

На правах рукописи

Грицкевич Елена Юрьевна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ГОРМОНАЛЬНЫХ
ПОСЛЕДСТВИЙ АНДРОГЕНДЕПРИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ
АГОНИСТАМИ ЛГРГ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.02 — Эндокринология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

заведующий кафедрой эндокринологии ЛФ
ФГАОУ ВО им. Н.И. Пирогова
доктор медицинских наук, профессор

**Демидова
Татьяна Юльевна**

Официальные оппоненты:

Фадеев Валентин Викторович доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой эндокринологии № 1, директор клиники эндокринологии

Галстян Гагик Радикович доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, и.о. заместителя директора Института диабета, заведующий отделением диабетической стопы.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 16.06.2021 г. в 10:00 часов по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 на заседании диссертационного совета Д.208.071.05 ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте <http://www.rmapo.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Управление гормонозависимыми опухолями включает гормональную депривацию с блокированием синтеза или действия гормонов. Вмешательство в гормональный статус предполагает развитие метаболических изменений, поэтому для ведения таких пациентов разрабатываются алгоритмы, как, например, при раке щитовидной или молочной желез. Рак предстательной железы, андрогензависимая опухоль, является одним из самых распространенных раков у мужчин [Bell K.J. et al., 2015; Ferlay J. et al., 2019]. Пятилетняя выживаемость составляет до 100% при локализованном и местнораспространенном раке предстательной железы (МР РПЖ) и 31% при метастатическом раке предстательной железы, то есть у большей части пациентов ожидаемая продолжительность жизни больше пяти и даже десяти лет. Учитывая хороший прогноз заболевания у мужчин, получающих андрогендепривационную терапию (АДТ), актуальной ставится проблема разработки тактики ведения пациентов. Для выявления ключевых метаболических и гормональных изменений, которые могут сопровождать андрогенную депривацию, в том числе ее основной вид, терапию агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ), сроков их развития, параметров оценки необходимы исследования и длительные наблюдения. Во всем мире признается важность участия не только онкологов в ведении таких пациентов с применением профилактики и устранения метаболических и сердечно-сосудистых осложнений [Resnick M.J. et al., 2015]. Однако, нужно отметить отсутствие руководства по управлению метаболическими изменениями при андрогенной депривации даже в последней редакции российских клинических рекомендаций.

Степень разработанности темы

Наиболее крупными исследованиями являются ретроспективные работы, выполненные с участием десятков тысяч пациентов, анализирующие данные страховых и ветеранских организаций [Keating N.L. et al., 2010], проспективные исследования включают значительно меньшее количество пациентов, но характеризуются большим числом и большей сложностью лабораторных и инструментальных исследований [Cheung A.S. et al., 2016; Mitsuzuka K. et al., 2018]. Крупных ретроспективных отечественных исследований по анализу метаболических осложнений АДТ не проводилось, проведены небольшие проспективные исследования, сравнивающие влияние

различных схем АДТ. Влияние АДТ агонистами ЛГРГ на функцию щитовидной железы оценивалось лишь в нескольких работах зарубежных авторов [Hoermann R. et al., 2017; Morote J. et al., 2005], получены разнородные данные. Из анализа литературных данных следует, что нуждается в дальнейшей разработке тема сроков оценки показателей, видах исследуемых параметров, возможностей коррекции метаболических и гормональных нарушений. В настоящее время не разработаны клинические рекомендации по тактике выявления и коррекции метаболических последствий АДТ.

Цель исследования

Оценить влияние длительной андрогенной депривации агонистами ЛГРГ на гормональные и метаболические параметры у пациентов, получающих лечение местнораспространенного рака предстательной железы.

Задачи исследования

1. Изучить в динамике через 3, 6, 12 месяцев структуру и характер нарушений углеводного обмена на фоне длительной андрогенной депривации агонистами ЛГРГ у пациентов с МР РПЖ.
2. Определить особенности амбулаторного гликемического профиля пациентов через 12 месяцев андрогенной депривации агонистами ЛГРГ у пациентов с МР РПЖ.
3. Выявить в динамике через 3, 6, 12 месяцев структуру и особенности липидного обмена, показателей окружности талии, индекса массы тела и композиционного состава тела при длительной андрогенной депривации агонистами ЛГРГ у пациентов с МР РПЖ.
4. Установить влияние андрогенной депривации агонистами ЛГРГ на функцию щитовидной железы и ТТГ у пациентов с МР РПЖ.
5. Определить влияние андрогенной депривации агонистами ЛГРГ на качество жизни и сексуальную функцию пациентов с МР РПЖ.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – пациенты, получающие длительную андрогенную депривацию агонистами ЛГРГ по поводу МР РПЖ, предмет исследования – метаболические и гормональные изменения у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ.

Научная новизна

Впервые в российской выборке пациентов с МР РПЖ, проведено комплексное обследование, развернутая клиничко-лабораторная оценка параметров углеводного, липидного метаболизма, тиреоидной функции и уровней ТТГ в динамике через 3, 6, 12 месяцев андрогенной депривации агонистами ЛГРГ.

Установлена высокая распространенность и быстрое развитие предиабета, атерогенный сдвиг липидного спектра, развивающиеся независимо от исходного возраста, ИМТ, окружности талии у пациентов, получающих длительную андрогенную депривацию агонистами ЛГРГ.

Описан амбулаторный гликемический профиль пациентов с МР РПЖ, получающих андрогенную депривацию агонистами ЛГРГ, на основании Flash-мониторинга глюкозы, с привлечением специальных критериев оценки, с указанием динамики гликемических показателей в течение суток, суммарной суточной гликемической нагрузки, индексов ее базальной и прандиальной variability.

Установлено умеренное, в пределах референсного диапазона, статистически значимое снижение тиреоидной функции и повышение уровней ТТГ, ассоциированное с повышением уровней общего холестерина через 12 месяцев андрогенной депривации у пациентов с МР РПЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании показана чрезвычайно высокая встречаемость метаболических нарушений у пациентов, развивающихся уже через 3 месяца андрогенной депривации агонистами ЛГРГ у пациентов с МР РПЖ. Выявление ранних, быстро прогрессирующих нарушений углеводного обмена, проатерогенных изменений липидного профиля, должно лечь в основу алгоритма обследования, мониторинга и профилактики манифестного сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), с целью увеличения выживаемости и качества жизни пациентов с МР РПЖ. Полученные данные подтверждают выраженное влияние АДТ на все сферы качества жизни пациентов.

Представленная структура гликемических нарушений развивалась на фоне андрогенной депривации агонистами ЛГРГ у пациентов с МР РПЖ независимо от исходного возраста, массы тела и висцерального жирового депо. С использованием современных методов суточного мониторинга гликемии показаны характерные изменения амбулаторного гликемического профиля у пациентов с МР РПЖ, получающих агонисты ЛГРГ. Показано изменение тиреоидной функции, коррелирующее с метаболическими нарушениями.

