

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА"
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Грицкевич Елена Юрьевна

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

14.01.02 – эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Демидова Татьяна Юльевна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | Стр. |
|---|------|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 12 |
| 1.1 Эпидемиология..... | 12 |
| 1.2. Влияние АДТ на массу тела..... | 17 |
| 1.3 Влияние АДТ на композиционный состав тела..... | 19 |
| 1.4 Влияние АДТ на костный обмен..... | 23 |
| 1.5 Влияние АДТ на углеводный обмен..... | 24 |
| 1.6 Влияние АДТ на липидный обмен..... | 27 |
| 1.7 Ассоциация сердечно-сосудистых заболеваний и АДТ..... | 29 |
| 1.8 Влияние АДТ на функцию щитовидной железы..... | 31 |
| 1.9 Влияние АДТ на качество жизни..... | 34 |
| 1.10 Возможности коррекции метаболических нарушений при АДТ.. | 34 |
| 1.10.1 Возможности применения ССП при АДТ..... | 35 |
| 1.11 Резюме..... | 37 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 39 |
| 2.1 Дизайн исследования..... | 39 |
| 2.2 Методы исследования..... | 43 |
| 2.3 Статистическая обработка..... | 47 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 49 |
| 3.1. Общая характеристика больных..... | 49 |
| 3.2 Динамика показателей углеводного обмена | 53 |
| 3.3 Динамика показателей липидного обмена | 75 |
| 3.4 Динамика гормональных показателей | 91 |
| 3.5 Динамика антропометрических показателей | 96 |
| 3.6 Динамика качества жизни..... | 106 |

| | |
|--|-----|
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 110 |
| 4.1. Углеводный обмен | 110 |
| 4.2. Липидный обмен | 111 |
| 4.3. Гормональные изменения..... | 112 |
| 4.4. Антропометрические данные | 114 |
| 4.5. Качество жизни пациентов | 115 |
| 4.6. Сердечно-сосудистые события и смертность | 116 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 117 |
| ВЫВОДЫ..... | 118 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 120 |
| Перспективы дальнейшей разработки темы исследования..... | 122 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 123 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 126 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Одни из самых распространенных злокачественных опухолей у мужчин и женщин являются гормонозависимыми и поэтому управление таким опухолевым процессом может включать влияние на гормональный статус человека. Вмешательство в гормональные процессы неизменно приводит к метаболическим изменениям. Рак предстательной железы (РПЖ) у мужчин является такой андрогензависимой опухолью, что определяет возможность андрогенной депривации при выявлении распространенных форм, невозможности радикального хирургического лечения, прогрессировании после проведенного радикального лечения, а также в сочетании с различными видами терапии. Методы, используемые с целью гормональной депривации, претерпели изменения с течением времени от двусторонней орхэктомии до появления препаратов, блокирующих синтез или действие андрогенов: агонистов рецепторов лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), антагонистов ЛГРГ, антиандрогенов. РПЖ является одним из самых распространенных раков у мужчин, а также отмечается четкая корреляция распространенности этой опухоли с возрастом: систематический обзор аутопсийных исследований показал, что распространенность РПЖ в возрасте <30 лет составляет 5% (95% доверительный интервал: 3-8%), увеличиваясь до 59% (48-71%) в возрасте >79 лет, что также актуализирует проблему в связи с увеличением продолжительности жизни в мире [1]. Пятилетняя выживаемость составляет около 100% при локализованном и местнораспространенном РПЖ (МР РПЖ) и 31% при метастатическом РПЖ [2]. По данным на 2018 г., в России метастатический РПЖ IV стадии, при котором уже невозможно проведение радикального лечения данных пациентов, верифицирован у 18,9% пациентов (медиана выживаемости 42 месяца), при этом местнораспространенный РПЖ (МР РПЖ) без наличия регионарных и отдаленных метастазов (III стадия РПЖ) диагностирован у 21,5% пациентов, а локализованный РПЖ I–II стадии выявлен у 58,5% пациентов [3], то есть у

большей части пациентов ожидаемая продолжительность жизни больше пяти и даже десяти лет. Эффективность лечения РПЖ должна определяться не только количеством, но и качеством прожитых лет, поэтому последние десятилетия широко обсуждаются метаболические нарушения, возникающие при гормонотерапии [4-6]. Основным видом андрогенной депривации является терапия агонистами ЛГРГ, при которой могут наблюдаться различные метаболические изменения, включающие гипергликемию, дислипидемию, изменение массы тела и саркопению. Опубликованы как крупные популяционные исследования, оценивающие эти неблагоприятные побочные эффекты [7-10], так и небольшие проспективные исследования с более тщательным обследованием пациентов и использованием высоких технологий [11-14]. В литературе до сих пор нет четких данных о клинических исходах при формировании изменений метаболических процессов вследствие андрогенной депривации, включая влияние на углеводный обмен с развитием гипергликемии и нарушения чувствительности к инсулину, липидный обмен с влиянием на атерогенные фракции холестерина, состав тела с влиянием на жировую и мышечную массы, факторы, влияющие на продолжительность жизни. Некоторыми крупными профессиональными ассоциациями рекомендованы модификация факторов риска, однако не определены параметры, сроки, критерии эффективности [15]. В последнее время онкологами в российской литературе обсуждается значительный потенциальный риск сердечно-сосудистых осложнений при применении АДТ [16]. Таким образом, признается важность участия не только онкологов в ведении таких пациентов с применением профилактики и устранения метаболических и сердечно-сосудистых осложнений. Однако, нужно отметить отсутствие руководства для онкологов, врачей первичного звена по управлению метаболическими изменениями при андрогенной депривации даже в последней редакции российских клинических рекомендаций по РПЖ [17].

Степень разработанности темы исследования

Множество работ в последнее время посвящено изучению метаболических нарушений у пациентов, получающих АДТ по поводу РПЖ в связи с высокой распространенностью данного вида опухоли у мужчин и совершенствованием протоколов ведения пациентов, позволяющих не только увеличить выживаемость, но и сохранить трудоспособность, в том числе, при продвинутых стадиях этого вида рака. Наиболее крупными исследованиями являются ретроспективные работы, выполненные с участием десятков тысяч пациентов, анализирующие данные страховых и ветеранских организаций [7-10]. Они оценивают наиболее доступные данные из медицинских карт, в том числе массу тела, глюкозу крови, сердечно-сосудистые события. Проспективные исследования включают значительно меньшее количество пациентов, но характеризуются большим числом и большей сложностью лабораторных и инструментальных исследований [11-13, 18,19]. Крупных ретроспективных отечественных исследований по анализу метаболических осложнений АДТ не проводилось. Небольшие проспективные исследования, касающиеся сравнения различных схем лечения гормонотерапии РПЖ в отношении метаболического статуса проведены и проводятся в настоящее время [20]. Влияние АДТ агонистами ЛГРГ на функцию щитовидной железы оценивалось лишь в нескольких работах зарубежных авторов [21,22]. 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 осложнений у пациентов, получающих гормонотерапию при РПЖ.

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.

Научная новизна

Впервые в российской выборке пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, проведено комплексное обследование, развернутая клиничко-лабораторная оценка параметров углеводного, липидного метаболизма, тиреоидной функции и уровней тиреотропного гормона в динамике через 3, 6, 12 месяцев андрогенной депривации агонистами ЛГРГ.

Впервые в отечественной клинической практике у пациентов, получающих длительную андрогенную депривацию, была установлена высокая распространенность и быстрое развитие предиабета, атерогенный сдвиг липидного спектра, развивающиеся независимо от исходного возраста, индекса массы тела, окружности талии.

Впервые у пациентов, получающих андрогенную депривацию, на основании Flash-мониторинга глюкозы, с привлечением специальных критериев оценки, был описан амбулаторный гликемический профиль, с

указанием динамики гликемических показателей в течение суток, суммарной суточной гликемической нагрузки, индексов ее базальной и прандиальной variability.

Впервые на примере российской выборки пациентов с МР РПЖ 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.

