, Allen H, Prentis D, et al. Octreotide abolishes the acute decrease in bone turnover in response to oral glucose // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 4867–4873. (doi:10.1210/jc.2002-021447)
- Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, et al. The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption // *Endocrinology* 2008 149 574–579. (doi:10.1210/en.2007-1292)
- Stark A & Mentlein R. Somatostatin inhibits glucagon-like peptide-1 induced insulin secretion and proliferation of RINm5F insulinoma cells // *Regulatory Peptides* 2002 108 97–102. (doi:10.1016/S0167-0115(02)00152-0)
- Osei K, Falko JM, O'Dorisio TM, et al. Gastric inhibitory polypeptide responses and glucose turnover rates after natural meals in type II diabetic patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1986 62 325–330. (doi:10.1210/jcem-62-2-325)
- Zibar K, Cuca JK, Blaslov K, et al. Difference in glucagon-like peptide-1 concentrations between C-peptide negative type 1 diabetic mellitus patients and healthy controls // *Annals of Clinical Biochemistry* 2015 52 220–225. (doi:10.1177/0004563214544709)
- Szulc P, Varennes A, Delmas PD, et al. Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk – the MINOS study // *Journal of Bone and Mineral Research* 2010 25 1446–1454. (doi:10.1002/jbmr.13)
- Wang D, Liu N, Gao Y, et al. Association between metabolic syndrome and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese people // *Cell Biochemistry and Biophysics* 2014 70 1297–1303. (doi:10.1007/s12013-014-0054-x)
- El Maghraoui A, Rezaqi A, El Mrahi S, et al. Osteoporosis, vertebral fractures and metabolic syndrome in postmenopausal women // *BMC Endocrine Disorders* 2014 14 93. (doi:10.1186/1472-6823-14-93)
- Gangoiti MV, Cortizo AM, Arnol V, et al. Opposing effects of bisphosphonates and advanced glyca-

- tion end-products on osteoblastic cells // *European Journal of Pharmacology* 2008 600 140–147. (doi:10.1016/j.ejphar.2008.10.031)
30. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D & Manitoba Bone Density Program. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 602–609. (doi:10.1210/jc.2012–3118)
 31. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 475–482. (doi:10.1210/jc.2014–2047)
 32. Gluer C. Quantitative computed tomography in children and adults 2014 In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, pp 264–276. Ed C Rosen. ASBMR: Washington, USA.
 33. Majumdar S. Magnetic resonance imaging of bone 2014 In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism*, pp 277–282. Ed C Rosen. ASBMR: Washington, USA.
 34. Li N, Li X, Xu L, et al. Comparison of QCT and DXA: osteoporosis detection rates in postmenopausal women // *International Journal of Endocrinology* 2013 2013 895474. (doi:10.1155/2013/895474)
 35. Yang L, Udall WJ, McCloskey EV & Eastell R. Distribution of bone density and cortical thickness in the proximal femur and their association with hip fracture in postmenopausal women: a quantitative computed tomography study // *Osteoporosis International* 2014 25 251–263. (doi:10.1007/s00198-013-2401-y)
 36. Heilmeyer U, Carpenter DR, Patsch JM, et al. Volumetric femoral BMD, bone geometry, and serum sclerostin levels differ between type 2 diabetic postmenopausal women with and without fragility fractures // *Osteoporosis International* 2015 26 1283–1293. (doi:10.1007/s00198-014-2988-7)
 37. Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures // *Journal of Bone and Mineral Research* 2013 28 313–324. (doi:10.1002/jbmr.1763)
 38. Abdalrahman N, McComb C, Foster J, et al. Deficits in trabecular bone microarchitecture in young women with type 1 diabetes mellitus // *Journal of Bone and Mineral Research* 2015 30 1386–1393. (doi:10.1002/jbmr.2465)
 39. Burr D & Turner C. Biomechanics of bone 2003 In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, pp 58–64. ASBMR: Washington, USA.
 40. Saito M, Fujii K, Mori Y & Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats // *Osteoporosis International* 2006 17 1514–1523. (doi:10.1007/s00198-006-0155-5)
 41. Saito M, Fujii K, Soshi S & Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture // *Osteoporosis International* 2006 17 986–995. (doi:10.1007/s00198-006-0087-0)
 42. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M & Sugimoto T. Low serum level of the endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE) is a risk factor for prevalent vertebral fractures independent of bone mineral density in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2009 32 2263–2268. (doi:10.2337/dc09-0901)
 43. Einhorn TA, Boskey AL, Gundberg CM, et al. The mineral and mechanical properties of bone in chronic experimental diabetes // *Journal of Orthopaedic Research* 1988 6 317–323. (doi:10.1002/jor.1100060303)
 44. Cunha JS, Ferreira VM, Maquigussa E, et al. Effects of high glucose and high insulin concentrations on osteoblast function in vitro // *Cell and Tissue Research* 2014 358 249–256. (doi:10.1007/s00441-014-1913-x)
 45. Xu F, Ye Y, Dong Y, et al. Inhibitory effects of high glucose/insulin environment on osteoclast formation and resorption in vitro // *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences* 2013 33 244–249. (doi:10.1007/s11596-013-1105-z)
 46. Clemens TL & Karsenty G. The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis // *Journal of Bone and Mineral Research* 2011 26 677–680. (doi:10.1002/jbmr.321)
 47. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation // *Journal of Clinical Investigation* 2014 124 1–13. (doi:10.1172/JCI72323)
 48. McNair P, Madsbad S, Christiansen C, et al. Bone loss in diabetes: effects of metabolic state // *Diabetologia* 1979 17 283–286. (doi:10.1007/BF01235883)
 49. Glinborg D, Andersen M, Hagen C, et al. Association of pioglitazone treatment with decreased bone mineral density in obese premenopausal patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled trial // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 1696–1701. (doi:10.1210/jc.2007-2249)
 50. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk // *Archives of Internal Medicine* 2008 168 820–825. (doi:10.1001/archinte.168.8.820)
 51. Benvenuti S, Cellai I, Luciani P, et al. Rosiglitazone stimulates adipogenesis and decreases osteoblastogenesis in human mesenchymal stem cells // *Journal of Endocrinological Investigation* 2007 30 RC26–RC30. (doi:10.1007/BF03350807)
 52. Bruedigam C, Eijken M, Koedam M, et al. A new concept underlying stem cell lineage skewing that explains the detrimental effects of thiazolidinediones on bone // *Stem Cells* 2010 28 916–927.
 53. Shockley KR, Lazarenko OP, Czernik PJ, et al. PPAR γ nuclear receptor controls multiple regulatory pathways of osteoblast differentiation from marrow mesenchymal stem cells // *Journal of Cellular Biochemistry* 2009 106 232–246. (doi:10.1002/jcb.21994)
 54. Botolin S & McCabe LR. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways // *Journal of Cellular Biochemistry* 2006 99 411–424. (doi:10.1002/jcb.20842)
 55. Vestergaard P, Rejnmark L & Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral anti-diabetic medication on relative fracture risk // *Diabetologia* 2005 48 1292–1299. (doi:10.1007/s00125-005-1786-3)
 56. Su B, Sheng H, Zhang M, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Endocrine* 2015 48 107–115. (doi:10.1007/s12020-014-0361-4)
 57. Monami M, Dicembrini I, Antenore A & Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Diabetes Care* 2011 34 2474–2476. (doi:10.2337/dc11-1099)
 58. Silva JC, Sampaio P, Fernandes MH & Gomes PS. The osteogenic priming of mesenchymal stem cells is impaired in experimental diabetes // *Journal of Cellular Biochemistry* 2015 116 1658–1667. (doi:10.1002/jcb.25126)
 59. Xu Y, Gu Z, Shen B, et al. Roles of Wnt/p-catenin signaling in retinal neuron-like differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells from nonobese diabetic mice // *Journal of Molecular Neuroscience* 2013 49 250–261. (doi:10.1007/s12031-012-9917-z)
 60. Zhang J, Zhang X, Zhang L, et al. LRP8 mediates Wnt/p-catenin signaling and controls osteoblast differentiation // *Journal of Bone and Mineral Research* 2012 27 2065–2074. (doi:10.1002/jbmr.1661)
 61. Beisiegel U, Weber W, Ihrke G, et al. The LDL-receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein E-binding protein // *Nature* 1989 341 162–164. (doi:10.1038/341162a0)
 62. Pena JM, Asperberg S, MacFadyen J, et al. Statin therapy and risk of fracture: results from the JUPITER randomized clinical trial // *JAMA Internal Medicine* 2015 175 171–177.
 63. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial // *Lancet* 2009 373 1175–1182. (doi:10.1016/S0140-6736(09)60447-5)
 64. Gissel T, Poulsen C & Vestergaard P. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density in children // *Expert Opinion on Drug Safety* 2007 6 267–278. (doi:10.1517/14740338.6.3.267)
 65. De Laet C, Kanis J, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis // *Osteoporosis International* 2005 16 1330–1338. (doi:10.1007/s00198-005-1863-y)