Методология и методы исследования

В проспективном неинтервенционном исследовании применялся актуальный дизайн, предполагающий использование клинических, лабораторных, инструментальных данных. Для оценки нарушений углеводного обмена, дислипидемии, проводился забор венозной крови

на следующие биохимические показатели: уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН), уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), липиды крови: общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) исходно, через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии. Креатинин, липидный профиль, ГПН определяли на биохимическом анализаторе AU 680 (США) методами колориметрии, турбидиметрии, гомогенного иммуноанализа, латекс агглютинации. HbA1c – в системе капиллярного электрофореза Minicap (Франция). Для оценки нарушений функции щитовидной железы проводился забор венозной крови для исследования свободного Т4 (сТ4) и тиреотропного гормона (ТТГ) исходно и через 12 месяцев. Лабораторное исследование ТТГ, сТ4. выполнялось на иммунохимическом анализаторе UniCel DxI 800 (США) методом ферментативной усиленной хемилюминесценции. Амбулаторный гликемический профиль (АГП) исследовался с помощью системы Flash-мониторинга глюкозы компании «Эбботт» FreeStyle Libre. С целью диагностики инсулинорезистентности использовали индекс триглицериды/глюкоза, TyG.

Для оценки изменений массы тела, распределения жировой клетчатки исследовались антропометрические показатели: масса тела, ОТ, ИМТ исходно, через 3, 6 и 12 месяцев и исследование композиционного состава тела (n=20) исходно и через 12 месяцев с использованием комплекса мониторингового кардио-респираторной системы и гидратации тканей КМ-АР-01 ДИАМАНТ V 11.0 в комплектация реограф анализатор импедансный состава тела «АИСТ».

Влияние АДТ на качество жизни оценивалось посредством анкетирования с помощью опросника WHOQOL-BREF.

Положения, выносимые на защиту:

1. Длительная андрогенная депривация агонистами ЛГРГ вне зависимости от исходного возраста, ИМТ и висцерального жирового депо сопровождается ранними нарушениями углеводного обмена с перманентным увеличением уровней ГПН, HbA1c и высокой распространенностью предиабета у пациентов с МР РПЖ.
2. Изменение амбулаторного гликемического профиля при длительной андрогенной депривации агонистами ЛГРГ проявляется увеличением суммарной суточной гликемической нагрузки, повышением базальной и прандиальной гликемии, возрастанием вариабельности гликемии у пациентов с МР РПЖ.

3. Нарушение регуляции липидного обмена при андрогенной депривации агонистами ЛГРГ у пациентов с МР РПЖ характеризуется прогрессивным повышением атерогенных фракций липидов крови: ТГ, ХС ЛНП, ОХС, не зависящим от исходного возраста, массы тела и ОТ, с максимальной динамикой показателей в первые месяцы терапии.

4. При андрогенной депривации агонистами ЛГРГ у пациентов с МР РПЖ отмечается умеренное статистически значимое увеличение ТТГ, коррелирующие с атерогенными изменениями липидного спектра крови и снижение сТ4.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.02 – Эндокринология и областям исследования: п. № 4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции» и п. № 6 «Профилактика, выявление и эпидемиология эндокринных заболеваний, диспансерное наблюдение за больными, страдающими эндокринными заболеваниями, статистическая отчетность и обработка статистических данных».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном количестве клинических наблюдений и использовании адекватных методов статистической обработки материала.

Проведение диссертационного исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России (Протокол № 185 от 20.05.2019г)

Материалы и основные положения диссертации представлены и обсуждены на международных конференциях: 21st European Congress of Endocrinology, Лион, Франция, 2019 г., 22nd European online-Congress of Endocrinology, всероссийских конференциях с международным участием: Конгресс РОУ, онлайн, 2020; XV Международной Пироговской научной медицинской конференции 2020.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры эндокринологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Протокол № 6 от 12.11.2020 г.).

Научные положения и клинические рекомендации по контролю и ведению таких пациентов внедрены в работу кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Минздрава России, эндокринологического отделения ГБУЗ ГКБ имени В.П. Демикова, структурного подразделения Онкологический диспансер №3 ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева, поликлинического отделения ГАУЗ МГОБ № 62 ДЗМ.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура диссертации

Работа изложена на 139 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 130 наименований, в том числе 120 иностранных и 10 отечественных авторов. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 45 рисунками.

Личный вклад автора

Формирование выборки, выполнение общеклинического обследования, организация проведения дополнительных исследований, наблюдение пациентов, формирование базы данных, проведение статистической обработки материала.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Проведено когортное проспективное неинтервенционное исследование у больных с первичным МР РПЖ получающих терапию агонистами ЛГРГ. Больные наблюдались и проходили лечение в ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева (ГБУЗ ГКБ №57), структурное подразделение ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева Онкологический диспансер №3, ГАУЗ МГОБ № 62 ДЗМ (Поликлиническое отделение) с 2017 г. по февраль 2020 г. По критериям включения оценивалось 207 пациентов, исключено всего 105: у 84 из них не выявлены критерии включения, 21 пациент отказался от участия. В исследование включено 102 пациента, которые имели подтвержденный рак предстательной железы без метастазирования (T3N0M0) и не имели тяжелых заболеваний или патологических состояний. Завершили исследование и были включены в статистический анализ 99 пациентов. Всем пациентам в рамках комплексного протокола ведения была назначена АДТ агонистами ЛГРГ согласно национальным рекомендациям по раку предстательной железы, достигнута андрогенная депривация с концентрацией общего тестостерона на фоне лечения менее 1,7 нмоль/л, проводился контроль ПСА. Исходно пациенты характеризовались отсутствием значительного

избытка массы тела и абдоминального ожирения, нарушений углеводного обмена, наличием сопутствующей, преимущественно кардиоваскулярной патологии. Возраст больных колебался от 42 до 89 лет, средний возраст составил $69 \pm 8,64$ лет (Табл.1).

Таблица 1. Антропометрические данные, метаболические и гормональные параметры пациентов ($N=99$).

Показатель	Значение
Возраст, лет	$69 \pm 8,64$
	47% пациентов ≤ 69 лет
Диагноз	МРРПЖ (оперативное лечение в анамнезе – 54 % пациентов)
ОТ, см	$91,41 \pm 6,59$
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$27,39 \pm 3,20$
ГПН, ммоль/л	$5,18 \pm 0,91$
НbA1c, %	$5,36 \pm 0,66$
ОХС, ммоль/л	$5,15 \pm 0,83$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,19 \pm 0,23$
ХС ЛНП, ммоль/л	$3,04 \pm 0,86$
ТГ, ммоль/л	$1,66 \pm 0,88$
Тестостерон, нмоль/л	$13,40 \pm 0,52$
ПСА	$42,11 \pm 5,23$
Сопутствующие заболевания	артериальная гипертония 58%,
	ИБС – 22%,
	ХСН – 12%
ТТГ, мМЕ/мл	$1,67 \pm 0,62$
сТ4, пмоль/л	$11,62 \pm 0,12$

У всех пациентов в выборке достигались целевые низкие значения тестостерона на фоне терапии (менее 1,7 нмоль/л), что являлось задачей лечения. ПСА исследовался каждые 3 месяца терапии и через 12 месяцев от начала лечения составлял в среднем 0,18 нг/мл.

