

Клинические Обзоры в 4/2019 Эндокринологии

**Журнал
«Клинические обзоры
в эндокринологии»**

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

Редколлегия журнала:

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

Редакция журнала

Директор ИД
М.В. Гейне

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

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

Выпускающий редактор
Г.В. Богданова

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

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

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Влияние терапии ситаглиптином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины на β -клетки поджелудочной железы при сахарном диабете 2 типа: проспективное рандомизированное исследование.....2
Расширенный реферат статьи Sato A., Takei M., Hiramatsu K., Takeda T., Miyamoto T., Yamazaki M., Sato Y., Komatsu M. Effects of sitagliptin on pancreatic beta-cells in type 2 diabetes with sulfonylurea treatment: a prospective randomized study // J Clin Med Res 2019; 11 (1): 15–20.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Субклинический гипотиреоз у детей.....8
Расширенный реферат статьи Crisafulli G., Aversa T., Zirilli G., Pajno G.B., Corica D., De Luca F., Wasniewska M. Subclinical Hypothyroidism in Children: When a Replacement Hormonal Treatment Might Be Advisable // Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 25 (10): 109.

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Медикаментозное лечение первичного гиперальдостеронизма.....13
Расширенный реферат статьи Lechner B., Lechner K., Heinrich D.A., Adolf C., Holler F., Schneider H., Beuschlein F., Reincke M. Medical treatment of primary aldosteronism // Eur J Endocrinol. 2019; 181: R147–R153.

НЕЙРОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Синдром изолированного гипофиза.....19
Расширенный реферат статьи Vergier J., Castinetti F., Saveanu A., Girard N., Brue T., Reynaud R. Pituitary stalk interruption syndrome: etiology and clinical manifestations // Eur J Endocrinol. 2019; 181 (5): R199–R209.

РЕПРОДУКТИВНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Современные методы мужской контрацепции.....28
Расширенный реферат статьи Gava G., Meriggiola M.C. Update on male hormonal contraception // Ther Adv Endocrinol Metab. 2019; 10: 2042018819834846.

ОСТЕОПОРОЗ И ПАТОЛОГИЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА

Витамин D и фертильность.....37
Расширенный реферат статьи Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review // Eur J Endocrinol. 2012; 166 (5): 765–778.

ОЖИРЕНИЕ И ПАТОЛОГИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Концепция пищевой зависимости в развитии ожирения.....46
Расширенный реферат статьи Meule A. A Critical Examination of the Practical Implications Derived from the Food Addiction Concept // Curr Obes Rep. 2019; 8 (1): 11–17.

Влияние терапии ситаглиптином в комбинации с препаратами сульфонилмочевины на β -клетки поджелудочной железы при сахарном диабете 2 типа: проспективное рандомизированное исследование

Расширенный реферат статьи Sato A, Takei M, Hiramatsu K, Takeda T, Miyamoto T, Yamazaki M, Sato Y, Komatsu M. Effects of sitagliptin on pancreatic beta-cells in type 2 diabetes with sulfonylurea treatment: a prospective randomized study // J Clin Med Res 2019; 11 (1): 15–20. Реферат подготовлен А.В. Одерий.

Цель. Это проспективное рандомизированное, многоцентровое, открытое, сравнительное исследование было проведено с целью оценки влияния ситаглиптина на показатели гликемии и функцию бета-клеток у пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом 2 типа, получавших глимепирид в низких дозах.

Методы. В исследование проспективно был включен 41 пациент с сахарным диабетом 2 типа (возраст: 20–75 лет; гликированный гемоглобин (HbA_{1c}): 7,4–9,4 %). Все они получали глимепирид в низких дозах (≤ 2 мг в сутки). Пациенты были рандомизированы на две группы: группу глимепирида (Г), в которой дозу препарата постепенно увеличивали до 6 мг в сутки, и группу ситаглиптина (С), в которой к терапии добавляли ситаглиптин в дозе 50 мг в сутки.

Результаты. В группе глимепирида значительное снижение уровня гликированного гемоглобина было отмечено через 24 недели от начала исследования, тогда как в группе ситаглиптина соответствующее снижение наблюдалось через 12 недель. Существенных различий в уровне гликированного гемоглобина через 24 недели от начала исследования между двумя группами не наблюдалось ($p = 0,057$). Больше снижение гликемии натощак наблюдалось в группе ситаглиптина по сравнению с группой глимепирида. Целевые значения глюкозы крови были достигнуты у 36,7 % и 16,7 % пациентов в группах С и Г соответственно. Соотношение проинсулин/инсулин (П/И) было значительно повышено в группе глимепирида, тогда как в группе ситаглиптина наблюдалась тенденция к его снижению. После 24 недель лечения не было выявлено существенной разницы в соотношении П/И между двумя группами, тогда как значимое различие наблюдалось в Δ П/И (сумма изменений). Выявлена тенденция к увеличению альбуминурии в группе глимепирида по сравнению с группой ситаглиптина.

Заключение. По результатам данного исследования можно предположить, что ситаглиптин эффективно снижает уровень гликемии и в сочетании с низкими дозами глимепирида может оказывать защитное действие на бета-клетки поджелудочной железы. Следовательно, ситаглиптин в комбинации с низкими дозами препаратов из группы сульфонилмочевины эффективен не только в отношении достижения целевых значений гликемии, но и защиты бета-клеток поджелудочной железы.

Введение

Высокая распространенность сахарного диабета 2 типа и быстрый рост числа пациентов с данной патологией представляют серьезную проблему для общественного здравоохранения во всём мире, поскольку это заболевание приводит к возникновению различных осложнений и отрицательно влияет на качество жизни. В связи с этим первичная и вторичная профилак-

тика сахарного диабета приобретает всё большее значение. Правильное питание и адекватный режим физической активности являются основой лечения сахарного диабета 2 типа. Что касается фармакотерапии, препаратом первой линии во всём мире является метформин. Он входит в множество схем сахароснижающей терапии [1]. Однако во многих странах нет четких рекомендаций относительно

фармакотерапии второй линии, и тактика ведения определяется лечащим врачом с учетом клинического состояния пациента и механизмов действия препаратов [2]. Сульфонилмочевина (СМ) часто использовалась в качестве первой линии сахароснижающей терапии, поскольку в прошлом не было альтернативных вариантов лечения и у пациентов с сахарным диабетом при отсутствии выраженного

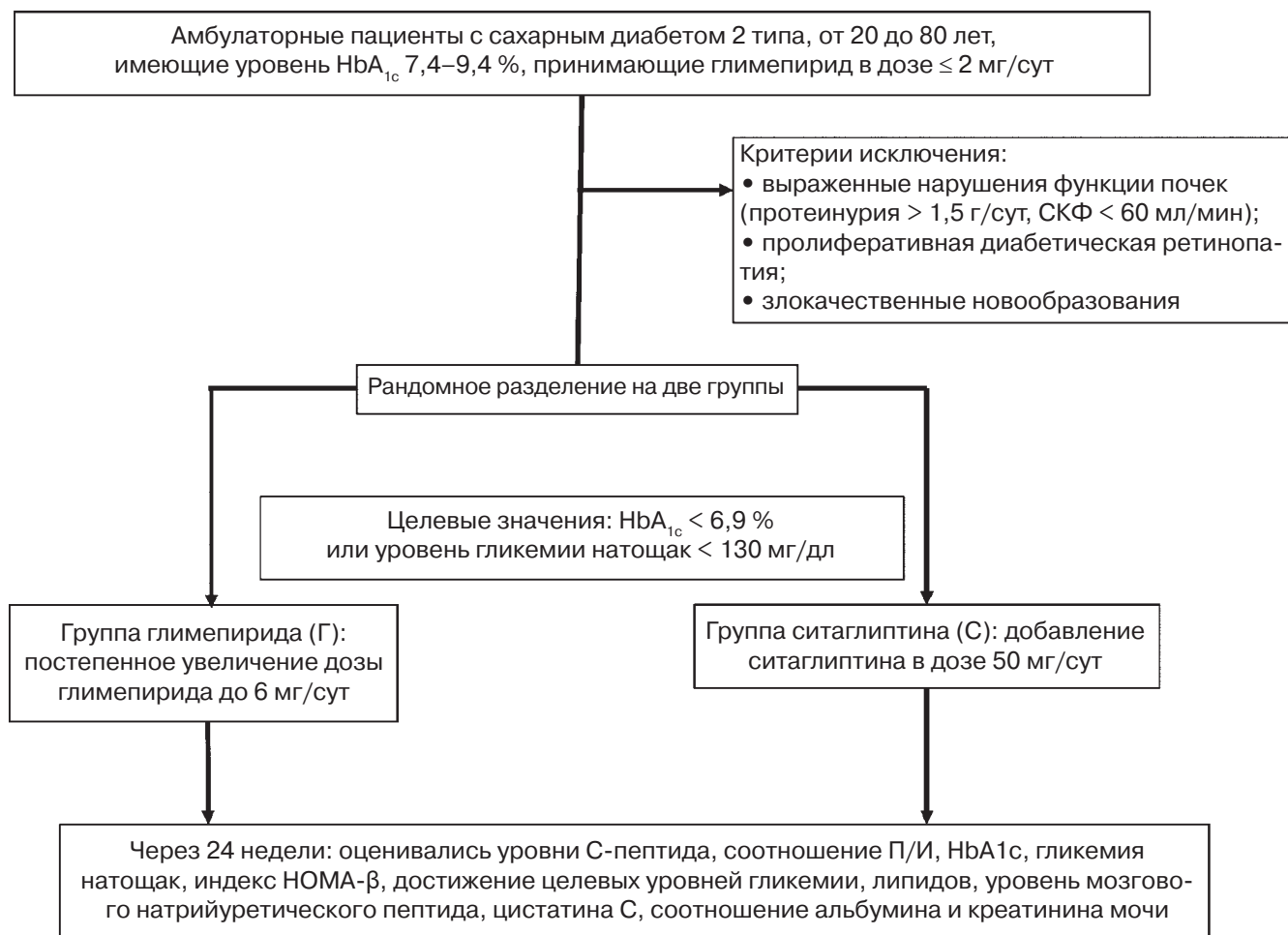


Рис. 1. Протокол исследования

ожирения. Несмотря на то что основными проблемами, связанными с применением сульфонилмочевины, являются гипогликемия и нежелательное увеличение веса, эта группа лекарственных средств имеет большое значение в терапии сахарного диабета 2 типа, так как длительное применение этих препаратов относительно безопасно; проспективное исследование сахарного диабета, проведенное в Великобритании, показало, что препараты СМ снижают риск развития осложнений сахарного диабета и имеют невысокую стоимость [3]. Согласно имеющимся рекомендациям, препараты этой группы следует принимать в низких дозах, так как прием высоких доз сопряжен с повышенным риском возникновения гипогликемии, особенно у пожилых пациентов [4]. Ингибиторы

дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) не вызывают гипогликемию и всё шире используются во многих странах. Исследования показали, что применение ингибиторов ДПП-4 в сочетании с другими группами сахароснижающих препаратов существенно снижает уровень гликемии. Ситаглиптин — один из препаратов иДПП-4 — выводится в основном почками, и только 16 % дозы экскретируется в виде метаболитов [5]. Глимепирид, препарат сульфонилмочевины второго поколения, превращается в М1 с помощью СУР2С9 и в карбоксильные производные М2 с помощью цитозольных ферментов [6]. Несколько исследований продемонстрировали безопасность ингибиторов ДПП-4, однако исследования, непосредственно сравнивающие эффективность и безопасность терапии

препаратами сульфонилмочевины с постепенным увеличением дозы и комбинированной терапии низкими дозами препарата СМ и иДПП-4 у пациентов с сахарным диабетом в Японии, не проводились. Кроме того, защитное действие ингибиторов ДПП-4 на функцию бета-клеток поджелудочной железы было изучено на животных моделях, но еще не изучалось у людей [7]. Поэтому было проведено многоцентровое проспективное рандомизированное открытое сравнительное исследование для изучения различий в эффективности снижения уровня гликемии и в соотношении проинсулин/инсулин (П/И) (индикатор функции бета-клеток), двумя различными способами коррекции гипергликемии — постепенным увеличением дозы препарата сульфонилмочевины и комбиниро-

ванной терапией низкими дозами препаратов СМ и иДПП-4.

Материалы и методы

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом медицинского факультета университета Шиншу, исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, исправленной в Эдинбурге в 2000 г. Зарегистрировано в CMIN STR как UMIN000004985. Все пациенты дали информированное согласие на участие в эксперименте. Включены в него были амбулаторные пациенты с сахарным диабетом 2 типа в возрасте 20–80 лет с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7,4–9,4 % и получавшие глимепирид в дозе ≤ 2 мг в сутки. Пациенты, принимающие таблетированные сахароснижающие препараты, за исключением сульфонилмочевины, глинидов или ингибиторов ДПП-4, продолжали принимать их без изменения дозы на протяжении всего периода исследования. Критериями исключения были выраженные нарушения функции почек (протеинурия $> 1,5$ г/сут, скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин), пролиферативная диабетическая ретинопатия и злокачественные новообразования. В исследование вошли пациенты, отвечающие указанным выше критериям включения и регулярно наблюдающиеся в участвующих в нем учреждениях более года. Пациенты были рандомно разделены на две группы: группу глимеперида (Г), в которой дозу глимеперида постепенно увеличивали до 6 мг; и группу ситаглиптина (С), в которой к терапии добавляли 50 мг/сут ситаглиптина. Целевые значения: $HbA_{1c} < 6,9$ % или уровень гликемии натощак < 130 мг/дл. Увеличение дозы глимеперида в группе Г проводилось по решению врача с учетом риска возникновения гипогликемических состояний. В начале исследования и через 24 недели лечения проводилось взятие крови натощак. Первичные исходы: различия в уровнях С-пептида в крови и в соотношении П/И до начала терапии и после окончания эксперимента. Вторичные исходы: раз-

личия в HbA_{1c} , гликемии натощак, гомеостатической модели оценки функции бета-клеток (НОМА- β), достижении целевых значений гликемии и липидов, уровне мозгового натрийуретического пептида (BNP), цистатина С и соотношении альбумина и креатинина в моче. Детали протокола исследования показаны на **рис. 1**. Все данные представлены в виде среднего значения \pm SEM. Для статистического анализа использовались t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни и χ^2 -критерий. Во всех анализах для определения статистической значимости применялось значение $p < 0,05$.

Результаты

Исходные характеристики пациентов приведены в таблице. Количество участников в группах Г и С составляло 19 и 22 соответственно. Средний возраст ($62,9 \pm 9,0$ года в группе Г и $63,4 \pm 5,9$ года в группе С), индекс массы тела (ИМТ) ($24,6 \pm 3,5$ кг/м² в группе Г и $24,0 \pm 2,4$ кг/м² в группе С) и другие характеристики достоверно не различались по основным показателям между группами. Через 24 недели уровень гликированного гемоглобина снизился с $8,2 \pm 0,5$ % до $7,9 \pm 0,6$ % в группе Г ($p < 0,01$) и

с $8,4 \pm 0,6$ % до $7,6 \pm 0,7$ % в группе С ($p < 0,01$) (**рис. 2a**). Тем не менее уровни HbA_{1c} в двух группах после 24 недель лечения существенно не различались. Снижение уровня гликированного гемоглобина в группе Г наблюдалось уже через 12 недель от начала терапии, но было незначительным. В группе С наблюдалось существенное снижение уровня гликированного гемоглобина через 12 недель лечения, и на 24 неделе эффект от терапии сохранялся. Средние значения изменения уровня HbA_{1c} (ΔHbA_{1c}) составили $-0,32$ % в группе Г и $-0,71$ % в группе С, но значимых различий между показателями этих двух групп не было (**рис. 2b**). На **рис. 3a** показаны изменения уровня гликемии натощак через 24 недели проводимой терапии. В группе Г не было значимых изменений по сравнению с исходным уровнем, а группа С продемонстрировала значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак с 175 ± 34 мг/дл до 155 ± 33 мг/дл. Коэффициент достижения целевых показателей составил $16,7$ % в группе Г и $36,7$ % в группе С. На **рис. 3b** показаны изменения концентрации инсулина натощак через 24 недели проводимого лечения. Несмотря на то что в обеих

Таблица. Клинические характеристики

	Группа глимеперида (Г)	Группа ситаглиптина (С)	p
Возраст (годы)	$62,1 \pm 9,0$	$63,4 \pm 5,9$	0,940
Длительность заболевания (годы)	$11,9 \pm 4,9$	$12,9 \pm 6,8$	0,699
Индекс массы тела (кг/м ²)	$24,6 \pm 3,5$	$24,0 \pm 2,4$	0,432
Систолическое АД (мм рт. ст.)	137 ± 17	130 ± 9	0,481
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	80 ± 8	78 ± 9	0,207
Уровень гликемии натощак (мг/дл)	176 ± 43	175 ± 34	0,504
Инсулин (МЕ/мл)	$8,9 \pm 5,7$	$7,2 \pm 4,0$	0,687
Гликированный гемоглобин (%)	$7,8 \pm 0,5$	$8,0 \pm 0,6$	0,423
Альбумин мочи (мг/г креатинина)	$43,7 \pm 76,2$	$33,8 \pm 45,2$	0,852
Общий холестерин (мг/дл)	209 ± 40	202 ± 35	0,447
Холестерин ЛПВП (мг/дл)	56 ± 14	59 ± 19	0,339
Триглицериды (мг/дл)	220 ± 226	136 ± 49	0,085
Не-ЛПВП холестерин (мг/дл)	153 ± 49	143 ± 34	0,394

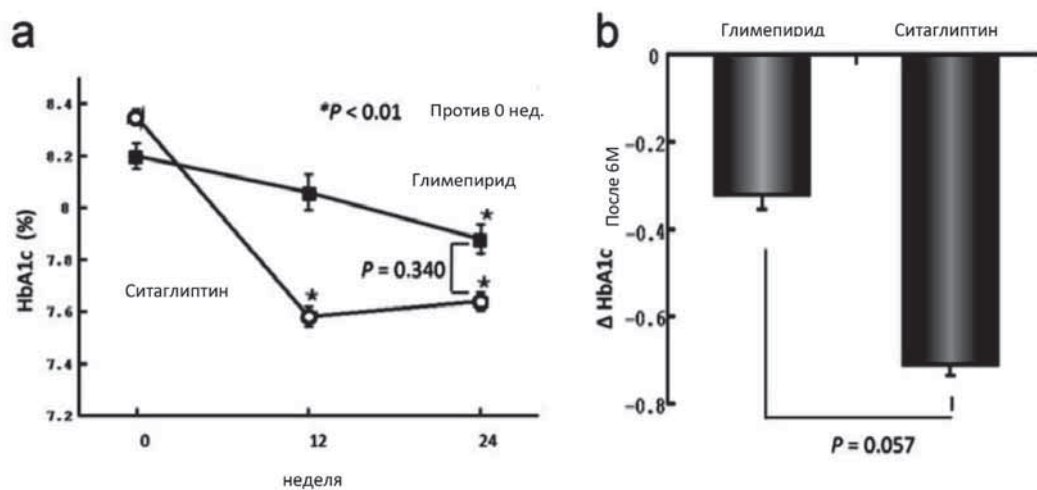


Рис. 2. (а) Изменения уровня HbA_{1c} в течение 24 недель лечения. Показаны фактические средние значения HbA_{1c} в двух группах через 0, 12 и 24 недели. Значения выражены как среднее ± SEM. Статистический анализ был выполнен при помощи парного t-теста. *P < 0,01 против 0 недели. (б) Суммарные изменения уровня HbA_{1c} с 0 по 24 неделю исследования

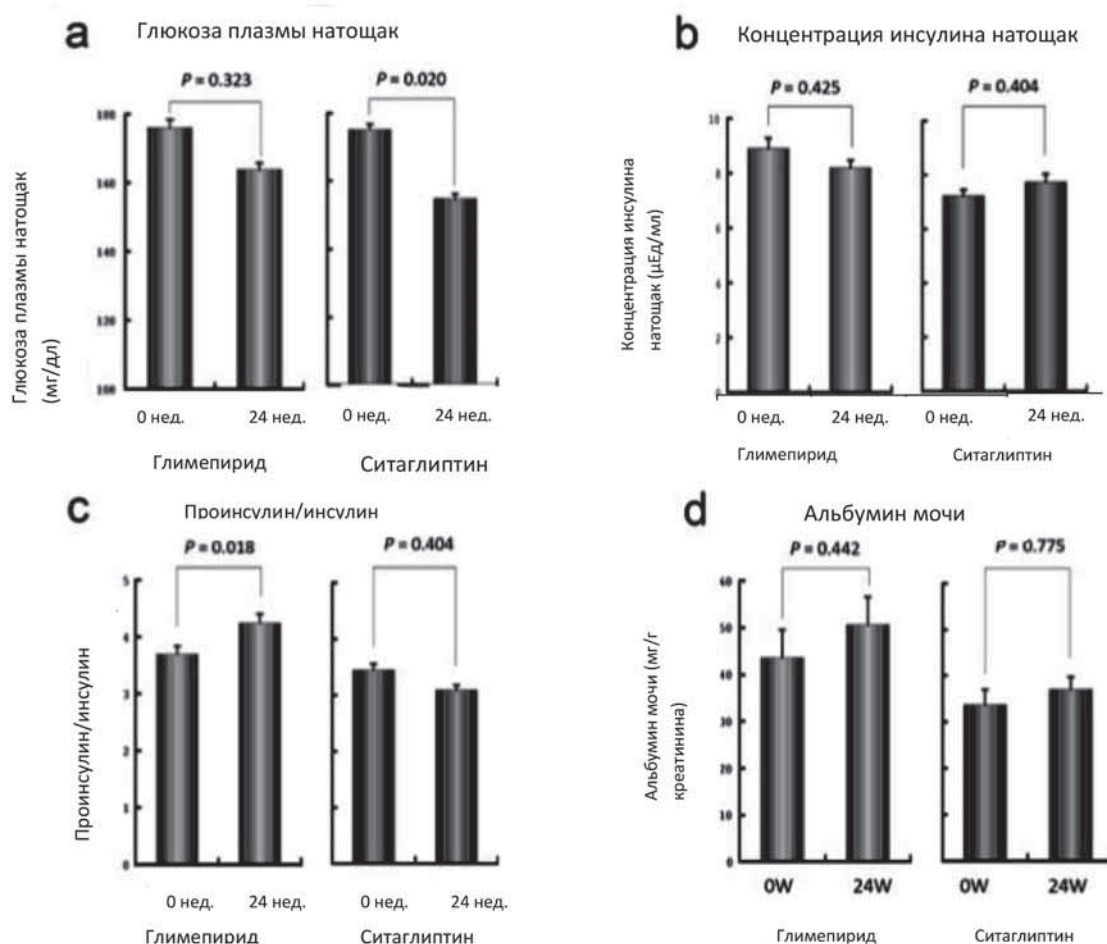


Рис. 3. Изменения уровня глюкозы плазмы натощак (а), концентрации инсулина натощак (б), соотношения проинсулин/инсулин (с) и альбумина мочи (д) в течение 24-недельного периода лечения. Уровень глюкозы в плазме натощак значительно снизился в группе С (а). Значительных изменений в концентрации инсулина натощак не наблюдалось ни в одной из групп, хотя в группе Г наблюдалась тенденция к ее снижению, а в группе С (б) — к увеличению. Соотношение П/И в группе Г значительно увеличилось, а в группе С — уменьшилось, хотя разница не была статистической значимой (с). Экскреция альбумина с мочой имела тенденцию к увеличению в группе Г, хотя разница не была статистически значимой (д)

группах не было значительных изменений показателей, в группе Г наблюдалась тенденция к снижению, а в группе С — к увеличению концентрации инсулина натощак. Как показано на **рис. 3с**, соотношение П/И в группе Г значительно увеличилось с $0,56 \pm 0,33$ в начале исследования до $0,64 \pm 0,34$ через 24 недели проводимой терапии ($p < 0,01$). Напротив, в группе С соотношение П/И уменьшилось с $0,52 \pm 0,28$ до $0,47 \pm 0,24$, хотя разница не была статистически значимой. Не было существенных различий в соотношении П/И между двумя группами через 24 недели лечения. Однако изменение соотношения П/И было выше в группе Г, чем в группе С (группа Г: $+0,08 \pm 0,12$, группа С: $-0,05 \pm 0,20$, $p < 0,01$). Существенных различий в уровне С-пептида, мозгового натрийуретического пептида, цистатина С, НОМА- β , липидном профиле через 24 недели лечения между двумя группами не было (данные не показаны). Как показано на **рис. 3д**, уровень экскреции альбумина с мочой имел тенденцию к увеличению в группе Г, но это не было статистически значимым. Ни в одной из групп не было выявлено случаев тяжелой гипогликемии, сопровождающейся клинической симптоматикой и требующей быстрого купирования. За весь период исследования только у одного пациента в группе Г и двоих в группе С были зарегистрированы умеренно выраженные симптомы гипогликемии.

Обсуждение

Это исследование показало, что добавление 50 мг ситаглиптина к терапии глимепиридом в низких дозах пациентам с плохо контролируемым сахарным диабетом 2 типа и лечение данной группы пациентов глимепиридом с увеличением дозы в отношении контроля гликемии имеют сопоставимые результаты. Снижение уровня гликемии было более выражено и происходило быстрее в группе С. За время исследования эпизодов тяжелой гипогликемии зарегистрировано не было. Следовательно, эта комбинация является безопасной и

эффективной для лечения сахарного диабета 2 типа. Соотношение П/И через 24 недели проводимой терапии было значительно увеличено в группе Г, в то время как в группе С наблюдалась тенденция к его уменьшению. После завершения исследования соотношение П/И в группе Г было значительно выше, чем в группе С. Высокое значение П/И позволяет предположить, что среди секретируемого инсулина имеется высокая доля проинсулина (предшественник инсулина), что может указывать на дисфункцию бета-клеток поджелудочной железы. Согласно данным недавнего исследования Terauchi и соавт., ситаглиптин оказывает влияние на уменьшение соотношения П/И у пожилых пациентов в Японии, в то время как глимепирид не имеет такого эффекта [8]. Результаты проведенных исследований отражают преимущества комбинированной терапии ситаглиптином и препаратами сульфонилмочевины в низких дозах, а именно снижение уровня глюкозы крови без риска тяжелой гипогликемии и защиты бета-клеток поджелудочной железы. В данном эксперименте снижение уровня гликемии было плавным, так как доза препаратов сульфонилмочевины увеличивалась постепенно во избежание риска гипогликемических состояний. Комбинированная терапия препаратами сульфонилмочевины в низких дозах и ситаглиптином оказывает положительное влияние на соотношение П/И при длительном лечении. Описанные выше исследования показали, что сахароснижающий эффект ингибиторов ДПП-4 не уступал таковому у препаратов сульфонилмочевины [8–12]. Кроме того, было выявлено, что при переводе на терапию иДПП-4 в комбинации с низкими дозами препаратов сульфонилмочевины наблюдалось улучшение показателей гликемии у пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом 2 типа по сравнению с таковыми на терапии высокими дозами сульфонилмочевины [13]. Поэтому рекомендуется применение ингибиторов ДПП-4 вместо значительного увеличения

дозы препаратов сульфонилмочевины. Тем не менее долгосрочная безопасность ингибиторов ДПП-4 продолжает изучаться. Результаты некоторых исследований показали, что терапия иДПП-4 не приводит к увеличению риска возникновения сердечно-сосудистых событий [14–16]. Однако существует исследование, показавшее увеличение частоты госпитализации по поводу сердечно-сосудистой недостаточности на фоне приема саксаглиптина [14]. Применение другого препарата из группы ингибиторов ДПП-4 — аллоглиптина не имеет надежной доказательной базы в отношении безопасности его применения у пациентов с острым коронарным синдромом [15]. Однако следует отметить, что по результатам аналогичного рандомизированного контролируемого исследования с применением ситаглиптина увеличения частоты возникновения сердечной недостаточности отмечено не было [16]. В редких случаях при приеме препаратов иДПП-4 возможно возникновение панкреатита [17]. Настоящее многоцентровое проспективное рандомизированное исследование позволило получить новые данные об изменении соотношения П/И. Ранее предполагалось, что ингибиторы ДПП-4 оказывают благоприятное влияние на соотношение П/И [8, 18]. Исследований, в которых сравнивалось влияние на данное соотношение терапии высокими дозами препаратов сульфонилмочевины и комбинации иДПП-4 с СМ в низких дозах, не проводилось. Выводов о выраженности влияния на возникновение риска гипогликемических состояний сделать не удалось вследствие недостаточного количества случаев, возникших во время данного исследования. Целевые значения гликемии и гликированного гемоглобина были установлены в соответствии с протоколом постепенного увеличения доз препаратов сульфонилмочевины. Гипогликемии, возникшие во время исследования, имели относительно легкую степень выраженности в отличие от результатов предыдущего исследования [3] отчасти потому, что скорость увели-

чения дозы определялась каждым лечащим врачом индивидуально, с учетом риска возникновения гипогликемии. При этом произошло значительное увеличение соотношения П/И в группе Г. Несмотря на небольшую выборку, по результатам данного исследования можно сделать вывод, что терапия ингибиторами ДПП-4 в сочетании с препаратами сульфонилмочевины в низких дозах обладает доказанной эффективностью. Принимая во внимание результаты исследования SAVOR-TIMI с применением саксаглиптина [14], можно предположить, что разница в уровне альбумина в моче в двух группах была бы более выражена, если бы в исследование было включено большее количество исследуемых.

Выводы

Комбинированная терапия ингибиторами ДПП-4 и препаратами СМ в низких дозах показала быстрое и выраженное влияние на параметры гликемии по сравнению с монотерапией препаратами сульфонилмочевины. Кроме того, по результатам исследования было выявлено, что ингибиторы ДПП-4 оказывают защитное влияние на функцию бета-клеток.

Литература

- American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018 // *Diabetes Care* 2018; 41 (Suppl 1): S73–S85.
- The Japan Diabetes Association. Diabetes treatment guidebook 2016–2017. 2016; p. 29–32, Bunkodo, Tokyo (in Japanese).
- 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*. 1998; 352 (9131): 837–853.
- Inagaki N, Iwakura T, Iwamoto Y, Kadowaki T, Seino S, Seino Y. Recommendation from Committee about the proper use of the incretin (GLP-1 receptor agonist and DPP -4 inhibitor). 2011. <http://www.jds.or.jp/> (in Japanese).
- Vincent SH, Reed JR, Bergman AJ, Elmore CS, Zhu B, Xu S, Ebel D, et al. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [14C] sitagliptin in humans // *Drug Metab Dispos*. 2007; 35 (4): 533–538.
- Noh K, Kim E, Jeong T, Na M, Baek MC, Liu KH, Park PH, et al. Simultaneous determination of glimepiride and its metabolites in human plasma by liquid chromatography coupled to a tandem mass spectrometry // *Arch Pharm Res*. 2011; 34 (12): 2073–2078.
- Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study // *Int J Clin Pract*. 2010; 64 (5): 562–576.
- Terauchi Y, Yamada Y, Ishida H, Ohsugi M, Kitaoka M, Satoh J, Yabe D, et al. Efficacy and safety of sitagliptin as compared with glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus aged \geq 60 years (START-J trial) // *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19 (8): 1188–1192.
- Goke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I, Investigators DC. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial // *Int J Clin Pract*. 2010; 64 (12): 1619–1631.
- Matthews DR, DeJager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study // *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12 (9): 780–789.
- Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, Kaufman KD, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial // *Diabetes Obes Metab*. 2011; 13 (2): 160–168.
- Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial // *Lancet*. 2012; 380 (9840): 475–483.
- Ishii H, Ohkubo Y, Takei M, Nishio S, Yamazaki M, Kumagai M, Sato Y, et al. Efficacy of combination therapy with sitagliptin and low-dose glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes // *J Clin Med Res*. 2014; 6 (2): 127–132.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // *N Engl J Med*. 2013; 369 (14): 1317–1326.
- White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2013; 369 (14): 1327–1335.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2015; 373 (3): 232–242.
- DeVries JH, Rosenstock J. DPP-4 Inhibitor-Related Pancreatitis: Rare but Real! // *Diabetes Care*. 2017; 40 (2): 161–163.
- Karasik A, Aschner P, Katzef H, Davies MJ, Stein PP. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials // *Curr Med Res Opin*. 2008; 24 (2): 489–496.