Данные полученные в рамках выполненного нами 12-месячного проспективного исследования не подтвердили значимого влияния андрогенной депривации на увеличение массы тела, окружности талии и изменение композиционного состава тела.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании показана чрезвычайно высокая встречаемость метаболических нарушений у пациентов, развивающихся уже через 3 месяца андрогенной депривации. 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 андрогендепривационной терапии на все сферы качества жизни пациентов.

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

Методология и методы исследования

Методология, использованная в исследовании, базируется на современных подходах. Работа включала в себя анализ литературы по теме, построение научной гипотезы, постановку цели и задач, разработку дизайна и протокола исследования, сбор, обработку и обобщение материала, формулировку выводов, практических рекомендаций. В проспективном исследовании использовался актуальный дизайн, предполагающий использование клинических, лабораторных, инструментальных данных. Оценка метаболических изменений проводилась по следующим показателям: у всех пациентов оценивались уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН), гликогемоглобина (HbA1c), показатели липидного обмена общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ), индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), до начала терапии и на фоне проводимого лечения в сроки 3, 6 и 12 месяцев, исследование амбулаторного профиля глюкозы у части пациентов, как одного из самых ранних показателей нарушения углеводного обмена, исследование композиционного состава тела (биоимпедансометрия). Определение показателей функционального состояния щитовидной железы проводилось с использованием иммуноферментного анализа: проводилось исследование тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного Т4 (сТ4) плазмы венозной крови перед назначением АДТ и через год от начала терапии. Качество жизни пациентов оценивали по валидированному опроснику WHOQOL-BREF до начала терапии и через 12 месяцев от начала терапии. Эффективность андрогенной депривации оценивали путем исследования тестостерона и простатспецифического антигена (ПСА) через 3, 6 и 12 месяцев.

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 свободного Т4.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов. Лабораторные показатели оценивались с помощью современных методов. Достоверность результатов исследования подтверждена адекватными методами статистической обработки данных, которые соответствовали поставленным задачам.

Основные результаты исследования были представлены в виде тезисов и докладов 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.

Публикации: По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в журналах, рекомендованных ВАК.

Внедрение результатов работы

Научные положения и клинические рекомендации по контролю и ведению таких пациентов внедрены и используются в работе кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, эндокринологического отделения ГБУЗ ГКБ имени В.П. Демихова, структурного подразделения Онкологический диспансер №3 ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева, поликлинического отделения ГАУЗ МГОБ № 62 ДЗМ, они могут быть полезны как для врачей первичного звена (терапевтов, врачей общей практики), так и для мультидисциплинарной группы специалистов, наблюдающих пациента (онкологи, эндокринологи, кардиологи), что может позволить сократить экономические потери в связи с возможной нетрудоспособностью больных, уменьшить затраты на терапию осложнений.

Личное участие автора

Личное участие автора состояло в постановке проблемы, анализе литературных данных, обследовании пациентов и динамическом наблюдении за ними, составлении базы данных, анализе и обобщении полученных клинических и лабораторных результатов, статистической обработке данных, формулировке выводов и положений.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 139 страницах печатного текста, состоит из введения, четырех глав, обсуждения результатов, заключения, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В последние несколько десятилетий не только расширение представлений об эндокринных опухолях, но и использование гормональной депривации в лечении гормонозависимых опухолей и делает актуальным выделение такого направления как онкоэндокринология. РПЖ, андрогензависимая опухоль, является одним из самых распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Ежегодно в мире регистрируют более миллиона новых случаев РПЖ [2]. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в России. Более 40% пациентов с вновь диагностированным РПЖ получают АДТ в течение 6 месяцев и более от постановки диагноза.

В 1941 г. Huggins и Hodges показали, что хирургическая кастрация подавляет прогрессирование рака предстательной железы [23]. В последующем в терапии этого гормонзависимого рака появилось новое направление – андрогендепривационная терапия (АДТ), лечение, направленное на максимально возможное подавление синтеза тестостерона в яичках хирургическим путем (орхэктомия) или путем использования препаратов, подавляющих продукцию андрогенов. Позже в практике онкоурологов появились препараты, подавляющие действие андрогенов на уровне рецепторов.

В настоящее время к гормональным методам андрогенной депривации относятся эстрогены, агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ), антагонисты ЛГРГ (Табл. 1).

Таблица 1.

Лекарственная терапия РПЖ

| Класс препаратов | Механизм действия | Использование |
|------------------------------|--|---|
| Эстрогены | Блокада процесса высвобождения ЛГ, ингибирование 5- α -редуктазы, прямой цитотоксический эффект | Отсутствуют в современных рекомендациях в связи с риском тромбоэмболических осложнений |
| диэтилсильбестрол | | |
| Фосфэстрол | | |
| Агонисты ЛГРГ | Способствуют снижению пульсирующей секреции ЛГ путем разрыва механизма обратной связи. Первоначально отмечается кратковременное резкое повышение ЛГ | Используются с 1985 г. по настоящее время, метод считается равноэффективным хирургической кастрации |
| Лейпрорелин | | |
| Бусерелин | | |
| Трипторелин | | |
| Госерелин | | |
| Антиандрогены | НСАА конкурентно связываются с андрогенными рецепторами в ткани предстательной железы. САА конкурентно блокируют андрогенные рецепторы, угнетают действие андрогенов на клетки органов-мишеней. Ингибируют высвобождение гонадотропинов, снижает синтез эндогенных андрогенов и их уровень в крови | На основании Кокрановского систематического обзора терапия с НСАА в монорежиме по сравнению с кастрацией (медикаментозной или хирургической) явилась менее эффективным видом терапии с точки зрения общей выживаемости, клинического прогрессирования, неэффективности лечения и прекращения терапии вследствие нежелательных явлений САА не используются в связи с высоким риском тромбозов |
| I.Нестероидные (НСАА) | | |
| Флутамид | | |
| Бикалутамид | | |
| Нилутамид | | |
| II.Стероидные (САА) | | |
| Ципротерона ацетат | | |
| мегестролацетат | | |
| Антагонисты ЛГРГ | Конкурентно связываются с ЛГРГ рецепторами в гипофизе; при этом не возникает эффекта «вспышки» | Используются с 2008 г. по настоящее время, метод считается равноэффективным хирургической кастрации |
| Дегареликс | | |

Действие эстрогенов заключается в снижении секреции ЛГРГ, инактивации андрогенов, прямом подавлении функции клеток Лейдига, прямом цитотоксическом действии на эпителий предстательной железы и клетки аденокарциномы предстательной железы (только в экспериментах *in vitro*) [24].

Действие агонистов ЛГРГ заключается в снижении регуляции рецепторов ЛГРГ. В результате десенсibilизации рецепторов к рилизинг-гормону происходит снижение секреции ЛГ и ФСГ гипофизом и, как следствие, тестостерона (Т), так что концентрация Т достигает кастрационного уровня в течение 2–4 недель от начала терапии. Непосредственно после введения агонистов ЛГРГ отмечают кратковременное повышение концентрации Т на 3–5-й день (синдром вспышки) с последующим снижением её до посткастрационного уровня на 21–28-й день [25]. Побочные эффекты и осложнения терапии агонистами ЛГРГ такие же, как при хирургической кастрации.

Антагонисты ЛГРГ конкурентно связываются с рецепторами в гипоталамо-гипофизарной системе, в связи с чем резко снижается синтез ЛГ и Т. Представитель данного класса – дегареликс.

Антиандрогены конкурируют с Т и дигидротестостероном за андрогенные рецепторы в ядрах клеток предстательной железы, что приводит к ингибированию роста и апоптозу клеток опухоли. Представителями являются энзалутамид, нилутамид, бикалутамид. Однако, монотерапия антиандрогенами оказалось недостаточной для достижения противоопухолевого эффекта [26].