Эффективность различных стратегий питания для снижения риска сахарного диабета 2 типа в молодом возрасте

Расширенный реферат статьи Gow M.L., Garnett S.P., Baur L.A. and Lister N.B. The Effectiveness of Different Diet Strategies to Reduce Type 2 Diabetes Risk in Youth // *Nutrients* 2016, 8, 486–498; doi:10.3390/nu8080486.

Реферат подготовлен И.В. Полубояриновой.

За последние несколько десятилетий сахарный диабет 2 типа (СД2) у детей и подростков стал актуальной клинической проблемой. Растет число молодых людей, имеющих факторы риска развития СД2, в частности ожирение, что указывает на необходимость эффективных стратегий профилактики СД2. Целью данного обзора являлось определение конкретных стратегий питания, которые наилучшим образом способствуют уменьшению факторов риска СД2 у людей молодого возраста и, следовательно, снижают риск развития диабета. Проведенный авторами обзор современной литературы указывает на то, что диетические вмешательства приводят к потере веса при условии высокой приверженности к вносимым изменениям. Тем не менее в дополнение к потере веса диета со сниженным содержанием углеводов может способствовать улучшению других факторов риска СД2, в том числе инсулинорезистентности и гипергликемии. Хотя необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить этот вывод, питание со сниженным содержанием углеводов может включать в себя очень низкоуглеводную диету, очень низкокалорийную диету, питание с низким гликемическим индексом и/или периодическое голодание. Этот массив диетических стратегий предоставляет практикующим врачам набор вариантов вмешательства, которые можно рекомендовать молодым людям, подверженным риску развития СД2. Тем не менее эти данные противоречат современным рекомендациям по профилактике СД2 у взрослых, которые рекомендуют диеты с низким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; ожирение; профилактика; дети; подростки; молодежь; углеводы; диетические вмешательства.

Введение

Рост распространенности ожирения по всему миру в течение последних нескольких десятилетий предшествовал возникновению такой важной клинической проблемы, как сахарный диабет 2 типа (СД2) у детей, подростков и молодых взрослых; в настоящее время это затрагивает до 5,3 % людей в возрасте от 0 до 19 лет в некоторых популяциях [1, 2]. Исследования последнего десятилетия показали агрессивный характер течения СД2 у молодых людей, в том числе раннее развитие осложнений сахарного диабета, которые в конечном итоге приводят к преждевременной смертности [3–7]. Эти факторы подчеркивают важность разработки эффективных стратегий профилактики.

В соответствии с имеющимися данными, не проводилось интервенционных исследований у молодых людей, где первичной конечной точкой являлось бы сни-

жение заболеваемости СД2. Такого рода работы сложны для проведения из-за количества детей и подростков, у которых развивается сахарный диабет, и потенциально длительного периода наблюдения, который бы потребовался для обнаружения снижения заболеваемости.

Тем не менее ряд факторов риска развития СД2 являются модифицируемыми, включая ожирение, компоненты метаболического синдрома (в том числе абдоминальное ожирение, повышение уровня триглицеридов, снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП), повышение артериального давления и повышенный уровень глюкозы плазмы крови [8]), инсулинорезистентность, сидячий образ жизни и внутриутробные условия. Воздействие на эти факторы должно способствовать снижению риска СД2. Несколько интервенционных исследований, проведенных у детей и

подростков, были нацелены на снижение массы тела при ожирении и одновременно оценку изменений важных модифицируемых факторов риска, включая инсулинорезистентность и компоненты метаболического синдрома. Такие исследования могут указать на важные стратегии по снижению риска СД2 у молодых людей.

Целью представленного обзора было определение конкретных моделей питания и/или распределения его основных компонентов, которые наиболее способствуют улучшению основных модифицируемых факторов риска СД2, таких как ожирение, инсулинорезистентность и компоненты метаболического синдрома в молодом возрасте при повышенном риске СД2, т.е. при наличии хотя бы одного модифицируемого фактора риска СД2. Определение оптимальных стратегий может помочь клиницистам в выборе рекомендаций по

питанию для молодых людей с повышенным риском СД2.

Систематические обзоры диетических вмешательств для лечения ожирения

Когда целью является снижение риска развития СД2 у молодого человека, диетические вмешательства часто направлены на создание дефицита энергии для снижения веса, который является ведущим фактором СД2. Систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) лечения ожирения у детей и подростков подтверждают, что вмешательство в образ жизни, включающие диетический компонент, эффективны (т.е. приводят к потере веса) до 12 месяцев от начала воздействия [9–11]. В 2013 г. систематический обзор, проведенный Но и соавт., продемонстрировал снижение индекса массы тела (ИМТ) на 1,25 кг/м² (95 % ДИ –2,18...–0,32) при изменении образа жизни по сравнению с отсутствием такового в группе контроля, а также сообщил о том, что по сравнению с рутинной практикой вмешательство в образ жизни приводит к значительному улучшению уровня инсулина натощак, резистентности к инсулину, липидного спектра крови и артериального давления [9]. Наиболее часто используемыми подходами к изменению питания в этом систематическом обзоре являлись «пищевой светофор» и ограничение калорийности.

В то время как систематические обзоры подчеркивают важность диетотерапии для лечения ожирения, они не исследуют потенциальные преимущества какой-либо конкретной модели питания и/или распределения основных макроэлементов в отношении снижения веса и улучшения других факторов риска развития СД2.