Субклинический гипотиреоз у детей

Расширенный реферат статьи Crisafulli G., Aversa T., Zirilli G., Pajno G.B., Corica D., De Luca F., Wasniewska M. Subclinical Hypothyroidism in Children: When a Replacement Hormonal Treatment Might Be Advisable // Front Endocrinol (Lausanne) 2019; 25 (10): 109.

Реферат подготовлен Т.Б. Моргуновой.

Цель обзора литературы — проанализировать факторы, которые следует учитывать при решении вопроса о назначении заместительной терапии левотироксином (L-T4) детям с субклиническим гипотиреозом (СГ). Также обсуждаются вопросы динамического наблюдения детей с СГ, представлены данные о прогнозе функции щитовидной железы при сочетании у ребенка СГ с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), наличии синдрома Дауна или синдрома Тернера.

Введение

Субклинический гипотиреоз — это повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) выше референсного диапазона при нормальном уровне свободного тироксина (свТ4) [1]. В зависимости от степени повышения уровня ТТГ можно выделить легкий и умеренный СГ: при уровне ТТГ в диапазоне от 4,5 до 10 мЕд/л или > 10 мЕд/л соответственно [2]. Это состояние также иногда обозначают термином «изолированная гипертиротропиемия». Распространенность СГ выше в старшей возрастной группе и у женщин [3], у представителей европеоидной расы [4] и в популяциях с высоким потреблением йода [5]. Пик распространенности СГ достигается у женщин старше 60 лет: 11,6 % [6]. У детей и подростков распространенность СГ, по-видимому, значительно ниже, менее 2 % [7, 8]. У детей причиной повышения ТТГ может быть как патология щитовидной железы, так и нетиреоидные заболевания: АИТ, прием противоэпилептических препаратов, целиакия, муковисцидоз, хроническая почечная недостаточность, синдромы Тернера, Дауна и Уильямса [9]. Ожирение является еще одним состоянием, которое часто ассоциируется с СГ [9]. Однако во многих случаях не удается выявить причину развития СГ (идиопатический СГ).

Клинические проявления при СГ могут существенно отличаться, в ряде случаев протекая бессимптомно или с четкими симптомами дефицита тиреоидных гормонов [9]. Со временем возможно прогресси-

рование СГ до явного гипотиреоза или восстановление эутиреоза. Однако в большинстве случаев уровень гормонов остается достаточно стабильным на протяжении длительного времени, по крайней мере в детском возрасте и у пациентов с идиопатическим СГ и незначительным повышением ТТГ [10–14]. Ключевой вопрос в наблюдении детей с СГ — целесообразность назначения заместительной терапии. Этот вопрос остается спорным даже для взрослых, поскольку нет достаточного количества рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавших существенные преимущества терапии L-T4 на качество жизни, симптомы гипотиреоза, состояние сердечно-сосудистой системы или показатели липидного спектра [15]. В детской практике этот вопрос еще более спорный [16–18]. Основная проблема заключается в том, что дети с СГ, которым начата терапия L-T4, часто получают ее на протяжении многих лет или всей жизни. И поэтому так важно исходно определить, является ли данное нарушение функции щитовидной железы стойким, требующим постоянной заместительной терапии тироксином, или транзиторным, с возможным последующим восстановлением эутиреоза. В такой ситуации целесообразно назначать терапию на относительно короткий промежуток времени, особенно пациентам с ожирением. В представленном обзоре приведены основные параметры, которые следует учитывать при решении вопроса о назначении терапии L-T4

детям с СГ. Также обсуждаются вопросы контроля функции щитовидной железы.

Исходный уровень ТТГ как прогностический фактор

Повышение ТТГ у пациентов с СГ обычно расценивается как лабораторный критерий легкого нарушения функции щитовидной железы, вызванное снижением поступления тиреоидных гормонов в гипофиз [1]. С этой позиции, если для адекватной стимуляции щитовидной железы требуется увеличение секреции ТТГ, то, следовательно, более высокий уровень ТТГ свидетельствует о более выраженном дефиците тиреоидных гормонов [17]. На основании этого можно предположить, что исходный уровень ТТГ служит самым мощным прогностическим фактором изменения функции щитовидной железы в дальнейшем [10, 19, 20]. Подтверждением служит тот факт, что у детей с легким или идиопатическим СГ уровень ТТГ после терапии L-T4 зависел от исходных его значений [17]. Поэтому неудивительно, что в настоящее время терапия L-T4 рекомендуется при уровне ТТГ выше 10 мЕд/л, в то время как вопрос о назначении тироксина пациентам с уровнем ТТГ в диапазоне от 4,5 до 10 мЕд/л остается предметом споров [1, 13]. Кроме того, по данным крупного метаанализа, в который вошли 11 проспективных исследований, у пациентов с уровнем ТТГ выше

10 мЕд/л было отмечено повышение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, в то время как в группах с умеренным повышением ТТГ увеличения смертности не отмечено независимо от значений ТТГ [21].

Динамика функции щитовидной железы в зависимости от этиологии СГ

Этиология СГ является еще одним фактором, определяющим прогноз в отношении функции щитовидной железы у детей. В частности, у детей без патологии щитовидной железы СГ разрешается самостоятельно [13]. По результатам немногочисленных исследований с динамическим наблюдением детей с идиопатическим и легким СГ, риск прогрессирования до явного гипотиреоза у них, по-видимому, незначительный [11–14]. Кроме того, не было отмечено, что стойкий СГ сопряжен с риском задержки роста, увеличением массы тела, снижением когнитивных функций или каких-либо других проблем, которые могут быть связаны с СГ, даже через 2–5 лет без назначения терапии L-T4 [11, 13, 14]. Естественное течение функции щитовидной железы у детей с СГ, развившимся на фоне АИТ, будет хуже [14, 21–23]. У детей с СГ, развившимся вследствие АИТ, вероятность дальнейшего снижения уровня тиреоидных гормонов выше 50 %, тогда как вероятность спонтанной нормализации ТТГ не превышает 20 % [22]. Напротив, у детей с легким и идиопатическим СГ риск прогрессирования до явного гипотиреоза составляет около 11 %, а вероятность спонтанного восстановления эутиреоза относительно высокая — около 40 % [22]. В целом, если сравнить две группы детей — с легким идиопатическим СГ или СГ, развившимся на фоне АИТ (исходный уровень ТТГ 5–10 мЕд/л), то доля пациентов со спонтанным восстановлением эутиреоза или с сохранением стабильного ТТГ на протяжении двух лет будет выше в когорте идиопатического СГ [22].

Напротив, доля детей, у которых уровень ТТГ поднимется выше 10 мЕд/л и им потребуются назначение заместительной терапии L-T4, больше в когорте пациентов с АИТ [22]. Еще в одном 5-летнем проспективном исследовании было показано, что отдаленный прогноз для легкого и идиопатического СГ благоприятный [14] (рис. 1). Напротив, было выявлено, что прогрессирование гипотиреоза чаще отмечается у детей с легким СГ, развившимся вследствие АИТ. По-видимому, у детей с синдромами Тернера и Дауна течение СГ на фоне АИТ хуже [14]. В одном из недавно проведенных исследований изучали отдаленный прогноз функции щитовидной железы у пациентов с ювенильным АИТ: исходно с эутиреозом или с СГ [23]. По результатам данной работы можно сделать вывод о том, что у детей с АИТ и исходно легким СГ с течением времени нередко функция щитовидной железы снижается [23]. Во всей когорте за 5 лет наблюдения отмечено значимое повышение среднего ТТГ и снижение — свТ4 [23]. При сравнении

детей исходно с СГ и эутиреозом единственное отличие в отношении прогноза тиреоидного статуса заключалось в том, что частота эутиреоза в группе исходно с эутиреозом была выше, а распространенность как явного гипотиреоза, так и тиреотоксикоза была значимо выше в группе детей исходно с СГ (рис. 2). Полученные результаты подтверждают мнение, что детям с АИТ требуется более тщательное наблюдение, поскольку у них выше риск развития явных нарушений функции щитовидной железы [26]. Вместе с тем, по данным Aversa с соавт. [23], у 40,6 % пациентов с СГ в процессе динамического наблюдения отмечена спонтанная нормализация функции щитовидной железы. Сходные результаты по частоте восстановления эутиреоза у детей с СГ вследствие АИТ были получены и другими авторами [16, 18, 27]. При решении вопроса о назначении L-T4 детям с СГ вследствие АИТ необходимо помнить о возможном сочетании с раком щитовидной железы и о потенциально стимулирующем рост влиянии повышенного ТТГ [28–33].

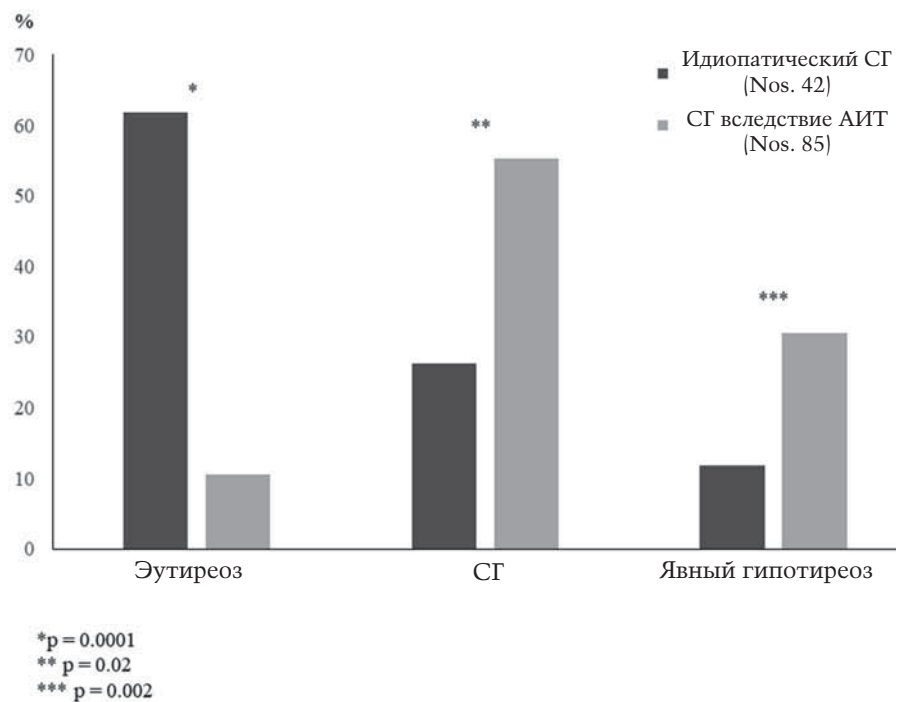


Рис. 1. Функция щитовидной железы (в %) через 5 лет наблюдения детей без терапии с СГ, исходно расцененным как идиопатический СГ или СГ, развившийся в исходе АИТ (результаты исследования [14])

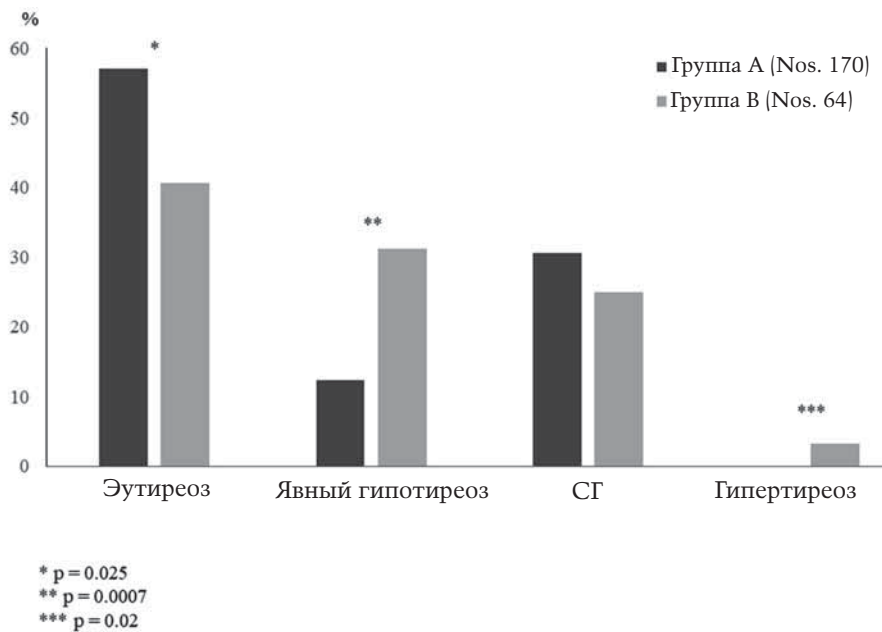


Рис. 2. Функция щитовидной железы (в %) через 5 лет наблюдения двух групп детей с АИТ исходно с эутиреозом (группа А) или СГ (группа В) [23]

Патологическое влияние стойкого СГ

У детей СГ часто протекает бессимптомно, но иногда клинические проявления гипотиреоза могут быть достаточно выраженными [18]. Согласно результатам недавно проведенных исследований, стойкий нелеченый СГ у детей сопровождается риском некоторых метаболических и проатерогенных изменений, таких как увеличение висцерального жира, умеренные изменения липидного спектра и уровня гомоцистеина [2, 34]. У этих детей не развивалась явная дислипидемия [2, 34], но отмечалось изменение уровня ЛПВП и соотношения триглицериды/ЛПВП, т.е. двух ранних маркеров атеросклероза и сердечно-сосудистого риска даже у детей [35, 36]. Кроме того, соотношение триглицериды/ЛПВП в последнее время рассматривается у детей как прогностический маркер жесткости артерий и, следовательно, может быть использован для выделения группы детей, требующих вмешательства для предотвращения атеросклероза [37]. Сходные данные по профилю атерогенного риска у детей с СГ были ранее получены и другими

авторами [38, 39]. В связи с тем что дизайн исследований по оценке связи между СГ и атерогенными изменениями у детей был перекрестным, то до сих пор остается спорным, действительно ли СГ у детей сопряжен с более высоким риском развития атеросклероза [40]. Тем не менее в ситуации, когда в динамике отмечается ухудшение профиля атерогенного риска, двухлетняя заместительная терапия L-T4 может быть целесообразной для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых [34]. Однако отдаленное влияние этой терапии на метаболические исходы у детей до сих пор остается неясным [34]. Также потенциально неблагоприятное воздействие стойкого СГ у детей может отразиться на нейрокогнитивном развитии, росте и развитии костей, массе тела и объеме щитовидной железы [41, 42].

По данным исследования Serbone с соавт. [13], в группе 36 детей со стойким идиопатическим СГ не было отмечено негативного влияния минимального дефицита тиреоидных гормонов на рост и развитие костей, массу тела и когнитивные функции [13]. Кроме того, оценивали влияние заместительной

терапии L-T4 на нейрокогнитивные функции у детей. По результатам Aijaz с соавт. [43], заместительная терапия L-T4 на протяжении двух месяцев не оказала существенного влияния на нейропсихические функции у детей. В частности, не было отмечено улучшения памяти [43]. В своей работе Svensson с соавт. [44] оценивали влияние заместительной терапии L-T4 на объем щитовидной железы у детей с СГ, развившимся на фоне АИТ. Было показано, что снижение уровня ТТГ у этих детей сопровождалось уменьшением объема щитовидной железы по данным ультразвукового исследования. На основании имеющихся клинических данных можно сделать вывод о том, что потенциальное положительное влияние терапии L-T4 у детей с СГ заключается в возможном улучшении показателей липидного спектра [41] и уменьшении объема щитовидной железы у детей с СГ и АИТ [44].

Когда следует назначать терапию?

Согласно консенсусу по лечению СГ, терапия L-T4 рекомендуется беременным и женщинам, планиующим беременность, а также взрослым пациентам со стойким уровнем ТТГ выше 10 мЕд/л [45, 46]. Кроме того, многие авторы рекомендуют назначать терапию пациентам с увеличением объема щитовидной железы или при наличии симптомов гипотиреоза [1]. Вместе с тем на сегодняшний день нет четких рекомендаций по лечению СГ у детей и подростков. Оптимальный подход к ведению детей с СГ должен учитывать степень повышения ТТГ, этиологию гипотиреоза, выраженность клинических и лабораторных изменений [41]. И если для более тяжелых вариантов СГ преимущества назначения L-T4 очевидны, то целесообразность лечения детей с более легкими формами остается предметом дискуссии. Подводя итог, следует рекомендовать назначение заместительной терапии детям с СГ, развившимся вследствие АИТ, и с прогрессирующим снижением

функции щитовидной железы, особенно при наличии у ребенка синдрома Дауна или синдрома Тернера и/или других аутоиммунных заболеваний. Лечение также может быть рекомендовано детям с увеличением объема щитовидной железы [43] при наличии симптомов или клинических проявлений гипотиреоза и/или проатерогенных метаболических изменений [34]. Заместительная терапия не рекомендуется детям с идиопатическим или легким СГ, при отсутствии антител к ткани щитовидной железы, при отсутствии зоба и симптомов гипотиреоза [16]. Вместе с тем необходимо учитывать, что у небольшого числа детей с АИТ могут не определяться антитела к щитовидной железе и, напротив, у детей без аутоиммунного поражения щитовидной железы антитела могут выявляться [4, 47]. Если ребенку не назначена заместительная терапия, необходимо его динамическое наблюдение (оценка функции щитовидной железы и клинического статуса), что позволит определить целесообразность терапии L-T4 в дальнейшем [41]. При стойком умеренном повышении ТТГ рекомендуется проводить обследование ребенка один раз в 6 месяцев [1]. После двух лет стабильной функции щитовидной железы интервал между обследованиями может быть увеличен [1].

Заключение

1. Для идиопатического и легкого СГ у детей характерно спонтанное восстановление эутиреоза.
2. Долгосрочный прогноз в отношении функции щитовидной железы хуже в ситуации исходно более высокого уровня ТТГ (> 10 мЕд/л) и у пациентов с АИТ, особенно в сочетании с синдромом Дауна или Тернера.
3. СГ часто протекает бессимптомно, однако может сопровождаться увеличением щитовидной железы и/или проатерогенными метаболическими изменениями, что потенциально может улучшиться на заместительной терапии L-T4.
4. Заместительная терапия L-T4 не рекомендуется детям с бес-

симптомным течением СГ, с легким или идиопатическим СГ, в то время как детям с СГ вследствие АИТ и со стойким повышением ТТГ может быть назначена.

Литература

1. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy // *Eur J Endocrinol*. 2011; 164: 317–23.
2. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M et al. Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism // *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 99: 2697–703.
3. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P et al. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques // *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 95: 1095–104.
4. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 87: 489–99.
5. Teng W, Shan Z, Teng X et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China // *N Engl J Med*. 2006 354: 2783–93.
6. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Whickham Survey // *Clin Endocrinol*. 1995; 43: 55–68.
7. Paoli-Valeri M, Maman-Alvarado D, Jimenez-Lopez V et al. Frequency of subclinical hypothyroidism among healthy children and those with neurological conditions in the state of Mérida, Venezuela // *Invest Clin*. 2003 44: 209–18.
8. Wu T, Flowers JW, Tudiver F et al. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States // *BMC Pediatr*. 2006; 6: 12.
9. Monzani A, Prodam F, Bellone S, Bona G. Subclinical Hypothyroidism. In: Bona G, De Luca F, Monzani A, editors. *Thyroid Dis-*

eases in Childhood: Recent Advances From Basic Science to Clinical Practice. Basel: Springer International Publishing (2015). p. 195–202.

10. Lazar L, Frumkin RB, Battat E et al. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort // *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1678–82.
11. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence // *Eur J Endocrinol*. 2009; 160: 417–21.
12. De Luca F, Wasniewska M, Zirilli G et al. At the end of a two-year follow-up elevated TSH levels normalize or remain unchanged in most the children with subclinical hypothyroidism // *Ital J Pediatr*. 2010; 36:11.
13. Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D et al. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism // *Eur J Endocrinol*. 2011; 164: 591–7.
14. Wasniewska M, Aversa T, Salerno M et al. Five-year prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology // *Eur J Endocrinol*. 2015; 173: 801–8.
15. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism // *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 № 3: CD003419.
16. Monzani A, Prodam F, Rapa A et al. Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review // *Eur J Endocrinol*. 2012; 168: R1–R11.
17. Wasniewska M, Corrias A, Aversa T et al. Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism // *Horm Res Paediatr*. 2012; 77: 376–81.
18. Bona G, Prodam F, Monzani A. Subclinical hypothyroidism in children: natural history and when to treat // *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013 % 5 (Suppl. 1): 23–8.
19. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an

- analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure // *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 4890–7.
20. Radetti G, Maselli M, Buzi F et al. The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up // *Clin Endocrinol.* 2012; 76: 394–8.
 21. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality // *JAMA* 2010; 304: 1365–74.
 22. Aversa T, Valenzise M, Corrias A et al. Underlying Hashimoto's thyroiditis negatively affects the evolution of subclinical hypothyroidism in children irrespective of other concomitant risk factors // *Thyroid* 2015; 25: 183–7.
 23. Aversa T, Corrias A, Salerno M et al. Five year prospective evaluation of thyroid function test evolution in children with Hashimoto's thyroiditis presenting with either euthyroidism or subclinical hypothyroidism // *Thyroid* 2016; 26: 1450–6.
 24. De Luca F, Santucci S, Corica D et al. Hashimoto's thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time // *Ital J Pediatr.* 2013; 39: 8.
 25. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M et al. Outcomes of children with hashitoxicosis // *Horm Res Paediatr.* 2012; 77: 36–40.
 26. Radetti G, Gottardi E, Bona G et al. The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children // *J Pediatr.* 2006; 149: 827–32.
 27. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children // *Eur Thyroid J.* 2014; 3: 76–94.
 28. Corrias A, Cassio A, Weber G et al. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis // *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162: 526–31.
 29. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis // *Eur J Endocrinol.* 2013; 168: 343–9.
 30. Boi F, Pani F, Mariotti S. Thyroid autoimmunity and thyroid cancer: review focused on cytological studies // *Eur Thyroid J.* 2017; 6: 178–86.
 31. Fiore E, Rago T, Latrofa F et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine // *Endocr Relat Cancer* 2011; 18: 429–37. doi: 10.1530/ERC-11-002
 32. Boi F, Minerba L, Lai ML et al. Both thyroid autoimmunity and increased serum TSH are independent risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules // *J Endocrinol Invest.* 2013; 36: 313–20.
 33. Mussa A, Salerno MC, Bona G et al. Serum thyrotropin concentration in children with isolated thyroid nodules // *J Pediatr.* 2013; 163: 1465–70.
 34. Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M et al. Effects of L-thyroxine treatment on early markers of atherosclerotic disease in children with subclinical hypothyroidism // *Eur J Endocrinol.* 2016; 175: 11–9.
 35. Di Bonito P, Moio N, Scilla C et al. Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children // *Diabetes Care* 2012; 35: 158–62.
 36. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG et al. Identifying cardiovascular disease risk and outcome: use of the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio versus metabolic syndrome criteria // *J Intern Med.* 2013; 273: 595–601.
 37. Urbina EM, Khoury PR, McCoy CE et al. Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults // *Pediatrics* 2013; 131: e1082–90.
 38. Nader NS, Bahn RS, Johnson MD et al. Relationships between thyroid function and lipid status or insulin resistance in a pediatric population // *Thyroid* 2010; 20: 1333–9.
 39. Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H et al. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents // *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 828–34.
 40. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease // *Lancet* 2012; 379: 1142–54. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60276-6
 41. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F. Subclinical hypothyroidism in childhood — current knowledge and open issues // *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12: 734–46.
 42. Gallizzi R, Crisafulli C, Aversa T et al. Subclinical hypothyroidism in children: is it always subclinical? // *Ital J Pediatr.* 2018; 44: 25.
 43. Aijaz NJ, Flaherty EM, Preston T et al. Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effects on or off thyroxine // *BMC Endocr Disord.* 2006; 6: 2.
 44. Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P et al. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis // *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1729–34.
 45. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management // *JAMA* 2004; 291: 228–38.
 46. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ et al. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society // *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 581–5.
 47. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria // *Autoimmun Rev.* 2014; 13: 391–7.

Медикаментозное лечение первичного гиперальдостеронизма

Расширенный реферат статьи Lechner B., Lechner K., Heinrich D.A., Adolf C., Holler F., Schneider H., Beuschlein F., Reincke M. Medical treatment of primary aldosteronism // Eur J Endocrinol. 2019; 181: R147–R153.

Реферат подготовлен А.С. Погореловой.

Резюме

Специфическая терапия крайне важна при первичном гиперальдостеронизме, так как имеет преимущество над стандартной адекватно подобранной антигипертензивной терапией, снижая смертность и число осложнений у таких пациентов. Прогностическая польза была продемонстрирована для адреналэктомии при одностороннем поражении и терапии антагонистами минералокортикоидных рецепторов при двусторонней гиперплазии надпочечников. Обобщенные данные свидетельствуют о преимуществе хирургического лечения над медикаментозным, что может объясняться единовременным устранением минералокортикоидного и часто сочетающегося с ним глюкокортикоидного избытка. У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом медикаментозной терапии зачастую недостаточно по трем основным причинам. Во-первых, до сих пор не установлен критерий адекватности степени блокады альдостерона. Во-вторых, побочные эффекты терапии снижают приверженность ей. В-третьих, рекомендованная доза, как правило, выше стандартных показаний, например, при недостаточности кровообращения. Целью данного обзора является рассмотрение вариантов медикаментозной терапии и анализ возможных маркеров эффективности терапии у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом.

Введение

Первичный гиперальдостеронизм (ПА) — наиболее частая причина вторичной артериальной гипертензии, поддающейся хирургическому лечению. Предполагаемая распространенность у пациентов с артериальной гипертензией, обращающихся за первичной медицинской помощью, — 4–6 %, около 10 % в специализированных по гипертензии клиниках и достигает 20 % среди лиц с резистентной гипертензией [1]. ПА характеризуется неадекватно повышенным уровнем альдостерона в сочетании с подавленной активностью ренина плазмы [2]. Растущая доказательная база свидетельствует о том, что избыток альдостерона путем активации минералокортикоидных рецепторов значительно повышает риск кардиометаболических нарушений [1, 3], что объясняет большее число осложнений у людей с ПА в сравнении с сопоставимой группой с эссенциальной гипертензией [4–8]. Специфическое или хирургическое лечение на раннем этапе снижает риск осложнений, ассоциированных с ПА, и, следовательно,

может повлиять на прогноз [9, 10]. Следует отметить, что недавно полученные данные свидетельствуют о преимуществе спиронолактона и амилорида над другими антигипертензивными препаратами у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, несмотря на отсутствие данных за ПА [11]. Это объясняется их способностью блокировать увеличение задержки соли вследствие некоторого повышения секреции альдостерона при устойчивой к терапии гипертензии.

Виды первичного гиперальдостеронизма и варианты лечения

При ПА различают одностороннее и двустороннее поражение, между которыми следует проводить дифференциальную диагностику в связи с разными подходами к лечению [1]. При одностороннем поражении золотым стандартом является адреналэктомия, при двустороннем методом выбора считается медикаментозная терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов [1]. Несмотря

на противоречивые данные в отношении сердечно-сосудистых исходов хирургического и адекватно подобранного медикаментозного лечения, результаты недавно проведенных наблюдательных исследований свидетельствуют о преимуществе адреналэктомии при одностороннем поражении [9, 12–16]. К примеру, Rossi с коллегами показали увеличение риска фибрилляции предсердий у пациентов с ПА на таблетированной терапии по сравнению с подвергшимися адреналэктомии [17]. Результаты работы Strauch с коллегами продемонстрировали значительное уменьшение ригидности предсердий после адреналэктомии, чего не наблюдалось спустя год лечения спиронолактоном [14]. Более того, национальное исследование в Японии показало лучшие результаты в отношении артериальной гипертензии и гипокалиемии у пациентов, подвергшихся хирургическому лечению, по сравнению с группой лечения спиронолактоном [13]. В проспективном исследовании SPARTACUS с применением компьютерной томографии и за-

бора крови из надпочечниковых вен для решения вопроса о способе лечения ПА артериальное давление в группах хирургического и медикаментозного лечения было одинаковым. Тем не менее пациентам после адреналэктомии требовалось меньше антигипертензивных средств (без применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов) и у них отмечалось лучшее качество жизни через 6 и 12 месяцев в сравнении с группой медикаментозной терапии [18, 19]. Следует отметить, что адреналэктомия приводит к клинической ремиссии артериальной гипертензии в 17–62 % случаев и к биохимической ремиссии минералокортикоидного избытка в 93–100 % [1, 15]. Некоторую сложность добавляет выявленное недавно свидетельство часто встречающейся в продуцирующих альдостерон аденомах и при двусторонней гиперплазии надпочечников ко-секреции глюкокортикоидов [20, 21]. Это обстоятельство обуславливает более высокую смертность и риск осложнений при ПА и объясняет преимущество адреналэктомии перед медикаментозным лечением [9, 13, 14]. Сопутствующая секреция кортизола ассоциирована с индексом массы тела (ИМТ), инсулинорезистентностью [20], гипертрофией левого желудочка [21] и нарушением толерантности к глюкозе [22]. Примечательно, что у пациентов с ПА с отсутствием подавления уровня ренина плазмы до операции выше риск артериальной гипертензии после адреналэктомии [23]. Этот клинически неблагоприятный феномен ускользания ренина от подавления избытком альдостерона объясняется выраженным поражением почек и нарушением внутриклубочковой гемодинамики. Также это может быть следствием ошибочной диагностики ПА. Другими факторами, влияющими на эффективность адреналэктомии, являются длительность артериальной гипертензии, пол, дозы антигипертензивных препаратов, ИМТ, поражение органов-мишеней и размер наибольшего по результатам визуализации узла в надпочечниках [15]. Заслуживают внимания результаты недавно

опубликованной работы Hundemer с коллегами, проливающей новый свет на лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов [3]. В этом ретроспективном анализе авторы сравнивают данные 602 пациентов с ПА на медикаментозной терапии с результатами обследования 41 853 людей с эссенциальной гипертензией. Сведения, полученные из больницы Brigham and Women's, — одного из крупнейших центров медицинской школы Гарвардского университета в штате Массачусетс, и подведомственных больниц, включали данные пациентов, наблюдавшихся в течение 25 лет (1991–2016). Из анализа были исключены случаи, не соответствующие диагнозу ПА (альдостерон-рениновое соотношение менее 555 пмоль/л на мкг/л в час, или активность ренина плазмы ≥ 1 мкг/л в час, или отрицательный результат подтверждающих тестов), пациенты после адреналэктомии, перенесшие острое сердечно-сосудистое событие или не получавшие лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Группы были сопоставимы по возрасту. Средний возраст (58 лет в группе ПА, 57 лет в группе эссенциальной гипертензии) и средний ИМТ (31,1 кг/м² в группе ПА, 29,8 кг/м² в группе эссенциальной гипертензии) были достаточно высоки, а соотношение полов вполне сбалансировано (45 % женщин в группе ПА, 51 % — в группе эссенциальной гипертензии). Результаты 7-летнего наблюдения пациентов с ПА и 8,8 лет ведения людей с эссенциальной гипертензией продемонстрировали двукратное увеличение числа сердечно-сосудистых событий в группе ПА. Примечательно, что при анализе подгруппы 201 случая ПА с измерением уровня ренина плазмы как минимум через месяц после начала терапии антагонистами минералокортикоидных рецепторов выявлена сильная взаимосвязь между уровнем активности ренина плазмы и сердечно-сосудистыми исходами: у 67 пациентов с отсутствием подавления активности ренина плазмы (≥ 1 мкг/л в час) риск сердечно-сосудистых событий был сопоставим с таковым в группе эссенциальной гипертензии, тогда

как у 134 пациентов с подавленным уровнем активности ренина плазмы риск был в три раза выше, несмотря на отсутствие различий по среднему уровню артериального давления в группах [3, 24]. Авторы сделали вывод о возможной прогностической в отношении сердечно-сосудистых исходов роли уровня активности ренина плазмы и его использовании как вторичного маркера эффективности терапии. Однако, как отметил John W Funder в редакционной колонке, в исследовании имеются некоторые ограничения [24]. Во-первых, основную роль в регуляции уровня ренина играет натрий. При соблюдении диеты с ограничением соли уровень ренина повышается, тогда как при избытке натрия в рационе ренин подавляется. В одной из работ продемонстрированы лучшие сердечно-сосудистые исходы при ПА в случае соблюдения диеты с ограничением соли [25], что не было учтено в вышеизложенном исследовании. Во-вторых, часто, особенно среди мужчин, получающих спиронолактон, встречается низкая приверженность терапии, что приводит к снижению уровня ренина. Причиной отсутствия подавления уровня ренина может быть ошибочная диагностика ПА, ведь известно, что альдостерон-рениновое соотношение в качестве диагностического теста является неточным [26]. Диагностические критерии ПА, использованные в исследовании, не выдерживают критики [3, 24], ведь подтверждающие тесты были выполнены лишь в 72 % случаев, а забор крови из надпочечниковых вен — в 55 %. При таких обстоятельствах отсутствие подавления уровня ренина могло указывать на наличие эссенциальной артериальной гипертензии, что обуславливало лучший сердечно-сосудистый исход.