АДТ агонистами ЛГРГ наиболее часто используется во всем мире при лечении метастатического, местнораспространенного РПЖ, биохимическом рецидиве после радикальной простатэктомии и в ряде случаев в терапии локализованного рака предстательной железы. Лечение может быть самостоятельным методом, а также использоваться в качестве неoadъювантной (перед оперативным лечением) или адъювантной (после оперативного лечения) терапии и в комбинации с лучевой терапией.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по раку предстательной железы (2020 г.) показаниями к применению агонистов ЛГРГ являются:

1) локализованный РПЖ (T1–2N0M0) при невозможности проведения радикального лечения или в качестве неоадьювантной терапии перед радикальным оперативным или лучевым лечением;

2) местнораспространённый РПЖ (T3–4N0M0) – в качестве самостоятельного лечения или неоадьювантной и адьювантной терапии в сочетании с оперативным или лучевым лечением;

3) метастатический РПЖ (T1–4N1M0, T1–4N0M1).

В лечении РПЖ в настоящее время используются следующие агонисты ЛГРГ:

бусерелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней; лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии;

лейпрорелин 7,5 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, 22,5 мг 1 раз в три месяца, 45 мг 1 раз в 6 месяцев; лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии;

гозерелин 3,6 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 28 дней или 10,8 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 3 мес; лекарственный препарат находится в депонированной форме в шприц-тюбике, готов к употреблению;

трипторелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней; лекарственный препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.

Лечение агонистами ЛГРГ проводят длительно, до развития рефрактерности к гормональному воздействию. Некоторые авторы рекомендуют применение агонистов ЛГРГ в режиме прерывистой (интермиттирующей) терапии, однако эффективность интермиттирующей блокады остаётся дискуссионной [27].

АДТ улучшает выживаемость у пациентов с заболеванием высокого риска, однако, оказывает негативное влияние на липидный и углеводный обмен, приводит к изменению мышечной и костной ткани и к увеличению и

перераспределению жировой ткани. Другими побочными эффектами терапии являются приливы, снижение либидо, гинекомастия и эректильная дисфункция, когнитивные нарушения и депрессия. Предполагают, что инсулинорезистентность, дисфункция эндотелия способствуют увеличению риска развития СД и сердечно-сосудистых событий (Рисунок 1).



Рисунок 1. Схема влияния АДТ на метаболические параметры.

Основные механизмы развития данных нарушений во многом остаются неизученными. Предполагается как прямое воздействие на ткани дефицита Т, и его анаболического действия, так и косвенные эффекты, такие как апатия, снижение мотивации к физической активности [28]. Во всем мире актуальной становится проблема разработки тактики ведения пациентов с раком простаты, получающих андрогенную депривацию, поскольку 5-летняя выживаемость при данном виде рака сейчас приближается к 100% [29]. Важно не только четкое понимание сроков, режимов, схем, доз препаратов АДТ, необходимых и достаточных для лечения основного заболевания, а также для минимизации побочных явлений, подобно уже разработанной тактике ведения

пациентов с раком щитовидной или молочной желез, но и понимание того, какие неизбежные метаболические и гормональные изменения могут сопровождать АДТ и постараться своевременно их профилактировать. Для этого необходимы исследования и длительные наблюдения.

1.2 ВЛИЯНИЕ АДТ НА МАССУ ТЕЛА

Влияние АДТ на массу тела обсуждается уже более 20 лет (Табл. 2) [4-6,11,12,18,19,30-32]. Связь метаболических изменений с прибавкой массы тела при АДТ остается одним из обсуждаемых и спорных вопросов. В большинстве предшествующих исследований изменение массы тела оценивалось в течение первого года от начала терапии. Продолжительность АДТ была от 3 до 12 месяцев. Во всех этих исследованиях отмечалось постепенное увеличение массы тела в течение первого года АДТ, которое составило от 0,5% до 3,8% (Табл. 2) [5,6, 30-32]. Несколько исследований оценивало изменение массы тела при АДТ более 1 года, в том числе канадское проспективное исследование [18]. В данном исследовании проводилось сравнение изменений массы тела у пациентов с РПЖ, получающих и не получающих андрогенную депривацию. Вес у пациентов без АДТ был стабильным или слегка снижался в течение 3-летнего периода исследования, в то время как вес пациентов, получающих АДТ увеличивался, медианное изменение веса составило +1,38 кг за 12 месяцев, и он продолжал увеличиваться до + 2,57 кг через 24 месяца, а затем вес уменьшился (стабилизация) до + 2,30 кг через 36 месяцев. Увеличение массы тела у пациентов в возрасте младше 65 лет было значимо более высоким. Seible и соавт. выделили факторы, связанные с увеличением веса после 1 года АДТ [33]. Они обнаружили, что возраст <65 лет, индекс массы тела <30 кг/м² и отсутствие СД в анамнезе являются факторами риска увеличения веса при однофакторном анализе и что возраст <65 лет и индекс массы тела <30 кг/м² были независимыми предикторами увеличения веса при многовариантном анализе.

Метаболические изменения при андрогендепривационной терапии

Таблица 2

| Авторы | Длительность АДТ | Медиана возраста | Вес, кг | ОТ, см | ТГ, % | ОХС, % | ХС ЛНП, % | ХС ЛНП, % | ГПН, % | НbA1c, % |
|--|------------------|------------------|---------------|--------|-------|--------|-----------|-----------|--------|----------|
| Nowicki M. и соавт. Польша 2001[4] | 12 недель | 67 | +2.7 (3.8%) | | | | | | | |
| Smith J.C. и соавт. Великобрит. 2001[5] | 3 месяца | 67 | Без изменения | | +13.3 | +3.2 | -2.3 | +8.3 | +3.5 | |
| Smith M.R. и соавт. США 2002 [6] | 48 недель | 66 | +2.3 (2.4%) | | +26.5 | +9.0 | +7.3 | +11.3 | | |
| Smith M.R. и соавт. США 2004 [30] | 48 недель | 71 | +1.4 (1.8%) | | | | | | | |
| Nishiyama T. и соавт. Япония 2005 [32] | 6 месяцев | 69 | +0.5 (8.3%) | | +8.2 | +6.1 | +5.0 | +3.5 | | |
| Smith M.R. и соавт. США 2006 [31] | 12 недель | 68 | +0.6 (0.4%) | | +23.0 | +9.4 | +8.7 | +9.9 | +2.0 | +2,9 |
| Hamilton E.L. и соавт. Австралия 2011 [12] | 12 месяцев | 71 | +1.8 (2.3%) | +1.9% | +46.6 | +11.2 | +9.0 | +2.3 | +0.3 | +3,0 |
| Timilshina N. и соавт. Канада 2012 [18] | 36 месяцев | 69 | +2.30 (2.8%) | | | | | | | |
| Seible D.M. et al. США 2014 [33] | 12 месяцев | 71 | +1.32 (1.5%) | | | | | | | |
| Грицкевич А.А. и соавт.Россия,2014 [20] | 6 месяцев | 62 | +2,88(3,47%) | | | +7,4 | +10,7 | | +1,72 | |
| Mitsuzuka K. и соавт. Япония 2016 [13] | 12 месяцев | 75 | +2.9% | +3.0% | +16.2 | +10.6 | +14.3 | +7.8 | +3.9 | +2.7 |
| Dockery F. и соавт. Великобр. 2003 [34] | 3 месяца | 71 | | | +14.5 | +7.3 | +0.3 | +20.0 | | |
| Salvador C. и соавт. Испания 2013 [35] | 12 месяцев | 73 | | | +3.8 | +7.6 | +0.9 | +14.7 | | |
| Cheung A.S. и соавт. Австралия 2016 [14] | 12 месяцев | 68 | | +5.0% | | | | | +3.40 | -1.7 |