Динамика параметров углеводного обмена у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ

Оценивая динамику показателей ГПН через 3,6 и 12 месяцев АДТ выявлено, что перед началом андрогенной депривации агонистами ЛГРГ подавляющее большинство пациентов характеризовалось нормогликемией, которая составила $5,18 \pm 0,91$ ммоль/л. Через 3 месяца ГПН увеличилась до $5,67 \pm 0,93$ ммоль/л, через 6 месяцев показатель увеличился до $5,77 \pm 0,96$ ммоль/л, прирост сохранялся и в последующие 6 месяцев и через 12 месяцев ГПН достигла $5,90 \pm 1,12$ ммоль/л (Табл.2). Максимальный прирост уровней ГПН отмечался в течение первых 3

месяцев АДТ, в дальнейшем постепенное статистически достоверное увеличение показателя продолжалось.

Таблица 2. Динамика ГПН у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

Этапы регистрации показателей	Исходно (M±σ)	Через 3 месяца (M±σ)	Через 6 месяцев (M±σ)	Через 12 месяцев (M±σ)
ГПН, ммоль/л	5,18±0,91	5,67*±0,93	5,77*±0,96	5,90*±1,12
Δ ГПН, ммоль/л		0,486*±0,045	0,588*± 0,051	0,721*±0,066

Здесь и далее: N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение Δ – изменение по сравнению с исходным, * достоверность изменения p<0,001

Через 12 месяцев АДТ мы установили значимое увеличение доли пациентов с пороговыми значениями уровней ГПН, характерными для предиабета и СД 2 типа (Рис.1).

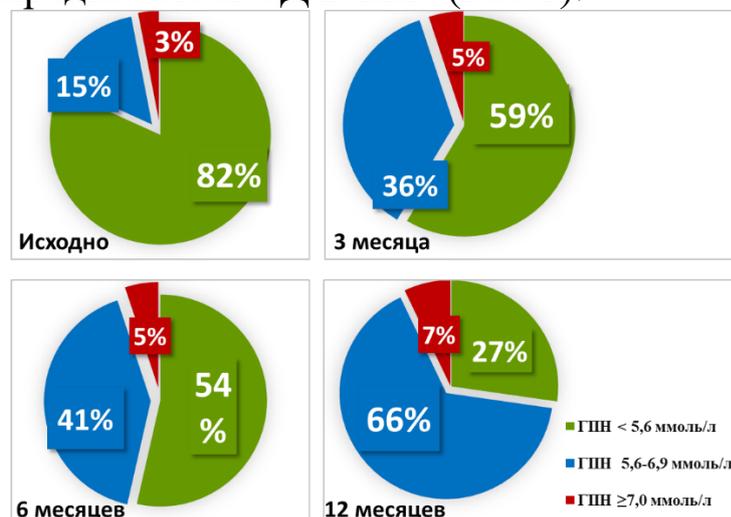


Рисунок 1. Распределение пациентов с МР РПЖ в зависимости от ГПН исходно, через 3, 6 и 12 месяцев АДТ агонистами ЛГРГ.

Учитывая то, что возраст, ИМТ и ОТ являются наиболее значимыми этиологическими факторами развития предиабета и СД 2 типа мы разделили включенных в исследование на группы:

- 1) По исходному ИМТ <27 кг/м² (N=45) и ≥27 кг/м² (N=54)
- 2) По возрасту: <70 лет (N=46) и ≥70 лет (N=53)
- 3) По исходной ОТ <94 см (N=63) ≥94 см (N=36)

Как показывают данные, представленные в табл. 3, не было установлено различий в динамике гликемии в зависимости от наличия или отсутствия избыточной массы тела. ГПН увеличилась за первые 3 месяца терапии в группе с ИМТ≥27 кг/м² (N=54) до 5,69±0,939 ммоль/л, а в группе с ИМТ <27 кг/м² (N=45) до 5,65±0,94 ммоль/л, затем увеличение, но уже не столь значительное, сохранялось и через 12 месяцев. Аналогично выглядела динамика ГПН в зависимости от

возраста пациентов: увеличение в группах до 70 лет (N=46) и 70 лет и старше (N=53) до $5,73 \pm 1,08$ и $5,62 \pm 0,78$ ммоль/л соответственно, с сохранением в последующем менее значительного, но достоверного прироста показателя. При оценке роли висцерального ожирения было установлено, что в группе с отсутствием выраженного висцерального депо гликемия ниже исходно и составляет исходно $5,06 \pm 0,74$ ммоль/л, в то время как в группе с абдоминальным ожирением $5,41 \pm 1,14$ ммоль/л, однако, закономерности в динамике были схожими: через 3 месяца отмечается увеличение до $5,48 \pm 0,72$ и $5,99 \pm 1,15$ ммоль/л, а через 12 месяцев до $5,73 \pm 0,89$ и $6,21 \pm 1,38$ ммоль/л соответственно.

Таблица 3. Динамика ГПН у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от наличия или отсутствия избытка веса, возраста, наличия абдоминального ожирения.

Этапы регистрации показателей		Исходно (M±σ)	Через 3 месяца (M±σ)	Через 6 месяцев (M±σ)	Через 12 месяцев (M±σ)
ИМТ≥27 кг/м ² N=54	ГПН, ммоль/л	5,20±0,90	5,69*±0,939	5,79*±0,91	5,93*±1,12
	Δ ГПН, ммоль/л		0,485*±0,055	0,592*±0,058	0,782*±0,082
ИМТ<27 кг/м ² N=45	ГПН, ммоль/л	5,16±0,94	5,65*±0,94	5,75*±1,02	5,88*±1,13
	Δ ГПН, ммоль/л		0,487*±0,074	0,584*±0,318	0,714*±0,107
<70 лет, N=46	ГПН, ммоль/л	5,09±1,10	5,73*±1,08	5,78*±1,11	5,99*±1,29
	Δ ГПН, ммоль/л		0,642*±0,066	0,696*±0,081	0,901*±0,103
≥70 лет, N=53	ГПН, ммоль/л	5,27±0,71	5,62*±0,78	5,76*±0,82	5,83*±0,95
	Δ ГПН, ммоль/л		0,35*±0,056	0,495*±0,063	0,565*±0,079
ОТ<94см N=63	ГПН, ммоль/л	5,06±0,74	5,48*±0,72	5,62*±0,80	5,73*±0,89
	Δ ГПН, ммоль/л		0,427*±0,056	0,561*±0,064	0,671*±0,082
ОТ≥94см N=36	ГПН, ммоль/л	5,41±1,14	5,99*±1,15	6,04*±1,15	6,21*±1,38
	Δ ГПН, ммоль/л		0,589*±0,073	0,636*±0,085	0,809*±0,11

Сопоставимое увеличение показателя ГПН с преимущественным увеличением в первые 3 месяца терапии и дальнейшей динамикой роста на протяжении 12 месяцев наблюдения вне зависимости от наличия или отсутствия избыточной массы тела, от возраста пациентов, ОТ, позволило сделать вывод, что эти факторы риска не были ведущим в развитии нарушений углеводного обмена.

В табл.4, где представлены данные динамики HbA1c у пациентов с МР РПЖ, можно увидеть, что на момент включения в исследование средний показатель HbA1c составил $5,36 \pm 0,66\%$. Далее HbA1c постоянно повышался и через 3 месяца составил $5,66 \pm 0,83\%$, через 6 месяцев $5,77 \pm 0,82\%$ и через 12 месяцев $5,89 \pm 0,83\%$.