Недостатки и преимущества различных препаратов

Количество средств для терапии ПА очень ограничено. Препаратами выбора являются антагонисты минералокортикоидных рецепторов, среди которых наиболее ши-

роко используются спиронолактон и эплеренон. В случае противопоказаний к терапии антагонистами минералокортикоидных рецепторов рекомендованы менее эффективные при ПА калийсберегающие диуретики, такие как амилорид или триамтерен [1, 27]. Во многих странах, включая Германию, при ПА разрешено применение только спиронолактона — неселективного антагониста минералокортикоидных рецепторов, используемого в клинической практике с 1960-х гг. [28]. После приема спиронолактон быстро метаболизируется до своего основного фармакологически активного метаболита — капренона. Недавно полученные данные свидетельствуют о том, что спиронолактон и капренон подвергаются дальнейшей метаболизации ферментами надпочечников (CYP11B1 и CYP11B2) с образованием гидроксилированных соединений с различными фармакологическими свойствами [28]. В связи с удлинением периода биотрансформации и высоким сродством к белкам плазмы крови (> 90 %) биологические эффекты спиронолактона длятся 24–58 часов [29]. Следовательно, для достижения эффекта препарат достаточно принимать один раз в день или даже через день. Следует отметить, что при декомпенсированном циррозе печени (класс С по Чайлд-Пью) и нарушении функции почек увеличивается период полувыведения и усиливается эффект препарата. Прием спиронолактона совместно с пищей, богатой жирами, значительно повышает его биодоступность (до 90 %) [29].

Важное негативное свойство спиронолактона, которое следует учитывать, — его антиандрогенный эффект вследствие сродства к рецепторам андрогенов. Это вызывает ряд дозозависимых побочных эффектов, в особенности у мужчин, включая болезненность и гиперчувствительность сосков, гинекомастию и эректильную дисфункцию. Тяжелые побочные эффекты могут объяснять широко распространенную плохую приверженность лечению [30]. В исследовании SPARTACUS наблюдалась высокая частота антиандрогенных побочных явлений у обоих полов:

гинекомастия, мастопатия, нарушения менструального цикла, эректильная дисфункция и снижение либидо отмечались в 1 % случаев в группе адrenaлэктомии и 57 % — в группе спиронолактона. Как следствие, 37 % пациентов были переведены на терапию эплереноном. Более селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон, в правильно подобранной дозе не уступающий по эффективности спиронолактону, одобрен для лечения артериальной гипертензии, в том числе при ПА, в Японии и США (максимальная доза 100 мг/сут), но не в европейских странах и Австралии. Однако его широкое применение при недостаточности кровообращения обеспечивает доступность и возможность использования вне инструкции. Преимущество эплеренона над спи-

ронолактоном заключается в его относительной избирательности в отношении минералокортикоидных рецепторов без побочного антиандрогенного действия [30]. В связи с этим эплеренон является препаратом выбора у пациентов с антиандрогенными осложнениями терапии спиронолактоном. В отличие от спиронолактона эплеренон не превращается в активные метаболиты и характеризуется низкой степенью связывания с белками плазмы крови [28]. Вследствие этого его биологические эффекты длятся меньше — 3–6 часов [31]. Это требует двукратного приема препарата [30]. Эплеренон выводится с желчью с помощью фермента CYP3A4 и, следовательно, может взаимодействовать с другими фармакологическими и нефармакологическими соединениями.

Таблица. Сравнение антагонистов минералокортикоидных рецепторов

	Спиронолактон	Эплеренон
Одобен для лечения ПА	Да	Нет*
Продолжительность эффекта (ч)	24–58	3–6
Влияние пищи на биодоступность	Да (увеличение всасывания до 90 %)	Нет
Активные метаболиты	Да	Нет
Печеночный клиренс	Нет	Да (CYP3A4)
Лекарственное взаимодействие	Нет	Повышает уровень дигоксина, вступает во взаимодействие с лекарствами, влияющими на CYP3A4
Противопоказания	Гиперкалиемия; болезнь Аддисона; одновременное применение с эплереноном	Цирроз печени, класс С по Чайлд-Пью; гиперкалиемия; одновременный прием с мощными ингибиторами CYP3A
Способ применения	Внутри 1 раз в день	Внутри 2–3 раза в день
Начальная доза	25 мг — 0 — 0	25 мг — 0 — 25 мг
Максимально допустимая доза	100 мг в день	100 мг в день
Максимальная доза, используемая в исследованиях	400 мг в день	300 мг в день
Антиандрогенные побочные эффекты	Да (гинекомастия, болезненность и гиперчувствительность сосков, эректильная дисфункция, снижение либидо, нарушение менструального цикла)	Нет

*Статус препарата зависит от страны (при артериальной гипертензии и ПА разрешено только в Японии и США).

В клинической практике эплеренон используется в более высоких, чем спиронолактон, дозах в связи с меньшей степенью гипотензивного эффекта при ПА по результатам рандомизированных сравнительных исследований по принципу head-to-head («лицом к лицу») [32] (таблица). Прием пищи не влияет на биодоступность эплеренона [31]. Препарат противопоказан людям с тяжелым поражением печени (класс С по Чайлд-Пью) в связи с отсутствием исследований по изучению его фармакокинетики в этой группе. При нарушении функции почек и средней степени поражения печени коррекции дозы не требуется [31]. Тем не менее у пациентов с нарушением функции

почек следует регулярно исследовать уровень калия.

Титрация дозы препаратов у пациентов на медикаментозной терапии ПА

Адекватная медикаментозная терапия крайне важна для предотвращения осложнений при ПА. Ввиду отсутствия универсального режима терапии при ПА ключевым является персонализированный подход. В дополнение к нормализации артериального давления этиотропное воздействие на избыток альдостерона путем фармакологической блокады минералокор-

тикоидных рецепторов является важной терапевтической целью и обеспечивает прогностическое преимущество над контролем артериального давления при ПА [1]. Для оптимального контроля за заболеванием важны регулярные визиты к врачу для оценки артериального давления и уровня калия (рис. 1). Антагонисты минералокортикоидных рецепторов следует назначать начиная с небольших доз (например, 25 мг спиронолактона в день) с медленной титрацией под контролем артериального давления [1].

В амбулаторной клинике университета Мюнхена оценку адекватности дозы спиронолактона проводят каждые 4 недели. Несмотря на то что гиперкалиемия редко является

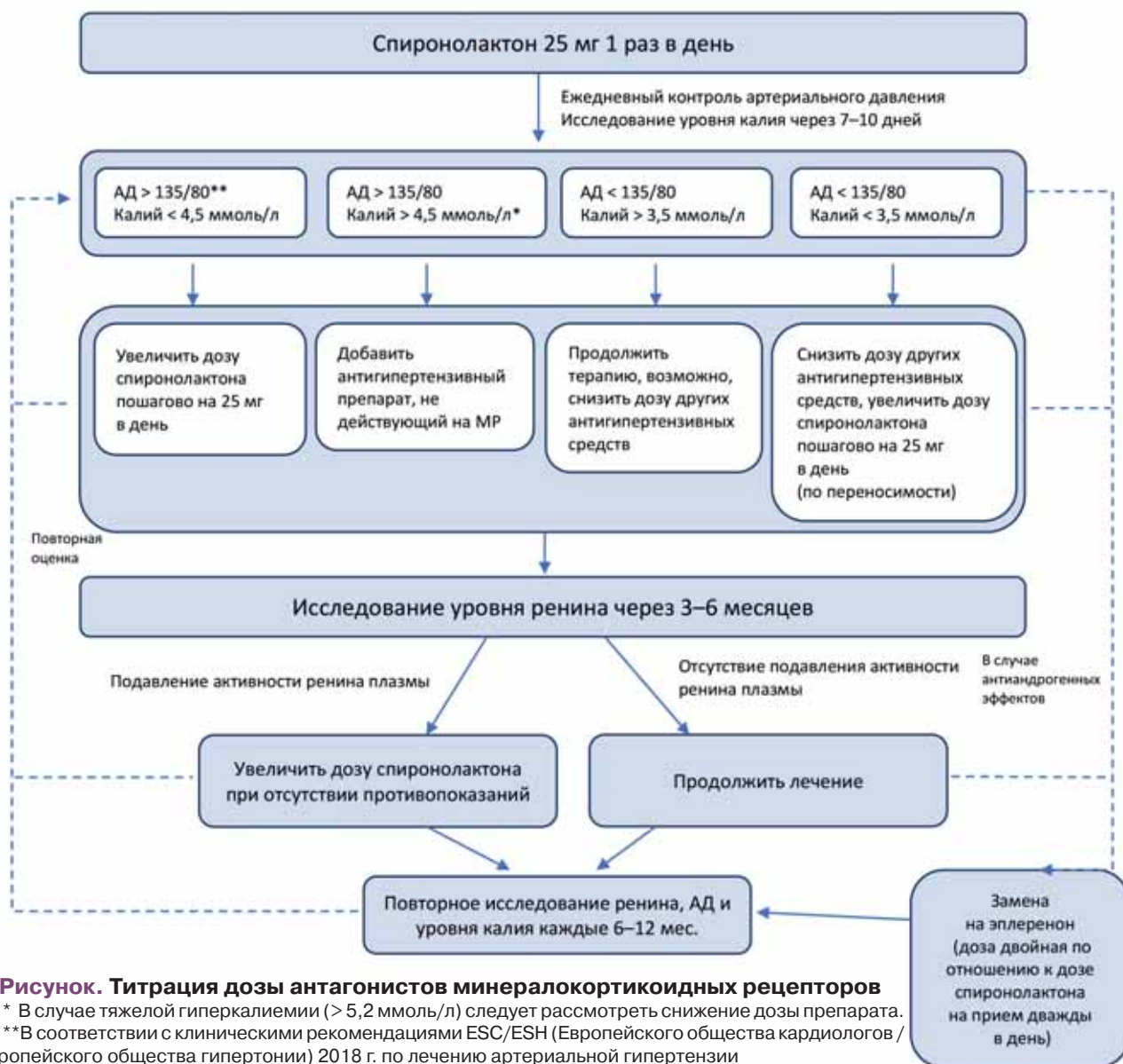


Рисунок. Титрация дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов

* В случае тяжелой гиперкалиемии (> 5,2 ммоль/л) следует рассмотреть снижение дозы препарата.

**В соответствии с клиническими рекомендациями ESC/ESH (Европейского общества кардиологов / Европейского общества гипертонии) 2018 г. по лечению артериальной гипертензии

препятствием для титрации дозы препарата вследствие гипокалиемического явления при гиперальдостеронизме, рекомендовано частое исследование уровня калия в начале терапии. По опыту специалистов клиники университета Мюнхена эффективная блокада минералокортикоидных рецепторов достигается в большинстве случаев (> 90 %) приемом 50 мг спиронолактона. Более высокие дозы обычно плохо переносятся, особенно мужчинами, по вышеуказанным причинам [31]. Тем не менее в редких случаях требуются высокие дозы для адекватного лечения. У этих пациентов повышенный уровень альдостерона плазмы и довольно низкий уровень калия до начала лечения. В то время как в некоторых исследованиях изучалось применение спиронолактона в дозе до 400 мг в день, Европейским обществом рекомендовано не превышать 100 мг/сут [1]. У мужчин с недостаточным терапевтическим ответом при дозе спиронолактона до 50 мг специалистами клиники университета Мюнхена терапия часто дополняется амилоридом для потенцирования блокады нефрона. У женщин спиронолактон обычно хорошо переносится в более высоких дозах, но увеличение более 100 мг в день часто вызывает боль в груди и нарушения менструального цикла [32]. В случае антиандрогенных побочных эффектов следует рассмотреть снижение дозы спиронолактона или его замену на эплеренон [1]. Если для лечения ПА используется эплеренон, следует помнить о более коротком периоде полувыведения препарата по сравнению со спиронолактоном [31]. Для адекватного антиальдостеронового эффекта необходимо принимать препарат дважды в день. В случае недостаточного ответа следует рассмотреть трехкратный прием. В целом для достижения аналогичного спиронолактону терапевтического эффекта доза эплеренона должна быть увеличена вдвое [30].

По опыту специалистов клиники университета Мюнхена желательно начинать лечение с 25 мг эплеренона дважды в день. У большинства пациентов адекватная блокада альдостерона достигается на фоне

приема 50 мг эплеренона в сутки. В случае отсутствия достаточного терапевтического ответа возможен трехкратный прием препарата. В исследованиях изучалось применение 300 мг препарата в день, однако максимально одобренная доза составляет 100 мг/сут [30].

У пациентов с тяжелым поражением печени или почек титрация дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов должна проводиться под тщательным контролем уровня калия. В случае недостаточного снижения артериального давления, несмотря на максимально переносимые дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов, следует добавить другие антигипертензивные средства [1]. Дополнительным показателем адекватности альдостероновой блокады могут служить уровень активности ренина плазмы [3]. При сохраняющемся подавлении уровня ренина следует рассмотреть вопрос увеличения дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов при отсутствии противопоказаний (например, антиандрогенных побочных эффектов, повышенного уровня калия или гипотензии). Другой альтернативой или дополнительным способом воздействия на уровень ренина плазмы является диета с ограничением соли [24]. По опыту специалистов клиники университета Мюнхена пациенты с ПА склонны к употреблению большого количества соли в рационе — до 10 г в день, вероятно, в результате изменений порога чувствительности [Adolf et al., рукопись на рассмотрении]. В случае неадекватного контроля артериальной гипертензии, низкого уровня калия и подавленного уровня активности ренина плазмы крови, несмотря на высокие дозы антагонистов минералокортикоидных рецепторов, наиболее вероятной причиной является низкая приверженность терапии [1].

Перспективы медикаментозной терапии ПА

Необходимо проведение проспективных исследований для оценки преимуществ титрации доз пре-

паратов при ПА, основываясь на уровне ренина плазмы. В таком исследовании в качестве конечных точек могут быть использованы суррогатные параметры, такие как мозговой натрийуретический пептид (pro-BNP), микроальбуминурия или высокочувствительный С-реактивный белок. В качестве дополнительной конечной точки в клинических исследованиях может быть применено суточное мониторирование артериального давления. В пилотном исследовании для демонстрации преимуществ восстановления нормального уровня ренина для эндотелия может быть использована поток-опосредованная вазодилатация (аналог стресс-теста). Наконец, только длительные рандомизированные исследования с участием достаточного для оценки сердечно-сосудистых конечных точек количества человек позволят ответить на вопрос о преимуществе титрации доз антагонистов минералокортикоидных рецепторов до достижения нормального уровня ренина.

Заключение

При ПА благоприятный прогноз основан на раннем выявлении заболевания и назначении специфической терапии. При одностороннем поражении стандартом лечения остается адреналэктомия, которая устраняет избыток альдостерона и потенциально сопровождающую его гиперкортизолемию.

При двустороннем поражении золотым стандартом является медикаментозная терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Медленная титрация дозы препаратов под регулярным наблюдением улучшает приверженность терапии и контроль заболевания. Основными параметрами эффективности лечения являются уровень калия в верхней трети референсного диапазона и целевые значения артериального давления. Дополнительную информацию может предоставить исследование уровня активности ренина плазмы. В случае сохранения подавленного уровня активности ренина плазмы следует рассмотреть вопрос титрации дозы антагонистов

минералокортикоидных рецепторов при отсутствии противопоказаний. Важно не делать поспешных выводов на основании одного проведенного исследования. Необходимо большое количество данных по результатам крупных исследований для подтверждения полученных результатов, особенно в отношении употребления соли и приверженности терапии.

Литература

- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an Endocrine Society clinical practice guideline // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 1889–1916.
- Conn JW. Plasma renin activity in primary aldosteronism: importance in differential diagnosis and in research of essential hypertension // *JAMA* 1964 190 222–225.
- Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study // *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2018 6 51–59.
- Mulatero P, Monticone S, Bertello C, et al. Long-term cardio- and cerebrovascular events in patients with primary aldosteronism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 4826–4833.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment // *Archives of Internal Medicine* 2008 168 80–85.
- Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // *Journal of the American College of Cardiology* 2005 45 1243–1248.
- Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2018 6 41–50.
- Williams TA & Reincke M. MANAGEMENT of ENDOCRINE DISEASE: Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited // *European Journal of Endocrinology* 2018 179 R19–R29.
- Catena C, Colussi G, Lapenna R, et al. Long-term cardiac effects of adrenalectomy or mineralocorticoid antagonists in patients with primary aldosteronism // *Hypertension* 2007 50 911–918.
- Catena C, Colussi G, Di Fabio A, et al. Mineralocorticoid antagonists treatment versus surgery in primary aldosteronism // *Hormone and Metabolic Research* 2010 42 440–445.
- Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies // *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2018 6 464–475.
- Rossi GP, Bolognesi M, Rizzoni D, et al. Vascular remodeling and duration of hypertension predict outcome of adrenalectomy in primary aldosteronism patients // *Hypertension* 2008 51 1366–1371.
- Miyake Y, Tanaka K, Nishikawa T, et al. Prognosis of primary aldosteronism in Japan: results from a nationwide epidemiological study // *Endocrine Journal* 2014 61 35–40.
- Strauch B, Petrak O, Zelinka T, et al. Adrenalectomy improves arterial stiffness in primary aldosteronism // *American Journal of Hypertension* 2008 21 1086–1092.
- Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, et al. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort // *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2017 5 689–699.
- Calhoun DA. Medical versus surgical treatment of primary aldosteronism // *Hypertension* 2018 71 566–568.
- Rossi GP, Maiolino G, Flego A, et al. Adrenalectomy lowers incident atrial fibrillation in primary aldosteronism patients at long term // *Hypertension* 2018 71 585–591.
- Reincke M. Anxiety, depression, and impaired quality of life in primary aldosteronism: why we shouldn't ignore it! // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018 103 1–4.
- Velema M, Dekkers T, Hermus A, et al. Quality of life in primary aldosteronism: a comparative effectiveness study of adrenalectomy and medical treatment // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018 103 16–24.
- Arlt W, Lang K, Sitch AJ, et al. Steroid metabolome analysis reveals prevalent glucocorticoid excess in primary aldosteronism // *JCI Insight* 2017 2 93136.
- Adolf C, Kohler A, Franke A, et al. Cortisol excess in patients with primary aldosteronism impacts left ventricular hypertrophy // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018 103 4543–4552.
- Gerards J, Heinrich DA, Adolf C, et al. Impaired glucose metabolism in primary aldosteronism is associated with cortisol co-secretion // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2019 104 3192–3202.
- Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Relationships of plasma renin levels with renal function in patients with primary aldosteronism // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2007 2 722–731.
- Funder JW. Primary aldosteronism and cardiovascular risk, before and after treatment // *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2018 6 5–7.
- Funder JW. Primary aldosteronism and salt // *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology* 2015 467 587–594.
- Tanabe A, Naruse M, Takagi S, et al. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 2489–2494.
- Lim PO, Young WF & MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism // *Journal of Hypertension* 2001 19 353–361.
- Schiffer L, Muller AR, Hobler A, et al. Biotransformation of the mineralocorticoid receptor antagonists spironolactone and canrenone by human CYP11B1 and CYP11B2: characterization of the products and their influence on mineralocorticoid receptor transactivation // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2016 163 68–76.
- Overdiek HW & Merkus FW. The metabolism and biopharmaceutics of spironolactone in man // *Reviews on Drug Metabolism and Drug Interactions* 1987 5 273–302.
- Colussi G, Catena C & Sechi LA. Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension // *Journal of Hypertension* 2013 31 3–15.
- Seferovic PM, Pelliccia F, Zivkovic I, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists, a class beyond spironolactone — focus on the special pharmacologic properties of eplerenone // *International Journal of Cardiology* 2015 200 3–7.
- Parthasarathy HK, Menard J, White WB, et al. A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism // *Journal of Hypertension* 2011 29 980–990.

Синдром изолированного гипофиза

Расширенный реферат статьи Vergier J., Castinetti F., Saveanu A., Girard N., Brue T., Reynaud R. Pituitary stalk interruption syndrome: etiology and clinical manifestations // *Eur J Endocrinol.* 2019; 181 (5): R199–R209.

Реферат подготовлен С.Э. Мошениной.

Резюме

Синдром изолированного гипофиза (СИГ) — врожденный анатомический дефект гипофиза. Этот синдром является антенатальным дефектом развития, принадлежащим к спектру фенотипа голопрозэнцефалии. Данный синдром неоднороден в клинических, биологических и радиологических проявлениях и характеризуется следующей триадой: тонкая (< 1 мм) или прерванная ножка гипофиза, соединяющий его с гипоталамусом, отсутствие задней доли гипофиза и гипоплазия или аплазия передней его доли. В данном обзоре представлены современные знания о сложном патогенезе, механизмы которого до сих пор остаются неясными. Современные данные свидетельствуют о генетическом происхождении ранних мутаций генов развития механизмов наследования и влияния окружающей среды, что ставит СИГ на пересечении между менделевыми и многофакторными заболеваниями. Фенотип, связанный с СИГ, является высокогетерогенным с высокой частотой различных сочетаний гормонального дефицита, иногда связанного с врожденными дефектами гипофиза. Возраст начала варьируется, но типичным проявлением является эволюционный комбинированный дефицит гормонов передней доли гипофиза в детском возрасте, приводящий впоследствии к пангипопитуитаризму. Поэтому наблюдение пациентов на протяжении всей жизни важно для адекватного лечения заболевания.

Введение

Развитие гипофиза это сложный эмбриональный процесс с участием нейроэктодермы, необходимой для формирования функционально различных долей — передней и задней. Многие аспекты эмбриогенеза гипофиза стали лучше понятны за последние десятилетия. Формирование гипофиза и последующая дифференциация требует целого каскада передачи сигналов с точными взаимодействиями транскрипционных факторов, выступающих в качестве активаторов или репрессоров с точным пространственно-временным выражением [1].

Поскольку дифференцированная железа содержит специализированные типы клеток, которые вырабатывают гормоны для регулирования основных физиологических функций в ответ на сигналы от гипоталамуса, нарушение физиологического эмбрионального развития приводит к врожденному гипопитуитаризму.

Синдром изолированного гипофиза (СИГ, ORPH 95496 [2]) впервые было описан в 1987 г. как эктопия задней доли гипофиза, что является наряду с прерванной ножкой принципиальной особенностью синдрома [3]. Диагноз подтверждается с

помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая является методом выбора контроля размеров, формы и микроструктуры гипофиза у пациентов [4]. Улучшенное разрешение МРТ помогает отличить тонкую и поврежденную ножку гипофиза. Синдром изолированного гипофиза характеризуется тонкой или поврежденной ножкой гипофиза, соединяющей его с гипоталамусом, эктопией задней доли гипофиза и гипо- или аплазией передней доли. За последние десятилетия определение СИГ несколько расширилось, и теперь включает пациентов с характерными изменениями (например, эктопия задней доли гипофиза или повреждение ножки гипофиза) или повреждением ножки гипофиза с отсутствием (в отличие от эктопии) задней доли гипофиза [2]. Изолированное отсутствие задней доли гипофиза с сохраненной ножкой гипофиза не может рассматриваться в рамках СИГ, эта особенность описана у 10 % здоровых людей и может определяться как «яркое пятно» задней доли уже со второго месяца жизни [5]. Таким образом, синдром изолированного гипофиза определяется как отсутствие видимой ножки гипофиза или отсутствие типичного свечения

задней доли гипофиза в области турецкого седла. Область интенсивного свечения находится в области межполостного углубления третьего желудочка [6], в конце короткого стебля ножки гипофиза или вдоль тонкой ножки гипофиза, соединяющей гипоталамус с гипофизом [5]. Оба состояния связаны со значительно повышенным риском развития дефицита гормонов передней доли гипофиза.

Нейрорадиологическое обследование может выявить другие аномалии. Кроме того, СИГ также может быть связан с различными внецеребральными дефектами, имеющими разнообразные клинические проявления. На сегодняшний день СИГ рассматривается как часть голопрозэнцефалии.

В настоящем обзоре будут рассмотрены текущие теории для патогенеза СИГ, а также широкий спектр фенотипов этого гетерогенного заболевания.

Этиология и патогенез

Патогенез СИГ еще не полностью изучен, существуют различные его гипотезы. С учетом высокой частоты перинатальных событий и родов в тазовом предлежании у пациенток с СИГ, первоначально считалось, что причиной данного

синдрома является родовая травма с перинатальной травмой гипофиза, вызывающей механический разрыв ножки гипофиза или его ишемию. Однако доказательства этому были не найдены, было опубликовано множество случаев наблюдений детей с СИГ и нормально протекавшими родами у их матерей. Кроме того, возникновение семейных случаев и частая связь с другими врожденными аномалиями предполагает антенатальный генез изменений. Перинатальные осложнения могут рассматриваться как последствия уже возникшего отклонения, а не его причина [7], и гипотеза аномального развития гипофиза, вызванного генетическими дефектами в настоящее время широко распространена [8].

Генетическое разнообразие

В настоящее время отмечены значительные сдвиги в понимании генетических аспектов СРНД [9]. Мутации были обнаружены в генах раннего развития [10, 11], участвующих в формировании гипоталамо-гипофизарной системы, такие как передача сигналов Wnt, Notch и Sonic Hedgehog (SHH). После подхода гена-кандидата, секвенирование цельного экзона позволило выявить новые генетические нарушения, связанные с СИГ [12–16]. Они являются аутосомными (доминантными или рецессивными) или X-сцепленными, с возможным дигеническим [15] и полигенным наследованием [16].

Одиночные гипофиз-специфичные гены

Молекулярные нарушения транскрипционных факторов, участвующих в эмбриогенезе гипофиза, были рассмотрены в качестве самой вероятной причины СРНД и СИГ [17, 18]. Семейные формы СИГ обычно объясняются мутацией одного гена, вызывающей полную инактивацию функции гена. По времени транскрипции фактор экспрессии, фенотип, связанный с СИГ, более сложный.

Ген PROP1 кодирует специфичный гипофизарный транскрипци-

онный фактор и является наиболее часто встречающейся мутацией, вызывающей СРНД [9]. Мутация PROP1 ответственна за изменчивую морфологию гипофиза [19], но никогда не ассоциируется с СИГ или пороками развития гипофиза у мышей Ames. В мутации PROP1 у человека радиологический фенотип обычно не включает СИГ и гормональный фенотип тяжелее, чем у модели мышей, так как часто включает в себя дефицит АКТГ. Единственный семейный случай СИГ был зарегистрирован в связи с гомозиготной мутацией PROP1 у пациента, родившегося в близкородственном браке [7].

Ген гомеобокса HESX1 играет роль в развитии множества передних структур мозга, полученных из плакоды, включая развивающийся передний мозг, зрительные нервы, гипоталамус и карман Ратке [20, 21]. HESX1 транскрипционный фактор взаимодействует с сигнальным путем Wnt. И рецессивные, и доминантные мутации были обнаружены у пациентов с изменчивым фенотипом, включая негипофизарные нарушения, с патологией глаз или без таковой. Прогрессирующая недостаточность передней доли гипофиза вплоть до пангипопитуитаризма была описана у пациента с гипопластической передней долей гипофиза, эктопией задней доли гипофиза в область срединного возвышения и нарушенной целостностью ножки гипофиза без септооптической дисплазии (СОД) [22]. Тем не менее мутации HESX1, вызывающие СИГ, остаются очень редкими [9, 23]. Примечательно, что миссенс-мутации внутри гомеодомена впервые описаны именно с СОД [20] — редким клиническим состоянием, включающим как минимум два признака классической триады [24]: (1) гипоплазию зрительного нерва, (2) нарушения секреции гормонов гипофиза и (3) дефекты развития среднего мозга.

Сочетание СИГ с офтальмологическими пороками развития также было ассоциировано другими генами, такими как OTX2, ARNT2, CHD7, PAX6, и совсем недавно — ROBO1 и LHX4.

Транскрипционный фактор OTX2 необходим для активации экспрессии HESX1 в развивающемся переднем мозге [9]. Мутации OTX2 связаны с переменными гипофизарными проявлениями, но без четкой корреляции генотип-фенотип [25]. Гетерозиготные миссенс-мутации или мутации OTX2 с потерей-отключением в его гомеодомене ответственны за СИГ наряду с глазными аномалиями.

ARNT2 является основным фактором транскрипции спираль — петля — спираль выражается в развитии мозга и гипофиза в 8 недель человеческого эмбрионального развития. ARNT2 мутация не ассоциирована с СИГ, но гомозиготные мутации в семье приводят к тяжелому синдромному фенотипу: потеря ARNT2 влияет на гипоталамо-гипофизарную ось, постретинальный зрительный путь, церебральный постнатальный рост, вызывающий микроцефалию наряду с почечными аномалиями [12]. У пострадавших детей отмечаются отсутствие светлого пятна задней доли гипофиза, тонкая ножка гипофиза и гипоплазия передней доли гипофиза.

CHD7, хеликазный хромодомен ДНК-связывающего белка7, взаимодействует с SOX2. Были изучены гетерозиготные генные мутации, связанные с СИГ и приводящие к CHARGE-синдрому (колобома, порок сердца, атрезия хоан, замедленный рост и в дальнейшем — гипоплазия гениталий, ушные аномалии / глухота) [11].

PAX6 является регулятором развития глаз и является спинным маркером раннего развития передней доли гипофиза. Его реализация контролирует соблюдение четкой дифференцировки соматотропных, лактотропных и тиреотропных клеток, основанной на торможении вентральных сигналов гена SHH. Существует широкий фенотип спектра носителей гетерозиготных мутаций PAX6, от тяжелых нарушений развития глаз и гипофиза с СИГ до фенотипической нормы [26].

Галлонедостаточность аксонного направляющего рецептора гена ROBO1 была также названа в качестве причины СИГ. Гетерозиготные

нонсенс- или миссенс-мутации были выявлены в случаях СИГ с различными дефицитами гормонов и глазными аномалиями, такими как косоглазие или птоз [14], однако функциональных исследований не проводилось.

Генетические изменения LHX4, участвующие в онтогенезе гипофиза (кармана Ратке), отвечают за фенотипическую изменчивость: мутации LHX4 были связаны с переменной экспрессивностью, и большинство из них с неполной пенетрантностью и переменным дефицитом гормонов гипофиза и аномалиями при МРТ [17, 27, 28]. Гетерозиготные мутации, вызывающие гаплонедостаточность LHX4, отвечают за СИГ с недоразвитым турецким седлом, необязательной гипоплазией гипофиза и пороками развития мозга [27].

PROKR2 является связанным с G-белком рецептором, включенным в эндокринный ангиогенез и миграцию нейронов, и это ключевой рецептор в развитии обонятельных луковиц и секреции гонадотропин-рилизинг-гормона.

Изменение PROKR2 вызывает синдром Каллмана и гипогонадотропный гипогонадизм, и эта гетерозиготная мутация была недавно идентифицирована у пациентов с СИГ [29].

Одиночные

НРЕ-связанные гены

Сообщалось о мутациях в генах, связанных с НРЕ, в предыдущих исследованиях [30], таких как гены, вовлеченные в SHN путь.

GLI2 является транскрипционным цинковым фактором передачи сигналов SHN, которая действует на пути Wnt в начале развития гипофиза [16]. Некоторые варианты GLI2 имели место при СИГ на относительно высокой частоте неполной пенетрантности и широкий фенотипический спектр дефицита гормонов [31].

TGIF кодирует гомеодоменный белок, который репрессирует трансформирующий фактор роста (TGFB) и ретиноидный ответ. Это компонент сигнального пути Wnt и требуется для развития срединных

структур. Гетерозиготные мутации были описаны в связи с НРЕ и СИГ [30].

Другие генетические дефекты были зарегистрированы только единожды и должны быть подтверждены в соответствии с новыми рекомендациями [32].

CDON представляет собой SHN-связывающий белок клеточной поверхности, который способствует передаче сигналов SHN; гетерозиготная нонсенс-мутация его гена связана с СИГ [13], но также описана более мягкая форма фенотипа.