1.3 ВЛИЯНИЕ АДТ НА КОМПОЗИЦИОННЫЙ СОСТАВ ТЕЛА

Исследования, оценивающие мышечную и жировую массу с помощью биоимпедансометрии, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) на различных уровнях, данные которых представлены в Табл. 3, свидетельствуют о том, что АДТ приводит к изменениям в композиционном составе тела, в том числе увеличению массы жира и уменьшению мышечной массы [5,6,11-13,30,31]. В нескольких исследованиях показано более выраженное увеличение жира подкожной жировой клетчатки, в сравнении с висцеральным жиром у пациентов, получавших АДТ. Это отличает таких пациентов от больных с метаболическим синдромом без андрогенной депривации, у которых преимущественно увеличивается висцеральный жир по сравнению с подкожным жиром. Исследователи из США измеряли площадь поперечного сечения подкожного и висцерального жира с помощью МСКТ у пациентов, получавших АДТ в течение 48 недель и показали, что подкожный жир увеличился на 11,1%, а висцеральный жир изменился незначительно [10]. В японском проспективном наблюдательном исследовании 88 пациентов, которые получали АДТ в течение 1 года, также отмечено большее увеличение подкожного жира при измерении площади подкожного и висцерального жира с использованием МСКТ. В этом исследовании медиана увеличения висцерального и подкожного жира составила 21,2% и 29,8% соответственно ($p=0,028$) [13]. Группа австралийских ученых в своем исследовании использовали методику двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и выявили, что АДТ повышала жировую массу, но висцеральный жир не менялся после 12 месяцев АДТ [14]. Хотя преобладающее увеличение подкожного жира, по сравнению с висцеральным жиром, наблюдалось не во всех исследованиях, и методы измерения жира или массы мышц не были одинаковыми в исследованиях, механизмы ожирения при АДТ видимо отличаются от таковых при обычном ожирении (Табл. 3).

Таблица 3.

Исследования, анализирующие композиционный состава тела при андрогендепривационной терапии

| Авторы | Длительность АДТ | Кол-во пациентов | Средний возраст | Метод | Висцеральный жир | Подкожный жир | Тощая масса |
|-------------------------|------------------|------------------|-----------------|----------------------|---|---------------|--|
| Smith J.C., 2001 [5] | 3 месяца | 22 | 67 | Биоимпеданс | +8.4% (жировая масса) | | -2.7% (тощая масса) |
| Smith M.R., 2002 [6] | 48 недель | 32 | 66 | МСКТ на уровне L4 | -0.3% | +11.1% | -3.2% (длинные мышцы спины) |
| Smith M.R., 2004 [30] | 12 месяцев | 52 | 52? | ДЭРА | Лейпрорелин +11.2% (жировая масса) Бикалутамид +6.4% (жировая масса) | | Лейпрорелин -3.6% (тощая масса) Бикалутамид -2.4% (тощая масса) |
| Lee H., 2005[19] | 12 месяцев | 65 | 66 | ДЭРА | +6.6% (жировая масса) | | -2.0% (тощая масса) |
| Smith M.R., 2006[31] | 12 недель | 25 | 68 | ДЭРА | +4.3% (жировая масса) | | -1.4% (тощая масса) |
| Torimoto K., 2011 [11] | 12 месяцев | 39 | 74 | Биоимпеданс | +2.08 кг (жировая масса) +17.24 см ² (висцеральный жир) | | -0.57 кг (тощая масса) |
| Hamilton E.L., 2011[12] | 12 месяцев | 26 | 71 | МСКТ L4-L5 | +22% | +13% | |
| | | | | ДЭРА | +14% (жировая масса) | | 3-6% (тощая масса) |
| Mitsuzuka K., 2016[13] | 12 месяцев | 177 | 75 | МСКТ на уровне пупка | +21.2% | +29.8% | -8.0% (ягодичные мышцы) |
| Cheung A.S., 2016[14] | 12 месяцев | 39 | 68 | ДЭРА | +3.5 кг (жировая масса) | Без изменений | -1.49 кг (тощая масса) |

Саркопения вызванная АДТ, не была так хорошо изучена, как увеличение веса, но в нескольких исследованиях сообщалось о влиянии АДТ на тощую массу. В 2002 году в США было проведено исследование с использованием ДЭРА, в котором выявлено уменьшение тощей массы на 3,2% после 1 года АДТ [30,36]. Австралийские онкологи изучали потерю мышечной массы у 39 мужчин с использованием МСКТ-измерений прямой, четырехглавой и портняжной мышц бедра и показали значительное уменьшение площади поперечного сечения этих мышц на 21,8%, 15,4% и 16,6% соответственно [37].

Изменения скелетных мышц, вызванные АДТ, приводят к ухудшению их функции и к снижению качества жизни (КЖ). Канадские исследователи показали, что выносливость, сила верхней конечности и физические составляющие КЖ снижались в течение 3 месяцев после начала АДТ [38]. Кроме того, изменения в составе тела (саркопеническое ожирение) в результате АДТ могут быть сопряжены с повышением риска падений и переломов. Согласно данным исследования, проведенного в Тайване, частота падений значительно выше у пациентов, получавших АДТ (13,37 на 1000 человеко-лет), чем у пациентов без АДТ (6,44 на 1000 человеко-лет) [39]. Американские онкологи изучали распространенность падений и переломов у пациентов с раком простаты, которые ранее или на момент исследования получали АДТ в сравнении с пациентами, которые никогда не получали АДТ [40]. Получающие АДТ пожилые пациенты (средний возраст пациентов в исследовании 72 года) имели в два раза больше рецидивов падений ($p < 0,001$) и больше связанных с падением травм, чем не подвергавшиеся АДТ ($p = 0,01$).

Скелетная мышца является эндокринным органом, регулируемым рядом молекулярных и сигнальных путей. Точный механизм, посредством которого андрогенная депривация приводит к атрофии скелетных мышц, не совсем понятен, но он является результатом дисбаланса между активацией мышечной атрофии и факторами роста мышц. Вероятные механизмы саркопении при АДТ приведены на Рис. 2.