Таблица 4. Динамика HbA1c у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

Этапы регистрации показателей	Исходно (M±σ)	Через 3 месяца (M±σ)	Через 6 месяцев (M±σ)	Через 12 месяцев (M±σ)
HbA1c, %	5,361±0,66	5,657*±0,83	5,766*±0,82	5,894*±0,83
Δ HbA1c, %		0,296*±0,033	0,405*± 0,034	0,533*±0,039

При более детальном анализе пролеченных пациентов было установлено, что существенно увеличилось количество пациентов с СД, согласно данному критерию ($HbA1c \geq 6,5\%$) с 4% до 13%, и предиабетом с 9 до 36 %. HbA1c не используется в качестве критерия предиабета согласно IDF и РАЭ, но является стандартом диагностики предиабета ADA (5,7-6,4%). Наиболее значимая динамика показателя HbA1c с дельтой 0,296% произошла за первые 3 месяца, в «раннем периоде» подавления тестостерона, в последующем его уровень продолжал перманентно повышаться, однако с меньшей скоростью.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что динамика HbA1c коррелировала с динамикой ГПН ($R=0,687$, $p<0,001$) и коррелировала с ИМТ ($R=0,245$, $p=0,015$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения ключевых параметров углеводного обмена ГПН и HbA1c являются перманентно прогрессирующими, по крайней мере, на протяжении 12 месяцев. Анализ таких этиологических факторов как ожирение, его висцеральная локализация и возраст в нашем исследовании показал отсутствие их значимого влияния. Возрастает доля пациентов с предиабетом, критерии диагностики которого продолжают оставаться предметом дискуссии и отсутствуют единые критерии диагностики. Доля пациентов с предиабетическими значениями ГПН согласно критериям IDF и РАЭ 6,1-6,9 ммоль/л через 3 месяца составила 9 %, через 6 месяцев – 15%, через 12 месяцев – 16 %, однако по более жестким критериям ADA 5,6-6,9 ммоль/л через 3 месяца составила 36 %, через 6 месяцев – 41 %, а через 12 месяцев АДТ соответствовала 66 % пациентов. По-видимому, столь быстрые и выраженные нарушения углеводного

обмена происходили по причине подавления уровней тестостерона на фоне терапии агонистами ЛГРГ, который несомненно играет важную регуляторную роль. Более того, максимальное ухудшение показателей гликемии и HbA_{1c} были установлены в первые 3 месяца андрогенной депривации, когда происходило динамическое снижение уровней тестостерона, еще не достигших абсолютного подавления. Это позволило выделить «ранний этап» или «острую фазу» подавления продукции тестостерона и «хроническую фазу» андрогенной депривации, которые по-разному влияют на параметры метаболизма.

Учитывая, что наши данные идентифицируют андрогенную депривацию, в качестве нового этиологического фактора развития предиабета и СД, отличающегося от общепризнанных, мы сочли важным более детально изучить и охарактеризовать суточную динамику показателей углеводного метаболизма с применением метода суточного Flash-мониторирования, установить характерный АГП на фоне подавления тестостерона, подтвержденного лабораторно с $13,403 \pm 4,52$ нмоль/л исходно до $0,613 \pm 0,034$, $0,654 \pm 0,037$ и $0,829 \pm 0,047$ нмоль/л через 3, 6 и 12 месяцев соответственно.

Анализ данных Flash-мониторинга глюкозы у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ не менее 6 месяцев (N=10).

Flash-мониторинг глюкозы, разработанный первоначально для пациентов с СД, позволяет получать представление о АГП и у лиц без СД с применением специальных критериев оценки, с использованием той же концепции, основанной на анализе паттернов. Среди пациентов с повышением гликемии были отобраны 10 пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ не менее 6 месяцев. Возраст пациентов был от 59 до 78 лет, в группе были как пациенты с нормальной и избыточной массой тела (N=5), так и пациенты с ожирением (N=5). Для оценки использовались следующие критерии: AUC - характер динамики гликемической кривой, площадь под кривой гликемии; MAGE – показатель средней амплитуды колебаний гликемии; CONGA – непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии; J-index – сумма среднего значения глюкозы крови и стандартного отклонения; HGBI – индекс риска гипергликемии. В результате анализа полученных данных было выявлено повышение как препрандиальных так и постпрандиальных значений гликемии (Рис.2)

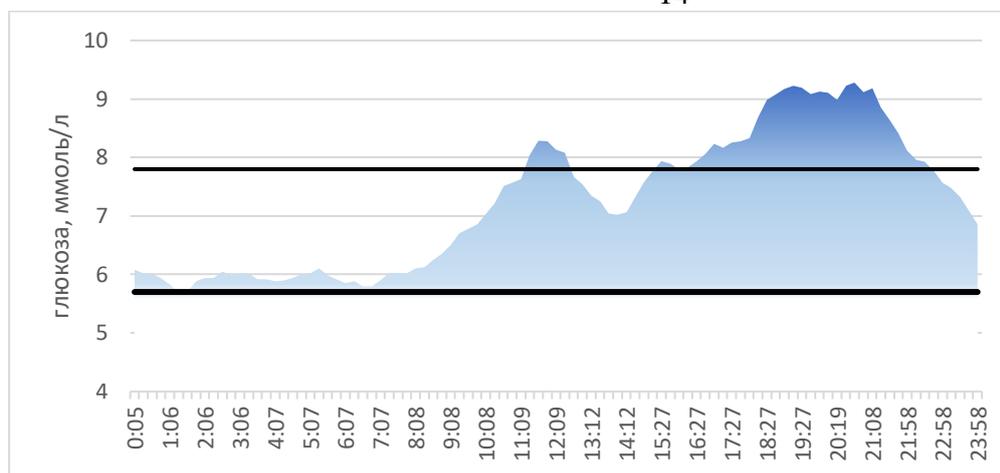


Рисунок 2. Средняя гликемия в течение периода наблюдения у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ.

При оценке индексов вариабельности, выявлены изменения показателей AUC, который отражает суммарную гликемическую нагрузку, CONGA, который выявил увеличение вариабельности у этой группы пациентов. JINDEX, отражающий пиковые колебания, для средней гликемии был у верхней границы диапазона, индекс гипергликемии HBGI был повышен у одного пациента (Табл.5).

Таблица 5. Показатели вариабельности средней гликемии пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ (N=10)

Показатель	AUC (ммоль/л*ч)	CONGA	JINDEX	HBGI
Средние	172,49	6,817	22,945	2,342
Референс		3,6-5,5	4,7-23,6	0-7,7
Здоровый	114,75	4,143	10,209	0,364
p (t-кр.)	<0,001	<0,001	<0,001	0,002

Таким образом, было выявлено значимое изменение характера суточной гликемической кривой, в основном проявляющееся повышением суммарной суточной гликемической нагрузки, схожее с больными СД, увеличением вариабельности гликемии.