GPR 161 подавляет путь SHN, так как он ведет к протеолитическому превращению GLI2 и GLI3 в форме репрессора. Он также регулирует передачу сигналов WNT и ретиноевой кислоты. Одна гомозиготная миссенс мутация была зарегистрирована Karaca et al., ассоциирована с СИГ и несхарным диабетом [33]. Для последних двух генов функциональные исследования не проводились.

Дигенетическое наследство

Ассоциация между мутацией PROKR2 и редким HESX1 полиморфизмом у пациента с СИГ предполагает олигогенный механизм [29].

WDR11 является членом семейства повторных белков WD, который содержит гомеодоменный транскрипционный фактор, необходимый для морфогенеза обонятельной луковицы. Дигенетическое наследование с обоих факторов — WDR11 (с.1306A.G; p.I436V) и мутации PROKR2 (с.253C.T; p.R85C) были установлены, хотя эти два белка не находятся в том же пути [15].

Микроперестановки

В дополнение к моногенным мутациям СИГ был диагностирован у пациентов с микроделецией или дупликациями [34, 35], отождествленными с массивами сравнительной геномной гибридизации.

SOX3 является членом транскрипционных факторов HMG, связанных с SRY. Его количество кажется критическим для нормального развития гипоталамо-гипофизарной системы: оба SOX3, в большем или меньшем количе-

стве приводящие к генетическим изменениям, ассоциированы с аналогичными фенотипами — с инфундибулярной гипоплазией и гипопитуитаризмом [36]. Дупликации или делеции переменной длины в Xq26-q27 с участием SOX3 были описаны в семьях с X-сцепленным гипопитуитаризмом [37].

На пути к более сложной этиологии

У небольшого числа пациентов с СИГ был обнаружен один единственный молекулярный дефект и менделевское наследование [38]: этиология СИГ остается недокументированной для большинства пациентов.

Генотипные и фенотипические диссонансы очень распространены с огромными вариациями [11, 13–15, 26, 27, 30, 31]: клиническая картина, эндокринные профили и результаты МРТ варьируются в пределах одних и тех же семей [8], часто у родственников с незначительными мутациями или без них.

Эти сложные модели наследования подчеркивают тот факт, что пенетрантность генетического дефекта может быть изменена другими факторами [9].

Полигенная гипотеза

Так как пациенты с СИГ обладают гетерогенными эндокринными и экстраэндокринными особенностями, возможно, что этот широкий спектр фенотипов может быть вызван мультигенным фоном с синергией сложных мутаций функционально связанных генов.

Zwaveling-Soonawala et al. [16] выполнил секвенирование экзона (WES) у 20 неродственных пациентов с СИГ в поддержку гипотезы полигенной этиологии. Большинство пациентов имели комбинацию различных потенциально патогенных вариантов, унаследованных от здоровых родителей, от генов, связанных с образованием гипофиза или связанных с другими пороками развития среднего мозга. Предполагаемые гены были идентифицированы для изолированного СИГ (DCHS1, ROBO2, CCDC88C и KIF14) и синдромального СИГ (KAT6A) при ассоциации их с дру-

гими вариантами развивающихся генов. DCHS1 участвует в миграции нейронов и экспрессируется в развитии гипофиза у мышей. ROBO2 играет роль в управлении аксоном по средней линии центральной нервной системы млекопитающих. CCDC88C является отрицательным регулятором сигнального пути Wnt. KIF14 вызывает цилиопатию и дезорганизацию обонятельной луковицы у мутантных мышей. Мутации KAT6A ответственны за нарушения развития нервной системы.

Точно так же Guo et al. [39] выполнили исследование WES 24 на не связанных между собой китайских пациентах с СИГ для поиска синергических генетических взаимодействий. Они идентифицировали 41 гетерозиготный вариант в генах, которые являются членами или связаны с сигнальными путями Notch, SHN и Wnt. У большинства пациентов имелись множественные (до пяти) мутации, в основном локализованные в консервативных функциональных доменах генов, участвующих в этих критических путях развития. Наиболее часто мутировали NCOR2 (пути Notch), NKD2 (Wnt путь) и ZIC2 (пути SHN), предполагается, что они играют более важную роль в нормальном развитии гипофиза. NKD2 является регулятором отрицательной передачи сигналов Wnt/bcatenin. NCOR2 участвует в процессах развития гомеостаза, это связано с опухолью и кроветворением. ZIC2 необходим для создания шаблонов и морфогенеза, влияет на транскрипционный исход передачи сигналов SHN и ингибирует сигналы белка Wnt/bcatenin.

Подозреваемые воздействия на окружающую среду

Поскольку мутации гена выявляются в менее чем в 5 % случаев СИГ, негенетические факторы риска, очевидно, также должны учитываться. Взаимодействие гена и окружающей среды, вероятно, значимо в многофакторной этиологии НРЕ [40]. Поскольку СИГ может рассматриваться как легкая форма НРЕ, он может быть

мультигенным заболеванием, взаимодействующим с несколькими факторами [41], такими как низкий уровень холестерина, материнский алкоголизм или диабет в соответствии с «теорией множественных ударов» [42] с участием эпигенетических механизмов [16]. Кроме того, вазоактивные препараты, такие как кокаин, были связаны с различными проявлениями НРЕ и аномалиями гипофиза, такими как септо-оптическая дисплазия [43].

Клинические проявления: широкий спектр фенотипов

Эпидемиология

Точная распространенность СИГ неизвестна, однако этот синдром относится к редким заболеваниям. Заболеваемость растет в связи с рутинным выполнением МРТ в качестве основного радиологического метода у пациентов с гипопитуитаризмом [44]: постмаркетинговые исследования С. Deal [44] и М. Maghnie [45], изучивших более 8 тыс. и 13 тыс. пациентов соответственно, показали наличие СИГ у 4–8 % исследуемой когорты. Большинство случаев СИГ спорадические, и только изредка встречаются семейные формы [22]. Отмечается преобладание мужчин [39, 46, 47], клиническая характеристика когорт отличается по полу и возрасту на момент постановки диагноза [48].

Клинические последствия PSIS: сложный фенотип

Фенотип PSIS очень неоднороден, и диагноз можно заподозрить на основании клинических находок: первоначальное представление может быть или врожденной ассоциацией с различными экстрагипофизарными пороками средней линии или изолированным дефектом гипофиза, выявленным позднее в связи с невозможностью роста. Несмотря на то что диагноз СИГ подтверждается МРТ, клинические особенности описаны впервые в этом обзоре.

Общая клиническая картина включает симптомы, связанные с дефицитом гормонов передней

доли гипофиза, в зависимости от профиля гормонов, возраста начала и связанных с этим дефектом.

Гормональный статус

Зрелый гипофиз вырабатывает несколько гормонов, которые регулируют физиологические функции, в том числе рост, размножение и гомеостаз. Ножка гипофиза позволяет транспортировать гормоны из гипоталамуса в клетки гипофиза; ее прерывание было признано важным маркером гипофизарной функции [49].

Два типичных клинических проявления СИГ включают в себя постоянный дефицит гормонов передней доли гипофиза: (1) при рождении это тяжелый гормональный фенотип, включающий гипогликемию и желтуху; (2) появление в раннем детстве и дальнейшее прогрессирование пангипопитуитаризма. После диагностики одного вида недостаточности происходит прогрессирующий частичный или полный дефицит других осей гипоталамо-гипофизарной системы, ведущих к CRHD [50].

Недостаточность гормона роста является наиболее часто существующим дефектом и встречается у 100 % пациентов [51]. Такой дефицит в основном стойкий и тяжелый (по определению Педиатрического эндокринного общества, у таких пациентов наблюдаются очень низкие пиковые уровни гормона роста при провокационном тестировании) [52, 53], но не всегда, поскольку были описаны и случаи непостоянного дефицита гормона роста [54, 55]. Интересно, что значительное изменение в росте было отмечено у пациентов, которые не получали лечение препаратом гормона роста [51], некоторые дети достигли нормального роста, несмотря на аномальную секрецию гормона роста [56]. Среди почти 600 пациентов с низким ростом из-за дефицита гормона роста, вызванного повреждениями гипофиза, 7,8 % случаев СИГ были выявлены в недавнем исследовании [57]. С точки зрения лечения, скорость роста при заместительной терапии гормоном роста была лучше при наличии дефектов гипофиза, чем

при изолированном идиопатическом дефиците гормона роста без изменений при МРТ [58]; самый значительный скачок роста происходит в первые три года лечения, особенно в первый год применения гормона роста [50].

Недостаточность гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) часто связана с другими недостаточностями, но также может быть изолированной с различной степенью тяжести, начиная от полного гонадотропного дефицита до нормогонадотропной аменореи [59].

Дефицит АКТГ может вызывать холестаза у новорожденных [60] и рецидивирующую гипонатриемию [61]. Измерение АКТГ и кортизола на фоне стимулирующей пробы значительно ниже у пациентов с СИГ по сравнению с пациентами с СРНД с видимой ножкой гипофиза [51].

Также может быть обнаружен дефицит ТТГ. Уровень ТТГ сыворотки не связан с изменениями ножки гипофиза или с величиной передней доли гипофиза, его концентрация может быть в пределах нормы у большинства пациентов с центральным гипотиреозом [62]. Также были описаны случаи изолированной секреции ТТГ с недостаточностью других гормонов передней доли гипофиза [63].

Уровень пролактина (ПРЛ) варьируется в зависимости от степени разъединения дофаминергического пути. Это может быть гипо- [22] или же гиперпролактинемия, которая наблюдается от 17 % [22] до трети пациентов [48].

По сравнению с другими гормональными нарушениями центральный несахарный диабет выявляется у немногих пациентов [41, 47], так как передние и задние доли имеют разное эмбриональное происхождение. Пациенты с врожденным гипопитуитаризмом и эктопией задней доли гипофиза, вероятно, имеют нормальную функцию задней доли гипофиза, так как изолированная эктопия не способствует развитию несахарного диабета. Однако дефектный осморегулируемый AVP может наблюдаться в случае ЕРР с более сложной аномалией срединных

структур головного мозга: гипотеза гипоталамической дисфункции, вызывающей нарушения осморцептора, была описана ранее [64].

Каждая серия сообщает о высокой, но изменчивой частоте СРНД. Клинические факторы, которые лучше всего различают СРНД, пациенты с изолированным дефицитом гормона роста, гипогликемией и микропенис [65].

Таким образом, долгосрочные наблюдения пациентов с регулярной оценкой эндокринологического статуса необходимы, как только появляются первые признаки, независимо от исходного состояния функций эндокринных органов.

Лечение основано на пожизненной заместительной полигормональной терапии. Учитывая то, что дефицит гормонов гипофиза приводит к росту хронических заболеваний и опасных для жизни событий [66], раннее выявление недостаточности гормонов гипофиза и начало лечения влияют на прогноз и качество жизни пациентов с гипопитуитаризмом [67, 68].

СИГ нейрорадиологическая презентация: вклад МРТ

МРТ является ключевым методом исследования гипофиза, и это помогает в диагностике и эндокринном прогнозе у пациентов с дефицитом гормонов [69]. Триада СИГ имеет разнородные рентгенологические проявления из-за множественных этиологических механизмов. На изображениях можно увидеть многочисленные анатомические вариации в случае СИГ, касающиеся передней доли гипофиза (отсутствие, гипоплазия, норма), задней доли гипофиза (отсутствие, эктопия ножки, эктопия по отношению к основанию гипоталамуса, нормальное положение у турецком седле) и/или ножки гипофиза (прерванная, тонкая, нормальная) [65]. Имеются корреляции между эндокринной функцией гипофиза и характеристиками МРТ: невидимая передняя доля [38], невидимая ножка гипофиза [70] и эктопия задней доли гипофиза в инфундибулярной области в выемке третьего желудочка [71].

МРТ с гадопентетат димеглюмина (Gd-DTPA) более чувствительна, чем неэффективная техника МРТ в выявлении сосудистого компонента ножки гипофиза, и дает более четкую информацию о состоянии гипоталамо-гипофизарных портальных сосудов [72].

Связь между анатомическим и функциональным статусом возможна: если ножка гипофиза не визуализируется при МРТ с Gd-DTPA, то риск развития СРНД в 27 раз больше, чем у пациентов с дефицитом гормона роста и визуализированной ножкой гипофиза.

Внегипофизарные пороки развития, связанные с СИГ

Последние результаты показывают, что СИГ относится к спектру средних отклонений и представляет собой легкую форму голопроэнцефалии [73]. Возникновение экстрагипофизарных пороков развития и их связь с эндокринной функцией варьируется [6, 8], но врожденные дефекты, по-видимому, чаще встречаются в случае СРНД (почти 60 %), чем при изолированном дефиците гормона роста [6, 65]. Высокий уровень связанных пороков развития подчеркивает необходимость систематического скрининга.

Дефекты средней линии это в основном дефекты мозга и глаз [74], такие как микроцефалия, гидроцефалия, перивентрикулярная узелковая гетеротопия, двусторонняя перизилвиальная полимикрогирия, атрофия мозжечкового червя, дисгенез мозжечка, септооптическая дисплазия, частичный агенез мозолистого тела, аномалия Арнольда-Киари, перегородочный агенез, стеноз водопровода, гипоплазия зрительного нерва, колобома сетчатки, краниофарингеальный канал, центральная дыхательная недостаточность. Черепно-лицевые структуры также могут быть изменены — расщелина губы или нёба [8], аномалии зубов, такие как один центральный резец [30].

Сообщалось о различных, но непостоянных чертах внешности, таких как редкие тонкие волосы, широкий лоб с лобным выступом, гипотелоризм, антевертированная

ушная раковина, высокая носовая перегородка, выпуклый кончик носа, глубокий желобок с тонкой верхней губой, короткий подбородок [33, 34]. Многие из этих изменений характерны и для пациентов с дефицитом гормона роста.

Также описаны экстра-церебральные нарушения, влияющие на кожу, сердце, конечности, осевой скелет, желудочно-кишечный тракт, мочевыводящие пути, в том числе односторонний почечный агенез или гипоплазия почки в рамках CHARGE-синдрома или вне связи с ним [8]. Кроме того, имеет связь и с анемией Фанкони, синдромами Паллистер-Холла, Куррарино и Стиллинга-Дуэйна [8].

Наличие экстра-гипофизарных пороков развития изначально связывалось с более тяжелой гормональной недостаточностью [22], но эта связь до сих пор не подтверждена [38].

Переменный возраст дебюта

Возраст проявления заболевания различен. СИГ в основном встречается в младенчестве и детстве, поскольку клинические признаки часто появляются в первом десятилетии жизни, но диагноз часто откладывается [42]. Дефицит может развиваться с течением времени, с появлением нового поражения гипофиза или возникновением обратимого гормонального дефицита. Клинические, гормональные и МРТ характеристики на исходном уровне и в течение периода наблюдения уже были описаны ранее [38].

В неонатальном периоде сочетанные признаки наводят на мысль о гипопитуитаризме примерно в трети случаев СИГ [38, 48]: слабость, вторичная надпочечниковая недостаточность с гипотонией и длительной холестатической желтухой, повторные эпизоды гипогликемии, связанные с особенно тяжелой формой СИГ [38], аномалии половых органов, такие как крипторхизм или микропенис, а иногда и задержка внутриутробного развития, что свидетельствует о том, что гормональный дефицит возник раньше и протекает

тяжело [47] (рис. 1). Случаи родов в тазовом предлежании, кесарева сечения и дистресс-синдром у новорожденных высок в популяции с СИГ, при этом рост при рождении обычно находится ниже нормального диапазона [38]. Кроме того, пациенты с СИГ с CRHD чаще нуждаются в интенсивной терапии новорожденных, чем пациенты с изолированным дефицитом гормона роста [75].

Пациенты с диагностированным в неонатальном периоде СИГ часто имеют критическую форму с большим гормональным нарушениями и тяжелый радиологический фенотип, связанный с более выраженными изменениями в развитии гипоталамуса [38]. Соответственно, от-

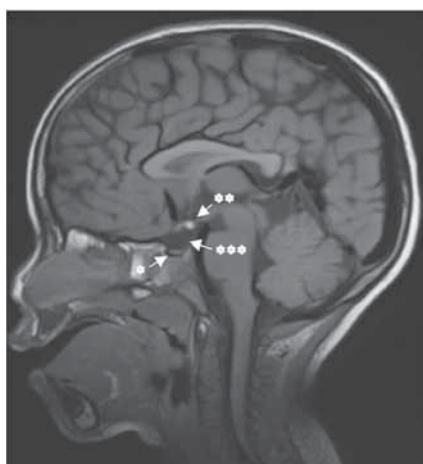


Рис. 1. Ранняя диагностика синдрома изолированного гипоталамуса. СИГ диагностирован в позднем неонатальном периоде на фоне тяжелой задержки роста плода после преждевременных родов (масса тела при рождении 670 г, длина тела 32 см на 25 неделе)

При МРТ новорожденного выявлена гипоплазия передней доли гипофиза (*), эктопия задней доли (**), отсутствие ножки гипофиза (***) без каких-либо других аномалий головного мозга. Гормональные тесты показали дефицит как соматотропина, так и тиреотропина. Здесь СИГ был изолирован, не наблюдалось интеллектуальной задержки или дисморфических особенностей, связанных с эндокринным профилем. Сагиттальное T1-взвешенное изображение, полученное в возрасте 5 лет и 7 месяцев, демонстрирует гипоплазию передней доли гипофиза (высота передней доли 1,8 мм), отсутствие ножки гипофиза и эктопию задней доли на уровне дна третьего желудочка

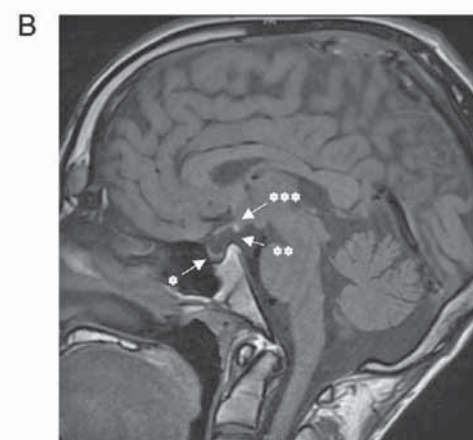
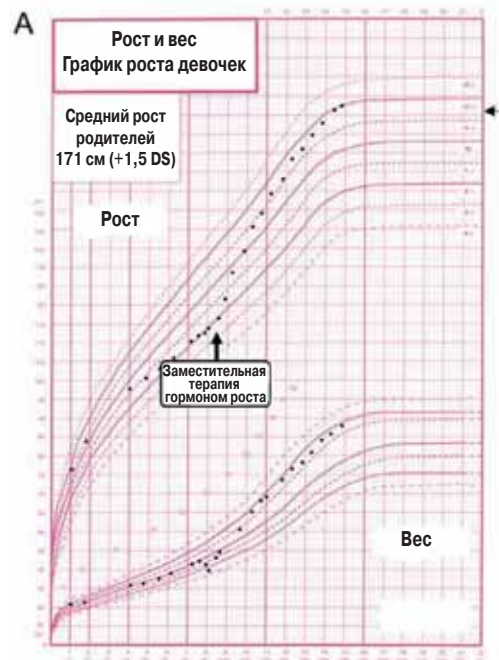


Рис. 2. Поздняя диагностика с изолированным СИГ. Диагноз СИГ был поставлен в возрасте 8 лет в связи с изолированной прогрессирующей задержкой роста, от +1 СДС до -2 СДС (А)

Динамические функциональные тесты показали очень низкие пиковые уровни ГР в сочетании с тяжелым дефицитом гормона роста. МРТ показала гипоплазию передней доли гипофиза (*), прерывание ножки гипофиза (**), эктопическую заднюю долю (***) без каких-либо других аномалий головного мозга на сагиттальном взвешенном изображении T1 (В). Позже дальнейшие исследования показали наличие тиреотропной и гонадотропной недостаточностей в дополнение к дефициту ГР

отсутствие неонатального анамнеза было связано с менее выраженной гипоплазией передней доли гипофиза (> 2 мм) по сравнению с более

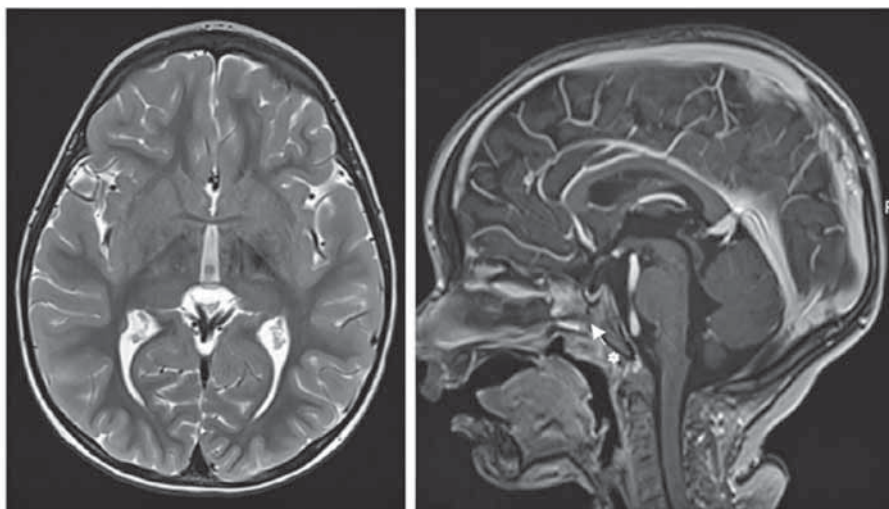


Рис. 3. «Случайный» диагноз

Двухлетний ребенок был направлен к нейроредитору из-за задержки умственного развития и нарушения обучения. Была проведена МРТ. Осевые T2 и постконтрастные сагиттальные T1-взвешенные изображения, полученные в возрасте 2 лет и 5 месяцев, показывают небольшую переднюю долю гипофиза (высота 2,7 мм), отсутствие ножки гипофиза и заднюю эктопическую долю на дне третьего желудочка на постконтрастном T1-взвешенном изображении. Это связано с сохранением краниофарингеального канала (*) без эктопии в глотке. Он также связан с эндимальной гетеротопией, наблюдаемой на изображении T2 на уровне правого предсердия. Гормональные измерения выявили дефицит ТТГ и ГР

тяжелыми гипоплазия (< 2 мм) [47]. СРНД встречается у всех пациентов с СИГ, выявленным в неонатальном периоде, часто полным, но интерпретация гормональных проб особенно сложна при рождении.

В детстве СИГ критически влияет на рост, развитие и качество жизни. Большинство пациентов обратились за медицинской помощью из-за задержки роста с замедлением костного возраста (рис. 2) или из-за задержки полового созревания и отсутствия скачка роста [48]. Средний возраст на момент постановки диагноза около 4 лет [38]. Наблюдение детей с умственной отсталостью иногда может выявлять СИГ (рис. 3).

У взрослого населения СРНД кажется более распространенным у детей, вероятно, из-за более длительного последующего наблюдения: долгосрочный клинический и биологический мониторинг на протяжении всей жизни имеет решающее значение [51]. Постоянные недостатки, оказались чаще, около 60 % в случае эктопии задней доли гипофиза [54], но обратимый дефицит соматотропина и гонадотропина ранее были описаны

у взрослых пациентов с тонкой ножкой гипофиза [55, 76]. Поэтому дополнительное исследование секреции ГР необходимо учитывать после достижения конечного роста и подтверждения необходимости продолжения терапии ГР в зрелом возрасте [54].

Выводы и перспективы

Синдром изолированного гипофиза является гетерогенным мультигенным состоянием с высокой фенотипической изменчивостью. Этот синдром является антенатальным пороком развития, принадлежащим к спектру фенотипа голопрозэнцефалии, который можно диагностировать с помощью МРТ.

Клинические особенности зависят от многофакторных взаимодействий, в том числе с нетрадиционными генетическими механизмами и факторами окружающей среды, приводящих к варибельным, но выраженным гормональным нарушениям и врожденным дефектам гипофиза, затрагивающим в основном мозг, глаза и черепно-лицевые структуры. Неонатальные и детские проявления должны насторожить

клиницистов, чтобы заменить недостаточность гормонов быстро, насколько это возможно. Наблюдение пациентов на протяжении всей жизни имеет важное значение для диагностики и прогноза, так как имеется прогрессирующий гормональный дефицит.

Что касается этиологии СИГ, еще предстоит поиск новых генов развития и факторов гипофизарной транскрипции. Высокоскоростное секвенирование генов поможет обнаружить дополнительные варианты, особенно в некодирующих областях. Это будет необходимо для генетического консультирования, несмотря на встречающиеся генотип-фенотипические диссонансы. Высокопроизводительный анализ секвенирования всего генома может также помочь выявлению новых генетических причин.

Широкая фенотипическая экспрессивность СИГ и неполная пенетрантность, сочетание сложных паттернов полигенного наследования и взаимодействие ген — среда являются правдоподобным объяснением. Действительно, влияние факторов окружающей среды на генетически предрасположенных людей может нести ответственность за патологический фенотип, размещение СИГ на перекрестке между менделевскими и многофакторными заболеваниями.

Литература

1. Davis SW, Ellsworth BS, Perez Millan MI, et al. Pituitary gland development and disease // *Current Topics in Developmental Biology* 2013 106 1–47.
2. Brauner R. Orphanet: Pituitary stalk interruption syndrome. 2010. Accessible at https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=95496
3. Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, et al. Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging // *Radiology* 1987 165 487–489.
4. Argyropoulou MI & Kiortsis DN. MRI of the hypothalamic-pituitary axis in children // *Pediatric Radiology* 2005 35 1045–1055.
5. Di Iorgi N, Allegri AEM, Napoli F, et al. The use of neuroimaging for

- assessing disorders of pituitary development // *Clinical Endocrinology* 2012 76 161–176.
6. Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, et al. Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 82 3450–3454.
 7. Fernandez-Rodriguez E, Quinteiro C, Barreiro J, et al. Pituitary stalk dysgenesis-induced hypopituitarism in adult patients: prevalence, evolution of hormone dysfunction and genetic analysis // *Neuroendocrinology* 2011 93 181–188.
 8. Simon D, Hadjiathanasiou C, Garel C, et al. Phenotypic variability in children with growth hormone deficiency associated with posterior pituitary ectopia // *Clinical Endocrinology* 2006 64 416–422.
 9. Fang Q, George AS, Brinkmeier ML, et al. Genetics of combined pituitary hormone deficiency: roadmap into the genome era // *Endocrine Reviews* 2016 37 636–675.
 10. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, et al. Genetic causes of combined pituitary hormone deficiencies in humans // *Annales d'Endocrinologie* 2012 73 53–55.
 11. Castinetti F, Reynaud R, Saveanu A, et al. Mechanisms in endocrinology: an update in the genetic aetiologies of combined pituitary hormone deficiency // *European Journal of Endocrinology* 2016 174 R239–R247.
 12. Webb EA, Al Mutair A, Kelberman D, et al. ARNT2 mutation causes hypopituitarism, post-natal microcephaly, visual and renal anomalies // *Brain* 2013 136 3096–3105.
 13. Bashamboo A, Bignon-Topalovic J, Rouba H, et al. A nonsense mutation in the hedgehog receptor CDON associated With pituitary stalk interruption syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 12–15.
 14. Bashamboo A, Bignon-Topalovic J, Moussi N, et al. Mutations in the human ROBO1 gene in pituitary stalk interruption syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017 102 2401–2406.
 15. McCormack SE, Li D, Kim YJ, et al. Digenic inheritance of PROKR2 and WDR11 mutations in pituitary stalk interruption syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017 102 2501–2507.
 16. Zwaveling-Soonawala N, Alders M, Jongejan A, et al. Clues for polygenic inheritance of pituitary stalk interruption syndrome From exome sequencing in 20 patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018 103 415–428.
 17. Reynaud R, Gueydan M, Saveanu A, et al. Genetic screening of combined pituitary hormone deficiency: experience in 195 patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91 3329–3336.
 18. Davis SW, Castinetti F, Carvalho LR, et al. Molecular mechanisms of pituitary organogenesis: in search of novel regulatory genes // *Molecular and Cellular Endocrinology* 2010 323 4–19.
 19. Voutetakis A, Argyropoulou M, Sertedaki A, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 2200–2206.
 20. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse // *Nature Genetics* 1998 19 125–133.
 21. Sobrier M-L, Maghnie M, Viel-Luton M-P, et al. Novel HESX1 mutations associated with a life-threatening neonatal phenotype, pituitary aplasia, but normally located posterior pituitary and no optic nerve abnormalities // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006 91 4528–4536.
 22. Reynaud R, Albarel F, Saveanu A, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in 83 patients: novel HESX1 mutation and severe hormonal prognosis in malformative forms // *European Journal of Endocrinology* 2011 164 457–465.
 23. Kelberman D & Dattani MT. Role of transcription factors in midline central nervous system and pituitary defects // *Endocrine Development* 2009 14 67–82.
 24. Webb EA & Dattani MT. Septo-optic dysplasia // *European Journal of Human Genetics* 2010 18 393–397.
 25. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, et al. Heterozygous orthodonticle homeobox 2 mutations are associated with variable pituitary phenotype // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 756–764.
 26. Takagi M, Nagasaki K, Fujiwara I, et al. Heterozygous defects in PAX6 gene and congenital hypopituitarism // *European Journal of Endocrinology* 2014 172 37–45.
 27. Castinetti F, Saveanu A, Reynaud R, et al. A novel dysfunctional LHX4 mutation with high phenotypic variability in patients with hypopituitarism // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 2790–2799.
 28. Cohen E, Maghnie M, Collot N, et al. Contribution of LHX4 mutations to pituitary deficits in a cohort of 417 unrelated patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017 102 290–301.
 29. Reynaud R, Jayakody SA, Monnier C, et al. PROKR2 variants in multiple hypopituitarism with pituitary stalk interruption // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 97 E1068–E1073.
 30. Tatsi C, Sertedaki A, Voutetakis A et al. Pituitary stalk interruption syndrome and isolated pituitary hypoplasia may be caused by mutations in holoprosencephaly-related genes // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 98 E779–E784.
 31. França MM, Jorge AAL, Carvalho LRS, et al. Novel heterozygous nonsense GLI2 mutations in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe without holoprosencephaly // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 95 E384–E391.
 32. Ellard S, Baple EL, Owens M, et al. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2017.
 33. Karaca E, Buyukkaya R, Pehlivan D, et al. Whole-exome sequencing identifies homozygous GPR161 mutation in a family with pituitary stalk interruption syndrome // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 100 E140–E147.
 34. El Chehadeh-Djebbar S, Callier P, Masurel-Paulet A, et al. 17q21.31 microdeletion in a patient with pituitary stalk interruption syndrome // *European Journal of Medical Genetics* 2011 54 369–373.
 35. Vetro A, Pagani S, Silengo M, et al. Severe growth hormone deficiency and pituitary malformation in a

- patient with chromosome 2p25 duplication and 2q37 deletion // *Molecular Cytogenetics* 2014 7 41.
36. Woods KS, Cundall M, Turton J, et al. Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism // *American Journal of Human Genetics* 2005 76 833–849.
 37. Bauters M, Frints SG, Van Esch H, et al. Evidence for increased SOX3 dosage as a risk factor for X-linked hypopituitarism and neural tube defects // *American Journal of Medical Genetics Part A* 2014 164 1947–1952.
 38. Bar C, Zadro C, Diene G, et al. Pituitary stalk interruption syndrome from infancy to adulthood: clinical, hormonal, and radiological assessment according to the initial presentation // *PLoS ONE* 2015 10 e0142354.
 39. Guo Q-H, Wang C-Z, Wu Z-Q, et al. Multi-genic pattern found in rare type of hypopituitarism: a whole-exome sequencing study of Han Chinese with pituitary stalk interruption syndrome // *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2017 21 3626–3632.
 40. Hong M & Krauss RS. Cdon mutation and fetal ethanol exposure synergize to produce midline signaling defects and holoprosencephaly spectrum disorders in mice // *PLoS Genetics* 2012 8 e1002999.
 41. Wang C-Z, Guo L-L, Han B-Y, et al. Pituitary stalk interruption syndrome: from clinical findings to pathogenesis // *Journal of Neuroendocrinology* 2017 29.
 42. Ming JE & Muenke M. Multiple hits during early embryonic development: digenic diseases and holoprosencephaly // *American Journal of Human Genetics* 2002 71 1017–1032.
 43. Dominguez R, Aguirre Vila-Coro A, Slopis JM & Bohan TP. Brain and ocular abnormalities in infants with in utero exposure to cocaine and other street drugs // *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 1991 145 688–695.
 44. Deal C, Hasselmann C, Pfäffle RW, et al. Associations between pituitary imaging abnormalities and clinical and biochemical phenotypes in children with congenital growth hormone deficiency: data from an international observational study // *Hormone Research in Paediatrics* 2013 79 283–292.
 45. Maghnie M, Lindberg A, Koltowska-Haggstrom M & Ranke MB. Magnetic resonance imaging of CNS in 15,043 children with GH deficiency in KIGS (Pfizer International Growth Database) // *European Journal of Endocrinology* 2013 168 211–217.
 46. Han B-Y, Zhang Q, Li L-L, et al. Clinical features of pituitary stalk interruption syndrome in 114 cases // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2016 38 534–538.
 47. Tauber M, Chevrel J, Diene G, et al. Long-term evolution of endocrine disorders and effect of GH therapy in 35 patients with pituitary stalk interruption syndrome // *Hormone Research in Paediatrics* 2005 64 266–273.
 48. Guo Q, Yang Y, Mu Y, et al. Pituitary stalk interruption syndrome in Chinese people: clinical characteristic analysis of 55 cases // *PLoS ONE* 2013 8 e53579.
 49. Wang Q, Hu Y, Li G & Sun X. Pituitary stalk interruption syndrome in 59 children: the value of MRI in assessment of pituitary functions // *European Journal of Pediatrics* 2014 173 589–595.
 50. El Chehadeh S, Bensignor C, de Monleon J-V, et al. The pituitary stalk interruption syndrome: endocrine features and benefits of growth hormone therapy // *Annales d'Endocrinologie* 2010 71 102–110.
 51. Wang W, Wang S, Jiang Y, et al. Relationship between pituitary stalk (PS) visibility and the severity of hormone deficiencies: PS interruption syndrome revisited // *Clinical Endocrinology* 2015 83 369–376.
 52. Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency // *Hormone Research in Paediatrics* 2016 86 361–397.
 53. Grimberg A & Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature // *Current Opinion in Pediatrics* 2017 29 466–471.
 54. Leger J, Danner S, Simon D, et al. Do all patients with childhood-onset growth hormone deficiency (GHD) and ectopic neurohypophysis have persistent GHD in adulthood? // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 650–656.
 55. Loche S, Di Iorgi N, Patti G, et al. Growth hormone deficiency in the transition age // *Endocrine Development* 2018 33 46–56.
 56. Lee SS, Han A-L, Ahn MB, et al. Growth without growth hormone in combined pituitary hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption syndrome // *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2017 22 55.
 57. Xu C, Zhang X, Dong L, et al. MRI features of growth hormone deficiency in children with short stature caused by pituitary lesions // *Experimental and Therapeutic Medicine* 2017 13 3474–3478.
 58. Zenaty D, Garel C, Limoni C, et al. Presence of magnetic resonance imaging abnormalities of the hypothalamic-pituitary axis is a significant determinant of the first 3 years growth response to human growth hormone treatment in prepubertal children with nonacquired growth hormone deficiency // *Clinical Endocrinology* 2003 58 647–652.
 59. Rottembourg D, Linglart A, Adamsbaum C, et al. Gonadotrophic status in adolescents with pituitary stalk interruption syndrome // *Clinical Endocrinology* 2008 69 105–111.
 60. Mauvais F-X, Gonzales E, et al. Cholestasis reveals severe cortisol deficiency in neonatal pituitary stalk interruption syndrome // *PLoS ONE* 2016 11 e0147750.
 61. Jang KM & Ko CW. Delayed diagnosis of pituitary stalk interruption syndrome with severe recurrent hyponatremia caused by adrenal insufficiency // *Annals of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2017 22 208–212.
 62. Zhang Q, Zang L, Li Y-J, et al. Thyrotrophic status in patients with pituitary stalk interruption syndrome // *Medicine* 2018 97 e9084.
 63. Nawaz A, Azeemuddin M & Shahid J. Pituitary stalk interruption syndrome presenting in a euthyroid adult with short stature // *Radiology Case Reports* 2018 13 503–506.