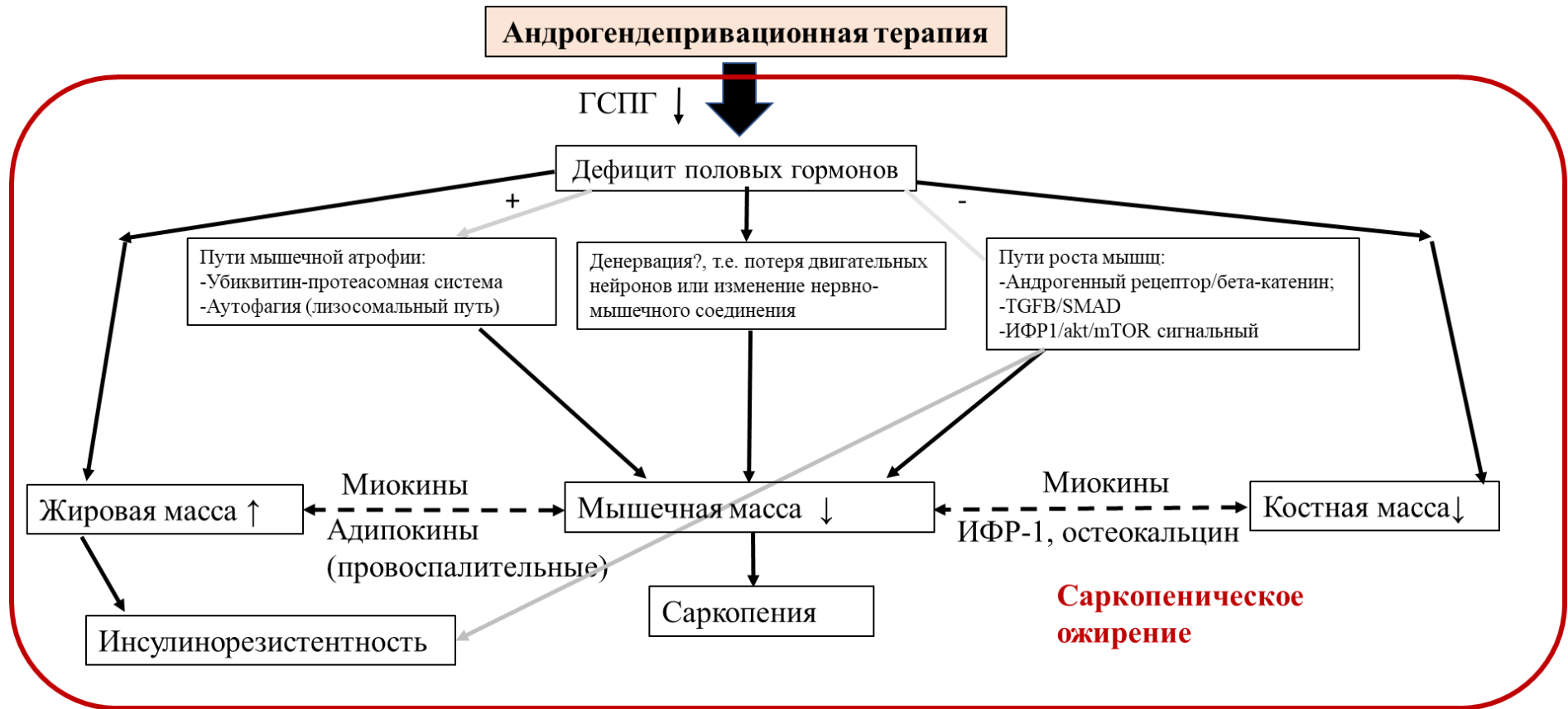


Рисунок 2. По Cheung A.S. с изменениями. Потенциальные факторы потери мышечной массы при АДТ.

«+» положительный эффект; «-» отрицательный эффект. Схематично показана взаимосвязь между жировой, мышечной и костной тканями, способствующая развитию саркопенического ожирения. TGFB - трансформирующий ростовой фактор бета, SMAD – канонический сигнальный путь, АКТ – гены, кодирующие семейство протеинкиназ, mTOR - мишень рапамицина млекопитающих— протеинкиназа участвующая в регуляции клеточного роста и выживания, IGF1 (ИФР-1) -инсулиноподобный фактор роста

1.4. ВЛИЯНИЕ АДТ НА КОСТНЫЙ ОБМЕН

Половые гормоны принимают активное участие в ремоделировании костной ткани. Острый дефицит андрогенов при АДТ увеличивает потерю костной массы, что приводит к снижению плотности костной ткани и увеличению частоты развития остеопороза и переломов. Предыдущие исследования показали, что минеральная плотность костной ткани уменьшается на 2-8% за первый год лечения [41-43]. В 2014 году было опубликовано 2 крупных метаанализа, в которых обобщены имеющиеся данные по распространенности остеопороза (ОП) при проведении АДТ [44,45]. Исследователи предположили, что значительная вариабельность данных (распространенность ОП в различных исследованиях 9-53%) может быть обусловлена продолжительностью лечения, стадией заболевания, этнической принадлежностью и местом измерения костной плотности. Продолжительность АДТ тесно связана с уменьшением минеральной плотности костей или распространенностью остеопороза. Ежегодная потеря костной массы в проспективных исследованиях колеблется от 2 до 8% в поясничном отделе позвоночника и от 1,8 до 6,5% в области шейки бедренной кости, что существенно выше, чем потеря костной массы в общей популяции стареющих мужчин 0,5-1,0% [14]. Длительное проспективное исследование, проведенное в Испании, продемонстрировало, что частота остеопороза (ОП) составила 35,4% у пациентов, не получавших АДТ, в то время как через 2 года АДТ частота ОП была 42,9%, через 4 года – 49,2%, 59,5% через 6 лет, 65,7% через 8 лет и 80,6% через 10 и более лет. При этом, % у пациентов, не получавших АДТ, количество больных с нормальной МПК снизилась с 19,4 до 17,8% после 2 лет АДТ, 16,4% через 4 года, 10,8% через 6 лет, 5,7% через 8 лет и 0% после 10 или более лет АДТ [46]. Увеличение частоты переломов у таких пациентов продемонстрировано в крупном наблюдательном исследовании SEER-Medicare в США (50 613 мужчин, с установленным диагнозом рака предстательной железы в период с 1992 по 1997 год) [47]. Среди мужчин, проживших по меньшей мере

5 лет после постановки диагноза, 19,4% из тех, кто получал АДТ, имели перелом, по сравнению с 12,6% среди тех, кто не получал АДТ ($p < 0,001$). В работах с использованием различных инструментальных методов исследования подтверждено также изменение микроархитектоники костной ткани [48]. Биохимические маркеры костного ремоделирования изучались преимущественно в работах, оценивающих пациентов с костными метастазами. Прогностическая ценность отмечена у маркеров костной резорбции С- и N-концевых телопептидов коллагена 1 типа [49]. Таким образом, мужчины, получающие гормонотерапию агонистами ЛГРГ по поводу РПЖ подвержены высокому риску переломов, следовательно, требуется не только оценка риска, но и рекомендации по изменению образа жизни, регулярным физическим нагрузкам, минимизации алкоголя и курения, потреблении 1200 мг кальция в день и адекватных доз витамина D. Предполагается, что рутинный мониторинг костной плотности следует проводить каждые два года во время кастрации [50] или ежегодно, если есть другие факторы риска [51,52]. Тем не менее, нет никаких доказательств того, что это благоприятно влияет на костные осложнения вследствие АДТ. В 2017 году при поддержке международной федерации остеопороза IOF опубликован обзор, касающийся профилактики остеопороза у пациентов с раком простаты. В обсуждении указано, что показатель FRAX может помочь идентифицировать мужчин с риском развития остеопоротических осложнений, но требуется определение точки вмешательства для пациентов, получающих АДТ, с учетом как противопереломной, так и экономической эффективности [53,54].

1.5 ВЛИЯНИЕ АДТ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

В европейских рекомендациях по лечению РПЖ указано, что АДТ аналогами ЛГРГ снижает чувствительность к инсулину и повышает уровень инсулина натощак, что считается маркером инсулинорезистентности (индекс НОМА). Не вполне ясным остаётся вопрос, какими механизмами опосредована инсулинорезистентность при АДТ. В работе Chang A.S. и соавт. обсуждаются

возможные: как прямое влияние ятрогенного гипогонадизма, так и следствие ожирения, изменения метаболизма жирных кислот или изменения митохондриальной функции скелетных мышц [14]. Интересно, что увеличение инсулинорезистентности при АДТ наблюдается несмотря на преимущественное увеличение не висцеральной, а подкожной жировой клетчатки, хотя висцеральный жир традиционно считается наиболее метаболически неблагоприятным. Известно, что Т подавляет липопротеиновую липазу, которая отвечает за высвобождение свободных жирных кислот в подкожной жировой клетчатке, способствующих инсулинорезистентности [55]. Также известно, что генетически опосредованная защитная способность запасать избыток энергии в подкожной жировой клетчатке происходит с участием фермента диацилглицерол-ацилтрансферазы 2, который регулируется андрогенами [55, 56]. Во многих исследованиях показано отложение жира в области мышц, что также может способствовать инсулинорезистентности, поскольку скелетные мышцы ответственны за 70–80% стимулируемого инсулином поглощения глюкозы [37,59]. Потенциальная роль дефицита Т при АДТ в предрасположенности к дисфункции β -клеток поджелудочной железы и, следовательно, дефициту инсулина остаются полностью не изученными. Несколько крупных исследований продемонстрировали увеличение риска развития нарушений углеводного обмена при низком уровне Т. В когортном проспективном Массачусетском исследовании пожилых мужчин, которое включало 1156 мужчин в возрасте от 40 до 70 лет и проводилось в течение почти 10 лет, авторы пришли к выводу, что низкие уровни Т играют роль в развитии СД 2 типа [60]. В обсервационном исследовании Rancho Bernardo study оценивалась взаимосвязь между эндогенными половыми гормонами и развитием СД 2 типа, авторы пришли к выводу, что низкие уровни Т является предиктором развития СД 2 типа у пожилых мужчин [61].