Динамика параметров липидного обмена у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ

Оценивая динамику показателей ТГ через 3, 6 и 12 месяцев АДТ выявлено, что до начала андрогенной депривации уровень ТГ соответствовал целевому значению, рекомендованному NCEP при оценке кардиориска (<1,7 ммоль/л) и составлял $1,66 \pm 0,88$ ммоль/л. Через 3 месяца после начала терапии отмечалось максимальное увеличение ТГ до $1,93 \pm 1,02$ ммоль/л, далее увеличение было умеренным, и сохранялось на протяжении года. Через 12 месяцев терапии дельта ТГ составила 0,41 ммоль/л (Табл.6).

Таблица 6. Динамика ТГ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ (N=99).

Этапы регистрации показателей	Исходно (M±σ)	Через 3 месяца (M±σ)	Через 6 месяцев (M±σ)	Через 12 месяцев (M±σ)
ТГ, ммоль/л	1,66±0,88	1,93*±1,02	1,99*±1,1	2,08*±1,25
Δ ТГ, ммоль/л		0,267*±0,026	0,332*± 0,035	0,414*±0,048

При разделении на группы в зависимости от исходного ИМТ выявлено, что ТГ увеличивались в обеих группах: в группе с ИМТ≥27 кг/м² (N=54) с 1,88±1,05 ммоль/л до начала АДТ до 2,35±1,48 ммоль/л через 12 месяцев терапии, а в группе с ИМТ<27 кг/м² (N=45) с 1,41±0,53 ммоль/л до 1,75±0,79 ммоль/л соответственно. При оценке влияния возраста на динамику ТГ, выявлено сопоставимое увеличение показателя. При оценке роли висцерального ожирения было установлено, что изменения ТГ были менее значимыми при отсутствии выраженного висцерального депо, у мужчин с ОТ менее 94 см, однако выявлена подобная закономерность динамики гликемии с максимальным увеличением показателя в первые 3 месяца терапии в обеих группах (Табл. 7).

Таблица 7. Динамика ТГ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от наличия или отсутствия избытка веса, возраста, ОТ.

Этапы регистрации показателей		Исходно (M±σ)	Через 3 месяца (M±σ)	Через 6 месяцев (M±σ)	Через 12 месяцев (M±σ)
≥27 кг/м ² N=54	ТГ, ммоль/л	1,88±1,05	2,16*±1,22	2,22±1,31	2,35*±1,48
	Δ ТГ, ммоль/л		0,284*±0,037	0,346±0,051	0,473*±0,073
<27 кг/м ² N=45	ТГ, ммоль/л	1,41±0,53	1,66*±0,62	1,72±0,7	1,75±0,79
	Δ ТГ, ммоль/л		0,247*±0,037	0,314± 0,049	0,343±0,059
<70 лет, N=46	ТГ, ммоль/л	1,92±1,06	2,21*±1,23	2,30*±1,33	2,43*±1,51
	Δ ТГ, ммоль/л		0,287*±0,041	0,38*±0,059	0,511*±0,084
≥70 лет, N=53	ТГ, ммоль/л	1,44±0,61	1,69*±0,74	1,73±0,78	1,77±0,86
	Δ ТГ, ммоль/л		0,25*±0,034	0,29± 0,041	0,329±0,05
ОТ<94см N=63	ТГ, ммоль/л	1,43±0,55	1,69*±0,67	1,73±0,71	1,78±0,83
	Δ ТГ, ммоль/л		0,260*±0,031	0,305±0,038	0,358±0,051
ОТ≥94см N=36	ТГ, ммоль/л	2,08±1,16	2,36*±1,36	2,46±1,47	2,59±1,65
	Δ ТГ, ммоль/л		0,281*±0,048	0,378± 0,072	0,511±0,097

Таким образом, увеличение ТГ у пациентов, получающих агонисты ЛГРГ, наблюдалось как при наличии избытка веса, так и в отсутствии влияния данного фактора, с максимальной динамикой показателя в первые 3 месяца терапии, ТГ возрастали независимо от возраста и

исходной ОТ. Через 12 месяцев АДТ доля пациентов с уровнем ТГ > 1,7 ммоль/л возросла с 32 до 56 %.

Понимая, что патогенез развития метаболических нарушений в общей популяции связан с развитием инсулинорезистентности, было предложено использовать индекс триглицериды/глюкоза TuG в качестве прогностического маркера ее возникновения. При расчете индекса TuG выявлено, что в среднем до начала терапии индекс составлял 4,76, а через 12 месяцев после старта непрерывной АДТ повысился до 4,94. Несмотря на наличие статистической достоверности, изменения TuG можно рассматривать как незначительные и мало значимые клинически, вряд ли объясняющие быстро прогрессирующие ранние НУО. Корреляционный анализ исходных показателей возраста, ОТ и ИМТ с динамикой показателей ТГ показал корреляцию исходного ИМТ с динамикой ТГ ($R=0,301$, $p=0,002$).

Динамика ХС ЛНП у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ

Средние показатели ХС ЛНП перманентно увеличивались: на старте $3,04 \pm 0,86$ ммоль/л, через 3 месяца $3,29 \pm 0,92$ ммоль/л, через 6 месяцев $3,47 \pm 0,92$ ммоль/л, через 12 месяцев $3,6 \pm 0,98$ ммоль/л (Табл.8).

Таблица 8. Динамика ЛПНП у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

Этапы регистрации показателей	Исходно (M±σ)	Через 3 месяца (M±σ)	Через 6 месяцев (M±σ)	Через 12 месяцев (M±σ)
ХС ЛНП, ммоль/л	$3,04 \pm 0,86$	$3,29^* \pm 0,92$	$3,47^* \pm 0,92$	$3,61^* \pm 0,98$
Δ ХС ЛНП, ммоль/л		$0,253^* \pm 0,026$	$0,434^* \pm 0,036$	$0,568^* \pm 0,044$

Динамика ХС ЛНП за первые 3 месяца была максимальной и составила $0,253 \pm 0,026$ ммоль/л. Далее сохранялось постепенное статистически достоверное увеличение показателя, прогрессировал сдвиг в сторону атерогенных нарушений, доля пациентов с уровнем ХС ЛНП $\geq 2,6$ ммоль/л через 12 месяцев АДТ составила 92%.

При оценке ХС ЛНП не выявлено влияния наличия или отсутствия избытка массы тела, возраста, наличия висцерального ожирения на динамику показателя. В анализируемых группах максимальные изменения отмечались в первые 3 месяца терапии с дальнейшей более медленной, но достоверной прогрессией на протяжении 12 месяцев терапии (Табл.9).

Таблица 9. Динамика ЛПНП у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от наличия или отсутствия избытка веса.