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

Современные методы мужской контрацепции

Расширенный реферат статьи Gava G., Meriggiola M.C. Update on male hormonal contraception // Ther Adv Endocrinol Metab. 2019; 10: 2042018819834846

Реферат подготовлен М.В. Амосовой.

Резюме

Несмотря на широкое распространение методов контрацепции, разработанных для женщин, около 40–45 % беременностей в мире являются незапланированными. В то время как женщинам доступен широкий спектр методов контрацепции, выбор мужчин ограничен лишь использованием презервативов, которые обладают не самой высокой степенью надежности, и достаточно инвазивным, практически необратимым хирургическим методом — вазэктомией. Несколько проведенных исследований выявили высокий интерес среди мужчин и женщин к разработке и внедрению в клиническую практику эффективных, безопасных и обратимых методов контрацепции для мужчин.

На протяжении многих лет проводился целый ряд исследований по разработке безопасных и эффективных гормональных и негормональных мужских контрацептивов.

Множество новых молекул находятся сейчас в процессе разработки в качестве оральных или трансдермальных гормональных контрацептивов для мужчин, с минимальным числом побочных эффектов.

В нашем перенаселенном мире разработка и внедрение метода мужской контрацепции, который позволит как мужчинам, так и женщинам играть активную роль в планировании семьи, является совершенно необходимым и требует проведения дальнейших исследований по данной теме.

Введение

В настоящее время варианты мужской контрацепции по-прежнему ограничены лишь использованием презервативов, обладающих не самой высокой степенью надежности [1], и вазэктомией, которая является инвазивной и практически необратимой хирургической процедурой [2]. Именно по этим причинам ответственность за планирование семьи по-прежнему лежит на женщинах, несмотря на то что значительное число мужчин охотно воспринимают возможность использовать мужские методы контрацепции, осознавая тот факт, что возможность совместного планирования семьи должна быть, скорее, индивидуальным правом человека, чем обязательством [3].

Наличие и доступность мужских гормональных контрацептивов даст мужчинам возможность контролировать свою фертильность и разделить ответственность за планирование семьи.

Среди различных подходов к контролю мужской фертильности гормональная контрацепция наиболее близка к возможности практического применения.

Однако, несмотря на значительный прогресс в этой области, продемонстрировавший возможность применения, эффективность и хорошую переносимость гормональных схем лечения, проводимые исследования до сих пор не привели к разработке продукта, одобренного для широкого практического применения.

Поддержка правительственных учреждений, таких как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Программа по исследованию разработки методов контрацепции и Национальный институт здоровья детей и развития человека (NICHD), позволила достичь значительного прогресса в этой области и провести многочисленные исследования, которые подтвердили, что гормональный метод мужской контрацепции является вполне осуществимым, вполне эффективным и пригодным к применению.

Тем не менее исследования продвигаются очень медленно, и выпуск препарата на рынок не ожидается в ближайшем будущем.

Механизм действия мужской гормональной контрацепции

Основным механизмом, посредством которого гормоны обеспечивают снижение фертильности у мужчин, является подавление лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с последующим обратимым угнетением функции яичка, а именно сперматогенеза и продукции тестостерона (рисунок).

Как снижение уровня тестостерона, так и подавление уровня ФСГ приводят к снижению функции клеток Сертоли, обеспечивающей созревание половых клеток. Для поддержания андроген-зависимых физиологических функций андрогены (как правило тестостерон) должны быть частью схемы контрацепции [4, 5].

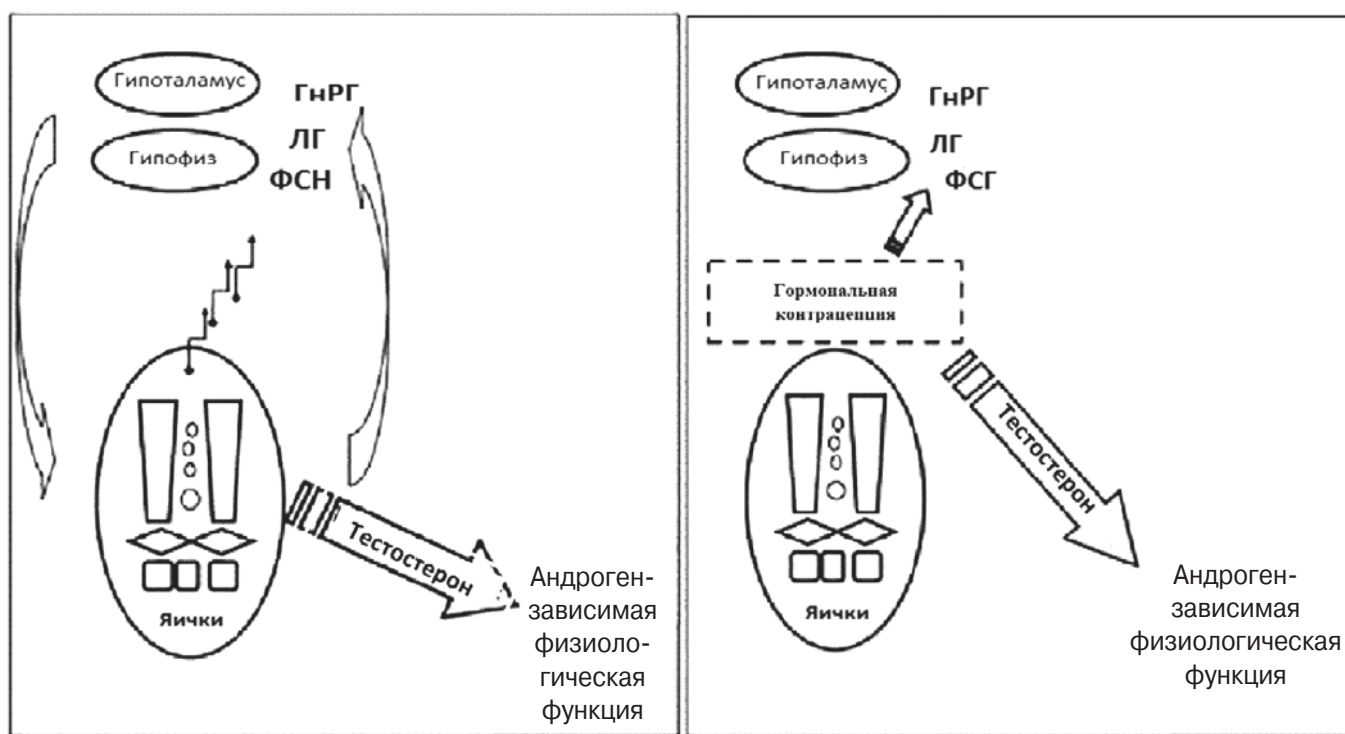


Рисунок. Схематическое изображение оси гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (левая панель) и механизма действия гормональной контрацепции (правая панель). ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон

Таблица. Исследование эффективности

Режим	Всего участников	Концентрация сперматозоидов, млн/мл	Участники, достигшие порога	Участники, вошедшие в фазу	Участники, завершившие фазу	Беременность, n (%/паралет)
ТЭ 200 мг/нед [7]	271	азооспермия	157	157	119	1 (0,8)
ТЭ 200 мг/нед [8]	399	< 3 (уменьшение с < 5)	349	268	209	4 (1,4)
ТУ 1000 (нагрузочная) + 500 мг/4 нед [9]	308	< 3	299	296	280	1 (2,3)*
Депо МПА 300 мг/12 нед тестостероновый пластырь 800 мг/24–16 нед [10]	55	< 1	53	51	30	0 (0)
ТУ 1000 (нагрузочная) + 500 мг/4 нед [11]	1045	< 1	855	855	733	9 (1,1)
ТУ 1000 мг + NETE 200 мг/8 нед [12]	320	< 1	274	266	111 [§]	4 (1,57)

*Одна беременность, обусловленная «феноменом рикошета».
[§]Исследование прекращено до запланированного окончания.
 МПА — медроксипрогестерона ацетат; NETE — норэтистерон энантат; ТЭ — тестостерон энантат; ТУ — тестостерона ундеcanoат.

Обзор всех схем гормональной контрацепции для мужчин: основные сведения и исследования по оценке эффективности

За последние несколько десятилетий было проведено немало исследований по оценке эффективности подавления сперматогенеза при использовании различных гормональных схем контрацепции. Эти исследования различались по объему выборки, используемым молекулам и продолжительности, но все они показали, что тестостерон эффективен для снижения концентрации сперматозоидов.

Последующие исследования показали, что применение только тестостерона не так эффективно, как использование комбинированного препарата тестостерона плюс прогестина как в отношении скорости, так и степени подавления сперматогенеза [6].

В дополнение к этим исследованиям возможность применения гормональной контрацепции для мужчин была опробована в нескольких исследованиях по оценке эффективности контрацепции (где оценивали способность препарата предотвращать беременность) (таблица).

Данные исследования продемонстрировали, что азооспермия или выраженная олигозооспермия (≈ 1 млн/мл), развивающиеся на фоне применения мужских средств гормональной контрацепции, обеспечивают превосходную защиту от наступления беременности, сравнимую по эффективности с препаратами женской гормональной контрацепции.

Мужские гормональные инъекционные контрацептивы:

препараты тестостерона

Тестостерон энантат

Национальные институты здравоохранения США начали клинические испытания мужских гормональных контрацептивов в 1970-х гг., используя препараты те-

стостерона короткого действия, такие как тестостерон энантат (ТЭ).

По результатам исследования внутримышечное введение тестостерона энантата значительно снижало концентрацию сперматозоидов в эякуляте здоровых добровольцев [13].

При участии ВОЗ было проведено еще два крупных международных исследования, которые подтвердили способность тестостерона подавлять сперматогенез (до азооспермии или выраженной олигозооспермии) у мужчин [7, 8].

В 1990 г. было проведено первое международное многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, в котором принял участие 271 здоровый доброволец, получавший 200 мг тестостерона энантата еженедельно, и у 157 из них (65 % через 6 месяцев) развилась азооспермия, сохранявшаяся на протяжении 120 дней.

Среднее время восстановления сперматогенеза после прекращения инъекций тестостерона составило 3,7 месяца [7].

Данное исследование продемонстрировало, что азооспермия, индуцированная инъекциями 200 мг ТЭ, обеспечивала высокоэффективную, устойчивую и обратимую контрацепцию: среди 157 мужчин, достигших азооспермии на фоне применения препарата, которые вошли в 12-месячную фазу исследования по оценке эффективности, была зарегистрирована только одна беременность (0,8 зачатия на 100 человеко-лет) [7].

Во второе исследование, проведенное при поддержке ВОЗ, всего было включено 399 мужчин, из них 357 завершили фазу подавления сперматогенеза еженедельными внутримышечными инъекциями 200 мг ТЭ, причем 8 участников (2,2 %) не смогли достичь порога развития олигозооспермии (≈ 3 млн/мл) [8].

42 участника отказались от продолжения участия в исследовании по личным причинам, или из-за неудобного графика инъекций, или наступления беременности во время фазы подавления сперматогенеза ($n = 7$), или по медицинским причинам ($n = 6$).

Следует отметить, что у мужчин, наблюдающихся в исследовательских центрах, расположенных в Азии, азооспермия развивалась несколько раньше (91 день против 112 дней), а все случаи отсутствия достижения уровня олигозооспермии (≤ 3 млн/мл) (8 из 242) наблюдались в центрах, расположенных за пределами Азии.

У всех 115 мужчин, находящихся под наблюдением в азиатских центрах, на фоне инъекций тестостерона энантата произошло адекватное подавление сперматогенеза. В данном исследовании эффективность метода оценивалась среди мужчин с различными достигнутыми уровнями олигозооспермии.

В конечном итоге, согласно результатам исследования, было зарегистрировано 4 беременности на 29,5 человеко-лет у мужчин с олигозооспермией (концентрация сперматозоидов $0,1-3 \times 10^6$ /мл) и ни одного случая наступления беременности среди участников с достигнутой азооспермией на 230,4 человеко-лет [8].

Побочные эффекты, зафиксированные в ходе исследования, включали в себя дискомфорт в местах инъекций, угревую сыпь, изменение настроения, увеличение веса, полицитемию и нарушения показателей липидного спектра [7, 8].

Ундеканоат тестостерона

Препарат тестостерона длительного действия для внутримышечного введения тестостерона ундеканоата (ТУ) являлся потенциальным мужским гормональным контрацептивным агентом во II фазе большого китайского исследования по оценке эффективности контрацепции. В ходе данного исследования ТУ применялся среди 308 здоровых добровольцев [9]: на протяжении 6 месяцев супрессивной фазы в начальной нагрузочной дозе 1000 мг с последующим введением 500 мг один раз в месяц до достижения азооспермии или выраженной олигозооспермии (< 3 млн/мл спермы).

Весь период лечения составлял 12 месяцев, первые 6 месяцев которого включали супрессивную фазу, за которой следовала 6-месячная

фаза оценки эффективности и последующий восстановительный период еще в течение 12 месяцев. Порог для входа в фазу оценки эффективности был определен как азооспермия (т.е. менее 3 млн сперматозоидов на 1 мл спермы). Только 9 мужчин не достигли необходимого уровня в течение 6-месячной супрессивной фазы, тогда как 296 мужчин легко перешли в фазу оценки эффективности [9]. В течение фазы по оценке эффективности ТУ назначался в дозе 500 мг один раз в месяц в течение 6 месяцев. В общей сложности 296 мужчин использовали данный гормональный метод контрацепции. В ходе второй фазы был зарегистрирован один случай наступления беременности, и это было расценено как развитие «феномена рикошета» (восстановление исходных характеристик спермограммы после курса успешного подавления сперматогенеза). На данном этапе коэффициент сохранения эффективности составил 95/100 пара/лет. Общая эффективность и число неудач составили 94,8 % и 5,2 % соответственно.

Продолжительность восстановительного периода сперматогенеза составила 12 месяцев, в течение которых развития каких-либо серьезных нежелательных эффектов зафиксировано не было [9]. Побочные исследования, развившиеся в ходе исследования, включали в себя болезненность и дискомфорт в месте инъекций, угревую сыпь, а также самостоятельно отмеченные изменения сексуального поведения [9].

Еще одним крупным многоцентровым исследованием III фазы по оценке эффективности контрацепции препарата тестостерона ундеканоата, проводившимся при поддержке ВОЗ, было китайское исследование, включившие 1045 пар, которые получили нагрузочную дозу ТУ 1000 мг с последующим введением 500 мг ежемесячно в течение 6 месяцев (супрессивная фаза), и затем в течение 24 месяцев оценивалась контрацептивная эффективность препарата [11]. В общей сложности 43 участника (4,8 %) не достигли азооспермии или выраженной олигозооспермии

в течение 6 месяцев супрессивной фазы. Из 855 мужчин, допущенных к фазе по оценке эффективности, 122 человека прекратили свое участие досрочно и 733 участника завершили 2 фазу клинического исследования.

В общей сложности у 10 участников (1,3 %) было отмечено развитие «феномена рикошета» и было зарегистрировано 9 беременностей на 1554,1 человеко-лет в течение 24-месячной фазы по оценке эффективности с суммарной частотой неудач 1,1 на 100 пар/год. Шесть беременностей были обусловлены развитием «феномена рикошета», а еще три отмечены среди мужчин, у которых концентрация сперматозоидов в эякуляте не превышала 1×10^6 /мл. Комбинированная частота неэффективности метода составила 6,1 %, из которых 4,8 % связаны с недостаточным подавлением сперматогенеза в I фазе исследования и 1,3 % приходится на «феномен рикошета». Суммарная частота неэффективности метода составила около 1,0 % и 1,1 % в конце 12 и 24 месяцев соответственно, исходя из расчета 1554,1 человеко-лет на протяжении 24 месяцев фазы оценки эффективности. О серьезных побочных эффектах в течение периода исследования не сообщалось.

В общей сложности 18 мужчин прекратили участие в исследовании досрочно, и наиболее частыми жалобами были болезненность или дискомфорт в местах инъекций, угревая сыпь, изменения в настроении или поведении, отек лица или кожная сыпь [11]. Восстановление фертильности отмечено у всех, кроме двоих участников [11]. Среди пар, прошедших вторую фазу исследования, была отмечена превосходная противозачаточная эффективность [14].

Комбинированные инъекционные гормональные методы контрацепции

Комбинация тестостерона и прогестина

Применение препаратов тестостерона продемонстрировало эффек-

тивность данного метода контрацепции, но один тестостерон не так эффективен, как сочетание тестостерона и прогестина, в отношении скорости и степени подавления сперматогенеза.

Эти два стероида оказывают синергическое и аддитивное действие на гипоталамо-гипофизарную ось, что приводит к более быстрому и выраженному подавлению гонадотропинов и сперматозоидов по сравнению с каждым соединением, применяемым отдельно.

Оба стероида предотвращают сперматогенез путем ингибирования секреции гонадотропинов, в связи с чем комбинация позволяет достичь желаемого результата за более короткий период времени.

Добавление прогестина также позволяет снизить дозу тестостерона, минимизируя, таким образом, возможные побочные эффекты, связанные с супрафизиологическими дозами тестостерона, и, следовательно, повышая безопасность препарата [15].

Различные экспериментальные исследования с использованием инъекций тестостерона в комбинации с прогестинами подтвердили эффективность этих препаратов в отношении подавления сперматогенеза.

Были изучены различные прогестины, в том числе депо медроксипрогестерона ацетата (МПА), левоноргестрель таблетки и импланты, таблетки дезогестрела, имплантаты этоноргестрела, ципротерона ацетат для перорального приема и норэтистерона энантат (НЭТ) для инъекций.

Комбинация тестостерона ундеканоата с этоноргестрелом

Комбинация тестостерона ундеканоата с этоноргестрелом (активным метаболитом дезогестрела) была изучена в 2008 г. в крупном многоцентровом исследовании, в котором приняли участие 354 добровольца [16]. Это исследование показало, что применение сочетания подкожных имплантатов этоноргестрела с 750 мг или 1000 мг тестостерона ундеканоата каждые 10–12 недель приводило к выраженному подавлению сперматогенеза.

неза до 1 млн/мл. Данная комбинация не имела серьезных побочных эффектов, отличалась хорошей переносимостью и обеспечивала эффективное и обратимое подавление сперматогенеза [16].

Высокая эффективность контрацепции была продемонстрирована в небольшом исследовании с использованием пластырей тестостерона (200 мг каждые 4–6 месяцев) и 300 мг депо-формы МПА, вводимых каждые три месяца (отсутствие наступления беременности среди 426 человек/месяц или 35,5 человеко-лет, 95 % ДИ частоты случаев неэффективности контрацепции составил 0–8 %/год) с удовлетворительными показателями краткосрочной безопасности и восстановлением сперматогенеза [10]. Фертильность была полностью восстановлена у всех, кроме одного человека со случайно выявленным заболеванием яичка. Среди побочных эффектов были зафиксированы эпизоды эмоциональной лабильности и симптомы андрогенного дефицита.

В исследовании, проведенном в 2001 г. на 14 здоровых добровольцах, было продемонстрировано, что комбинация пролонгированного инъекционного препарата ТУ в дозе 1000 мг с 200 мг норэтистерона энантата, вводимого каждые 6 недель, приводило к значимому подавлению сперматогенеза без развития неблагоприятных явлений [17].

В более позднем исследовании интервал между инъекциями был увеличен до 8 недель, и к концу 48-недельного периода исследования у 9 из 10 пациентов по-прежнему наблюдалась азооспермия и все они находились в состоянии олигозооспермии (< 1 млн/мл) [18].

Дальнейшее увеличение интервала введения до 12 недель привело к снижению супрессии сперматогенеза и, соответственно, снижению эффективности.

Многообещающие результаты данных небольших исследований явились предпосылкой к организации крупного многоцентрового исследования по оценке эффективности данных методов контрацепции

при поддержке ВОЗ и Программы по исследованию и разработке методов контрацепции (CONRAD).

Неоспоримым преимуществом данной комбинации является растворимость тестостерона ундекааноата и норэтистерона энантата в касторовом масле, что позволяет объединить два действующих вещества в единой лекарственной форме для введения 1 раз в 8 недель, обеспечивая комфортный режим приема препарата.

Было проведено большое международное исследование II фазы для определения безопасности и эффективности применения 1000 мг ТУ в сочетании с 200 мг НЭТ для подавления сперматогенеза и обеспечения эффективности контрацепции.

Задачами данного исследования являлось определение профиля безопасности и эффективности контрацепции комбинации 1000 мг тестостерона ундекааноата и 200 мг норэтистерона энантата. В течение первого и второго этапов исследования участники получали инъекции каждые два месяца. На протяжении 24 недель 274 из 320 участников сохраняли супрессивную концентрацию спермы 1 млн/мл [12]. Во время фазы по оценке эффективности и до 56 недель исследования среди 266 участников было зафиксировано 4 случая беременности (частота 1,57 на 100 человек, продолжающих применение [95 % ДИ 0,59–4,14]).

В течение 52-недельной фазы восстановления 94,8 на 100 человек, продолжающих применение (95 % ДИ 91,5–97,1), повысили концентрацию сперматозоидов до уровня не менее 15 млн/мл или до достижения общего количества сперматозоидов не менее 39 млн на эякулят [12].

Зарегистрированные случаи побочных эффектов включали в себя угревую сыпь, повышение либидо, болезненность в месте инъекции, боли в мышцах и изменения настроения; 6 % мужчин самостоятельно прекратили участие в исследовании из-за развития побочных эффектов.

В связи с сообщаемыми эпизодами перепадов настроения, от-

меченными в некоторых, но не во всех центрах, внешний комитет по рассмотрению вопросов безопасности рекомендует прекратить дальнейшее введение препарата до запланированного окончания исследования [12].

Тестостерон в сочетании с антагонистом гонадотропин рилизинг гормона (ГнРГ)

Антагонисты ГнРГ действуют путем конкурентного связывания с рецепторами и снижают как ЛГ, так и ФСГ до неопределяемых уровней. Антагонисты ГнРГ очень эффективны в подавлении сперматогенеза. Краткосрочные исследования показали, что применение антагонистов ГнРГ в сочетании с препаратами тестостерона приводило к выраженному подавлению сперматогенеза [19, 20].

Однако препараты антагонистов ГнРГ являются дорогостоящими, и большинство из них всё еще требуют частых подкожных инъекций для поддержания эффективности. Новые пролонгированные формы — депо антагонистов ГнРГ, такие как дегареликс, находятся сейчас в стадии исследования [21].

Эти новые препараты длительного действия могут представлять собой возможность применения в области мужской гормональной контрацепции, однако это следует еще подтвердить в ходе исследований.

Таким образом, широкое использование комбинированного гормонального контрацептива, содержащего антагонисты гонадотропин рилизинг гормона, не представляется возможным до внедрения в клиническую практику его пролонгированной формы.

Сочетание нестероидного тестостерона с тестостероном в виде трансдермального контрацептивного геля

Нестерон (ацетат сестерона) (НЕС) представляет собой прогестин, полученный из 19-норпрогестерона, характеризующийся отсутствием андрогенного, эстрогенного или глюкокортикоидного действия [22]. Он обеспечивает подавление гонадотропинов посред-

ством механизма отрицательной обратной связи, а также подавляет локальную продукцию тестостерона непосредственно в яичке. Гель тестостерона можно использовать совместно с гелем НЕС.

Эта комбинация, используемая для ежедневного применения, продемонстрировала эффективное подавление гонадотропина [23].

В общей сложности 56 мужчин были рандомизированы по группам применения одного из этих методов контрацепции: гель тестостерона в дозе 10 г, тестостерон в сочетании с НЕС в дозе 8 мг или тестостерон в сочетании с НЕС в дозе 12 мг.

В итоге наиболее выраженное подавление сперматозоидов менее 1 млн/мл было с большей частотой отмечено в группе исследуемых, получавших комбинацию препарата тестостерона и НЕС в дозе 8 мг (89 %, $p < 0,0001$) и тестостерон плюс НЕС в дозе 12 мг (88 %, $p = 0,0002$), по сравнению с мужчинами, получавшими монотерапию препаратом тестостерона (23 %) [24].

Побочные эффекты были минимальными во всех группах, у 21 % пациентов были отмечены признаки легкой или умеренной угревой сыпи.

Возможность объединения препаратов тестостерона и НЕС в одном геле приводит к уменьшению объема, что, в свою очередь, облегчает нанесение и улучшает адгезию. В настоящее время начато исследование II фазы эффективности комбинации тестостерона + НЕС геля с участием 400 пар. При достижении концентрации спермы мужчины менее 1 млн/мл пары будут допущены до 52-недельной фазы по оценке контрацептивной эффективности.

Мужские гормональные контрацептивы для перорального применения «мужские пилюли»

До настоящего времени мужские гормональные контрацептивы разрабатывались для введения с помощью инъекций или имплантатов, что может быть ассоциировано с определенными трудностями, поэтому многие мужчины предпочи-

тают использовать другие формы препаратов, такие как пероральные или трансдермальные [25].

Создание эффективного и безопасного препарата для перорального приема было сложной задачей в связи с гепатотоксичностью метилтестостерона и высокой кратностью приема в случае использования тестостерона ундеканата [26].

В настоящее время разрабатываются возможные пероральные мужские гормональные контрацептивы.

Диметандролона ундеканат (ДМАУ) является производным 19-нортестостерона, продемонстрировавшим в ходе доклинических исследований свою андрогенную и прогестинальную активность [27]. Недавно он был исследован на 82 здоровых мужчинах, принимавших препарат в течение 28 дней, было показано, что разовая доза до 400 мг в день была безопасной, хорошо переносимой и продемонстрировала его способность подавлять уровень тестостерона, ЛГ и ФСГ в сыворотке до уровней, соответствующих эффективной контрацепции [28].

Ограничениями перорального ДМАУ являются необходимость приема препарата вместе с пищей для обеспечения эффективного всасывания [29], а также наличие андрогенных побочных эффектов (увеличение веса, увеличение гематокрита и снижение ЛПВП).

Другой новой молекулой является 11-бета-метил-19-нортестостерон 17-бета-додецилкарбонат (11-МНТДК), производное 19-нортестостерона. Он продемонстрировал подавление гонадотропина в сыворотке в ходе доклинических исследований, а также хорошую переносимость и подавление уровня тестостерона при приеме внутрь в дозе 100–800 мг с пищей в ходе одного клинического исследования [31].

Побочные эффекты и возможные риски

В исследованиях, посвященных оценке применения препарата тестостерона в качестве гормонального контрацептива, наиболее рас-

пространенные побочные эффекты были ассоциированы с назначением очень высоких доз препарата: общими побочными эффектами являлись угревая сыпь, повышение либидо, ночная потливость, увеличение массы тела и эмоциональная лабильность. Комбинация тестостерона с прогестином позволила снизить дозу тестостерона, сводя к минимуму характерные андрогенные побочные эффекты [15]. Однако с уменьшением дозы тестостерона в комбинированных с прогестином препаратов выраженность побочных эффектов стала напрямую коррелировать с типом используемого прогестина.

Прогестины, полученные из нортестостерона, сохраняющие свою андрогенную активность, чаще приводили к развитию побочных эффектов, ассоциированных с андрогенами, таких как набор массы тела, угревая сыпь или снижение ЛПВП.

Хотя о развитии побочных эффектов сообщалось во всех исследованиях, плацебо-контролируемое исследование, в котором сравнивали лечение этоноргестерелом в сочетании с ТУ и плацебо, оказалось очень интересным.

В этом исследовании активное лечение чаще других ассоциировалось с изменениями настроения и либидо, появлением угревой сыпи, увеличением веса и ночным потоотделением [16]. Интересно, но совсем не удивительно, что о побочных явлениях сообщали как 93 % мужчин, получавших активное лечение, так и 81 % мужчин, получавших плацебо.

Кроме того, в данном плацебо-контролируемом исследовании применение комбинированного контрацептивного препарата было ассоциировано со снижением уровня общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП и с увеличением соотношения холестерин/ЛПВП [16].

Данное плацебо-контролируемое исследование было методологически очень точным, однако другой режим назначения и более длительное время применения могут привести к развитию других побочных эффектов. В связи с этим необходимо проведение

дальнейших постмаркетинговых исследований.

Кроме того, клиническая значимость этих изменений, т.е. снижение уровня ЛПВП, с точки зрения повышения сердечно-сосудистого риска остается до сих пор неясной.

Следует отметить, что в ходе клинических испытаний гормональных контрацептивов не было отмечено увеличения объема предстательной железы по результатам УЗИ и пальцевого ректального исследования. Уровни ПСА не менялись в течение всего периода ни в одном исследовании. Исходы беременности во время и после применения мужской гормональной контрацепции были сопоставимы с общей популяцией [32].