В соответствии с ролью эндогенного тестостерона в поддержании гомеостаза глюкозы у мужчины, два больших рандомизированных

контролируемых исследования (более 200 пациентов), оценивали эффект тестостеронзаместительной терапии при гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Наблюдалось дозозависимое улучшение гликемического контроля у пациентов, рандомизированных в группу получающую терапию Т [62-63]. Однако, следует помнить, что в этих исследованиях дефицит тестостерона был умеренным.

В отличие от пациентов с гипогонадизмом и СД 2 типа, у пациентов с раком простаты, получающих АДТ, отмечается резкий и значительный андрогенный дефицит, что позволяет исследователям проспективно оценить причинно-следственную роль АДТ при диабете. Таким образом, АДТ представляет собой лучшую экспериментальную модель, чем гипогонадизм для оценки роли тяжелого дефицита тестостерона в гомеостазе глюкозы. В большом популяционном исследовании 73 196 мужчин в США (данные SEER-Medicare), с раком простаты, получающих АДТ аналогами ЛГРГ, в возрасте 66 лет и старше было отмечено повышение риска развития СД на 44% по сравнению с контрольной группой с раком предстательной железы, но без АДТ [64]. Ветеранское обсервационное исследование 37 443 мужчин с раком простаты, получающих АДТ аналогами ЛГРГ, также выявило увеличение риска развития СД 2 типа на 28% [7]. Таким образом, тяжелый дефицит тестостерона вследствие АДТ способствует предрасположенности к гипергликемии и развитию СД у этих пациентов. В работах, изучающих нарушения углеводного обмена (НУО) показано, что инсулинорезистентность и ожирение, наблюдающиеся у пациентов с андрогенным дефицитом не могут быть единственной изолированной причиной развития СД, поскольку даже у людей с крайней резистентностью к инсулину вследствие мутации рецептора инсулина не развивается СД из-за адекватной компенсации секреции инсулина β -клетками [65]. Аналогично, люди с экстремальным ожирением не заболевают СД, если происходит развитие гиперфункции β -клеток для компенсации инсулинорезистентности [66]. Таким образом, инсулинорезистентность или

ожирение, которые наблюдаются у пациентов с дефицитом андрогенов, получающих АДТ, сами по себе не могут вызывать гипергликемию без нарушения компенсаторных возможностей и снижения функции β -клеток. Следовательно, увеличение числа сообщений о гипергликемии у пациентов, получающих АДТ, свидетельствует о том, что андрогенная депривация предрасполагает к неспособности β -клеток компенсировать инсулинорезистентность.

1.6. ВЛИЯНИЕ АДТ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Наряду с увеличением массы тела и увеличением окружности талии у пациентов, получающих АДТ отмечается нарушение обмена липидов. Интересно, что дислипидемия при АДТ по данным многих исследований отличается от той, которая наблюдается при классическом метаболическом синдроме. Она развивается уже в течение первых 3 месяцев терапии и характеризуется повышением ОХС, ХС ЛНП, но при этом не сопровождается снижением ХС ЛВП [13]. Отличия «классических» метаболических нарушений от метаболических нарушений при АДТ представлены в таблице 4. В нескольких исследованиях, в том числе российском исследовании 2014 г. оценивалась динамика триглицеридов, общего холестерина, холестерина ХС ЛНП и ЛВП. Во всех этих исследованиях параллельно повышению массы тела и окружности талии увеличивались все вышеуказанные параметры. Максимальный процент увеличения отмечался для триглицеридов (от +8,2 до +46,6%) [20]. Остается не вполне понятным и изученным увеличение ХС ЛВП при АДТ. В некоторых работах показано, что не изменяется отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Известно, что во время прогрессирования ожирения происходит не только гипертрофия жировой ткани, но и ее дисфункция с изменением синтеза адипокинов, изменением экспрессии генов, регулирующих не только синтез адипокинов, но и рецепторов, обеспечивающих реализацию гормональных сигналов, ферментов и транспортеров, продуцируемых жировой тканью. Показано, что ожирение сопровождается повышением секреции некоторых

цитокинов, таких как лептин, резистин, фактор некроза опухолей ФНО- α , интерлейкин-6 и прочих. В исследовании польских авторов выявлено повышение лептина, что коррелировало с повышением массы тела пациентов, также в работе отмечено снижение одного из самых распространенных нейропептидов, нейропептида Y, опосредующего действие лептина и повышение инсулина [4].

При ожирении вне андрогенной депривации отмечается снижение специфического адипокина с протекторными свойствами - адипонектина. АДТ же, наоборот, во многих исследованиях ассоциирована с повышением уровня адипонектина. Например, в работе японских исследователей оценивалось влияние АДТ на различные метаболические параметры и отмечалось увеличение жировой массы и уровней адипонектина в сыворотке крови, в сочетании с гиперинсулинемией. Авторы в своей работе также оценивали протеин, связывающий жирные кислоты аР2, который также секретируется адипоцитами и обладает высокой аффинностью к лигандам жирных кислот [67]. Экспрессия аР2 транскрипционно регулируется агонистами рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR)- γ , инсулином и жирными кислотами. Показано, что аР2 играет важную роль в регуляции гомеостаза глюкозы и липидов. Авторы оценивали уровни аР2 в сыворотке с целью прогнозирования развития метаболических изменений, независимых от ожирения, инсулинорезистентности и системного воспаления. Они продемонстрировали, что аР2 также экспрессируется в макрофагах и индуцируется воздействием форболовых эфиров, окисленных липопротеинов низкой плотности и лигандов PPAR- γ . В настоящее время считается, что экспрессия аР2 в адипоцитах и макрофагах оказывает существенное влияние на многочисленные компоненты метаболического синдрома путем интеграции метаболических и воспалительных реакций, атерогенезе. Таким образом, в имеющихся работах продемонстрировано отличие метаболических изменений

при терапии агонистами ЛГРГ от классических проявлений метаболических изменений при ожирении, что схематически представлено в Табл. 4.

Таблица 4.

Отличия метаболических изменений при терапии агонистами ЛГРГ.

| Параметры | Метаболические изменения при ожирении | Метаболические изменения при терапии агонистами ЛГРГ |
|--------------------|--|---|
| ОТ | ↑ | ↑ |
| ОТ/ОБ | ↑ | не изменяется |
| Распределение жира | висцеральное | подкожное |
| Триглицериды | ↑ | ↑ |
| ХС ЛВП | ↓ | ↑ |
| Адипонектин | ↓ | ↑ |

1.7 АССОЦИАЦИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И АДТ

Последнее десятилетие не утихают споры по поводу неоднородного влияния разных видов АДТ на сердечно-сосудистые события и смертность. Увеличение риска ССЗ на фоне острого андрогенного дефицита, вызванного агонистами ЛГРГ обсуждалось, например, совместно Американской Ассоциацией Сердца (American Heart Association), Американским Онкологическим Обществом (American Cancer Society) и Американской Урологической Ассоциацией (American Urological Association) и было вынесено консенсусное решение о тщательном контроле за ССЗ у пациентов с РПЖ, получающих АДТ, несмотря на различия результатов крупных исследований, а также американское Управление по надзору в сфере потребления (FDA) требует от производителей агонистов ЛГРГ обязательного указания о повышенном риске развития СД и ССЗ на упаковке препарата [68]. Российскими онкологами предложен термин кардиодепривация, который подчеркивает уязвимость сердечно-сосудистой системы при АДТ [16]. Связи между применением

агонистов ЛГРГ и увеличением риска негативных сердечно-сосудистых событий может способствовать увеличению жесткости артериальной стенки, вышеуказанные метаболические изменения [69].