Распределение основных компонентов питания и снижение массы тела

Большой интерес в последние годы вызывает вопрос о том, суще-

ствует ли оптимальное распределение основных компонентов питания для снижения массы тела, особенно у взрослых. В 2014 г. в систематическом обзоре с мета-анализом было впервые рассмотрено, насколько различия в распределении содержания основных компонентов питания по-разному влияют на изменение массы тела и кардиометаболические факторы риска у детей и подростков, имеющих избыточный вес или страдающих ожирением [12]. В целом обзор показал положительную динамику массы тела у детей и подростков, проходящих лечение ожирения, независимо от распределения основных макроэлементов при снижении калорийности рациона.

Распределение основных компонентов питания и улучшение факторов риска СД 2 типа

Несмотря на отсутствие влияния на потерю веса, результаты систематического обзора 2014 г. предполагают, тем не менее, возможность того, что некоторые распределения макроэлементов могут воздействовать на определенные факторы риска СД2 [12].

Очень низкоуглеводное питание против «традиционной» диеты с низким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов

В программах лечения детского и подросткового ожирения, в том числе при методе «пищевого светофора» [13–15] и стандартном подходе с ограничением точной калорийности [16–18], обычно используется диета с низким содержанием жира (как правило, предполагающая потребление около 45–65 % от точной калорийности за счет углеводов, мене 35 % за счет жира и около 15 % за счет белка, см. табл. 1). Крупные исследования по профилактике СД2 у взрослых показывают, что низкожировое высокоуглеводное питание является эффективным в предотвращении СД2, приводя данные об уменьшении заболеваемости

СД2 на 58 % после примерно трех лет вмешательства и последующего наблюдения [19–23]. С другой стороны, такой диетический подход с ограничением жира и высоким содержанием углеводов, как предполагается, может содействовать гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии, которые могут привести к более быстрому прогрессированию СД2 у предрасположенных лиц [24]. Было высказано предположение, что альтернативные пищевые модели и распределения основных компонентов питания могут способствовать профилактике СД2 за счет снижения постпрандиального уровня глюкозы и инсулина, улучшая метаболизм глюкозы и липидов, а также за счет сохранения функции бета-клеток [24, 25].

Популярной альтернативой низкожировой диеты является питание с очень низким содержанием углеводов (как правило, целью является потребление менее 50 г углеводов в день, см. табл. 1) с высоким или свободным потреблением жира и/или белка (например, диета Аткинса). В систематическом обзоре 2014 г., рассматривавшем влияние различных распределений макроэлементов в диете со сниженной калорийностью при лечении детского и подросткового ожирения [12], три из включенных в обзор исследований (табл. 2) сообщили об улучшении уровней инсулина и/или резистентности к инсулину в группе очень низкоуглеводного питания по сравнению с группой низкожировой диеты сразу после периода активного лечения [27, 28] или при последующем наблюдении [29]. Исследования, продемонстрировавшие преимущества очень низкоуглеводной диеты, как правило, имели лучший показатель методологического качества, больший размер выборки и относились к недавно проведенным исследованиям по сравнению с исследованиями, которые не обнаружили никаких различий между группами питания. Хотя

Таблица 1. Классификация диет на основе содержания углеводов (с изм. Либмана, 2014 [26])

Классификация диет по содержанию углеводов	Количество углеводов	Пример модели питания
Традиционная (высокоуглеводная) диета	45–65 % от общей калорийности	Низкожировая диета, модель «пищевого светофора», диета со стандартным содержанием белка, диета с низким ГИ
Диеты с умеренным снижением количества углеводов	26–44 % от общей калорийности	Периодическое голодание, высокобелковая диета
Низкоуглеводные диеты	51–130 г в день (или около 16–26 % при суточной калорийности 2000 ккал рациона)	Низкоуглеводная диета, Палео-диета
Очень низкоуглеводные диеты [27–29]	Обычно 20–50 г в день или 5–15 % от суточной калорийности	Очень низкоуглеводная диета, очень низкокалорийная диета, диета Аткинса

результаты не согласуются между собой, данные свидетельствуют о том, что могут быть определенные преимущества при использовании очень низкоуглеводной диеты как части подхода к лечению ожирения за счет улучшения гиперинсулинемии по сравнению с традиционным сокращением содержания жира в рационе детей и подростков с ожирением, по крайней мере в краткосрочной перспективе.

Высокобелковое питание против «традиционной» диеты со стандартным содержанием белка (с низким содержанием жира)

Другой популярной альтернативой традиционному низкожировому подходу является диета с умеренным содержанием углеводов и повышенным содержанием белка (как правило, предполагает потребление около 26–44 % от суточной калорийности за счет углеводов, менее 35 % за счет жира и 20–40 % за счет белка). Предполагается, что высокобелковые диеты при-

водят к большей потере веса, вызывая устойчивое чувство сытости, несмотря на отрицательный энергетический баланс, и поддерживая расход энергии, несмотря на снижение массы тела за счет уменьшения потерь нежировой массы [30].

В систематическом обзоре 2014 г., рассматривавшем влияние различных соотношений макронутриентов в диете со сниженной калорийностью при лечении детского и подросткового ожирения [12], шесть исследований сравнивали питание с высоким содержанием белка и «традиционную», стандартную по содержанию белка диету. В большинстве исследований было отмечено улучшение в результате вмешательства массы тела, уровня глюкозы натощак, инсулина натощак, чувствительности к инсулину, уровня липидов крови и артериального давления, но ни в одном исследовании не было обнаружено каких-либо преимуществ одной из двух диет [12]. После этого обзора было опубликовано еще два исследования

с аналогичными результатами [31, 32].

У взрослых в 2012 г. в систематическом обзоре 24 исследований было показано, что питание с повышенным содержанием белка по сравнению с изокалорийной стандартной по количеству белка диетой может привести к большему снижению массы тела (–0,79 кг; 95 % ДИ –1,50...–0,08 кг), жировой массы (–0,87 кг; 95 % ДИ –1,26...–0,48 кг) и уровня триглицеридов (–0,23 ммоль/л; 95 % ДИ –0,33...–0,12 ммоль/л) при меньшей потере нежировой массы и сохранении расхода энергии [33]. Однако изменения уровня глюкозы плазмы натощак, инсулина натощак, артериального давления, уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП) и Хс-ЛПВП были сходными для обоих диетических подходов [33]. Вместе эти результаты показывают, что увеличение доли белка при сниженной суточной калорийности без одновременно жесткого ограничения пот-

Таблица 2. Результаты исследований, изучавших влияние различных моделей питания на факторы риска СД2 в молодом возрасте