Частота самопроизвольных абортов (6–11 %) была также сопоставима с популяционной (8–20 %).

Частота развития врожденных пороков плода составила 0,9–1,8 % (0,0–6,3), тогда как частота врожденных пороков при беременности, наступившей в исходе вспомогательных репродуктивных технологий, составляет 4 %. Однако мощность анализа была недостаточной, что не позволяет нам полностью исключить потенциальное влияние препаратов мужской гормональной контрацепции на развитие врожденных пороков [32].

Факторы, влияющие на подавление сперматогенеза и его обратимость

В китайской популяции применение монопрепарата тестостерона приводило к развитию азооспермии, что обеспечивало эффективную противозачаточную защиту у большинства испытуемых [7–9, 11]. Среди европеоидных мужчин использование только тестостерона не может гарантировать эффективную контрацепцию, поскольку он вызывает азооспермию только у двух третей добровольцев и азооспермию или значимую олигоспермию примерно в 95 % случаев [8]. Принимая во внимание вышесказанное, для обеспечения устойчивой азооспермии или выраженной олигоспермии европеоидным мужчинам следует применять комбинированные препараты

тестостерона и прогестина. Совместное применение прогестина почти вдвое увеличивает скорость и степень подавления сперматогенеза [6].

Кроме того, помимо этнического фактора, на степень и скорость подавления сперматогенеза оказывает влияние и доза тестостерона, так как было отмечено, что более высокая общая введенная доза может быть ассоциирована с более высокой частотой развития неполного подавления сперматогенеза [6, 33, 34], в то время как более высокий исходный уровень эндогенного тестостерона также ассоциирован с более низкой скоростью подавления [6].

Даже после оптимизации формы и дозы лекарственного средства схемы гормональной контрацепции у мужчин могут иметь некоторую вариабельность в отношении степени подавления сперматогенеза в зависимости от возраста, индекса массы тела и исходного количества сперматозоидов, но влияние этих кофакторов до сих пор полностью неизвестно.

Препараты мужской гормональной контрацепции продемонстрировали полную обратимость контрацептивного эффекта в течение ожидаемого периода времени.

Утрата фертильности была зарегистрирована только у двоих мужчин, у которых впоследствии были диагностированы другие причины бесплодия, такие как эпидидимит и миотоническая дистрофия [10, 11]. Различные факторы могут нарушать скорость, но не степень восстановления фертильности [35].

Из 1549 мужчин, наблюдавшихся 1283,5 человеко-лет применения препаратов гормональной контрацепции и 705 человеко-лет восстановления фертильности, более высокие темпы восстановления сперматогенеза были зарегистрированы у мужчин старшей возрастной категории, азиатского происхождения, получавших препарат на протяжении меньшего количества времени, с использованием в схеме контрацептива короткого действия, с более высокой исходной концентрацией сперматозоидов в эякуляте, более быстрым подавле-

нием сперматогенеза и более низкими исходными концентрациями ЛГ в крови [35].

В ходе самого продолжительного исследования 855 мужчин получали андрогены на протяжении 30 месяцев, среднее время восстановления сперматогенеза с последующим увеличением концентрации сперматозоидов до 20 млн/мл составило 7,6 месяца, что оказалось значительно больше изначально рассчитанной медианы времени восстановления в 3,4 месяца [11].

В другом клиническом исследовании 354 здоровым добровольцам вводили комбинированный препарат андрогена и прогестина на протяжении 42–44 недель, среднее время восстановления составило 3,7 месяца, а через 16 месяцев концентрация сперматозоидов достигла оптимальных значений у всех участников [16].

В ходе последнего клинического исследования на протяжении 54 недель 266 участникам вводили комбинированный препарат тестостерона ундеканата и энантата норэтистерона, суммарная частота восстановления концентрации сперматозоидов до 15 млн/мл или 39 млн на эякулят составила 94,8 на 100 испытуемых (95 % ДИ 91,5–97,1) за время 52-недельной фазы восстановления [12].

Кроме того, проводилась оценка обратимости мужской гормональной контрацепции и у мужчин с субнормальными параметрами спермограммы в соответствии со стандартами ВОЗ.

Участники исследования получали инъекции 1000 мг тестостерона ундеканата на 0, 6, 14, 24 недели с последующим 24-недельным периодом восстановления фертильности и наблюдения. В результате исследование завершили 23 участника с нормальными показателями спермограммы и 18 участников с количеством сперматозоидов менее 20 млн. В последующем все показатели спермограммы вернулись к исходному диапазону как в группе с нормальными, так и в группе с субнормальными показателями, что подтверждает безопасность применения в обеих группах [36].

Ограничением в оценке обратимости мужской гормональной контрацепции является длительность исследования (наиболее длительное время лечения 30 месяцев), поэтому проведенные в дальнейшем постмаркетинговые наблюдения позволяют получить больше данных.

Приемлемость применения

Идеальный метод мужской контрацепции должен быть независимым от полового акта, не вызывать развития побочных эффектов и не оказывать влияния на либидо. Он должен быстро проявлять эффективность, быть полностью обратимым, не оказывать влияния на возможное потомство и быть легко воспринимаемым обоими партнерами [37, 38].

Большое число опрошенных по всему миру мужчин проявили заинтересованность и были бы рады возможности использования метода мужской гормональной контрацепции. Для оценки приемлемости мужской гормональной контрацепции были организованы социологические исследования по всему миру. 44–83 % опрошенных были готовы применять методы мужской гормональной контрацепции.

Zhang и соавт. сообщили, что, 308 мужчин считают приемлемым ежемесячный режим введения препарата, хотя частота инъекций, необходимость ежемесячного контроля параметров спермограммы, а также использования дополнительного метода контрацепции во время периода подавления сперматогенеза снижают уровень приверженности и удовлетворенности данным способом контрацепции [39].

Согласно двум различным исследованиям, проведенным в Италии и Китае, мужчины, принимающие участие в клинических испытаниях потенциального гормонального контрацептива в инъекционной форме, признали этот метод приемлемым [37, 40].

В итальянском исследовании 79 % опрошенных сообщили о готовности использования препарата, когда он будет доступен, а 74 % испытуемых указали на заинтере-

сованность их партнеров в данном методе контрацепции [40].

Трансдермальный путь введения может оказаться более предпочтительным среди некоторых мужчин по сравнению с инъекционными формами.

Из 79 опрошенных 56 % были удовлетворены или чрезвычайно удовлетворены применением контрацептивного геля, и 51 % рекомендовали бы данный метод контрацепции другим [24].

Заключение

В настоящее время, несмотря на широкое распространение женских методов контрацепции [41], 40–45 % беременностей в мире являются незапланированными, а несколько проведенных исследований подтвердили наличие высокого интереса среди мужчин и женщин в отношении разработки эффективного, обратимого и безопасного мужского метода контрацепции.

Были проведены многочисленные исследования с целью разработки гормонального и негормонального безопасного и эффективного мужского контрацептива, однако, несмотря на достигнутые результаты, прогресс в исследованиях в течение последних десятилетий был медленным, и до выхода продукта, одобренного для клинического применения, остается еще неопределенное количество времени.

Разнообразие новых молекул как для перорального, так и трансдермального применения гормональных контрацептивов для мужчин с минимальными побочными эффектами всё еще находится в стадии разработки.

Целью на будущее является разработка и внедрение в практику метода мужской контрацепции, который позволит и мужчинам, и женщинам принимать активное участие в планировании семьи.

Литература

1. Sundaram A, Vaughan B, Kost K, et al. Contraceptive failure in the United States: estimates from the 2006–2010 National Survey of

- Family Growth // *Perspect Sex Reprod Health* 2017; 49: 7–16.
2. Patel AP and Smith RP. Vasectomy reversal: a clinical update // *Asian J Androl* 2016; 18: 365–371.
3. Wigginton B, Harris ML, Loxton D, et al. Who takes responsibility for contraception, according to young Australian women? // *Sex Reprod Healthc* 2018; 15: 2–9.
4. Ilani N, Swerdloff RS and Wang C. Male hormonal contraception: potential risks and benefits // *Rev Endocr Metab Disord* 2011; 12: 107–117.
5. Amory JK. Progress and prospects in male hormonal contraception // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 255–260.
6. Liu PY and McLachlan RI. Male hormonal contraception: so near and yet so far // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2474–2476.
7. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men // *Lancet* 1990; 336: 955–959.
8. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men // *Fertil Steril* 1996; 65: 821–829.
9. Gu Y-Q, Wang X-H, Xu D, et al. A multicenter contraceptive efficacy study of injectable testosterone undecanoate in healthy Chinese men // *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 562–568.
10. Turner L, Conway AJ, Jimenez M, et al. Contraceptive efficacy of a depot progestin and androgen combination in men // *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4659–4667.
11. Gu Y, Liang X, Wu W, et al. Multicenter contraceptive efficacy trial of injectable testosterone undecanoate in Chinese men // *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1910–1915.
12. Behre HM, Zitzmann M, Anderson RA, et al. Efficacy and safety of an injectable combination hormonal contraceptive for men // *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 4779–4788.
13. Steinberger E and Smith KD. Testosterone enanthate a possible

- reversible male contraceptive // *Contraception* 1977; 16: 261–268.
14. Trussell J. Contraceptive failure in the United States // *Contraception* 2011; 83: 397–404.
 15. Merigiola MC, Farley TMM and Mbizvo MT. A review of androgen-progestin regimens for male contraception // *J Androl* 2003; 24: 466–483.
 16. Mommers E, Kersemaekers WM, Elliesen J, et al. Male hormonal contraception: a double-blind, placebo-controlled study // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2572–2580.
 17. Kamischke A, Venherm S, Plöger D, et al. Intramuscular testosterone undecanoate and norethisterone enanthate in a clinical trial for male contraception // *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 303–309.
 18. Merigiola MC, Costantino A, Saad F, et al. Norethisterone enanthate plus testosterone undecanoate for male contraception: effects of various injection intervals on spermatogenesis, reproductive hormones, testis, and prostate // *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2005–2014.
 19. Pavlou SN, Brewer K, Farley MG, et al. Combined administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone in men induces reversible azoospermia without loss of libido // *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1360–1369.
 20. Bagatell CJ, Matsumoto AM, Christensen RB, et al. Comparison of a gonadotropin-releasing hormone antagonist plus testosterone (T) versus T alone as potential male contraceptive regimens // *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 427–432.
 21. Tornøe CW, Agersø H, Nielsen HA, et al. Population pharmacokinetic modeling of a subcutaneous depot for GnRH antagonist degarelix // *Pharm Res* 2004; 21: 574–584.
 22. Sitruk-Ware R and Nath A. The use of newer progestins for contraception // *Contraception* 2010; 82: 410–417.
 23. Ilani N, Roth MY, Amory JK, et al. A new combination of testosterone and nesterone transdermal gels for male hormonal contraception // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3476–3486.
 24. Roth MY, Ilani N, Wang C, et al. Characteristics associated with suppression of spermatogenesis in a male hormonal contraceptive trial using testosterone and Nestorone® gels // *Andrology* 2013; 1: 899–905.
 25. Martin CW, Anderson RA, Cheng L, et al. Potential impact of hormonal male contraception: cross-cultural implications for development of novel preparations // *Hum Reprod Oxf Engl* 2000; 15: 637–645.
 26. Merigiola MC, Bremner WJ, Costantino A, et al. An oral regimen of cyproterone acetate and testosterone undecanoate for spermatogenic suppression in men // *Fertil Steril* 1997; 68: 844–850.
 27. Attardi BJ, Hild SA and Reel JR. Dimethandrolone undecanoate: a new potent orally active androgen with progestational activity // *Endocrinology* 2006; 147: 3016–3026.
 28. Thirumalai A, Ceponis J, Amory JK, et al. Effects of 28 days of oral dimethandrolone undecanoate in healthy men: a prototype male pill // *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 423–432.
 29. Ayoub R, Page ST, Swerdloff RS, et al. Comparison of the single dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of two novel oral formulations of dimethandrolone undecanoate (DMAU): a potential oral, male contraceptive // *Andrology* 2017; 5: 278–285.
 30. Attardi BJ, Marck BT, Matsumoto AM, et al. Long-term effects of dimethandrolone 17 β -undecanoate and 11 β -methyl-19-nortestosterone 17 β -dodecylcarbonate on body composition, bone mineral density, serum gonadotropins, and androgenic/anabolic activity in castrated male rats // *J Androl* 2011; 32: 183–192.
 31. Wu S, Yuen F, Swerdloff RS, et al. Safety and pharmacokinetics of single dose novel oral androgen 11 β -methyl-19-nortestosterone-17 β -dodecylcarbonate in men // *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 629–638.
 32. Piotrowska K, Wang C, Swerdloff RS, et al. Male hormonal contraception: hope and promise // *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 214–223.
 33. Merigiola MC, Costantino A, Bremner WJ, et al. Higher testosterone dose impairs sperm suppression induced by a combined androgen-progestin regimen // *J Androl* 2002; 23: 684–690.
 34. Michel E, Bents H, Akhtar FB, et al. Failure of high-dose sustained release luteinizing hormone releasing hormone agonist (buserelin) plus oral testosterone to suppress male fertility // *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 23: 663–675.
 35. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, et al. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis // *Lancet Lond Engl* 2006; 367: 1412–1420.
 36. Nieschlag E. Clinical trials in male hormonal contraception // *Contraception* 2010; 82: 457–470.
 37. Wang C and Swerdloff RS. Hormonal approaches to male contraception // *Curr Opin Urol* 2010; 20: 520–524.
 38. Nieschlag E. The struggle for male hormonal contraception // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 369–375.
 39. Zhang L, Shah IH, Liu Y, et al. The acceptability of an injectable, once-a-month male contraceptive in China // *Contraception* 2006; 73: 548–553.
 40. Merigiola MC, Cerpolini S, Bremner WJ, et al. Acceptability of an injectable male contraceptive regimen of norethisterone enanthate and testosterone undecanoate for men // *Hum Reprod Oxf Engl* 2006; 21: 2033–2040.
 41. Bearak J, Popinchalk A, Alkema L, et al. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: estimates from a Bayesian hierarchical model // *Lancet Glob Health* 2018; 6: e380–e389.

Витамин D и фертильность

Расширенный реферат статьи Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review // Eur J Endocrinol. 2012; 166 (5): 765–778.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

Введение

Поддержание гомеостаза кальция и фосфора, минерализация костной ткани — хорошо известные функции витамина D [1]. Помимо этого, имеются данные о связи дефицита витамина D с повышенным риском развития рака [2], сахарного диабета, аутоиммунных и сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. В ряде работ было продемонстрировано, что витамин D, помимо половых стероидных гормонов, также регулирует репродуктивные процессы у женщин и мужчин. Бесплодие — комплексное заболевание со значительными медицинскими, психосоциальными и экономическими аспектами [4], встречается у 15 % пар [5]. Одной из основных причин женского бесплодия является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Женщины с СПКЯ часто имеют олиго- или ановуляцию, ожирение и инсулинорезистентность. Популяционные исследования показали, что у 30–40 % бесплодных пар основной причиной бесплодия является мужской фактор [6]. Качество спермы у мужчин в общем ухудшается, что отчасти может быть объяснено факторами окружающей среды [7]. Действительно, у 20 % молодых мужчин концентрация спермы ниже рекомендованной ВОЗ и у 40 % — концентрация спермы ниже уровня, который считается оптимальным с точки зрения фертильности [8]. Кроме того, многие неблагоприятные аспекты мужского старения ассоциированы со снижением уровня тестостерона [9], а также имеются данные, свидетельствующие о взаимосвязи метаболизма андрогенов и витамина D [10, 11]. Основное внимание в настоящем обзоре уделяется рассмотрению публикаций, касающихся статуса витамина D и фертильности, эн-

докринных нарушений у женщин, включая исходы ЭКО, СПКЯ и эндометриоза, а также уровня андрогенов и качества спермы у мужчин. В связи с относительной скудностью данных, полученных в исследованиях на людях, в этот обзор включены данные о роли витамина D в репродукции, полученные на животных моделях. Роль витамина D при беременности и лактации, а также в перинатальном периоде всесторонне рассмотрена в других работах [12, 13] и не входит в задачи данного обзора.

Метаболизм витамина D

Витамин D является стероидным гормоном. Предшественник витамина D — 7-дегидрохолестерин, являющийся также промежуточным звеном в синтезе холестерина, присутствует в коже [1]. Ультрафиолетовое излучение индуцирует превращение 7-дегидрохолестерина в провитамин D₃, который в дальнейшем спонтанно изомеризуется в холекальциферол (витамин D₃) [1]. Витамин D₃ выходит в кровоток и транспортируется витамин D-связывающим белком (ВДСБ). Примерно 80–90 % витамина D образуется в коже под действием солнечного света и тепла. Небольшое количество витамина D тела может быть получено с пищей. Основными продуктами питания, являющиеся источниками витамина D, являются растения или грибы, содержащие эргокальциферол (витамин D₂), или жирная рыба или рыбий жир, содержащие витамин D₃ [1]. Витамин D, образованный в коже и поступивший с продуктами питания, гидроксилируется в печени при помощи фермента 25-гидроксилазы (CYP2R1) с образованием 25(OH)D. Именно 25(OH)D используется для определения статуса витамина D [1]. 25(OH)

D гидроксилируется в почках ферментом 1 α -гидроксилазой с образованием 1,25-дигидроксивитамина D₃ (1,25(OH)₂D₃) — активной формы витамина. Фермент 1 α -гидроксилаза также присутствует во многих других тканях, отвечая за локальный синтез 1,25(OH)₂D₃ из 25(OH)D [1].

Биологическое действие витамина D опосредуется рецептором витамина D (PBD), присутствующим в различных тканях, включая костную ткань, околотитовидные железы, а также в органах и тканях, участвующих в репродукции [1, 15]. Витамин D связывается с ядерным PBD, который после этого гетеродимеризуется с ретиноидным X рецептором. Этот комплекс, в свою очередь, связывается с витамином D чувствительным элементом, расположенным в промоторных областях целевых генов [16]. PBD взаимодействует с другими факторами транскрипции, такими как белки-ко-активаторы, и интеграторами транскрипции, такими как кальций-связывающие белки [17]. Это геномный путь, ведущий к изменениям в транскрипции генов, занимает по времени от нескольких часов до нескольких дней [18]. Другой путь представляет собой взаимодействие с рецепторами на поверхности клетки, приводящее к более быстрому ответу, занимающему от нескольких секунд до минут [1, 18]. Превращение 1,25(OH)₂D₃ и 25(OH)D в биологически неактивную кальцитроевую кислоту регулируется 24-гидроксилазой [1].

Экспрессия PBD

в репродуктивных тканях

Женщины

PBD представлены в различных тканях. Показано, что у женщин

мРНК PVD экспрессируется в яичниках [19], в смешанных клетках яичников и в клетках гранулезы, демонстрируя роль витамина D в синтезе половых стероидов [20]. В плаценте также экспрессируется CYP27B1 (1 α -гидроксилаза) и PVD [21, 22]. Кроме того, PVD обнаружены в гипофизе [23] и эндометрии [19]. Viganò и соавт. [24] продемонстрировали способность эндометрия к внепочечному синтезу активной формы витамина D путем измерения уровня 1,25(OH)₂D₃ в супернатантных клетках эндометрия. Те же авторы показали, что активная форма гена 1 α -гидроксилазы экспрессируется в стромальных клетках эндометрия человека независимо от фазы цикла, но в значительно большем объеме на ранней стадии образования децидуальной оболочки [24].

Мужчины

PVD обнаружены в гладких мышцах придатков яичек, сперматогония и клетках Сертоли у грызунов мужского пола, что подчеркивает роль витамина D в сперматогенезе и созревании сперматозоидов крыс [25, 26]. Кроме того, PVD были обнаружены у человека в гомогенате тестикулярной ткани [27]. PVD также были обнаружены в сперматозоидах человека, с участками связывания в ядре и средней части спермы [28]. Большинство рецепторов витамина D в сперме у человека находятся в ядрах сперматозоидов [29]. Имеются данные, что PVD и ферменты, участвующие в метаболизме витамина D, также экспрессированы в сперматидях, везикулах в пределах придатков яичка и железистом эпителии придатка яичка, семенного пузырька и простаты [30].

Влияние витамина D

на репродуктивные ткани

Женщины

Витамин D принимает участие в репродукции у женщин. В ткани яичников человека 1,25(OH)₂D₃ увеличивает выработку прогестерона на 13 %, эстрадиола на 9 % и эстрогена на 21 % [20]. Это также было продемонстрировано в кле-

точной линии хориокарциномы, где ароматазная активность (катализирует биосинтез эстрогенов) и экспрессия P450 стимулировались кальцитриолом [31]. У человека 1,25(OH)₂D₃ регулирует экспрессию хорионического гонадотропина, секрецию в синцитиотрофобластах [32] и увеличивает плацентарную продукцию половых стероидов [33]. Кальцитриол способствует транспорту кальция в плаценту [34], стимулирует экспрессию плацентарного лактогена [35] и регулирует экспрессию NOXA10 в клетках стромы эндометрия у человека [36]. Экспрессия NOXA10 имеет важное значение для развития матки и эндометрия, обеспечивая восприимчивость матки к имплантации [37].

Мужчины

Точные механизмы, с помощью которых витамин D влияет на репродуктивные процессы у мужчин, остаются невыясненными. Лечение витамином D регулирует некоторые специфические гены в яичках грызунов [38], в результате чего наблюдается активация 19 из 2483 генов. Одним из этих генов является регулятор клеточного гомеостаза холестерина — АТФ-связывающий кассетный транспортер 1 (Abca1), экспрессированный преимущественно в клетках Сертоли. Он может оказывать влияние на мужскую фертильность. Abca1 нокаутированные мыши имеют значительно меньший интратестикулярный уровень тестостерона, а также сниженное количество сперматозоидов по сравнению с животными дикого типа [39]. Отсутствие Abca1 приводит к недостатку липидов, в том числе холестерина ЛПВП в клетках Лейдига. Холестерин ЛПВП является основным источником холестерина для синтеза стероидных гормонов. Таким образом, функция клеток Лейдига оказывается частично скомпрометированной при отсутствии Abca1, приводя к меньшей продукции тестостерона и меньшему образованию сперматозоидов у мышей с нокаутированным геном Abca1 [39].

Кроме того, Zanatta и соавт. [40] продемонстрировали, что

1,25(OH)₂D₃ запускает активацию клеточных мембран путем модуляции поглощения кальция и изменения активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в незрелых семенниках крысы. ГГТП участвует в синтезе специфических белков, секретируемых клетками Сертоли. Более подробно эта информация освещена в работе Zanatta L и соавт. [41].

Было показано, что тестостерон подавляет PVD в клетках яичек [42]. В культуре остеобластов человека андрогены увеличивают экспрессию 1 α -гидроксилазы, ключевого фермента в метаболизме витамина D, преобразующего 25(OH)D в биологически активную форму — 1,25(OH)₂D [43]. У крыс витамин D стимулирует накопление аминокислот в яичках крыс. Таким образом, витамин D играет важную роль в яичках за счет своих геномных эффектов (путем активации протеинкиназы A) и немедленного ответа с участием Ca²⁺/K⁺ каналов на клеточной мембране [44]. Кроме того, Akerstrom и Walters [45] продемонстрировали увеличение захвата кальция в ТМ4 клетках Сертоли с участием ядерных рецепторов, активированных 1,25(OH)₂D₃, что указывает на способность витамина D влиять на функцию яичек через геномные и негеномные пути.

В исследовании, изучавшем сперматозоиды человека на молекулярном уровне, 1,25(OH)₂D₃ оказывал влияние на выведение холестерина, фосфорилирование белков и увеличивал выживаемость сперматозоидов [29]. Таким образом, витамин D может играть важную роль во внетестикулярном созревании сперматозоидов. Aquila и соавт. [46] продемонстрировали, что 1,25(OH)₂D₃ через PVD увеличивает внутриклеточный уровень Ca²⁺, подвижность и активность акрозина, подтверждая эффекты витамина D в отношении оплодотворяющей способности спермы человека. Кроме того, 1,25(OH)₂D₃ снижает содержание триглицеридов одновременно с повышением активности липазы [46] путем связывания с PVD. Авторы предполагают, что метаболизм липидов

увеличивается для удовлетворения энергетических потребностей во время процесса конденсации путем уменьшения запасания энергии и увеличения ее расхода.

Витамин D и фертильность в исследованиях

на животных

В исследованиях на животных показана роль кальция в активации и созревании ооцитов [47]. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ значительно увеличивает вес матки и индуцирует децидуальную реакцию [48], предполагая его роль в дифференцировке клеток эндометрия в децидуальные клетки. Однако очень большие дозы $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ приводят к уменьшению желтого тела, снижению прогестерона и изменению эстрального цикла у крыс [49]. Введение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ крысам с сахарным диабетом оказывало защитное действие при аллоксан-индуцированном повреждении репродуктивной системы за счет повышения уровня тестостерона и 17β -эстрадиола [50].

Дефицит витамина D

у животных

Самки крыс

Дефицит витамина D снижает фертильность у самок крыс. В частности, у самок крыс с дефицитом витамина D в рационе сохранялась способность к размножению, но общая фертильность была снижена, в том числе вероятность зачатия. Также у этих крыс наблюдался повышенный риск развития осложнений беременности. Сниженная фертильность не восстанавливалась на фоне коррекции гипокальциемии (из-за дефицита витамина D), для нормализации фертильности требовалось назначение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [51].

Самцы крыс

У самцов крыс с дефицитом витамина D наблюдается снижение успешных спариваний на 45 % и снижение фертильности на 73 % при сравнении с контролем [52]. В яичках крыс с дефицитом витамина D продемонстрирован

незавершенный сперматогенез и дегенеративные изменения [53]. Uhland и соавт. [54] показали, что восполнение дефицита кальция у самцов с низким уровнем витамина D приводит к восстановлению фертильности.

Подопытные животные с нокаутированными рецепторами витамина D и 1α -гидроксилазой

Развитие животных с нокаутированными рецепторами витамина D и 1α -гидроксилазой позволило понять роль витамина D в репродуктивной функции. В отношении стероидогенеза у крыс с нокаутированными PBD активность ароматазы в яичниках, яичках и придатках яичка составляет 24, 58 и 35 % от дикой линии соответственно. Экспрессия генов ароматазы также снижается. Кроме того, повышенный уровень ЛГ и ФСГ подтверждает наличие гипергонадотропного гипогонадизма. Добавление эстрадиола нормализует гистологические характеристики гонад у самцов и самок крыс, тогда как добавление кальция увеличивает активность ароматазы и частично корректирует гипогонадизм [15]. Что интересно, добавление эстрогенов увеличивает вес матки у самок крыс с нокаутированными рецепторами витамина D, подтверждая важную роль витамина D в продукции эстрогенов яичниками [55].

У самок крыс с нокаутированными генами PBD и 1α -гидроксилазы реже наступает беременность, они имеют значительно меньше жизнеспособных плодов, с меньшей массой тела. У таких крыс также наблюдается гипоплазия матки, нарушение фолликулогенеза, анюляция и отсутствие желтого тела [36, 55–57]. У мышшей с отсутствующим рецептором витамина D кормление продуктами с высоким содержанием кальция частично восстанавливают фертильность [15, 56, 58] и повышает вероятность зачатия, но не нормализует количество и вес жизнеспособных плодов. Таким образом, поми-

мо непосредственного влияния $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на репродуктивную функцию, гипокальциемия также приводит к бесплодию. Аналогично у самок мышшей с отсутствием 1α -гидроксилазы развивается бесплодие, сопровождающееся снижением уровня эстрогена и прогестерона, повышением уровня ФСГ и ЛГ, дефектами развития фолликулов и желтого тела, а также гипоплазией матки [59]. Опять же, кормление продуктами с высоким содержанием кальция, фосфатов и лактозы приводило к восстановлению репродуктивного потенциала. В результате авторы пришли к заключению, что бесплодие, наблюдаемое у мышшей с дефицитом $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, является не прямым следствием дефицита витамина D, а, скорее, обусловлено.

У самцов крыс отсутствие PBD проявляется выраженным гипогонадизмом, с уменьшением количества и подвижности сперматозоидов, а также гистологическими нарушениями в яичках [15]. Мужские репродуктивные органы у крыс с отсутствием 1α -гидроксилазы макроскопически выглядят без патологии [57].

Витамин D и фертильность у человека

Взаимосвязи между временем года и репродукцией уделяется значительное внимание. В то время, когда большинство было сфокусировано на эффектах видимого света, реализуемых посредством ретиногипоталамических связей или секреции мелатонина, роль витамина D казалась незначительной. Тем не менее в ряде работ продемонстрирована зависимость между витамином D и фертильностью у людей.

Для $25(\text{OH})\text{D}$ характерны сезонные колебания, с повышением уровня летом и осенью и снижением зимой и весной. В северных странах, где существует выраженный сезонный контраст в солнечном свете, количество зачатий снижается в зимние месяцы и достигает пика летом [60]. Более того, складывается впечатление, что количество овуляций и вос-

приимчивость эндометрия уменьшается во время длинной темной зимы в северных странах [61]. Есть несколько возможных объяснений этому факту, включая изменения гипоталамо-гипофизарной оси, нейротрансмиттеров головного мозга (таких как серотонин и допамин) и эндогенных опиоидов [60]. Мелатонин уже давно изучается с позиции потенциальных эффектов в отношении влияния на репродукцию. Тем не менее сезонные колебания уровня витамина D также могут принимать участие в сезонных колебаниях репродуктивного потенциала.

Женщины

Имеются данные о том, что витамин D оказывает влияние на репродукцию у женщин, включая ЭКО, СПКЯ, эндометриоз. Работы, изучающие ассоциацию витамина D с исходами ЭКО, демонстрируют противоречивые результаты. В исследовании 84 бесплодных женщин, проходящих ЭКО, пациентки с более высоким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и фолликулярной жидкости имели значительно больше шансов достижения беременности после ЭКО [62]. Напротив, в исследовании Aleyasin и соавт. [63] не найдено корреляции между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и фолликулярной жидкости с результатами ЭКО. Anifandis и соавт. [64] изучили результаты 101 ЭКО с ИКСИ. Авторы продемонстрировали, что женщины с достаточным уровнем витамина D (более 30 нг/мл в фолликулярной жидкости) имели более высокое качество эмбрионов и меньше шансов достичь клинической беременности по сравнению с женщинами с недостатком (20,1–30 нг/мл в фолликулярной жидкости) или дефицитом витамина D (менее 20 нг/мл в фолликулярной жидкости). В целом на сегодняшний день недостаточно данных для точной оценки эффектов витамина D при ЭКО.

Синдром поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее часто

встречающимся эндокринным заболеванием среди женщин, распространенность которого составляет 5–10 % у женщин репродуктивного возраста [65–67]. СПКЯ характеризуется увеличением синтеза яичниковых и надпочечниковых андрогенов, наличием таких симптомов гиперандрогении, как гирсутизм, акне и/или алопеция, нарушение менструального цикла и поликистоз яичников. В связи с большой распространенностью инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ [68] у этих пациенток также повышен риск развития сахарного диабета 2 типа [69]. В целом СПКЯ является наиболее распространенной причиной ановуляторного бесплодия. Имеются данные о том, что дефицит витамина D может участвовать в патогенезе инсулинорезистентности и метаболического синдрома при СПКЯ [70, 71]. Связан ли витамин D также с эндокринной системой и фертильностью при СПКЯ, менее очевидно. Тем не менее в ряде исследований [70, 72, 73] продемонстрирована корреляция между низким уровнем 25(OH)D с клиническими проявлениями СПКЯ. В исследовании среди 100 женщин с СПКЯ из Турции авторы показали наличие зависимости между 25(OH)D, тестостероном, ДГЭАС и соотношением ЛГ/ФСГ [72]. Напротив, в исследовании 120 пациентов с СПКЯ Hahn и соавт. [73] обнаружили ассоциацию 25(OH)D с индексом свободного тестостерона и СССГ, но не с уровнем общего тестостерона, андростендиона, ДГЭАС, эстрадиола или соотношением ЛГ/ФСГ. В данной работе не выполнялись поправки на наличие ожирения или ИМТ [73].