Несколько больших когортных исследований были нацелены на выявление связи между АДТ и увеличением случаев ССЗ и СД. В 2006 году группа исследователей показала, что кроме увеличения риска развития СД, АДТ агонистами ЛГРГ увеличивала риск ишемической болезни сердца (ИБС) на 16%, инфаркта миокарда (ИМ) на 11% и внезапной сердечной смерти на 16% у пациентов в возрасте старше 65 лет с раком предстательной железы в сравнении с пациентами с РПЖ не получающими такую терапию [64]. Однако, это повышение риска не было ассоциировано с орхэктомией, являющейся «золотым стандартом» АДТ, хотя отмечено, что в исследование было включено недостаточное число пациентов с орхэктомией для достоверности полученного результата [64]. В 2010 году известное наблюдательное ветеранское исследование, проведенное с использованием данными регистра рака национальной программы медицинского страхования в США для лиц 65 лет и старше SEER-Medicare (Veterans Healthcare Administration) с участием 37 443 мужчин [7] продемонстрировало, что АДТ ассоциируется с повышенным риском развития СД и ССЗ у мужчин с локализованным или МР РПЖ: СД (скорректированный ОР=1,28; 95% ДИ: 1,19-1,38), ИБС (ОР=1,19; 95% ДИ: 1,10-1,28), ИМ (ОР=1,28; 95% ДИ: 1,08-1,52), внезапной сердечной смерти (ОР=1,35; 95% ДИ: 1,18-1,54) и ОНМК (ОР=1,22; 95% ДИ: 1,10-1,36). То же исследование показало, что монотерапия нестероидными антиандрогенами не была ассоциирована с любым из вышеуказанных эффектов.

В 2013 году были представлены результаты крупного популяционного наблюдательного исследования 185 106 мужчин, в котором изучалось влияние коморбидных состояний на риск развития ССЗ у мужчин в возрасте старше 66 лет с локализованным или МР РПЖ [70]. Анализ обобщил данные пациентов за 15 лет (1992-2007 годы), в том числе 49,9% пациентов, которых лечили с

использованием АДТ и 50,1% пациентов, которые лечились без применения АДТ. Среди мужчин, не имеющих сопутствующих заболеваний, АДТ ассоциировалась с увеличением риска ИМ (OR=1.09). Несколько ранее группа исследователей, также пользуясь данными SEER Medicare (n=22816) изучала риск ССЗ у мужчин ≥ 65 лет с впервые выявленным РПЖ, получающих АДТ. Они обнаружили, что у мужчин, которые получали АДТ был на 20% более высокий риск ССЗ по сравнению с пациентами, которые не получают АДТ (OR=1,20; 95% ДИ: 1,15-1,26, $p < 0,05$). Этот повышенный риск наблюдался в течение первых 12 месяцев АДТ [71]. В противовес этим исследованиям, анализ данных другого крупного популяционного когортного исследования продемонстрировал связь между непрерывным использованием АДТ не менее чем в течение 6 месяцев у мужчин пожилого возраста (≥ 65 лет) и увеличением заболеваемости СД (OR 1,16; 95% ДИ: 1,11-1,21), но не подтвердил ассоциации АДТ с ОИМ или внезапной смертью [9]. Различия в результатах, возможно, связаны с неоднородностью групп пациентов, наличием дополнительных факторов риска, таких как курение, различные коморбидные состояния. Проводились также исследования на лабораторных животных, подтвердившие воздействие агонистов ЛГРГ на рецепторы кардиомиоцитов, регулирующие сократительную способность сердца [72].

1.8 ВЛИЯНИЕ АДТ НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Но протяжении последних 15 лет изучается также влияние АДТ на функцию щитовидной железы. Аналогично АДТ, снижение ее функции, гипотиреоз, сопровождается увеличением жировой массы, дислипидемией и нарушениями углеводного обмена [73,74]. Более того, клиническими проявлениями гипотиреоза у мужчин являются гипогонадизм и нарушение фертильности в связи со снижением циркулирующих концентраций глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) и половых гормонов [21,22]. Известно, что данная ось и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось взаимосвязаны, что проявляется изменением репродуктивной функции при патологии щитовидной

железы. Еще одной точкой взаимодействия осей является тиротропин-рилизинг гормон, который обладает выраженной пролактолибериновой активностью, в связи с чем результатом повышения ТТГ может быть гиперпролактинемия. На Рис.30 показано, что тиреоидные гормоны и андрогены имеют не только общие точки приложения, но и множество схожих эффектов, связанных со стимулирующим действием этих гормонов.

В 2004 году были опубликованы результаты проспективного исследования по оценке функции ЩЖ у пациентов с РПЖ, получавших только радикальную лучевую терапию и пациентов, получавших радикальную лучевую терапию и АДТ. Первые полгода не наблюдалось значимых различий в уровне тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (сТ4) и тиреоидсвязывающего глобулина, но через 6 и 12 месяцев после старта терапии уровень сТ4 в группе пациентов, принимавших АДТ снизился, при этом уровень ТТГ не повышался. В группе пациентов, получавших только лучевую терапию, изменений со стороны ЩЖ отмечено не было [75].

В другом подобном исследовании всего у 2,2% мужчин, получавших АДТ наблюдались изменения функции ЩЖ – субклинический гипотиреоз, при этом такой же результат (2%) был и в группе контроля, состоявшей из пациентов после радикальной простатэктомии без АДТ [21]. Hoermann R. и соавт. [22] оценивали не только уровни ТТГ и сТ4, но и уровни Т, эстрадиола, глобулина, связывающего половые гормоны, лептина, а также изменения ОТ, ИМТ. У пациентов, получающих АДТ, наблюдалось увеличение ТТГ через 12 месяцев, что отсутствовало в группе контроля. Отмечалась обратная корреляция с изменениями ИМТ, но не с ОТ, висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью. Также была отмечена прямая корреляция между уровнем ТТГ и лептина. Уровни свободного трийодтиронина (сТ3) оставались неизменными, а концентрация сТ4 через 12 месяцев возросла по сравнению с контрольной группой [22]. Результаты приведенных выше исследований неоднородны, данные немногочисленны.

| Тиреоидные гормоны | | Андрогены |
|--|------------------------------------|---|
| Повышение возбудимости ЦНС, регуляция процессов нейрональной пластичности | ЦНС | Стимулирующее влияние на головной мозг |
| Активация: стимуляция синтеза, секреции и метаболизма нейротрансмиттеров, увеличение чувствительности рецепторов к ним | Психика | Активация: антидепрессивный эффект, сексуальное влечение, поисковое поведение, агрессия |
| Увеличение метаболизма, потребления кислорода и окислительных процессов | Энергетический обмен | Влияют на генетические и функциональные маркеры митохондриальной функции в скелетных мышцах |
| Прямое действия на биоэлектрические процессы в миокарде, активация β -адренорецепторов, увеличение ЧСС, пульсового давления и минутного объема сердца, активности водителя ритма | Сердечно-сосудистая система | Расширение сосудов под влиянием NO, стимуляция развития и замедление старения кардиомиоцитов, регуляция обмена ионов кальция |
| Регуляция процессов роста, развития и дифференцировки тканей, в том числе репродуктивных | Репродуктивная система | Формирование вторичных половых признаков, стимуляция сперматогенеза |
| Влияют на диссоциацию оксигемоглобина и обеспечивает доступность кислорода для тканей | Система кроветворения | Антианемический эффект (стимуляция синтеза эритропоэтина, прямое влияние на гемопоез) |
| Стимулируя белковый обмен, увеличивают мышечную массу, влияют на скорость сокращения и расслабления скелетных мышц | Скелетные мышцы | Увеличение мышечной массы за счет прямого анаболического эффекта |
| Стимуляция обновления, снижение атрофии | Кожа и ее придатки | Повышение сальности, оволосение по мужскому типу |
| Уменьшение уровня холестерина, активация катаболизма жиров с повышением СВЖК | Липидный обмен | Повышение холестерина ЛПНП, ЛПОНП, снижение ЛПВП, влияют на липогенез |
| Увеличивают чувствительность тканей к инсулину и утилизацию глюкозы, усиливают функцию β -клеток, глюконеогенез и гликогенез | Углеводный обмен | Увеличение чувствительности к инсулину, утилизации глюкозы, чувствительности β -клеток поджелудочной железы к действию ГПП-1, усиление ГЗСИ |
| Участие в синтезе и резорбции костной ткани | Костный обмен | Действие на минерализацию костной ткани |

Рисунок 3. Мишени и функции тиреоидных гормонов и андрогенов.