Этапы регистрации показателей		Исходно (М±σ)	Через 3 месяца (М±σ)	Через 6 месяцев (М±σ)	Через 12 месяцев (М±σ)
ИМТ≥27 кг/м ² N=54	ХС ЛНП, ммоль/л	3,13±0,90	3,38*±0,93	3,54*±0,92	3,66*±0,99
	ΔХС ЛНП, ммоль/л		0,259*±0,03	0,416*±0,038	0,538*±0,046
ИМТ<27 кг/м ² N=45	ХС ЛНП, ммоль/л	2,94±0,82	3,19*±0,92	3,39*±0,93	3,54*±0,98
	ΔХС ЛНП, ммоль/л		0,247*±0,045	0,456*±0,067	0,603*±0,079
<70 лет, N=46	ХС ЛНП, ммоль/л	3,11±0,87	3,43*±0,93	3,63*±0,932	3,76*±1,03
	ΔХС ЛНП, ммоль/л		0,319*±0,042	0,518*±0,065	0,649*±0,0
≥70 лет, N=53	ХС ЛНП, ммоль/л	2,98±0,86	3,18*±0,91	3,34*±0,91	3,48*±0,93
	ΔХС ЛНП, ммоль/л		0,196*±0,03	0,361*±0,036	0,497*±0,044
ОТ<94с м N=63	ХС ЛНП, ммоль/л	2,99±0,88	3,23*±0,95	3,44*±0,95	3,56*±1,01
	ΔХС ЛНП, ммоль/л		0,234*±0,035	0,445*±0,053	0,57*±0,063
ОТ≥94с м N=36	ХС ЛНП, ммоль/л	3,13±0,84	3,41*±0,87	3,54*±0,89	3,69*±0,94
	ΔХС ЛНП, ммоль/л		0,287*±0,036	0,414*±0,04	0,563*±0,05

Динамика ХС ЛВП у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ аЛГРГ

При анализе изменения средних значений ХС ЛВП, представленных в Табл.10 выявлено, что на старте терапии среднее значение холестерина ХС ЛВП составляло 1,19±0,23 ммоль/л, через 3 месяца значение показателя увеличилось до 1,23±0,24 ммоль/л, через 6 месяцев 1,29±0,26 ммоль/л, через 12 месяцев от начала терапии 1,37±0,3 ммоль/л.

Таблица 10. Динамика ХС ЛВП у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

Этапы регистрации показателей	Исходно (М±σ)	Через 3 месяца (М±σ)	Через 6 месяцев (М±σ)	Через 12 месяцев (М±σ)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,19±0,23	1,23*±0,24	1,29*±0,26	1,37*±0,31
Δ ХС ЛВП, ммоль/л		0,039*±0,012	0,096*±0,017	0,181*±0,02

Повышение ХС ЛВП, несмотря на достоверность изменения, было несущественным, и, по-видимому, не является клинически значимым.

Динамика ОХС у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ аЛГРГ

Как показано в Табл. 11, изменения ОХС являются стойкими на протяжении всех 12 месяцев терапии. Наиболее значительные изменения произошли в первые 3 месяца, ОХС составил 5,58±0,89 ммоль/л, далее

отмечался постепенный статистически значимый прирост показателя до $5,78 \pm 0,90$ ммоль/л через 6 месяцев, до $5,90 \pm 1,12$ ммоль/л через 12 месяцев.

Таблица 11. Динамика ОХ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

Этапы регистрации показателей	Исходно (M±σ)	Через 3 месяца (M±σ)	Через 6 месяцев (M±σ)	Через 12 месяцев (M±σ)
ОХС, ммоль/л	5,15±0,83	5,58*±0,89	5,78*±0,90	5,90*±1,12
Δ ОХС, ммоль/л		0,422*±0,033	0,621*± 0,047	0,747*±0,057

При проведении корреляционного анализа показателей липидов крови с исследуемыми показателями была выявлена лишь одна значимая корреляция: между динамикой ОХ и ХС ЛНП ($R=0,702$, $p < 0,001$), в то время как с ОТ, ИМТ, показателями углеводного обмена корреляций выявлено не было.

Таким образом, по результатам исследования выявлен значимый рост атерогенных фракций липидов крови при андрогенной депривации агонистами ЛГРГ у пациентов с МР РПЖ независимо от исходного возраста, исходной массы тела и наличия абдоминального ожирения, который показал динамику, подобную изменениям показателей углеводного обмена с преимущественным увеличением в первые 3 месяца терапии.

Динамика гормональных параметров у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ

При АДТ агонистами ЛГРГ достигается подавление продукции тестостерона, с максимальной динамикой в первые 3 месяца терапии ($\Delta -12,79 \pm 1,64$ нмоль/л) и поддержанием наиболее низких значений на протяжении терапии.

При оценке средних значений ТТГ и сТ4 до начала терапии и через 12 месяцев от начала терапии отмечается умеренный рост значения ТТГ и снижение значения сТ4 (Табл.12).

Таблица 12. Динамика ТТГ и сТ4 у пациентов с МР РПЖ исходно и через 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

Параметр	Исходно (M±σ)	Через 12 месяцев (M±σ)	Значение p
ТТГ, мЕд/л	1,675±0,625	1,907±0,757	<0,001
сТ4, пмоль/л	11,63±0,12	11,05±0,11	<0,001

При сравнении выборок между значениями есть статистически достоверное различие с увеличением среднего значения ТТГ через 12

месяцев после начала терапии (t-кр.-6,104, $p<0,001$) и снижением сТ4 (t-кр. 5,093, $p<0,001$)

При проведении корреляционного анализа получены статистически значимые положительные корреляции между динамикой показателей ТТГ и уровня ОХС ($R=0,285$, $p=0,004$); динамикой ТТГ и ХС ЛНП ($R=0,293$, $p=0,003$). Статистически значимая отрицательная корреляция выявлена между динамикой ТТГ и динамикой сТ4 ($R= -0,315$, $p=0,001$). Таким образом, выявлена взаимосвязь показателей функции щитовидной железы и проатерогенных метаболических нарушений под влиянием андрогенной депривации агонистами ЛГРГ.

Динамика ИМТ у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ

На фоне 12 месяцев АДТ агонистами ЛГРГ у пациентов было установлено статистически значимое умеренное увеличение ИМТ с $27,39\pm 3,20$ до $28,39\pm 3,31$ кг/м² с дельтой $0,998\pm 0,077$ кг/м². При этом прибавка ИМТ происходила преимущественно в первые три месяца терапии с увеличением ИМТ на $0,84\pm 0,064$ кг/м², через 6 месяцев (Табл.13).

Таблица 13. Динамика ИМТ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

Этапы регистрации показателей	Исходно (M±σ)	Через 3 месяца (M±σ)	Через 6 месяцев (M±σ)	Через 12 месяцев (M±σ)
ИМТ, кг/м ²	27,39±3,20	28,23*±3,27	28,41*±3,29	28,39±3,31
Δ ИМТ, кг/м ²		0,840*±0,064	1,014*± 0,075	0,998±0,077

Анализ распределения пациентов по ИМТ исходно и через 12 месяцев АДТ агонистами ЛГРГ показал прирост доли пациентов с избытком массы тела и ожирением на фоне чрезвычайно умеренной абсолютной динамики ИМТ в среднем по группе (Рис.3).



Рисунок 3. Распределение пациентов с МР РПЖ в зависимости от ИМТ (норма, избыток, ожирение 1 и 2 степени) исходно и через 12 месяцев АДТ.

При анализе данных об изменении массы тела в группах в зависимости от исходного ИМТ, возраста, ОТ не показано значимого влияния данных факторов на динамику массы тела.