В другом исследовании, куда было включено 206 женщин с СПКЯ, показаны аналогичные результаты связи между витамином D, СССГ и гирсутным числом, но не с уровнем общего и свободного тестостерона [70]; ассоциация витамина D с гирсутным числом осталась статистически значимой после поправки на ИМТ, но была нивелирована после поправки на СССГ. Кроме того, дефицит витамина D независимо был ассоциирован с низкой чувствительностью к инсулину в

исследовании с участием 27 пациенток с СПКЯ и 20 женщин группы контроля [71].

В ряде работ было обнаружено, что дефицит витамина D чаще встречается у женщин с СПКЯ, чем у группы контроля [74, 75]. Кроме того, Panidis и соавт. [76] обнаружили обратную зависимость между 25(OH)D, ожирением и инсулинорезистентностью. Напротив, прием витамина D в исследовании Nurses' Health Study II не был связан с задокументированными сообщениями об ановуляторном бесплодии [77].

Механизмы, лежащие в основе ассоциации низкого уровня 25(OH)D и инсулинорезистентности, не полностью понятны. В связи с тем что ожирение сопровождается инсулинорезистентностью у пациенток с СПКЯ [68], так же как и у здоровых женщин, взаимосвязь ожирения с дефицитом витамина D заслуживает отдельного обсуждения. До сих пор не ясно, является ли недостаточность витамина D причиной или следствием ожирения. Ожирение может способствовать снижению уровня витамина D в крови за счет его улавливания и накопления в жировой ткани. Wortsman и соавт. [78] продемонстрировали, что через 24 часа после воздействия УФ излучения у пациентов с ожирением повышение уровня 25(OH)D оказалось на 57 % ниже, чем у лиц без ожирения. С другой стороны, пациенты с ожирением могут стараться избегать солнечного света, необходимого для синтеза витамина D в коже [79]. Это может быть особенно актуально для пациенток с СПКЯ и избыточным ростом волос.

Есть доказательства того, что низкий уровень витамина D ассоциирован с ожирением [73] и, наоборот, низкий уровень витамина D может являться независимым предиктором ожирения [80]. Связь низкого уровня витамина D с инсулинорезистентностью может быть, по крайней мере частично, опосредована избыточным весом. Следует отметить, что в некоторых исследованиях сообщалось об ассоциации дефицита витамина D с резистентностью к инсулину только у пациенток с ожирением

и СПКЯ [72, 73, 76]. Кроме того, уровень 25(OH)D у больных с ожирением и СПКЯ оказался ниже при сравнении с женщинами с СПКЯ и нормальной массой тела [73, 74, 76].

Тем не менее, помимо ожирения, существуют другие механизмы, которые могут объяснить связь дефицита витамина D с резистентностью к инсулину. Во-первых, витамин D может стимулировать экспрессию инсулиновых рецепторов [81]. Витамин D чувствительный элемент у человека присутствует в промоторе гена инсулина [82], и его транскрипция активируется $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [83]. Во-вторых, витамин D регулирует внеклеточный и внутриклеточный уровень кальция, который необходим для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов в инсулин-зависимых тканях, таких как скелетные мышцы и жир [81]. Кроме того, изменения в потоке кальция могут неблагоприятно влиять на секрецию инсулина [84]. Наконец, принимая во внимание модулирующее действие витамина D на иммунную систему [85], его дефицит способен вызвать более активный воспалительный ответ, который, в свою очередь, ассоциирован с инсулинорезистентностью [86].

Применение статинов при СПКЯ может улучшить не только липидный профиль, но и нивелировать гиперандрогению [87]. Это было продемонстрировано в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) у 40 больных с СПКЯ, которые на протяжении 12 недель получали аторвастатин в дозе 20 мг. В результате наблюдалось значительное увеличение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови независимо от гиполлипдемического эффекта препарата [88]. Более того, продемонстрирована статистически значимая корреляция между увеличением концентрации 25(OH)D и снижением высокочувствительного С-реактивного белка. Представление о том, что витамин D участвует в метаболических и эндокринных нарушениях при СПКЯ, подтверждается тем фактом, что PBD регулирует более 3 % генома человека,

включая гены, которые имеют решающее значение для метаболизма глюкозы [1, 81]. В этом контексте было показано, что полиморфизмы PBD (Cdx2, Bsm-I, Fok-I, Apa-I и Taq-I) связаны с метаболизмом витамина D и могут способствовать развитию СПКЯ [89]. В работе Mahmoudi [89] продемонстрирована ассоциация полиморфизма PBD Apa-I с предрасположенностью к СПКЯ в когорте из 162 пациенток с СПКЯ и 162 контрольных женщин из Тегерана.

В австрийской когорте, включавшей 545 больных с СПКЯ и 145 женщин группы контроля, авторы обнаружили зависимость полиморфизма PBD Cdx2 с метаболизмом инсулина, тогда как полиморфизм PBD Apa-I был ассоциирован с гиперандрогенией [90]. Никакой связи между полиморфизмом PBD и склонностью к СПКЯ не выявлено. Кроме того, в меньшем исследовании, включающем 56 женщин с СПКЯ из Ирана, обнаружена ассоциация полиморфизма PBD Taq-I с повышенным уровнем ЛГ в сыворотке крови, а также ассоциация между низким уровнем СССГ и полиморфизмом PBD Bsm-I [91]. Согласно результатам полногеномного исследования, в котором оценивался уровень 25(OH)D у 33 996 лиц европейского происхождения из 15 когорт, установлена роль наиболее распространенных аллелей в регуляции уровня 25(OH)D [92]. Полиморфизм генов, участвующих в синтезе холестерина (DHCR7), гидроксигировании (CYP2R1) и транспорте витамина D (GC), влияет на статус витамина D, что также было показано у женщин с СПКЯ [90]. Недостаточно данных о влиянии дополнительного приема витамина D у женщин с СПКЯ. В небольшом исследовании, куда были включены 13 женщин в перименопаузе с хронической ановуляцией и гиперандрогенией, назначение эргокальциферола 50 000 ЕД в неделю или раз в две недели в комбинации с 1500 мг кальция ежедневно привело к нормализации менструального цикла у семи женщин и двум беременностям [93]. Кроме того, клиническое улучшение наблюдалось у всех трех

пациенток с акне [93]. В пилотном исследовании среди 13 женщин с ожирением и СПКЯ, назначение 300 000 ЕД витамин D₃ существенно не влияло на ИМТ, уровень ДГЭА-С, общего и свободного тестостерона и андростендиона, но приводило к снижению инсулинорезистентности [94]. Аналогично в небольшом исследовании с участием 15 женщин с СПКЯ и ожирением, получавших 1 мкг альфакальцидола ежедневно в течение трех месяцев, наблюдалось улучшение секреции инсулина и показателей липидного профиля, без существенных изменений ИМТ [95]. В другом исследовании, включающем 57 женщин, которые получали 50 000 МЕ витамина D₃ еженедельно в течение 24 недель, отмечено улучшение метаболизма глюкозы, восстановление регулярности менструального цикла без значительного изменения массы тела [96]. Аналогично в исследовании среди 60 бесплодных женщин с СПКЯ лечение метформином в комбинации с кальцием и витамином D привело к образованию большего количества доминантных фолликулов при сравнении с метформином и плацебо [97].

Здоровые женщины

Влияние витамина D на фертильность у здоровых женщин не до конца изучена. Исследование среди 101 молодой женщины продемонстрировало обратную зависимость между уровнем 25(OH)D, прогестероном и эстрадиолом [98]. Аналогично в исследовании среди 37 молодых женщин, четыре еженедельные дозы витамина D₃ 28 000 МЕ привели к небольшому снижению уровня эстрадиола и прогестерона, хотя ни одно из изменений не достигало уровня статистической значимости [98]. Высокий уровень 25(OH)D ассоциирован с уменьшением риска рака груди [99], что может быть частично объяснено способностью витамина D снижать уровень эстрадиола и прогестерона.

Эндометриоз

Эндометриоз обусловлен нарушением в иммунологических меха-

низмах и воспалительных ответах. Существует как минимум две точки соприкосновения эндометриоза и витамина D:

1) было показано, что PBD и 1 α -гидроксилаза экспрессированы в эндометрии [24];

2) витамин D участвует в регуляции иммунной системы [1].

Учитывая, что витамин D является эффективным регулятором иммунной системы, а эндометриоз связан со значительными нарушениями иммунитета, можно предположить о влиянии витамина D на подавление местного иммунитета и развитии эндометриоза. Следует отметить, что Agis и соавт. [19] обнаружили достоверно более высокую экспрессию PBD и 1 α -гидроксилазы в эндометрии у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровым контролем. Однако уровень 25(OH)D был сопоставим у пациенток с эндометриозом и группы контроля. В исследовании среди 87 больных эндометриозом и 53 женщин группы контроля показано наличие ассоциации между высоким уровнем 25(OH)D с повышенным риском развития эндометриоза [100]. Напротив, в исследовании среди 42 женщин с эндометриозом и 113 женщин из группы контроля продемонстрирован значительно более высокий уровень 1,25(OH)₂D₃ у женщин с эндометриозом, в то время как уровень 25(OH)D был сопоставим в обеих группах [101]. В исследовании Vilarino и соавт. не было получено ассоциаций полиморфизма PBD с эндометриозом или бесплодием. Также имеются данные о связи BDCB с эндометриозом. Faserl и соавт. [103] обнаружили, что повышение уровня BDCB наблюдалось у пациенток с эндометриозом. Кроме того, полиморфизм BDCB (GC-2) может играть определенную роль в патогенезе эндометриоза. Borkowski и соавт. [104] не нашли различий в концентрации BDCB в сыворотке крови и перитонеальной жидкости у женщин с/без эндометриоза. В другом исследовании было показано, что концентрация одной из изоформ BDCB оказалась значительно ниже в перитонеальной жидкости, но не в плазме, у

женщин с эндометриозом по сравнению с контролем [105].

Мужчины

У мужчин статус витамина D может быть связан со сперматогенезом, качеством спермы, тестикулопатиями, а также гипогонадизмом.

Сперма и тестикулопатии

Имеется достаточно доказательств, свидетельствующих о важной роли кальция для мужской репродуктивной системы. Кальций необходим для сперматогенеза, подвижности сперматозоидов, гиперактивации и акросомной реакции [106]. Однако роль витамина D, который принимает непосредственное участие в регуляции кальциевого обмена, в сперматогенезе не так очевидна. Blomberg Jensen и соавт. [107] исследовали ассоциацию статуса витамина D и качества спермы в поперечном исследовании, включавшем 300 мужчин. Показана прямая положительная зависимость между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и подвижностью сперматозоидов. Кроме того, мужчины с дефицитом витамина D (< 10 нг/мл) имели меньшее количество подвижных и морфологически нормальных сперматозоидов по сравнению с мужчинами с достаточным уровнем витамина D (> 30 нг/мл). Теми же авторами было продемонстрировано, что 1,25(OH)₂D₃ повышал внутриклеточную концентрацию кальция в сперматозоидах человека посредством активации PBD, выхода кальция из внутриклеточных депо. 1,25(OH)₂D₃ также увеличивал подвижность сперматозоидов и индуцировал акросомную реакцию *in vitro*. Тем не менее в другом исследовании, куда было включено 307 молодых здоровых мужчин, была обнаружена тенденция снижения количества сперматозоидов и количества морфологически нормальных сперматозоидов по мере увеличения уровня витамина D [108]. Однако подобные тенденции полностью исчезали в многофакторной модели с поправками на сезон, анамнез заболеваний репродуктивной системы, курение,

употребление алкоголя во время беременности и т.д.

Кроме того, Foresta и соавт. [109] исследовали CYP2R1 (кодирующий экспрессию 25-гидроксилазы) у 57 пациентов с тестикулопатиями (синдром только клеток Сертоли или тяжелый гипосперматогенез) и 41 мужчины из группы контроля. У пациентов с тестикулопатиями была обнаружена значительно более низкая экспрессия гена CYP2R1 и белка, а также значительно более низкие концентрации сывороточного 25(OH)D. У тех же пациентов наблюдалась остеопения и остеопороз, повышение уровня костных маркеров, несмотря на нормальные уровни тестостерона по сравнению с группой контроля. Имеются отдельные наблюдательные исследования, показывающие ассоциацию витамина D с качеством спермы. На сегодняшний день нет данных РКИ исследований о влиянии лечения витамином D на качество спермы. Однако в рамках II фазы рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования элокальцита (синтетический метаболит витамина D₃), вводимый в течение трех месяцев мужчинам с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли, привел к значимому снижению PL8 в семенной жидкости. Такой результат может свидетельствовать об улучшении качества спермы и подвижности сперматозоидов [110]. К сожалению, дальнейшее применение элокальцита (изначально предназначенного для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы и гиперактивности мочевого пузыря) было прекращено из-за симптомов раздражения мочевых путей.

Тестостерон

Низкий уровень витамина D и низкий уровень андрогенов ассоциированы с повышенной смертностью у мужчин [3, 111, 112]. Учитывая тот факт, что снижение обоих показателей (витамина D и тестостерона) связано с ожирением [1, 113], оно может быть вмешивающимся фактором при анализе ассоциа-

ции низкого уровня витамина D/ андрогенов со смертностью. Тем не менее в вышеупомянутых исследованиях [3, 111, 112] связь витамина D и андрогенов с повышенной смертностью сохранялась после поправки на ИМТ. Показано, что андрогены увеличивают экспрессию 1 α -гидроксилазы [43]. Кроме того, было продемонстрировано, что регуляция экспрессии генов метаболитами витамина D модифицируется в соответствии с уровнем андрогенов [114]. Эти данные позволяют предположить, что дефицит андрогенов гипотетически может усиливать неблагоприятные последствия дефицита витамина D для здоровья.

Среди 2299 мужчин, направляемых на коронарографию, уровни андрогенов и 25(OH)D были независимо связаны и имели конкордантные сезонные колебания [10]. Аналогичные результаты были получены в European Male Aging Study (EMAS), где предположено наличие независимой ассоциации статуса витамина D с гипогонадизмом [115]. Терапия витамином D может повышать уровень тестостерона [11]. У мужчин, проходящих программу снижения массы тела и получавших 83 мг (3332 МЕ) витамина D (n = 31) или плацебо (n = 23) ежедневно в течение года, наблюдалось повышение уровня общего и свободного тестостерона в группе витамина D. В группе плацебо значимых изменений уровня андрогенов не наблюдалось.

Беременность

Роль витамина D во время беременности подробно рассматривается в другой работе [13]. Дефицит витамина D распространен среди беременных женщин [116], которые имеют значительно более низкие уровни 25(OH)D по сравнению с группой контроля [117]. Примерно две из трех беременных женщин в США имеют недостаток витамина D, который еще больше распространен среди женщин мексиканского и афроамериканского происхождения [118]. Снижение уровня 25(OH)D плазмы крови может способствовать снижению уровня кальция в крови во вре-

мя беременности [117]. Дефицит витамина D может быть независимым фактором риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД) [119]. Концентрации 25(OH)D в сыворотке крови значительно ниже у женщин с ГСД, чем у беременных женщин без ГСД [120]. Кроме того, дефицит витамина D среди беременных женщин ассоциирован с преэклампсией [121] и бактериальным вагинозом [122].

В норвежском когортном исследовании «Мать и Дитя», куда было включено 23 423 нерожавшие беременные женщины, низкое потребление витамина D было связано с повышенным риском развития преэклампсии [123]. Концентрация 25(OH)D матери была ассоциирована с рождением детей, малых для гестационного возраста [124, 125], рахитом у детей [126], снижением плотности костной ткани [127], астмой [128] и шизофренией [129]. Hollis и соавт. [130] провели оценку безопасности и эффективности приема витамина D во время беременности. В этом РКИ женщины с одноплодной беременностью начиная с 12–16 недель гестации до родов получали 400, 2000 или 4000 МЕ витамина D₃ в сутки. За время исследования ни одного нежелательного явления не было связано с приемом витамина D. Авторы пришли к выводу, что назначение беременным женщинам 4000 МЕ витамина D в день безопасно и наиболее эффективно для достижения адекватного уровня витамина D у женщин и новорожденных. Кроме того, прием витамина D сопровождался снижением частоты преждевременных родов на 50 %, снижением частоты инфекционных осложнений со стороны матери на 25 % и снижением сопутствующих заболеваний на 30 % (СД, артериальная гипертензия и преэклампсия) [131].

Заключение

Дефицит витамина D может иметь важное значение для эндокринных нарушений, в том числе фертильности как у женщин, так и у мужчин. Учитывая высокую распространенность бесплодия, а также низкого уровня витамина D

у здоровых женщин [70] и мужчин [134] и возможную роль витамина D в вопросах репродукции человека, исследования в данной области могут привести к новым терапевтическим подходам. Учитывая снижение качества спермы и растущую распространенность бесплодия, затрагивающее около 10–15 % пар, этот обзор может стать обоснованием для проведения дальнейших исследований в этой области.

Литература

- Holick MF. Vitamin D deficiency // *New England Journal of Medicine* 2007 357 266–281.
- Pilz S, Dobnig H, Winklhofer-Roob B, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2008 17 1228–1233.
- Pilz S, Marz W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008 93 3927–3935.
- Benyamini Y, Gozlan M & Kokia E. Variability in the difficulties experienced by women undergoing infertility treatments // *Fertility and Sterility* 2005 83 275–283.
- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989) // *Human Reproduction* 1991 6 811–816.
- Forti G & Krausz C. Clinical review 100: evaluation and treatment of the infertile couple // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 83 4177–4188.
- Gyllenberg J, Skakkebaek NE, Nielsen NC, et al. Secular and seasonal changes in semen quality among young Danish men: a statistical analysis of semen samples from 1927 donor candidates during 1977–1995 // *International Journal of Andrology* 1999 22 28–36.
- Jrgensen N, Asklund C, Carlsen E & Skakkebaek NE. Coordinated European investigations of semen quality: results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern // *International Journal of Andrology* 2006 29 54–61.
- Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome // *Nature Reviews. Endocrinology* 2009 5 673–681.
- Wehr E, Pilz S, Boehm BO, et al. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men // *Clinical Endocrinology* 2010 73 243–248.
- Pilz S, Frisch S, Koertke H, et al. Effect of vitamin D supplementation on

- testosterone levels in men // *Hormone and Metabolic Research* 2011 43 223–225.
12. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies // *American Journal of Clinical Nutrition* 2008 88 520S–528S.
 13. Lewis S, Lucas RM, Halliday J & Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth // *Molecular Nutrition and Food Research* 2010 54 1092–1102.
 14. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 53–58.
 15. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads // *Endocrinology* 2000 141 1317–1324.
 16. Jones G, Strugnell SA & DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D // *Physiological Reviews* 1998 78 1193–1231.
 17. Jenster G, Spencer TE, Burcin MM, et al. Steroid receptor induction of gene transcription: a two-step model // *PNAS* 1997 94 7879–7884.
 18. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice // *Endocrine Reviews* 2008 29 726–776.
 19. Agic A, Xu H, Altgassen C, et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 α -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers // *Reproductive Sciences* 2007 14 486–497.
 20. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells // *Hormone and Metabolic Research* 2010 42 754–757.
 21. Tanamura A, Nomura S, Kurauchi O, et al. Purification and characterization of 1,25(OH)₂D₃ receptor from human placenta // *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1995 21 631–639.
 22. Henry HL & Norman AW. Vitamin D: metabolism and biological actions // *Annual Review of Nutrition* 1984 4 493–520.
 23. Perez-Fernandez R, Alonso M, Segura C, et al. Vitamin D receptor gene expression in human pituitary gland // *Life Sciences* 1997 60 35–42.
 24. Vigano P, Lattuada D, Mangioni S, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system // *Journal of Molecular Endocrinology* 2006 36 415–424.
 25. Johnson JA, Grande JP, Roche PC & Kumar R. Immunohistochemical detection and distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in rat reproductive tissues // *Histochemistry and Cell Biology* 1996 105 7–15.
 26. Merke J, Hu gel U & Ritz E. Nuclear testicular 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in Sertoli cells and seminiferous tubules of adult rodents // *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1985 127 303–309.
 27. Habib FK, Maddy SQ & Gelly KJ. Characterisation of receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the human testis // *Journal of Steroid Biochemistry* 1990 35 195–199.
 28. Corbett ST, Hill O & Nangia AK. Vitamin D receptor found in human sperm // *Urology* 2006 68 1345–1349.
 29. Aquila S, Guido C, Perrotta I, et al. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete // *Journal of Anatomy* 2008 213 555–564.
 30. Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jjrgensen A, et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract // *Human Reproduction* 2010 25 1303–1311.
 31. Sun T, Zhao Y, Mangelsdorf DJ & Simpson ER. Characterization of a region upstream of exon I.1 of the human CYP19 (aromatase) gene that mediates regulation by retinoids in human choriocarcinoma cells // *Endocrinology* 1998 139 1684–1691.
 32. Barrera D, Avila E, Hernandez G, et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts // *Reproductive Biology and Endocrinology* 2008 6 3.
 33. Barrera D, Avila E, Hernandez G, et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2007 103 529–532.
 34. Tuan RS, Moore CJ, Brittingham JW, et al. In vitro study of placental trophoblast calcium uptake using JEG-3 human choriocarcinoma cells // *Journal of Cell Science* 1991 98 333–342.
 35. Stephanou A, Ross R & Handwerker S. Regulation of human placental lactogen expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ // *Endocrinology* 1994 135 2651–2656.
 36. Du H, Daftary GS, Lalwani SI & Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)₂D₃ in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells // *Molecular Endocrinology* 2005 19 2222–2233.
 37. Bagot CN, Troy PJ & Taylor HS. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation // *Gene Therapy* 2000 7 1378–1384.
 38. Hirai T, Tsujimura A, Ueda T, et al. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D on testicular morphology and gene expression in experimental cryptorchid mouse: testis specific cDNA microarray analysis and potential implication in male infertility // *Journal of Urology* 2009 181 1487–1492.
 39. Selva DM, Hirsch-Reinshagen V, Burgess B, et al. The ATP-binding cassette transporter 1 mediates lipid efflux from Sertoli cells and influences male fertility // *Journal of Lipid Research* 2004 45 1040–1050.
 40. Zanatta L, Zamoner A, Goncalves R, et al. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) in plasma membrane targets in immature rat testis: ionic channels and g-glutamyl transpeptidase activity // *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2011 515 46–53.
 41. Zanatta L, Zamoner A, Zanatta AP, et al. Non-genomic and genomic effects of 1 α ,25(OH)₂ vitamin D₃ in rat testis // *Life Sciences* 2011 89 515–523.
 42. Nangia V, Matin A, Bhojwani K, et al. Testicular maturation arrest to testis cancer: spectrum of expression of the vitamin D receptor and vitamin D treatment in vitro // *Journal of Urology* 2007 178 1092–1096.
 43. Somjen D, Katzburg S, Stern N, et al. 25 Hydroxy-vitamin D(3)-1 α hydroxylase expression and activity in cultured human osteoblasts and their modulation by parathyroid hormone, estrogenic compounds and dihydrotestosterone // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2007 107 238–244.
 44. Menegaz D, Rosso A, Royer C, et al. Role of 1 α ,25(OH)₂ vitamin D₃ on a-[1-(14)C]MeAIB accumulation in immature rat testis // *Steroids* 2009 74 264–269.
 45. Akerstrom VL & Walters MR. Physiological effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in TM4 Sertoli cell line // *American Journal of Physiology* 1992 262 E884–E889.
 46. Aquila S, Guido C, Middea E, et al. Human male gamete endocrinology: 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism // *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009 7 140.
 47. De Felici M, Dolci S & Siracusa G. An increase of intracellular free Ca²⁺ is essential for spontaneous meiotic resumption by mouse oocytes // *Journal of Experimental Zoology* 1991 260 401–405.
 48. Halhali A, Acker GM & Garabedian M. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces in vivo the decidualization of rat endometrial cells // *Journal of Reproduction and Fertility* 1991 91 59–64.
 49. Horii I, Takizawa S & Fujii T. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on the female reproductive system in rats // *Journal of Toxicological Sciences* 1992 17 91–105.
 50. Hamden K, Carreau S, Jamoussi K, et al. Inhibitory effects of 1 α , 25dihydroxyvitamin D₃ and Ajuga iva extract on oxidative stress, toxicity and hypofertility in diabetic rat testes // *Journal of Physiology and Biochemistry* 2008 64 231–239.
 51. Kwiecinski GG, Petrie GI & DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ restores fertility of vitamin D-deficient female rats // *American Journal of Physiology* 1989 256 E483–E487.
 52. Kwiecinski GG, Petrie GI & DeLuca HF. Vitamin D is necessary for repro-

- ductive functions of the male rat // *Journal of Nutrition* 1989 119 741–744.
53. Osmundsen BC, Huang HF, Anderson MB, et al. Multiple sites of action of the vitamin D endocrine system: FSH stimulation of testis 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors // *Journal of Steroid Biochemistry* 1989 34 339–343.
 54. Uhlund AM, Kwiecinski GG & DeLuca HF. Normalization of serum calcium restores fertility in vitamin D-deficient male rats // *Journal of Nutrition* 1992 122 1338–1344.
 55. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning // *Nature Genetics* 1997 16 391–396.
 56. Kovacs CS, Woodland ML, Fudge NJ & Friel JK. The vitamin D receptor is not required for fetal mineral homeostasis or for the regulation of placental calcium transfer in mice // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2005 289 E133–E144.
 57. Panda DK, Miao D, Tremblay ML, et al. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1α-hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *PNAS* 2001 98 7498–7503.
 58. Johnson LE & DeLuca HF. Vitamin D receptor null mutant mice fed high levels of calcium are fertile // *Journal of Nutrition* 2001 131 1787–1791.
 59. Sun W, Xie H, Ji J, et al. Defective female reproductive function in 1,25(OH)₂D-deficient mice results from indirect effect mediated by extracellular calcium and/or phosphorus // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 2010 299 E928–E935.
 60. Rojansky N, Brzezinski A & Schenker JG. Seasonality in human reproduction: an update // *Human Reproduction* 1992 7 735–745.
 61. Rojansky N, Benschushan A, Meirsdorf S, et al. Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF // *Fertility and Sterility* 2000 74 476–481.
 62. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization // *Fertility and Sterility* 2009 94 1314–1319.
 63. Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, et al. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology // *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2011 159 132–137.
 64. Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, et al. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome // *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010 8 91.
 65. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000 85 2434–2438.
 66. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999 84 4006–4011.
 67. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis // *Endocrine Reviews* 1997 18 774–800.
 68. Wehr E, Moller R, Horejsi R, et al. Subcutaneous adipose tissue topography and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome // *Wiener Klinische Wochenschrift* 2009 121 262–269.
 69. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome // *New England Journal of Medicine* 2005 352 1223–1236.
 70. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome // *European Journal of Endocrinology* 2009 161 575–582.
 71. Ngo DT, Chan WP, Rajendran S, et al. Determinants of insulin responsiveness in young women: impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D // *Nitric Oxide* 2011 25 326–330.
 72. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome // *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2009 280 559–563.
 73. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome // *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 2006 114 577–583.
 74. Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, et al. Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome // *Fertility and Sterility* 2010 93 1208–1214.
 75. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome // *Metabolism* 2011 60 1475–1481.
 76. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome // *Clinical Chemistry* 2005 51 1691–1697.
 77. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner B & Willett WC. A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility // *Human Reproduction* 2007 22 1340–1347.
 78. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z & Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // *American Journal of Clinical Nutrition* 2000 72 690–693.
 79. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity // *American Journal of Clinical Nutrition* 1981 34 2359–2363.
 80. Kamycheva E, Joakimsen RM & Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway // *Journal of Nutrition* 2003 133 102–106.
 81. Pittas AG, Lau J, Hu FB & Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 92 2017–2029.
 82. Maestro B, Davila N, Carranza MC & Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2003 84 223–230.
 83. Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ // *Cell Biochemistry and Function* 2002 20 227–232.
 84. Milner RD & Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro // *Diabetologia* 1967 3 47–49.
 85. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 94 26–34.
 86. Shoelson SE, Herrero L & Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance // *Gastroenterology* 2007 132 2169–2180.
 87. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ & Duleba AJ. Effects of simvastatin and metformin on polycystic ovary syndrome after six months of treatment // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 96 3494–3501.
 88. Sathyapalan T, Shepherd J, Arnett C, et al. Atorvastatin increases 25-hydroxyvitamin D concentrations in patients with polycystic ovary syndrome // *Clinical Chemistry* 2010 56 1696–1700.
 89. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk // *Fertility and Sterility* 2009 92 1381–1383.
 90. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome // *European Journal of Endocrinology* 2011 164 741–749.
 91. Ranjzad F, Mahban A, Shemirani AI, et al. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2011 28 225–232.
 92. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study // *Lancet* 2010 376 180–188.
 93. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, et al. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome // *Steroids* 1999 64 430–435.

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

Концепция пищевой зависимости в развитии ожирения

Расширенный реферат статьи Meule A. A Critical Examination of the Practical Implications Derived from the Food Addiction Concept // *Curr Obes Rep.* 2019; 8 (1): 11–17.

Реферат подготовлен И.А. Хайкиной.

Резюме

Принятие точки зрения зависимости расстройства пищевого поведения и ожирения может иметь практический смысл для диагностической классификации, профилактики и лечения этих нарушений. В настоящей статье критически рассматриваются эти выводы, вытекающие из концепции пищевой зависимости. Внесение пищевой зависимости как нового заболевания в диагностическую классификационную систему кажется излишним, поскольку большинство людей с аддитивным пищевым поведением уже имеют установленный диагноз расстройства пищевого поведения. Пищевая зависимость может быть полезной метафорой при лечении переедания, но может быть неуместна для большинства тучных людей. Зависимость от определенных продуктов питания не является необходимой, когда применяются определенные подходы профилактики и лечения ожирения, заимствованные из области лечения зависимостей. Польза моделей абстиненции в лечении расстройств пищевого поведения и ожирения должна быть тщательно проверена в будущих исследованиях. Некоторые практические выводы, вытекающие из концепции пищевой зависимости, открывают многообещающие перспективы для будущих исследований (например, использование структуры аддитивного поведения в лечении обжорства или применение моделей абстиненции). Однако для остальных неизбежна зависимость от определенных продуктов должна быть тщательно изучена.

Введение

На протяжении всего прошлого века и за последние годы XX века исследователи и клиницисты оживленно обсуждали, могут ли люди стать зависимыми от определенных продуктов питания [1]. Современное представление можно резюмировать, выделив три преобладающие точки зрения:

1. Определенные продукты — обычно высококалорийные и сильно переработанные, содержащие большое количество углеводов и/или жиров, — обладают аддитивным потенциалом. Поэтому так называемая пищевая аддикция представляет собой расстройство потребления веществ [2–4].

2. Другие вещества, которые могут являться предметом злоупотребления, содержат явный аддитивный агент (например, этанол в алкогольных напитках, никотин в табаке, тетрагидроканнабинол в марихуане), но такие специфические аддитивные вещества не были обнаружены в пищевых продуктах. Поэтому так называемая пищевая аддикция представляет собой поведенческую аддикцию,

не связанную с употреблением веществ [5, 6].

3. Ни еда, ни пищевая аддикция не представляют собой действительные (валидные) понятия — и даже если они есть, они не являются необходимыми [7–9].

Большинство работ по этой теме однозначно занимают одну из трех позиций, и, таким образом, представляется, что эти дебаты не могут быть разрешены в ближайшее время. В соответствии с этим Lacroix и коллеги [10] недавно отметили, что «вопрос аддитивного пищевого поведения имеет полярные позиции [и] интерпретация существующих доказательств в отношении аддитивного пищевого поведения, по-видимому, частично обусловлена априорными взглядами людей». Один из немногих недавних примеров, демонстрирующий более сбалансированное обсуждение и предлагающий реальные перспективные направления, является статья Fletcher и Kenny [11].

Независимо от того, согласны вы или нет с обоснованностью концепции пищевой зависимости,

общепризнанно, что принятие аддитивной точки зрения на пищевую зависимость и расстройство пищевого поведения имеет практические выводы для профилактики и лечения расстройств пищевого поведения и ожирения. Тем не менее то, что это на самом деле актуально, четко не прописано [12] или они редко изучаются беспристрастно [10]. Поэтому в настоящей статье делается краткий обзор предложенных в литературе некоторых выводов и ставится цель оценить их целесообразность.