Модель питания	Исследования	Результаты по массе тела	Другие результаты
Очень низкоуглеводная против низкожировой диеты	Gow и соавт., 2014 [12] ¹	Возможные краткосрочные преимущества очень низкоуглеводной диеты	Три исследования из обзора [27–29] сообщили о большем преимуществе очень низкоуглеводной диеты в уменьшении инсулинорезистентности
Высокобелковая против диеты со стандартным содержанием белка	Gow и соавт., 2014 [12] ¹ ; Garnett и соавт., 2014 [31] ² ; Truby и соавт., 2016 [32] ²	Не было обнаружено различий между группами	Не было обнаружено различий между группами
Диета с более низким против более высокого гликемического индекса	Parillo и соавт., 2012 [34] ² ; Iannuzzi и соавт., 2009 [35] ² ; Joslowski и соавт., 2015 [36] ² ; Damsgaard и соавт., 2013 [37] ²	Два исследования [34, 36] сообщили о значимом преимуществе более низкого гликемического индекса	Три исследования [34, 35, 37] сообщили о преимуществе более низкого гликемического индекса для уменьшения инсулинорезистентности
Очень низкокалорийная диета против низкожировой диеты	Figuroa-Colon и соавт., 1993 [38] ² ; Berkowitz и соавт., 2011 [39] ²	Большая краткосрочная потеря массы тела и сохранение мышечной массы при очень низкокалорийной диете [38, 39]	Отсутствие различий между группами вмешательств
Периодическое модифицированное голодание	Нет сведений	Нет сведений	Нет сведений

¹ Систематический обзор, включавший 7 исследований, сравнивавших очень низкоуглеводную диету с низкожировой и 6 исследований по сравнению диет с высоким и стандартным содержанием белка.

² Рандомизированные контролируемые исследования.

ребления углеводов не влияет на возможность низкокалорийной диеты предотвращать развитие СД2 при сравнении со стандартной низкожировой диетой.

Гликемический индекс питания

Гликемический индекс (ГИ) углеводов также является важным диетическим фактором. Диета с более низким ГИ, как правило, относится к сбалансированному питанию, которое включает в себя углеводную пищу, имеющую пониженную гликемическую нагрузку, т.е. продукты/блюда, которые вызывают более медленное повышение уровня глюкозы в крови и имеют более низкое общее содержание углеводов [40]. Интервенционные исследования у взрослых и детей показывают, что диеты, направленные на более низкий ГИ, являются безопасными и эффективными в отношении улучшения секреции инсулина, резистентности к инсулину, массы тела и состава тела [41–45]. В шестимесячном РКИ у детей с ожирением при сравнении гипокалорийных диет с более низким (ГИ: 60) и более высоким (ГИ: 90) гликемическим индексом было отмечено, что окружность талии, Z-показатель ИМТ и инсулинорезистентность были значительно ниже в группе питания с более низким ГИ по сравнению с группой с высоким ГИ [34]. В другом РКИ 26 детей были случайным образом распределены в группы гипокалорийного питания с более низким ГИ (ГИ: 60) либо с более высоким ГИ (ГИ: 90). После шести месяцев инсулинорезистентность значительно снизилась только в группе питания с более низким ГИ (гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину (НОМА-IR); более высокий ГИ, базовый уровень: $3,2 \pm 1,6$, 6 месяцев: $3,2 \pm 1,8$, $p = 0,98$; более низкий ГИ, базовый уровень: $3,1 \pm 1,5$, 6 месяцев: $2,4 \pm 1,1$, $p = 0,04$) [35]. Еще в одном РКИ питание с повышенной гликемической нагрузкой было связано с меньшей

потерей массы тела, даже после поправки по полу и пубертатному статусу ($R^2 = 0,11$, $p = 0,007$) [36]. Тем не менее, ассоциация переставала быть значимой после поправки на общую калорийность рациона [36].

Исследование «Диета, ожирение и гены» (DiOGenes) является самым крупным из проведенных к настоящему времени исследований, включавшее семьи из 8 стран Европы, которое изучало влияние изменения ГИ и белкового компонента питания на вес и кардиометаболические исходы у детей. Подходящие по критериям родители были рандомизированы в качестве семейной единицы в одну из пяти групп питания: без ограничения калорийности: с низким содержанием белка и низким ГИ, с низким содержанием белка и высоким ГИ, с высоким содержанием белка и низким ГИ, с высоким содержанием белка и высоким ГИ, и контрольное питание (в соответствии с национальными диетическими рекомендациями, среднее содержание белка и нет инструкции по ГИ) [46]. Между диетами с высоким и низким ГИ была запланирована разница в 15 единиц ГИ [46]. Результаты этого исследования показали, что ни ГИ, ни белок не имели изолированного влияния на состав тела у детей в результате питания без ограничения калорийности. Тем не менее комбинация низкого содержания белка с высоким ГИ увеличивала количество жира в организме, в то время как сочетание высокого содержания белка с низким ГИ препятствовало развитию ожирения [47].

Кардиометаболические факторы риска, включая уровень глюкозы натощак, инсулина натощак и индекса НОМА-IR, были оценены у 253 из 817 детей в исследовании DiOGenes. В этой подвыборке у детей, придерживавшихся питания с высоким содержанием белка, было отмечено значимое уменьшение окружности талии и снижение холестерина ЛПНП в сыворотке по сравнению с низкобелковой диетой [37].

Никакого влияния ГИ не было отмечено в этой подвыборке. Тем не менее у детей, которые имели высокую подверженность к вмешательству, окружность талии ($p = 0,004$), диастолическое артериальное давление ($p = 0,007$), среднее артериальное давление ($p = 0,005$), уровень инсулина натощак ($p = 0,013$) и индекс НОМА-IR ($p = 0,016$) были снижены при высоком содержании белка в питании по сравнению с низкобелковой диетой, а уровень инсулина в сыворотке и резистентность к инсулину были меньше при более низком ГИ по сравнению с питанием с более высоким ГИ ($p = 0,04$) [37]. Следует отметить, что дети в исследовании DiOGenes были детьми родителей, которые страдают избыточным весом или ожирением, а также в него были включены дети с нормальной массой тела, которые не были обязательно подвержены повышенному риску развития СД2. Детям не давали рекомендаций по снижению массы тела, но они были обучены возможностям питания в отношении регуляции аппетита [47].

Очень низкокалорийная диета

Очень низкокалорийная диета (ОНКД) представляет собой нестандартный диетический подход, который приобрел популярность благодаря своей ассоциации с быстрой потерей веса. Это очень строгая диета, нацеленная на потребление менее 800 ккал/сут. ОНКД в значительной степени основана на потреблении белка, содержит незаметные жирные кислоты, витамины и минералы при очень низком количестве углеводов (как правило, менее 50 г) и направлена на развитие кетоза [48]. Такое питание предполагает уменьшение размера порций и, следовательно, потребления энергии. Поскольку такому питанию трудно следовать, ОНКД обычно назначается краткосрочно для быстрой потери веса и состоит из заменяющих пищу продуктов

(например, коктейлей, батончиков, супов или десертов) для достижения адекватного питательного состава рациона.