При оценке композиционного состава тела в динамике перед началом терапии и через 12 месяцев АДТ выявлено достоверное изменение жировой массы пациентов с $14,79 \pm 3,42$ до $17,42 \pm 4,27$ кг. Активная клеточная масса (АКМ), согласно полученным данным существенно не изменялась. Уменьшилось соотношение АКМ и ЖМ: % АКМ уменьшился с $52,25 \pm 6,13$ до $50,25 \pm 5,64\%$, а %ЖМ увеличился с $18,75 \pm 2,07$ до $21,25 \pm 2,46\%$. Таким образом, выявлен прирост жировой массы (ЖМ) у пациентов и нарушение соотношения ЖМ и АКМ.

Динамика ОТ у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ

Выявлено, что ОТ на момент включения в исследование соответствовала нормальным значениям (норма – ОТ менее 94 см). Максимальное увеличение ОТ наблюдалось уже через 3 месяца от начала терапии. Далее следует умеренный прирост показателя, который в отличие от показателя ИМТ сохраняется и в период между 6 и 12 месяцами терапии (Табл. 14).

Таблица 14. Динамика ОТ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ (N=99).

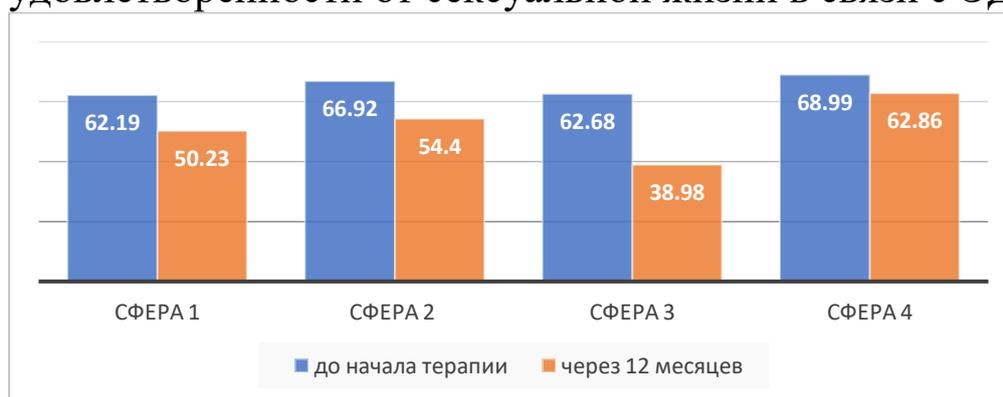
Этапы регистрации показателей	Исходно (M±σ)	Через 3 месяца (M±σ)	Через 6 месяцев (M±σ)	Через 12 месяцев (M±σ)
ОТ, см	91,414±6,59	95,384*±6,98	96,101*±7,12	96,414*±6,98
Δ ОТ, см		3,970*±0,209	4,687*±0,269	5,000*±0,250

При распределении пациентов на группы, согласно ОТ, вышеуказанное среднее изменение ОТ переходит в разряд клинически значимых. На старте терапии только 24% пациентов имели окружность талии, превышающую рекомендуемую IDF. При этом через 12 месяцев от начала терапии доля пациентов с $ОТ \geq 94$ см увеличилась с 24% до 68%, то есть значительно увеличилась доля пациентов с абдоминальным ожирением.

Получены статистически значимые положительные корреляции между динамикой показателей ИМТ и ОТ ($R=0,487$, $p<0,001$), и ИМТ и HbA1c ($R=0,245$, $p=0,015$). Несмотря на перманентное увеличение ОТ в исследуемой группе, она не продемонстрировала взаимосвязи с ключевыми нарушениями метаболических показателей в исследуемый период (первые 12 месяцев терапии).

Динамика показателей опросника качества жизни WHOQOL-BREF по сферам у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ

Через 12 месяцев от начала терапии отмечено снижение КЖ во всех анализируемых сферах: в физической сфере на 19,3%, психологической сфере на 17,7%, и отношениях с окружающим миром на 8,8%. В этих сферах КЖ стало средним. В социальной сфере снижение КЖ было максимальным, составило 37,8%, и достигло низкого качества (менее 45 баллов) (Рис. 4), что, согласно более детальному анализу данных опросника, в большей степени было обусловлено нарушением удовлетворенности от сексуальной жизни в связи с ЭД.



Сфера 1 – Физическое здоровье, Сфера 2 – Психологическое здоровье, Сфера 3 – Социальная область, Сфера 4 – Отношение к окружающему миру

Рисунок 4. Сравнительная оценка сфер качества жизни исходно и через 12 месяцев от начала АДТ у пациентов с МР РПЖ.

За 12-месячный период в когорте наблюдения увеличилось число пациентов с ИБС с 22 до 31%, ХСН с 12 до 14%, артериальной гипертонией с 57 до 65%.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что в результате андрогенной депривации при лечении МР РПЖ агонистами ЛГРГ формируется негативный метаболический континуум, состоящий из множества компонентов: гормональных нарушений, затрагивающих основные гормональные оси, нарушений углеводного и липидного метаболизма, повышением суммарной гликемической нагрузки и вариабельности гликемии, во многом определяющий продолжительность и качество жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Длительная андрогенная депривация агонистами ЛГРГ у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, независимо от исходного возраста, ИМТ, ОТ, сопровождается ранним, прогрессирующим клинически значимым ухудшением всех показателей углеводного обмена. Доля пациентов, с предиабетическими значениями

ГПН согласно критериям IDF и РАЭ 6,1-6,9 ммоль/л через 3 месяца составила 9 %, через 6 месяцев – 15%, через 12 месяцев – 16 %, однако по критериям ADA 5,6-6,9 ммоль/л через 3 месяца составила 36 %, через 6 месяцев – 41 %, а через 12 месяцев андрогендепривационной терапии соответствовала 66 % пациентов.

2. Выявлено, что длительная андрогенная депривация агонистами ЛГРГ у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы влияет на амбулаторный гликемический профиль и характеризуется стойким нарушением гликемии натощак, увеличением постпрандиальной гликемии, увеличением площади под кривой гликемии, повышением вариабельности гликемии с увеличением индекса CONGA, превышающего рекомендуемые значения даже для пациентов с сахарным диабетом до 6,817 ($p < 0,001$).

3. На фоне длительной андрогенной депривации агонистами ЛГРГ у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, независимо от исходного возраста, ИМТ, ОТ, было продемонстрировано повышение проатерогенных фракций липидного спектра крови, требующее медикаментозной коррекции: через 12 месяцев андрогендепривационной терапии доля пациентов с уровнем ХС ЛНП $\geq 2,6$ ммоль/л составила 92%, ТГ $> 1,7$ ммоль/л – 56 % пациентов.

4. Длительная андрогенная депривация агонистами ЛГРГ у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, независимо от исходного возраста, ИМТ, ОТ, ассоциируется с умеренным влиянием на динамику массы тела: Δ ИМТ составила $0,998 \pm 0,077$ кг/м². Изменение ИМТ и композиционного состава тела происходит в первые 6 месяцев терапии и сопровождается увеличением ОТ с нарастанием доли пациентов с абдоминальным ожирением с 24% до 68% за 12 месяцев.