Диагностические классификационные системы

Логично предположить, что если бы концепция пищевой аддикции (зависимости) или расстройства пищевого поведения признавалась обоснованной, это означало бы, что пищевая зависимость или расстройство пищевого поведения, возможно, должны быть включены как новое аддитивное расстройство в диагностические классификационные системы (например,

в раздел, связанный с наркотиками и аддиктивным расстройством) в пятом пересмотренном руководстве по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-5). Однако, как уже обсуждалось ранее [9, 13], это может быть необоснованным, если пищевая аддикция или расстройство пищевого поведения недостаточно отличаются от существующих диагностических объектов.

Аддиктивное пищевое поведение часто сочетается с обжорством как у лиц с нервной булимией (*bulimia nervosa*, BN), так и при расстройстве пищевого поведения (*binge eating disorder*, BED). По версии очень влиятельного исследования Cassin и von Ranson [14], у 92 % людей с расстройством пищевого поведения также выявлялись соответствующие критерии (признаки) зависимости от вещества, связанного, скорее, с обжорством, а не с самим веществом из системного клинического опроса. При исследовании новых данных с использованием Йельской шкалы пищевой зависимости (Yale Food Addiction Scale, YFAS) [15] и YFAS 2.0 [16] уровень распространенности широко варьировал, приблизительно 40–80 % людей с расстройством пищевого поведения относились к зависящим от еды [17–20]. Среди людей с нервной булимией пищевая аддикция (зависимость) выявлялась в более чем 80 % случаев [19–22].

Хотя эти данные указывают на значительное совпадение между пищевой аддикцией и расстройством пищевого поведения, связанного с обжорством, есть, конечно, отдельные личности, демонстрирующие аддиктивное пищевое поведение, но у них не диагностированы нервная булимия или расстройство пищевого поведения. Например, в исследовании Ivezaј и соавт. [23] у 19 % участников с избыточным весом и ожирением были выявлена пищевая зависимость в соответствии с Йельской шкалой пищевой зависимости (YFAS), но не были выявлены критерии (признаки) расстройства пищевого поведения. Это означает, что может быть подгруппа лиц с избыточным весом и ожирением, демонстриру-

ющая клинически значимое расстройство пищевого поведения, но не имеющая такого установленного диагноза, и, таким образом, они не могут получить соответствующего лечения. Однако более детальное обследование показывает, что те, у кого есть пищевая аддикция, но нет расстройства пищевого поведения, действительно регулярно демонстрируют обжорство (M = 4,4 объективных эпизода обжорства за последние 28 дней), но без всех критериев, характерных для расстройства пищевого поведения. Кроме того, интерпретация результатов исследования ограничена тем фактом, что классификация расстройства пищевого поведения была основана на самоотчете об эпизодах обжорства. Таким образом, в последовательном клиническом исследовании вероятно, что у большинства участников с пищевой зависимостью, но без расстройства пищевого поведения диагноз расстройства пищевого поведения устанавливался реже и ограничивался продолжительностью в соответствии с DSM-5. Данная интерпретация совпадает с недавним исследованием, в котором 67 % пациентов с диагнозом «расстройство питания» или «обжорство» классифицируются как зависящие от еды согласно YFAS 2.0 [24].

В заключение, по-видимому, есть люди, которые демонстрируют клинически значимое аддиктивное пищевое поведение, но диагноз расстройства пищевого поведения им не устанавливается. Однако различия между пищевой аддикцией и установленным диагнозом расстройства пищевого поведения должны быть тщательно проверены в будущих исследованиях. Когда используются структурированные клинические интервью, которые охватывают все расстройства пищевого поведения, включенные в DSM-5, вполне возможно, что подавляющему большинству людей, имеющих пищевую аддикцию, установят диагноз расстройства пищевого поведения (включая тех, кто перечислен в другом указанном разделе питания или расстройства пищевого поведения в

DSM-5). Если бы это было так, это сделало бы возможным включение нового «расстройства, связанного с употреблением пищи» в дополнительный раздел, посвященный веществам и аддиктивному поведению.

Профилактика ожирения

Было высказано предположение, что концепция пищевой аддикции имеет последствия для профилактики ожирения [25]. В частности, если некоторые продукты питания обладают аддиктивным потенциалом, с помощью административного регулирования может быть ограничена реклама, повышение цен или ограничен доступ к этим продуктам аналогично правилам в отношении алкогольной и табачной продукции [26]. Недостатком таких ограничительных профилактических подходов является то, что они имеют низкое признание у общественности, которая, в свою очередь, предпочитает менее навязчивые подходы (например, маркировка продуктов питания или кампании в области общественного здоровья) [27]. Именно здесь концепция пищевой аддикции может быть полезной, поскольку политическая поддержка в отношении вопросов ожирения усиливается, когда причинами ожирения считаются факторы окружающей среды, и ослабевает, когда ожирение рассматривается как результат плохого личного выбора [26, 28].

Минусом этой линии рассуждений является то, что только меньшинство тучных людей проявляют аддиктивное пищевое поведение. Исследования с использованием Йельской шкалы пищевой зависимости (YFAS или YFAS 2.0) показали, что примерно у 15–25 % людей ожирение может быть классифицировано как пищевая аддикция [29–31] (хотя показатели могут достигать 50 % среди экстремально тучных людей, обратившихся за лечением [32]). Соответственно, утверждалось, что идея пищевой аддикции некорректна для обоснования профилактических мер по борьбе с ожирением и что она даже может иметь обратный

эффект, поскольку пищевая промышленность может представить пищевую аддикцию как редкое расстройство, которое не гарантирует политических изменений, влияющих на питание широкой общественности [33, 34].

Более того, несмотря на то что продовольственная политика может быть вдохновлена (заимствована) политикой алкогольной и табачной продукции, действительно требуется наличие пищевой аддикции. Например, некоторое время назад требовалось налогообложение подслащенных напитков [35], что и было реализовано в некоторых странах. Действительно, налогообложение сладких напитков ассоциировано с сокращением их потребления [36]. Это может способствовать профилактике ожирения, так как замена сладких напитков некалорийными, подслащенными снижает потребление энергии и, следовательно, способствует снижению веса [37]. Это из-за того, что сладкие напитки содержат «пустые калории», т.е. энергия, содержащаяся в этих напитках, не насыщает. В частности, люди не компенсируют калории, содержащиеся в напитках, съедая меньше, но потребляют столько же пищи независимо от калорийности напитков [38, 39]. Таким образом, несмотря на то что люди едят одинаковое количество пищи, те, кто потребляет калорийные безалкогольные напитки, потребляют больше калорий.

В заключение следует отметить, что эффективные подходы к профилактике ожирения могут, конечно же, основываться на примере профилактических мер в отношении алкоголизма и табакокурения, а концепция пищевой аддикции может способствовать более широкому признанию таких действий среди общественности. Однако успех таких подходов не зависит от того, есть у людей пищевая аддикция или нет. Поэтому кажется излишним вызывать аддикцию к еде (или калорийным напиткам) для реализации перспективных стратегий профилактики ожирения, заимствованных из области других зависимостей.

Последствия лечения

В литературе представлено несколько вариантов применения концепции пищевой аддикции (зависимости) для лечения расстройств пищевого поведения и ожирения. Они включают предложения по возможным новым фармакологическим подходам, которые всесторонне обсуждались повсюду [40]. В данной статье фокус будет направлен на психологическое образование, психотерапевтические и другие техники, а также модели абстиненции.

Психологическое образование

Представление структуры аддикции в терапии может уменьшить восприятие личной неудачи. Поскольку подавляющее большинство людей с расстройствами пищевого поведения, связанного с обжорством, проявляют аддиктивное пищевое поведение, это может найти хороший отклик у большинства пациентов. Например, у пациентов с нервной булимией было отмечено, что использование аддикции в качестве метафоры лечения может быть полезно для мотивации из-

менений [41, 42]. Однако для большинства гучных людей объяснение аддикции в терапии может быть неуместным, поскольку только малая часть людей с ожирением проявляют аддиктивное пищевое поведение. Аналогично, хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что концепция пищевой аддикции снижает внешнюю стигматизацию и самобичевание, она может негативно влиять на самоэффективность и отвлекать внимание от значительной роли физических упражнений для регуляции веса и здоровья [33, 43].

Психотерапевтические и другие методики

Было предложено целый арсенал элементов лечения для использования концепции пищевой аддикции, включающих основанные на принятии и осознанности методы для борьбы с сильным желанием поесть (тягой к пище), развития навыков контроля своих эмоций и мотивационное интервью [44, 45]. Кроме этих методов существует множество современных подходов, которые были изучены для снижения тяги и потребления как

Таблица. Некоторые примеры интервенционных подходов, которые были применены для снижения тяги к еде и потребления как пищевых, так и аддиктивных веществ

Общая область	Определенная техника	Литературная ссылка
Стимуляция головного мозга	Транскраниальная стимуляция постоянным током	[46, 47]
	Повторная транскраниальная магнитная стимуляция	[46–48]
Био-/нейрофидбек	Вариабельность сердечного ритма в биофидбеке	[49]
	ЭЭГ-биоуправление	[50]
	Функциональная магнитно-резонансная томография нейрофидбек	[50]
Когнитивная модификация смещения, обучение исполнительным функциям	Модификация смещения внимания	[51]
	Модификация смещения подхода	[52]
	Тренировка торможения двигательных реакций	[53, 54]
	Тренировка оперативной памяти	[55, 56]
Другие методики	Стратегии, основанные на внимательности/осознанности	[57]
	Экологичность	[58]
	Нагрузка на рабочую память/влияние	[59]
	Тренинг переоценки	[62, 63]

продуктов питания, так и психоактивных веществ, таких как неинвазивная стимуляция головного мозга, био-/нейрофидбэк, когнитивная модификация смещения и тренировки исполнительных функций (таблица).

О каких-либо субстанциях не шла бы речь (включая пищу), когнитивные и нейрогенные механизмы жажды во многом схожи [59, 64, 65]. Соответственно, интервенционные стратегии, успешно снижающие тягу к алкоголю, табаку и т.д., вероятно, могут применяться также для уменьшения тяги к еде и ее потреблению (и наоборот; например, [66]). Однако для этого не требуется наличие пищевой аддикции. Фактически, с одной стороны, методы, суммированные в таблице, были протестированы в клинических выборках (например, у пациентов с нервной булимией, расстройством пищевого поведения или ожирением), а с другой стороны, эти же методы успешно применялись для снижения потребления пищи и тяги к ней в неклинических выборках (у здоровых, молодых студенток). Таким образом, представляется, что в то время как мероприятия, ассоциированные с вопросами питания, могут, конечно, быть вдохновлены областью других зависимостей, такие методы могут успешно снизить потребление пищи и тягу к ней, не предполагая, что люди пристрастились к еде.

Модели абстиненции

Основной целью лечения расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, является абстиненция (воздержание), по крайней мере в течение определенного периода времени [67]. Таким образом, принятие аддиктивной точки зрения на еду и питание предполагает, что тем, кто имеет аддиктивное пищевое поведение, также рекомендуется полностью воздержаться от употребления определенных продуктов. Фактически, такие модели абстиненции уже обсуждались десятилетия назад для лечения нервной булимии [68], и абстиненция пропагандируется группами

самопомощи, такими как Анонимные Обжоры [69, 70]. Понятие абстиненции в отношении пищи не является единообразным и может относиться к отказу от конкретных продуктов питания или к отказу от конкретных пищевых ингредиентов. Таким образом, понятие абстиненции в отношении пищи может быть неточным с позиции питания или нейробиологии. Например, люди, которые стараются избежать употребления сахара, могут по-прежнему (непреднамеренно) употреблять некоторые продукты, содержащие сахар или по крайней мере другие формы углеводов. Тем не менее люди, борющиеся с обжорством, говорят, что использование модели абстиненции помогло им контролировать свое питание [69, 70].

Несмотря на то что эти многообещающие, эпизодические сообщения существуют, модели абстиненции противопоставлены современной практике когнитивно-поведенческой терапии. В частности, когнитивно-поведенческая терапия направлена на снижение дисфункциональной диеты в пользу регулярного питания с гибким и умеренным потреблением пищи без запрещенных продуктов. Таким образом, было доказано, что модели абстиненции могут быть неэффективными или — поскольку они поддерживают пищевое ограничение — могут даже быть опасными, особенно у лиц с нервной булимией или расстройством пищевого поведения [71]. Действительно, имеются экспериментальные данные о том, что избирательное лишение продуктов питания увеличивает тягу к исключаемым продуктам у подверженных людей (в группе риска). Например, когда людей с нормальным весом попросили исключить из рациона шоколад-содержащие продукты (но поддерживать регулярное потребление всех других продуктов), они отмечали более интенсивную тягу к шоколаду через две недели [72].

Однако когда оценивались эффекты мероприятий по снижению веса при ожирении, результаты указывали на другое направление: тяга к пище, как правило, снижается

во время диет с энергодифицитом [73, 74]. На самом деле кажется, что снижение тяги является избирательным для разных продуктов питания: тяга к высокоуглеводным продуктам избирательно снижается при соблюдении низкоуглеводной диеты, в то время как тяга к жирной пище снижается при соблюдении диеты с низким содержанием жиров [75]. Таким образом, модели абстиненции могут быть не так вредны, как некоторые предполагают, а могут быть даже полезны при других стратегиях диеты. В отличие от распространенного мнения, быстрая потеря веса не приводит к большему повышению веса. На самом деле, большая начальная потеря веса при соблюдении диет с энергодифицитом, по-видимому, ассоциирована с лучшими долгосрочными результатами [76]. Таким образом, исключение полностью определенных энергетически насыщенных продуктов может помочь людям с ожирением быстрее похудеть, что может относиться к лучшему долгосрочному поддержанию веса, даже когда они соблюдают эту диету только временно (т.е. не требуя пожизненной «абстиненции»).

Жесткий диетический контроль (например, полный отказ от определенных продуктов) обычно считается дисфункциональной стратегией диеты и действительно связан (относится, используется) с более высоким индексом массы тела [77]. Тем не менее эта причинно-следственная связь нуждается в тщательном изучении. Например, в недавнем проспективном исследовании Morin и соавт. [78] было показано, что экспериментально индуцированная когнитивная диетическая сдержанность не оказывает отрицательного влияния на тягу к пище и массу тела по сравнению с контрольной группой. Кроме того, было обнаружено, что влияние жесткого диетического контроля на тягу к пище и массу тела ослабляется при более гибком контроле [77]. Таким образом, диетическое ограничение не обязательно должно быть дисфункциональным до тех пор, пока добавляются гибкие элементы.

Это согласуется с моделью пищевого аддиктивного поведения, которая была недавно разработана Treasure J. и соавт. [79]. В то время как эта модель рекомендует исключать определенные продукты питания (например, продукты с высоким гликемическим индексом), не поддерживая абсолютный подход «без диеты», она также предлагает не ограничивать людям здоровую пищу, чтобы не дойти до полуголодного состояния.

В заключение, в то время как современная когнитивно-поведенческая терапия поддерживает гибкое питание без запрещенных продуктов, концепция пищевой аддикции подразумевает, что абстиненция (т.е. исключение определенных продуктов) может быть полезным элементом лечения для людей с аддиктивным пищевым поведением (например, с обжорством). Хотя такие модели абстиненции уже применяются в группах самопомощи, таких как Анонимные Обжоры, мало что известно о долгосрочном успехе (и возможных негативных последствиях) такой стратегии. Vidmar и соавт. [80] недавно изучили основанные на модели аддикции мероприятия по снижению веса у тучных подростков, исключая «проблемные продукты питания». В то время как потеря веса была такой же, как и в стандартной группе контроля, группа с исключением «проблемных продуктов» имела более высокие показатели удержания веса. Крайне необходимы дополнительные исследования такого рода — предпочтительно рандомизированные контролируемые исследования, которые непосредственно сравнивают два подхода, — для того чтобы можно было надлежащим образом оценить полезность каждого подхода.

Заключение

Ответ на вопрос, является ли пищевая зависимость «реальной», в решающей степени зависит от того, как исследователи определяют аддикцию (зависимость) в целом и пищевую аддикцию (зависимость) в частности. Таким образом, дискуссия «еда против питания против независимости» не будет решена

в ближайшее время. Принимая подход перевода диагностических критериев расстройств употребления психоактивных веществ на питание и прием пищи (как это делается Йельской шкалой пищевой зависимости (YFAS)) в качестве соответствующей процедуры оценки концепции пищевой аддикции, многие люди с обжорством, особенно те, у кого нервная булимия, демонстрируют пищевое поведение, напоминающее аддиктивное. Соответственно, включение структуры аддикции в лечение таких лиц может быть полезным. Использование модели абстиненции (т.е. отказ от употребления определенных продуктов) в рамках структуры аддикции дает лучшие результаты (т.е. уменьшение симптомов расстройства пищевого поведения или снижение веса при ожирении) по сравнению с использованием гибкой модели (т.е. когда не должно быть никаких запрещенных продуктов) — как в современной когнитивно-поведенческой терапии — и нуждается в тщательной проверке.

Несмотря на эти, возможно, плодотворные результаты разработки концепции пищевой аддикции, представляется излишним включать пищевую аддикцию в качестве нового расстройства употребления психоактивных веществ в будущие диагностические классификационные системы из-за ее большого совпадения с существующими диагностическими нозологическими единицами. Поскольку только несколько тучных людей без обжорства демонстрируют аддиктивное пищевое поведение, представление аддиктивного взгляда на еду, вероятно, будет неуместным для большинства тучных людей. Наконец, для реализации подходов к профилактике ожирения или определенных элементов лечения, вдохновленных областью лечения других зависимостей, не требуется, чтобы тучные люди были классифицированы как зависимые от пищи. Таким образом, несмотря на то что перспектива зависимости находит хороший отклик у многих пациентов с расстройствами пищевого поведения и ожирением,

необходимость и целесообразность ряда практических выводов, вытекающих из концепции пищевой аддикции, нуждаются в критической оценке.

Литература

1. Meule A. A history of “food addiction”. In: Cottone P, Sabino V, Moore C, Koob G, editors. Food addiction and compulsive eating behavior. Philadelphia Elsevier 2019.
2. Ifland J., Preuss H.G., Marcus M.T., et al. Clearing the confusion around processed food addiction // J Am Coll Nutr 2015 34 240–243.
3. Schulte E.M., Potenza M.N., Gearhardt A.N. A commentary on the “eating addiction” versus “food addiction” perspectives on addictive-like food consumption // Appetite 201 115 9–15.
4. Schulte E.M., Potenza M.N., Gearhardt A.N. Specific theoretical considerations and future research directions for evaluating addictive-like eating as a substance-based, food addiction: comment on Lacroix et al. (2018) // Appetite 2018 130 293–295.
5. Hebebrand J., Albayrak O., Adan R., et al. “Eating addiction”, rather than “food addiction”, better captures addictive-like eating behavior // Neurosci Biobehav Rev 2014 47 295–306.
6. Ruddock H., Christiansen P., Halford J., Hardman C. The development and validation of the addiction-like eating behaviour scale // Int J Obes 2017 41 1710–1717.
7. Finlayson G. Food addiction and obesity: unnecessary medicalization of hedonic overeating // Nat Rev Endocrinol 2017 13 493–498.
8. Rogers P.J. Food and drug addictions: similarities and differences // Pharmacol Biochem Behav 2017 153 182–190.
9. Long C.G., Blundell J.E., Finlayson G. A systematic review of the application and correlates of YFAS-diagnosed ‘food addiction’ in humans: are eating-related ‘addictions’ a cause for concern or empty concepts? // Obes Facts. 2015 8 386–401.
10. Lacroix E., Tavares H., von Ranson K.M. Moving beyond the “eating addiction” versus “food addiction” debate: comment on Schulte et al (2017) // Appetite 2018 130 286–292.
11. Fletcher P.C., Kenny P.J. Food addiction: a valid concept? // Neuropsychopharmacology. 2018 43

- 2506–2513. This article discusses arguments against and in favor of the food addiction concept in terms of behavioral consumption patterns and neural mechanisms in an open-minded manner.
12. Naish K.R., MacKillop J., Balo-dis I.M. The concept of food addiction: a review of the current evidence // *Curr Behav Neurosci Rep* 2019 5 281–294.
 13. Vainik U., Meule A. Jangle fallacy epidemic in obesity research: a comment on Ruddock et al (2017) // *Int J Obes* 2018 42 585–586.
 14. Cassin SE, von Ranson KM. Is binge eating experienced as an addiction? // *Appetite* 2007 49 687–690.
 15. Gearhardt A.N., Corbin W.R., Brownell K.D. Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale // *Appetite* 2009 52 430–436
 16. Gearhardt A.N., Corbin W.R., Brownell K.D. Development of the Yale Food Addiction Scale Version 2.0 // *Psychol Addict Behav* 2016 30 113–121 This article presents the development of the YFAS 2.0, which is based on food-related equivalents to the diagnostic criteria for substance use disorder in DSM-5 and is the most widely used measure for the assessment of addiction-like eating to date.
 17. Gearhardt A.N., White M.A., Masheb R.M., Grilo C.M. An examination of food addiction in a racially diverse sample of obese patients with binge eating disorder in primary care settings // *Compr Psychiatry* 2013 54 500–505.
 18. Gearhardt A.N., White M.A., Masheb R.M., et al. An examination of the food addiction construct in obese patients with binge eating disorder // *Int J Eat Disord* 2012 45 657–663.
 19. Granero R., Hilker I., Agüera Z., et al. Food addiction in a Spanish sample of eating disorders: DSM-5 diagnostic subtype differentiation and validation data // *Eur Eat Disord Rev* 2014 22 389–396.
 20. Granero R., Jimenez-Murcia S., Gearhardt A.N., et al. Validation of the Spanish version of the Yale Food Addiction Scale 2.0 (YFAS 2.0) and clinical correlates in a sample of eating disorder, gambling disorder and healthy control participants // *Front Psych* 2018 9 (208) 1–11.
 21. de Vries S-K, Meule A. Food addiction and bulimia nervosa: New data based on the Yale Food Addiction Scale 2.0 // *Eur Eat Disord Rev* 2016 24 518–522.
 22. Meule A., Rezori V., Blechert J. Food addiction and bulimia nervosa // *Eur Eat Disord Rev* 2014 22 331–337.
 23. Ivezaj V., White M.A., Grilo C.M. Examining binge-eating disorder and food addiction in adults with overweight and obesity // *Obesity* 2016 24 2064–2069 This study examined the relationships and correlates of binge eating and food addiction as measured with the YFAS in a large sample of individuals with overweight and obesity.
 24. Carlson L., Steward T., Agüera Z., et al. Associations of food addiction and nonsuicidal self-injury among women with an eating disorder: a common strategy for regulating emotions? // *Eur Eat Disord Rev* 2019 26 629–637.
 25. Gearhardt A.N., Brownell K.D. Can food and addiction change the game? // *Biol Psychiatry*. 2013 73 802–803.
 26. Pomeranz J.L., Roberto C.A. The impact of ‘food addiction’ on food policy // *Curr Addict Rep* 2014 1 102–108.
 27. Hagmann D., Siegrist M., Hartmann C. Taxes, labels, or nudges? Public acceptance of various interventions designed to reduce sugar intake // *Food Policy* 2018 79 156–165.
 28. Moran A., Musicus A., Soo J., et al. Believing that certain foods are addictive is associated with support for obesity-related public policies // *Prev Med* 2016 90 39–46.
 29. Meule A., Gearhardt A.N. Five years of the Yale Food Addiction Scale: taking stock and moving forward // *Curr Addict Rep* 2014 1 193–205.
 30. Steward T., Mestre-Bach G., Vintro-Alcaraz C., et al. Food addiction and impaired executive functions in women with obesity // *Eur Eat Disord Rev* 2019 26 574–584.
 31. Hauck C., Weiß A., Schulte E.M., et al. Prevalence of ‘food addiction’ as measured with the Yale Food Addiction Scale 2.0 in a representative German sample and its association with sex, age and weight categories // *Obes Facts* 2017 10 12–24.
 32. Meule A., Muller A., Gearhardt A.N., Blechert J. German version of the Yale Food Addiction Scale 2.0: prevalence and correlates of ‘food addiction’ in students and obese individuals // *Appetite* 2017 115 54–61.
 33. Lee N.M., Carter A., Owen N., Hall W.D. The neurobiology of overeating // *EMBO Rep* 2012 13 785–790.
 34. Hebebrand J. Obesity prevention: moving beyond the food addiction debate // *J Neuroendocrinol* 2015 27 737–738.
 35. Brownell K.D., Frieden TR. Ounces of prevention — the public policy case for taxes on sugared beverages // *N Engl J Med* 2009 360 1805–1808.
 36. Frew E., Ng S.W., Coast J., et al. How can economics help tackle obesity? // *Obesity* 2018 26 1112–1113.
 37. Rogers P.J., Hogenkamp P.S., de Graaf C., et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies // *Int J Obes* 2015 40 381–394.
 38. Anton S.D., Martin C.K., Han H., et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels // *Appetite* 2010 55 37–43.
 39. Panahi S., El Khoury D., Luhovyy B.L., et al. Caloric beverages consumed freely at meal-time add calories to an ad libitum meal // *Appetite* 2013 65 75–82.
 40. Bocarsly M.E. Pharmacological interventions for obesity: current and future targets // *Curr Addict Rep* 2018 5 202–211.
 41. Slive A., Young F. Bulimia as substance abuse: a metaphor for strategic treatment // *J Strategic Systemic Ther* 1986 5 71–84.
 42. Cosci F. Bulimia nervosa treated with an adapted version of Carroll’s cognitive-behavioral approach for treatment of cocaine addiction // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014 26 E28–E29.
 43. Reid J., O’Brien K.S., Puhl R., et al. Food addiction and its potential links with weight stigma // *Curr Addict Rep* 2018 5 192–201.
 44. Grosshans M., Loeber S., Kiefer F. Implications from addiction research towards the understanding and treatment of obesity // *Addict Biol* 2011 16 189–198.
 45. Davis C., Carter J.C. If certain foods are addictive, how might this change the treatment of compulsive overeating and obesity? // *Curr Addict Rep* 2014 1 89–95.
 46. Jansen J.M., Daams J.G., Koeter M.W.J., et al. Effects of non-invasive neurostimulation on craving: a meta-analysis // *Neurosci Biobehav Rev* 2013 37 2472–2480.
 47. Lowe C.J., Vincent C., Hall P.A. Effects of noninvasive brain stimulation on food cravings and consump-

- tion: a meta-analytic review // *Psychosom Med* 2017 79 2–13.
48. Grall-Bronnec M., Sauvaget A. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for modulating craving and addictive behaviours: a critical literature review of efficacy, technical and methodological considerations // *Neurosci Biobehav Rev* 2014 47 592–613.
 49. Alayan N., Eller L., Bates M.E., Carmody D.P. Current evidence on heart rate variability biofeedback as a complementary anticraving intervention // *J Altern Complement Med* 2018 24 1039–1050.
 50. Schmidt J., Kärgel C., Opwis M. Neurofeedback in substance use and overeating: current applications and future directions // *Curr Addict Rep* 2017 4 116–131.
 51. Field M., Werthmann J., Franken I., et al. The role of attentional bias in obesity and addiction // *Health Psychol* 2016 35 767–780.
 52. Kakoschke N., Kemps E., Tiggemann M. Approach bias modification training and consumption: a review of the literature // *Addict Behav* 2017 64 21–28.
 53. Houben K., Havermans R.C., Nederkoorn C., Jansen A. Beer à no-go: learning to stop responding to alcohol cues reduces alcohol intake via reduced affective associations rather than increased response inhibition // *Addiction* 2012 107 1280–1287.
 54. Veling H., Lawrence N.S., Chen Z., et al. What is trained during food go/no-go training? A review focusing on mechanisms and a research agenda // *Curr Addict Rep* 2017 4 35–41.
 55. Houben K., Dassen F.C.M., Jansen A. Taking control: working memory training in overweight individuals increases self-regulation of food intake // *Appetite* 2016 105 567–574.
 56. Houben K., Wiers R.W., Jansen A. Getting a grip on drinking behavior: training working memory to reduce alcohol abuse // *Psychol Sci* 2011 22 968–975.
 57. Tapper K. Mindfulness and craving: effects and mechanisms // *Clin Psychol Rev* 2018 59 101–117.
 58. Heron K.E., Smyth J.M. Ecological momentary interventions: incorporating mobile technology into psychosocial and health behaviour treatments // *Br J Health Psychol* 2010 15 1–39.
 59. May J., Kavanagh D.J., Andrade J. The elaborated intrusion theory of desire: a 10-year retrospective and implications for addiction treatments // *Addict Behav* 2015 44 29–34.
 60. Mellentin A.I., Skot L., Nielsen B., et al. Cue exposure therapy for the treatment of alcohol use disorders: a meta-analytic review // *Clin Psychol Rev* 2017 57 195–207.
 61. van den Akker K., Schyns G., Jansen A. Learned overeating: applying principles of pavlovian conditioning to explain and treat overeating // *Curr Addict Rep* 2018 5 223–231.
 62. Boswell R.G., Sun W., Suzuki S., Kober H. Training in cognitive strategies reduces eating and improves food choice // *Proc Natl Acad Sci* 2019 115 E11238–E11247.
 63. Kober H., Kross E.F., Mischel W., et al. Regulation of craving by cognitive strategies in cigarette smokers // *Drug Alcohol Depend* 2010 106 52–55.
 64. May J., Andrade J., Kavanagh D.J., et al. The craving experience questionnaire: a brief, theory-based measure of consummatory desire and craving // *Addiction* 2014 109 728–735.
 65. Hone-Blanchet A., Fecteau S. Overlap of food addiction and substance use disorders definitions: analysis of animal and human studies // *Neuropharmacology* 2014 85 81–90.
 66. Hone-Blanchet A., Ciraulo D.A., Pascual-Leone A., Fecteau S. Non-invasive brain stimulation to suppress craving in substance use disorders: review of human evidence and methodological considerations for future work // *Neurosci Biobehav Rev* 2015 59 184–200.
 67. Marlatt G.A. The controlled-drinking controversy: a commentary // *Am Psychol* 1983 38 1097–1110.
 68. Bemis K.M. “abstinence” and “nonabstinence” models for the treatment of bulimia // *Int J Eat Disord* 1985 4 407–437.
 69. Rodríguez-Martin B.C., Gallego-Arjiz B. Overeaters anonymous: a mutual-help fellowship for food addiction recovery // *Front Psychol* 2018 9 (1491) 1–5.
 70. Russell-Mayhew S., von Ranson K.M., Masson P.C. How does overeaters anonymous help its members? A qualitative analysis // *Eur Eat Disord Rev* 2010 18 33–42.
 71. Wilson G.T. Eating disorders, obesity and addiction // *Eur Eat Disord Rev* 2010 18 341–351.
 72. Richard A., Meule A., Friese M., Bleichert J. Effects of chocolate deprivation on implicit and explicit evaluation of chocolate in high and low trait chocolate cravers // *Front Psychol* 2017 8 (1591) 1–11.
 73. Kahathuduwa C.N., Binks M., Martin C.K., Dawson J.A. Extended calorie restriction suppresses overall and specific food cravings: a systematic review and a meta-analysis // *Obes Rev* 2017 18 1122–1135.
 74. Oustric P., Gibbons C., Beaulieu K., et al. Changes in food reward during weight management interventions — a systematic review // *Obes Rev* 2018 19 1642–1658.
 75. Martin C.K., Rosenbaum D., Han H., et al. Change in food cravings, food preferences, and appetite during a low-carbohydrate and low-fat diet // *Obesity* 2011 19 1963–1970.
 76. Casazza K., Brown A., Astrup A., et al. Weighing the evidence of common beliefs in obesity research // *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015 55 2014–2054.
 77. Meule A. Interactive effects between flexible and rigid control of eating behavior on body weight: a moderated serial multiple mediation model // *Health Psychol Rep* 2017 5 314–322.
 78. Morin I., Begin C., Maltais-Giguere J., et al. Impact of experimentally induced cognitive dietary restraint on eating behavior traits, appetite sensations, and markers of stress during energy restriction in overweight/obese women // *J Obes* 2018 2018 (4259389) 1–12.
 79. Treasure J., Leslie M., Chami R., Fernandez-Aranda F. Are trans diagnostic models of eating disorders fit for purpose? A consideration of the evidence for food addiction // *Eur Eat Disord Rev* 2018 26 83–91. This article presents a food addiction model of binge eating, including implications for treatment.
 80. Vidmar A.P., Pretlow R., Borzutzky C., et al. An addiction model-based mobile health weight loss intervention in adolescents with obesity // *Pediatr Obes* 2019 14 e12464 This is the first study that compared an addiction model-based weight-loss intervention — which included abstinence from certain foods — with a standard weight-loss intervention regarding weight loss and treatment adherence in obese adolescents.