Исследования у подростков с ожирением продемонстрировали, что ОНКД может безопасно вызвать быструю потерю веса в краткосрочной перспективе (от 6 до 15 кг в срок от 3 до 12 недель), сохраняя при этом нежировую (мышечную) массу тела [38, 39, 49]. Исследования также продемонстрировали улучшение показателей артериального давления, уровней общего холестерина, Хс-ЛПВП, Хс-ЛПНП, триглицеридов, инсулина натощак, глюкозы натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также чувствительности к инсулину [38, 39, 49]. Одно из этих исследований продемонстрировало, что краткосрочное (10 недель) ежедневное соблюдение ОНКД (600–800 ккал/сут) по сравнению с гипокалорийной низкожировой диетой приводило к значительно большему снижению избыточного веса и процентного содержания жира в организме при сохранении нежировой массы тела [38]. В другом исследовании, сравнивавшем ОНКД с низкокалорийной низкожировой диетой, потеря веса была больше в группе ОНКД через 4 месяца, но результат не удерживался через 12 месяцев [39]. Это исследование не продемонстрировало каких-либо различий в кардиометаболических последствиях, включая уровень инсулина, резистентность к инсулину и уровни глюкозы в любой момент времени [39]. Еще в одном исследовании ежедневная ОНКД в среднем в течение 60 дней была эффективна в отношении снижения ИМТ и улучшения HbA_{1c} у подростков с ожирением и СД2 [49].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ОНКД могут быть допустимы у подростков и приводят к быстрой потере веса, улучшению состава тела, а также улучшению профиля метаболических рисков, но возможность поддержания долгос-

рочного результата не ясна. Диета, хотя и строгая, может быть альтернативой медикаментозной терапии или хирургическому вмешательству при лечении подростков с выраженным ожирением. Тем не менее очень низкокалорийные диеты требуют интенсивного врачебного мониторинга, и неясно, дают ли они специфическую выгоду в отношении кардиометаболических последствий сверх преимуществ от потери веса.

Периодическое модифицированное голодание

Ежедневное умеренное ограничение калорийности может оказаться трудным для поддержания, и еще труднее придерживаться ОНКД. Поэтому альтернативой может стать прерывистое модифицированное голодание, известное как диета 5:2, привлекающее в последнее время интерес СМИ и получившее одобрение знаменитостей. Режим такой диеты, как правило, включает в себя от одного до четырех дней «голодания» (или ОНКД) в неделю, когда потребление энергии резко ограничено (как правило, менее 600 ккал), а также от трех до шести дней «питания» в неделю, когда пища потребляется либо по усмотрению пациента без ограничений, либо рацион основан на предписанных принципах здорового питания. Вполне возможно, что периодическое модифицированное голодание, состоящее из более коротких периодов ограничений поступления энергии в сочетании с более длительными периодами ее привычного потребления, может оказаться устойчивее и будет способствовать улучшению приверженности, чем постоянное ежедневное ограничение потребления энергии [50].

У взрослых существуют доказательства того, что периодическое голодание является эффективным в краткосрочной перспективе (от 8 недель до 6 месяцев) у людей с ожирением в отношении потери массы тела

(4–8 %) и жировой массы, а также улучшения чувствительности к инсулину и других факторов риска СД2 [50–60]. Некоторые исследования показывают, что периодическое голодание может быть более эффективным в индуцировании таких улучшений, а не ежедневное ограничение калорийности рациона, из-за общего сокращения потребления энергии [55, 59, 60]. Одно исследование, проведенное у молодых (пременопаузальных) взрослых женщин, выявило, что потеря веса была сходной, но уровень инсулина натощак и резистентность к инсулину были снижены в большей степени в группе периодического голодания по сравнению с группой ежедневного ограничения калорий [60]. Выказываются предположения, что преимущества стратегии периодического модифицированного голодания расширяются за счет снижения риска развития рака и увеличения продолжительности здоровой жизни у взрослых [61]. На сегодняшний день исследования по изучению эффективности периодического модифицированного голодания не проводились у молодых, и выводы из исследований у взрослых не могут быть непосредственно применимы к детской или подростковой популяции.

Обсуждение результатов

Этот обзор подчеркивает важность снижения массы тела у детей и подростков с ожирением, имеющих повышенный риск развития СД2, опираясь на результаты исследований у взрослых, которые показали, что снижение массы тела на 10 % приводит к уменьшению на 80 % заболеваемости СД2 [62]. Помимо потери веса, обсуждаются различные пищевые модели, которые меняют количество и качество углеводов в питании.

Уменьшение количества углеводов в рационе может стать важной стратегией для снижения риска развития СД2 в молодом возрасте за счет продемонстрированного влияния на уро-

Таблица 3. Преимущества и недостатки уменьшения содержания углеводов в питании

Преимущества	Недостатки
Улучшение уровня инсулина натощак, инсулинорезистентности и состояния гликемии вне зависимости от изменения веса	
Может быть достигнуто путем явного ограничения углеводов или изменения пищевой модели	Повышенная усталость может привести к уменьшению желания выполнять физические нагрузки
Способствует уменьшению печеночного жира	Может быть тяжело соблюдать на протяжении длительного времени из-за требуемого сокращения углеводов
Способствует уменьшению воспаления	Снижено поступление клетчатки и фитохимических веществ, если не происходит соответствующего увеличения потребления овощей
Наличие ряда диетических стратегий, предполагающих уменьшение содержания углеводов в рационе, позволяет персонализировать питание для пациента	Необходимо больше исследований для подтверждения возможности использования у молодых
Большее снижение массы тела в краткосрочной перспективе	

вень инсулина натощак, инсулинорезистентность и состояние гликемии независимо от изменения веса (табл. 3). Этого можно достичь за счет назначения диеты, в которой значительно снижено содержание углеводов, как, например, в очень низкоуглеводной или очень низкокалорийной диетах, или изменены виды потребляемой пищи или сама модель питания, как, например, в диете со сниженным ГИ или при периодическом голодании, которые в конечном счете уменьшают гликемическую нагрузку питания.

Недавний обзор исследований у взрослых также показывает важную роль уменьшения углеводов в рационе для лечения СД2 [63]. Фактически этот обзор настоятельно рекомендует пересмотр диетических рекомендаций, а также того, что диета с низким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов применяется для профилактики и лечения СД2, представив 12 пунктов веских доказательств на основании данных различных исследований, почему питание со сниженной долей углеводов будет более выгодным. Тем не менее имеющиеся в настоящее время руководства предписывают назначение низкожировой высокоуглеводной диеты, основываясь на результатах крупнейших исследований по профилактике СД2 у взрослых, которые продемонстрировали, что такое питание высокоэффективно в предотвращении развития СД2 по сравнению с отсутствием лечения [19–23]. Исследования такого же качества и величины еще не проводились в отношении диети-

ческих вмешательств, предполагающих снижение количества углеводов в питании, что затрудняет внесение таких низкоуглеводных диет в рекомендации.

Идея назначить человеку с инсулинорезистентностью или преддиабетом диету со сниженным количеством углеводов представляется интуитивно понятной. Предположительно питание с высоким содержанием углеводов у таких людей окажет дополнительное давление на уже напряженную систему, что будет приводить к повышению уровня глюкозы и инсулина в течение дня [26]. В конечном счете это может predispose к дальнейшим нарушениям липидного спектра крови и артериальной гипертензии, которые повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний наряду с СД2.

Полученные в исследованиях у взрослых доказательства позволяют предположить, что чем больше ограничение углеводов, тем больше происходит улучшение факторов риска СД2 [64]. Как было описано выше, питание с повышенным содержанием белка и долей углеводов 35–50 % положительно не влияло на инсулинорезистентность и состояние гликемии у детей и подростков по сравнению со стандартной белковой диетой с содержанием углеводов в пределах от 50 до 60 %. Это говорит о том, что может потребоваться уменьшение содержания углеводов ниже 35 % от суточной калорийности для реализации положительного эффекта в отношении факторов риска.