5. В результате 12-месячной андрогенной депривации агонистами ЛГРГ у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы было выявлено умеренное, но статистически значимое повышение уровня ТТГ, коррелирующее с ОХС и ХС ЛНП, и снижение уровня сТ4.

6. Длительная андрогенная депривация агонистами ЛГРГ у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы сопровождается снижением качества жизни пациентов во всех сферах: в физической сфере на 19,3%, в психологической сфере на 17,7%, наиболее выражено снижается качество жизни в социальной сфере на 37,8%, в отношении к окружающему миру на 8,8%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе инициации АДТ – проведение немедикаментозных методов профилактики нарушений углеводного обмена, самоконтроля гликемии независимо от возраста, ИМТ, ОТ. В перечень параметров, подлежащих мониторингу через 3 месяца АДТ следует включить показатель ГПН, для всех пациентов, а через 6 и 12 месяцев – дополнительно рекомендовать исследование HbA1c.
2. В связи с установленным повышением риска развития атерогенных дислипидемий, независимо от исходного возраста, ИМТ, ОТ пациентов, необходимы своевременная диагностика и назначение липидмодифицирующей терапии.
4. С учетом впервые полученных в российской популяции данных, подтверждающих умеренное, но статистически значимое снижение функции щитовидной железы, коррелирующее с нарушением липидного обмена, обосновано исследование уровней сТ4, ТТГ через 12 месяцев от начала андрогенной депривации агонистами ЛГРГ и их последующий мониторинг у пациентов с МР РПЖ.
5. Сформирован лабораторно-инструментальный комплекс, определены сроки мониторинга и разработан алгоритм (см.рис. 5) ведения пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ.

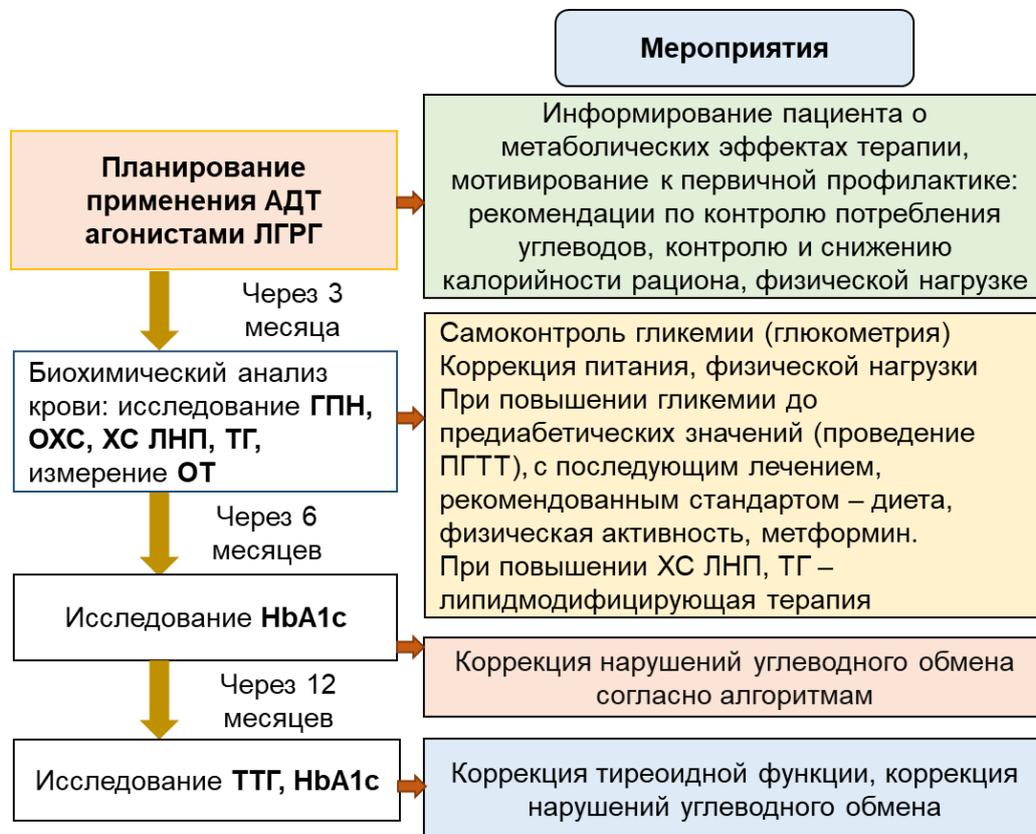


Рисунок 5. Алгоритм ведения пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ, в клинической практике.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Грицкевич Е.Ю. Метаболические нарушения при андрогенной депривации: роль эндокринолога в управлении / Т.Ю. Демидова, Е.Ю. Грицкевич // **Терапия** (импакт-фактор – 0,474) – 2018. - №5 (23). С. 16-22, 7/3,5 с.
2. Грицкевич Е.Ю. Оценка функции щитовидной железы и метаболических нарушений при лечении рака предстательной железы агонистами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона / Е.Ю. Грицкевич Т.Ю. Демидова, М.Р. Матуров и др. // **Доктор.Ру** (импакт-фактор-0,426) – 2020. – Т.19, №2. С. 56–62, 7/1,2 с.
3. Грицкевич Е.Ю. Метаболические последствия андрогендепривационной терапии рака предстательной железы агонистами лютеинизирующего гормона-релизинг гормона. / Е.Ю. Грицкевич, Т.Ю. Демидова, М.Р. Матуров и др.// **Экспериментальная и клиническая урология** (импакт-фактор - 0,723) – 2020. - № 3., с.44-49, 7/1,7 с.
4. Грицкевич Е.Ю. Оценка метаболических нарушений у больных раком предстательной железы, получающих терапию агонистами лютеинизирующего гормона - релизинг-гормона / А.А.Кожевников, Т.Ю. Демидова, Е.Ю. Грицкевич, // **Эндокринология: новости, мнения, обучение** (импакт-фактор - 0,297) – 2020. - Т. 9, № 2. с. 91-93, 2/0,7с.
5. Грицкевич Е.Ю. Ранние нарушения углеводного обмена при длительной андрогенной депривации агонистами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона /Т.Ю. Демидова, Е.Ю. Грицкевич, М.Р. Матуров и др.// **Терапия** (импакт-фактор – 0,474) – 2020. – № 8 с. 36-46, 11/2,7 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ADA – Американская диабетическая ассоциация
HbA1c – гликированный гемоглобин
WHOQOL-BREF – краткий опросник качества жизни ВОЗ
АГП – амбулаторный гликемический профиль
АДТ – андрогендепривационная терапия
АКМ – активная клеточная масса
ГПН – глюкоза венозной плазмы натощак
ЖМ – жировая масса
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КЖ – качество жизни
ЛГРГ – лютеинизирующий гормон рилизинг-гормон
МР РПЖ – местнораспространенный рак предстательной железы
МТ – масса тела
ОАК – общий анализ крови
ОТ – окружность талии
ОХС – общий холестерин
ПСА – простатспецифический антиген
РПЭ – радикальная простатэктомия
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
сТ4 – свободный Т4
ТГ – триглицериды
ТТГ – тиреотропный гормон,
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХС ЛВП – липопротеиды высокой плотности
ХС ЛНП – липопротеиды низкой плотности
ХСН – хроническая сердечная недостаточность