Одним из предполагаемых механизмов эффекта низкоуглевод-

ной диеты на профилактику СД2 является влияние на содержание липидов в печени. Исследования у подростков показали, что независимо от общей и висцеральной жировой ткани, печеночный жир ассоциирован с нарушением регуляции глюкозы, инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом [65, 66]. Накопление жира в печени приводит к увеличению его транспорта ко всем тканям организма, включая поджелудочную железу, что сказывается на островковых клетках поджелудочной железы и в конечном счете подавляет функцию бета-клеток [67]. Снижение гликемической нагрузки пищи может способствовать уменьшению печеночного жира за счет снижения постпрандиальной гликемии и уровней инсулина, что приводит к меньшему поглощению глюкозы печенью и уменьшению накопления липидов в печени [24, 25, 68].

Другим механизмом может быть уменьшение воспаления, достигаемое за счет снижения потребления углеводов. В частности, в исследовании DiOGenes основным результатом у взрослых участников было значительное уменьшение воспалительного маркера высокой чувствительности С-реактивного белка только в группе диеты с более низким гликемическим индексом, независимо от содержания белка и изменения массы тела [69]. Предполагается, что этот результат связан со снижением уровня постпрандиальной гликемии, достигаемой за счет питания с более низким гликемическим индексом, поскольку, как известно, глюкоза стимулирует

экспрессию воспалительных генов с помощью эпигенетических механизмов [70–72].

Процесс образования кетоновых тел, как при очень низкоуглеводной диете или очень низкокалорийной диете, может также влиять на изменения в инсулинорезистентности и/или состоянии гликемии. Предполагается, что кардиометаболические преимущества кетогенной диеты связаны с потерей веса. Тем не менее как во взрослых, так и в педиатрических исследованиях было продемонстрировано, что влияние на кардиометаболические исходы более выражено при кетогенной диете по сравнению с другими видами диет, даже при аналогичной потере массы тела [27–29, 73]. Механизмы недостаточно хорошо изучены, но было показано, что кетогенные диеты специфически изменяют экспрессию генов, которые могут непосредственно влиять на секрецию инсулина, чувствительность к инсулину, а также регулирование уровня глюкозы независимо от изменения массы тела [74–76]. Кетоновые тела в моче были обнаружены у участников исследований, не нацеленных на кетоз и не предписывавших содержание углеводов в питании, соответствующее образованию кетоновых тел, в том числе при модели периодического голодания [58, 60, 77]. Это говорит о том, что преимущества кетоза могут быть достигнуты даже при назначении более умеренного ограничения потребления углеводов.

Существуют негативные аспекты, связанные с уменьшением содержания углеводов в питании, которые следует учитывать при принятии решения о том, какой тип диеты следует назначить пациенту (табл. 3). Было показано, что назначение очень низкоуглеводной диеты приводит к усилению чувства усталости у взрослых мужчин [78]. Предполагается, что это может привести к снижению стремления к выполнению физических нагрузок, особенно у молодых людей с из-

быточным весом и ожирением. Этот аспект следует особо учитывать у людей, которые имеют или планируют высокий уровень физической активности как часть программы по снижению веса. Также это может стать проблемой на этапе поддержания результата снижения массы тела в связи с доказанной пользой регулярных физических нагрузок.

Некоторым людям может быть трудно длительно соблюдать очень низкокалорийную диету из-за требуемого ограничения углеводов в пище. В то время как ограничение и запрет определенных продуктов на ранней стадии может помочь в соблюдении диеты из-за ограниченного выбора пищи, этот же самый аспект ведет к переяданию, и в результате к неспособности продолжать следовать диете, что может вызывать повторный набор веса. Это подтверждается результатами систематического обзора, в котором было продемонстрировано, что у молодых людей в краткосрочной перспективе очень низкоуглеводная диета приводит к большей потере массы тела по сравнению с питанием с высоким содержанием углеводов, однако в долгосрочной перспективе значимых различий обнаружено не было, вероятно, из-за возможного перехода к более типичному потреблению углеводов [12].

Другая проблема ограничения потребления углеводов заключается в том, что без достаточного увеличения потребления овощей происходит уменьшение поступления клетчатки и фитохимических веществ. Снижение потребления клетчатки, в частности, может повысить риск желудочно-кишечных расстройств. Тем не менее пищи, содержащей эти нутриенты, такой как цельнозерновые продукты, бобовые, фрукты и овощи, как правило, не хватает в западной диете. Аналогичным образом потребление продуктов с меньшим гликемическим индексом не обязательно представляет со-

бой прием более здоровой пищи, поскольку считается, что мороженное, пирожные и картофельные чипсы имеют низкий ГИ. Кроме того, ГИ пищи может варьировать у разных людей и не может быть напрямую применим к детям и подросткам, имеющим высокий риск СД2 [79].

Дополнительной проблемой является трудность определения того, какие дети и подростки подвержены наибольшему риску развития СД2. Для целей данного обзора имеющими высокий риск признаны дети и подростки с ожирением. Тем не менее можно предположить, что молодые люди с инсулинорезистентностью и/или преддиабетом имеют более высокий риск, поскольку существует мнение о том, что в молодом возрасте переход от инсулинорезистентности к преддиабету и СД2 происходит довольно быстро [80]. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования в этой области для определения скорости и характера такой прогрессии. Кроме того, несоответствия в полученных результатах могут быть обусловлены различиями в генетическом фоне отдельных лиц или групп во включенных в обзор исследованиях. Однако это не было изучено в настоящем обзоре.

Необходимы дополнительные интервенционные исследования более высокого качества у молодежи, чтобы определить связь между потреблением углеводов и снижением риска развития СД2. Однако если такая ассоциация будет очевидна, существует несколько стратегий питания, которые могли бы быть использованы для достижения питания со сниженным содержанием углеводов, в том числе очень низкоуглеводная диета, очень низкокалорийная диета, питание со сниженным гликемическим индексом и периодическое голодание. Этот массив вариантов питания позволит практикующим врачам предложить ряд диетических стратегий для молодых людей с повышенным риском развития СД2. Следовательно, питание можно

будет персонализировать в зависимости от предпочтений пациента и соответствия клинической ситуации.

Выводы

Проведено ограниченное число исследований питания у молодых людей, которые оценивали факторы риска СД2 и сравнивали соотношение основных компонентов питания и/или диетические модели. Тем не менее, исходя из имеющейся в настоящее время совокупности доказательств, следует, что питание с более низким содержанием углеводов вне зависимости от пищевой стратегии может быть особенно выгодно для улучшения факторов риска развития СД2 у детей и подростков.

Литература

1. Fazeli Farsani S., van der Aa M.P., van der Vorst M.M., et al. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: A systematic review and evaluation of methodological approaches // *Diabetologia* 2013, 56, 1471–1488.
2. Kitagawa T., Owada M., Urakami T., Yamauchi K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat // *Clin. Pediatr.* 1998, 37, 111–115.
3. Constantino M.L., Molyneux L., Limacher-Gisler F., et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: Type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes // *Diabetes Care* 2013, 36, 3863–3869.
4. Today Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type2 diabetes: The TODAY clinical trial // *Diabetes Care* 2013, 36, 1735–1741.
5. Today Study Group. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial // *Diabetes Care* 2013, 36, 1772–1774.
6. Search for Diabetes in Youth Study Group. Peripheral neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes from the SEARCH for Diabetes in Youth follow-up cohort: A pilot study // *Diabetes Care* 2013, 36, 3903–3908.
7. Mayer-Davis E.J., Davis C., Saadine J., et al. Diabetic retinopathy in the SEARCH for Diabetes in Youth Cohort: A pilot study // *Diabet. Med.* 2012, 29, 1148–1152.
8. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F., et al. The metabolic syndrome in children and adolescents — An IDF consensus report // *Pediatr. Diabetes* 2007, 8, 299–306.
9. Ho M., Garnett S.P., Baur L., et al. Effectiveness of lifestyle interventions in child obesity: Systematic review with meta-analysis // *Pediatrics* 2012, 130, e1647–e1671.
10. Oude Luttikhuis H., Baur L., Jansen H., et al. Interventions for treating obesity in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009.
11. Collins C.E., Warren J., Neve M., et al. Measuring effectiveness of dietetic interventions in child obesity: A systematic review of randomized trials // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2006, 160, 906–922.
12. Gow M.L., Ho M., Burrows T.L., et al. Impact of dietary macronutrient distribution on BMI and cardiometabolic outcomes in overweight and obese children and adolescents: A systematic review // *Nutr. Rev.* 2014, 72, 453–470.
13. Epstein L.H., Wing R.R., Koeske R., Valoski A. Effects of diet plus exercise on weight change in parents and children // *J. Consult. Clin. Psychol.* 1984, 52, 429–437.
14. Saelens B.E., Sallis J.F., Wilfley D.E., et al. Behavioral weight control for overweight adolescents initiated in primary care // *Obes. Res.* 2002, 10, 22–32.
15. Reinehr T., Schaefer A., Winkel K., et al. An effective lifestyle intervention in overweight children: Findings from a randomized controlled trial on “Obeldicks light” // *Clin. Nutr.* 2010, 29, 331–336.
16. Nemet D., Barzilay-Teeni N., Eliakim A. Treatment of childhood obesity in obese families // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2008, 21, 461–467.
17. Ben Ounis, O., Elloumi M., Zouhal H., et al. Effect of individualized exercise training combined with diet restriction on inflammatory marker sand IGF-1/IGFBP-3 in obese children // *Ann. Nutr. Metab.* 2010, 56, 260–266.
18. Balagopal P., Bayne E., Sager B., et al. Effect of lifestyle changes on whole-body protein turnover in obese adolescents // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003, 27, 1250–1257.
19. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., et al., Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // *N. Engl. J. Med.* 2002, 346, 393–403.
20. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // *N. Engl. J. Med.* 2001, 344, 1343–1350.
21. Lindstrom J., Ilanne-Parikka P., Peltonen M., et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: Follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study // *Lancet* 2006, 368, 1673–1679.
22. Lindstrom J., Louheranta A., Mannelin M., Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity // *Diabetes Care* 2003, 26, 3230–3236.
23. Hamman R.F., Wing R.R., Edelstein S.L., et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes // *Diabetes Care* 2006, 29, 2102–2107.
24. Buyken A.E., Mitchell P., Ceriello A., Brand-Miller J. Optimal dietary approaches for prevention of type 2 diabetes: A life-course perspective // *Diabetologia* 2010, 53, 406–418.
25. Abete I., Astrup A., Martinez J.A., et al. Obesity and the metabolic syndrome: Role of different dietary macronutrient distribution patterns and specific nutritional components on weight loss and maintenance // *Nutr. Rev.* 2010, 68, 214–231.
26. Liebman M. When and why carbohydrate restriction can be a viable option // *Nutrition* 2014, 30, 748–754.
27. Krebs N.F., Gao D., Gralla J., et al. Efficacy and safety of a high protein, low carbohydrate diet for weight loss in severely obese adolescents // *J. Pediatr.* 2010, 157, 252–258.
28. Kirk S., Brehm B., Saelens B.E., et al. Role of carbohydrate modification in weight management among obese children: A randomized clinical trial // *J. Pediatr.* 2012, 161, 320–327.
29. Demol S., Yackobovitch-Gavan M., Shalitin S., et al. Low-carbohydrate (low & high-fat) versus high-carbohydrate low-fat diets in the treatment of obesity in adolescents // *Acta Paediatr.* 2009, 98, 346–351.
30. Westerterp-Plantenga M.S., Lemmens S.G., Westerterp K.R. Dietary protein — Its role in satiety, energetics, weight loss and health // *Br. J. Nutr.* 2012, 108, S105–S112.
31. Garnett S.P., Gow M.L., Ho M., et al. Improved insulin sensitivity and body composition, irrespective of macronutrient intake, after a 12 month intervention in adolescents with pre-diabetes. RESIST a randomised control trial // *BMC Pediatr.* 2014, 14, 289.
32. Truby H., Baxter K., Ware R.S., et al. A randomized controlled trial of two different macronutrient profiles on weight, body composition and metabolic parameters in obese adolescents seeking weight loss // *PLoS ONE* 2016, 11, e0151787.
33. Wycherley T.P., Moran L.J., Clifton P.M., et al. Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* 2012, 96, 1281–1298.
34. Parillo M., Licenziati M.R., Vacca M., et al. Metabolic changes after a hypocaloric, low-glycemic-index diet in obese children // *J. Endocrinol. Investig.* 2012, 35, 629–633.
35. IannuzziA., Licenziati M.R., Vacca M., et al. Comparison of two diets of varying glycemic index on carotid subclinical atherosclerosis in obese children // *Heart Vessels* 2009, 24, 419–424.
36. Joslowski G., Halim J., Goletzke J., et al. Dietary glycemic load, insulin load, and weight loss in obese, insulin resistant adolescents: RESIST study // *Clin. Nutr.* 2015, 34, 89–94.
37. Damsgaard C.T., Papadaki A., Jensen S.M., et al. Higher protein diets consumed ad libitum improve cardiovascular risk markers in children of overweight parents from eight European countries // *J. Nutr.* 2013, 143, 810–817.
38. Figueroa-Colon R., von Almen T.K., Franklin F.A., et al. Comparison of two hypocaloric diets in obese children // *Am. J. Dis. Child.* 1993, 147, 160–166.

39. Berkowitz R.I., Wadden T.A., Gehrman C.A., et al. Meal replacements in the treatment of adolescent obesity: A randomized controlled trial // *Obesity* 2011, 19, 1193–1199.
40. Brand-Miller J., McMillan-Price J., Steinbeck K., Caterson I. Dietary glycemic index: Health implications // *J. Am. Coll. Nutr.* 2009, 28, 446S–449S.
41. Davis J.N., Ventura E.E., Shaibi G.Q., et al. Reduction in added sugar intake and improvement in insulin secretion in overweight Latina Adolescents // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2007, 5, 183–193.
42. Brand-Miller J., Hayne S., Petocz P., Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes Care* 2003, 26, 2261–2267.
43. Kong A.P., Chan R.S., Nelson E.A., Chan J.C. Role of low-glycemic index diet in management of childhood obesity // *Obes. Rev.* 2011, 12, 492–498.
44. Gellar L., Nansel T.R. High and low glycemic index mixed meals and blood glucose in youth with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance // *J. Pediatr.* 2009, 154, 455–458.
45. Abete I., Parra D., Martinez J.A. Energy-restricted diets based on a distinct food selection affecting the glycemic index induce different weight loss and oxidative response // *Clin. Nutr.* 2008, 27, 545–551.
46. Larsen T.M., Dalskov S.M., van Baak M., et al. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance // *NEJM* 2010, 363, 2102–2113.
47. Papadaki A., Linardakis M., Larsen T.M., et al. The effect of protein and glycemic index on children's body composition: The DiOGenes randomized study // *Pediatrics* 2010, 126, E1143–E1152.
48. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guidelines for the Management of Overweight and Obesity in Adults, Adolescents and Children in Australia, 2013. Available online: <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/n57> (accessed on 21 August 2015).
49. Willi S.M., Martin K., Datko F.M., Brant B.P. Treatment of type 2 diabetes in childhood using a very-low-calorie diet // *Diabetes Care* 2004, 27, 348–353.
50. Varady K.A., Bhutani S., Church E.C., Klempel M.C. Short-term modified alternate-day fasting: A novel dietary strategy for weight loss and cardioprotection in obese adults // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009, 90, 1138–1143.
51. Bhutani S., Klempel M.C., Berger R.A., Varady K.A. Improvements in coronary heart disease risk indicators by alternate-day fasting involve adipose tissue modulations // *Obesity* 2010, 18, 2152–2159.
52. Bhutani S., Klempel M.C., Kroeger C.M., et al. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans // *Obesity* 2013, 21, 1370–1379.
53. Klempel M.C., Kroeger C.M., Varady K.A. Alternate day fasting (ADF) with a high-fat diet produces similar weight loss and cardio-protection as ADF with a low-fat diet // *Metabolism* 2013, 62, 137–143.
54. Kroeger C.M., Klempel M.C., Bhutani S., et al. Improvement in coronary heart disease risk factors during an intermittent fasting/calorie restriction regimen: Relations hip to adipokine modulations // *Nutr. Metab.* 2012, 9, 98.
55. Varady K.A., Bhutani S., Klempel M.C., Lamarche B. Improvements in LDL particle size and distribution by short-term alternate day modified fasting in obese adults // *Br. J. Nutr.* 2011, 105, 580–583.
56. Varady K.A., Hudak C.S., Hellerstein M.K. Modified alternate-day fasting and cardioprotection: Relation to adipose tissue dynamics and dietary fat intake // *Metabolism* 2009, 58, 803–811.
57. Ash S., Reeves M.M., Yeo S., et al. Effect of intensive dietetic interventions on weight and glycaemic control in overweight men with Type II diabetes: A randomised trial // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003, 27, 797–802.
58. Johnson J.B., Summer W., Cutler R.G., et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma // *Free Radic. Biol. Med.* 2007, 42, 665–674.
59. Harvie M., Wright C., Pegington M., et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women // *Br. J. Nutr.* 2013, 110, 1534–1547.
60. Harvie M.N., Pegington M., Mattson M.P., et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: A randomized trial in young overweight women // *Int. J. Obes.* 2011, 35, 714–727.
61. Brandhorst S., Choi I.Y., Wei M., et al. A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance, and health span // *Cell Metab.* 2015, 22, 86–99.
62. Grams J., Garvey W.T. Weight loss and the prevention and treatment of type 2 diabetes using lifestyle therapy, pharmacotherapy, and bariatric surgery: Mechanisms of action // *Curr. Obes. Rep.* 2015, 4, 287–302.
63. Feinman R.D., Pogozelski W.K., Astrup A., et al. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: Critical review and evidence base // *Nutrition* 2015, 31, 1–13.
64. Volek J.S., Feinman R.D. Carbohydrate restriction improves the features of Metabolic Syndrome. Metabolic Syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction // *Nutr. Metab.* 2005, 2, 31.
65. Cali A.M., de Oliveira A.M., Kim H., et al. Glucose dysregulation and hepatic steatosis in obese adolescents: Is there a link? // *Hepatology* 2009, 49, 1896–1903.
66. D'Adamo E., Cali A.M., Weiss R., et al. Central role of fatty liver in the pathogenesis of insulin resistance in obese adolescents // *Diabetes Care* 2010, 33, 1817–1822.
67. Al-Khalifa A., Mathew T.C., Al-Zaid N.S., et al. Therapeutic role of low-carbohydrate ketogenic diet in diabetes // *Nutrition* 2009, 25, 1177–1185.
68. Lang V., Bornet F.R., Vaugelade P., et al. Euglycemic hyperinsulinemic clamp to assess posthepatic glucose appearance after carbohydrate loading // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999, 69, 1183–1188.
69. Gogebakan O., Kohl A., Osterhoff M.A., et al. Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors: The diet, obesity, and genes (DiOGenes) study: A randomized, controlled trial // *Circulation* 2011, 124, 2829–2838.
70. Kolb H., Mandrup-Poulsen T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation // *Diabetologia* 2010, 53, 10–20.
71. Brasacchio D., Okabe J., Tikellis C., et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail // *Diabetes* 2009, 58, 1229–1236.
72. El-Osta A., Brasacchio D., Yao D., et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia // *J. Exp. Med.* 2008, 205, 2409–2417.
73. Volek J.S., Phinney S.D., Forsythe C.E., et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet // *Lipids* 2009, 44, 297–309. [CrossRef] [PubMed]
74. Okuda T., Morita N. A very low carbohydrate ketogenic diet increases hepatic glycosphingolipids related to regulation of insulin signaling // *J. Funct. Foods* 2016, 21, 70–74.
75. Badman M.K., Kennedy A.R., Adams A.C., et al. A very low carbohydrate ketogenic diet improves glucose tolerance in ob/ob mice independently of weight loss // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009, 297, E1197–E1204.
76. Clifton P., Carter S., Headland M., Keogh J. Low carbohydrate and ketogenic diets in type 2 diabetes // *Curr. Opin. Lipidol.* 2015, 26, 594–595.
77. Heilbronn L.K., Smith S.R., Martin C.K., et al. Alternate-day fasting in nonobese subjects: Effects on body weight, body composition, and energy metabolism // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005, 81, 69–73.
78. White A.M., Johnston C.S., Swan P.D., et al. Blood ketones are directly related to fatigue and perceived effort during exercise in overweight adults adhering to low-carbohydrate diets for weight loss: A pilot study // *J. Am. Diet. Assoc.* 2007, 107, 1792–1796.
79. Vega-Lopez S., Ausman L.M., Griffith J.L., Lichtenstein A.H. Interindividual variability and intra-individual reproducibility of glycemic index values for commercial white bread // *Diabetes Care* 2007, 30, 1412–1417.
80. Weiss R., Taksali S.E., Tamborlane W.V., et al. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth // *Diabetes Care* 2005, 28, 902–909.