1.9. ВЛИЯНИЕ АДТ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Проблема снижения качества жизни описывается у пациентов с различными онкологическими заболеваниями. В рекомендациях Европейской ассоциации урологов по ведению пациентов с РПЖ качеству жизни посвящен отдельный раздел. Там, со ссылкой на метаанализ Bourke L. и соавт. и рекомендации Американского общества клинических онкологов (ASCO) указано, что жить дольше с РПЖ не обязательно означает жить хорошо, и имеются четкие доказательства неудовлетворенных потребностей, снижения качества жизни и необходимости вмешательства с целью коррекции данных нарушений [76,77]. Причем показано, что отрицательное влияние на долгосрочное качество жизни может оказывать как радикальное лечение РПЖ, так и АДТ [78,79]. В случае с андрогенной депривацией при раке простаты чаще встречаются сравнительные исследования различных групп препаратов и разных по продолжительности схем терапии.

Понятие «качество жизни» субъективно и может иметь разные аспекты у разных групп больных, но общие черты есть практически у всех пациентов. Опираясь на эти общие черты, для мужчин с РПЖ были разработаны и утверждены специальные опросники, оценивающие урологические, андрологические симптомы, однако используются и общие опросники, включающие оценку различных сфер жизни. Наличие информации о динамике КЖ при АДТ позволяет обеспечивать своевременную помощь и поддержку с целью междисциплинарной реабилитации таких пациентов.

1.10. ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АДТ

Показано, что отказ от курения, нормализация массы тела, упражнения для мышц тазового дна, проведение контролируемых аэробных и силовых тренировок средней интенсивности улучшает КЖ и результаты когнитивных тестов, а также шкалы симптомов усталости (скорректированное среднее значение 11,0: 95% ДИ: 20,2-1,7), тошноты (скорректированное среднее

значение 4,0: 95% ДИ: 7,4-0,25) и одышки (скорректированное среднее значение 12,4: 95% ДИ: 22,5-2,3) у мужчин, получавших АДТ [78,80]. Эти результаты подтверждаются данными систематического обзора, в которых сообщалось об улучшении КЖ при применении физических нагрузок [81]. Вмешательства включают создание плана мероприятий, которые потребуются для профилактики и коррекции метаболических нарушений: изменение образа жизни, контроль веса, контроль углеводного и липидного обмена, оценка минеральной плотности костной ткани и риска переломов, решение сексуальных и психологических проблем. На основании всех этих данных современные гайдлайны европейской ассоциации урологов содержат сильные рекомендации по включению аэробных и силовых физических нагрузок мужчинам, получающим АДТ по поводу РПЖ, которые влияют на КЖ и способствуют профилактике метаболических нарушений.

1.10.1 ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ АДТ

Выявление НУО и нарушений липидного обмена в процессе терапии агонистами ЛГРГ подтолкнуло к проведению исследований по лечению таких пациентов в комбинации с применением сахароснижающих препаратов (ССП) и статинов. Одним из наиболее широко используемых препаратов в лечении СД 2 типа является препарат из группы бигуанидов – метформин. Он также может использоваться с целью профилактики СД 2 типа у пациентов с предиабетом. В проведенном метаанализе 21 исследования прием метформина ассоциировался со снижением риска развития РПЖ (ОШ 0,91) и биохимического рецидива после лечения (ОР 0,81), но не показал улучшения общей выживаемости у пациентов с РПЖ (ОР 0,86, 95% ДИ 0.64-1.14) [82]. Однако, выявлена связь применения метформина с повышением выживаемости у пациентов с прогрессирующим раком простаты, получающих АДТ [83]. Так, например, американское ветеранское ретроспективное исследование по оценке влияния комбинации агониста ЛГРГ и метформина на

онкологические результаты включало 87 344 пациентов, в том числе 61% без СД, 22% с СД и без метформина и 17% с сахарным диабетом на метформине. Контрольной группой были мужчины без СД. Метформин назначался в течение 180 дней или дольше. Пропорциональный анализ рисков Кокса показал улучшение общей выживаемости у мужчин с СД на метформине, увеличение времени до появления костных метастазов, улучшение опухолевоспецифической выживаемости по сравнению с пациентами с СД, которые не принимали метформин. Эффект признан максимально протективным при использовании в течении 36 месяцев или более, то есть продолжительность приема метформина может влиять на результаты [84].

Известно, что метформин может оказывать противоопухолевые эффекты в отношении различных видов рака, но его влияние на пациентов с прогрессирующим раком простаты, его применение в комбинациях с другими видами лечения пока изучено недостаточно. В клиническом исследовании фазы II у 44 мужчин с прогрессирующим устойчивым к кастрации РПЖ, метформина гидрохлорид использовался в качестве терапии первой линии у пациентов с местно-распространенным или метастатическим раком простаты (Clinical Trials.gov NCT01243385) [82]. В результате исследования установлено, что у 36% мужчин не было отмечено прогрессирования в течение 12 недель наблюдения, а также не отмечено токсичности 3 или 4 степени, что предполагает некоторую активность препарата в этом интервале наблюдения. В настоящее время продолжается мультицентровое многоступенчатое рандомизированное исследование STAMPEDE (Системная терапия при прогрессировании или метастатическом раке предстательной железы: оценка эффективности лекарств, ClinicalTrials.gov NCT00268476), в настоящее время проводится набор пациентов в группу по схеме лечения «Метформин плюс АДТ» для оценки безопасности и эффективности этого подхода. Кроме того, проводится рандомизированное проспективное клиническое исследование PRIME фазы III (Метформин у пациентов, начинающих применение АДТ как

профилактика и лечение метаболического синдрома, ClinicalTrials.gov NCT03031821).

Исследователи из Канады провели ретроспективное когортное исследование, чтобы оценить связь суммарной продолжительности применения антидиабетических препаратов после диагностики РПЖ со специфической выживаемостью при раке и общей выживаемостью у пациентов с СД 2 типа [83]. Каждые дополнительные 6 месяцев применения метформина приводили к скорректированной опухолево-специфической выживаемости при раке HR 0,76 (95% ДИ 0.64-0.89). Тем не менее, не было обнаружено связи между совокупным использованием других противодиабетических препаратов и опухолево-специфической выживаемостью или общей выживаемостью.

С учетом проанализированного материала, несмотря на обширный пул данных, свидетельствующих о профилактической роли метформина в канцерогенезе, существуют и данные о негативном влиянии препарата, например, совместная работа канадских и североамериканских ученых, демонстрирующая в исследовании случай-контроль, что использование метформина было связано с повышенным риском рака простаты (OR = 1.77, 95% CI 1.1–2.9, $p = 0.03$) [85]. С точки зрения врача-эндокринолога это дополнительно свидетельствует в пользу поиска иных возможных путей влияния на НУО у таких пациентов. Однако, нет данных по использованию других ССП в коррекции нарушений углеводного обмена, в частности, инновационных ССП, поэтому остается значительное поле для дальнейших исследований, поскольку, возможно, это может помочь предотвращению потенциальных сердечно-сосудистых событий и смертности.

РЕЗЮМЕ

Исследования по изучению метаболических последствий АДТ, проводимые за все время изучения этой проблемы, включали пациентов с различными факторами риска, разной степенью распространенности

онкологического процесса, из разных возрастных групп; проводимые схемы и продолжительность АДТ отличались в исследованиях, что затрудняет оценку роли АДТ в метаболических осложнениях. Результаты продолжающихся исследований, могут обеспечить более точные ответы на некоторые поставленные вопросы. В данном обзоре литературы приведены результаты основных известных исследований, которые дают возможность понять особенности биохимических нарушений, происходящих в организме мужчин вследствие острого андрогенного дефицита. Необходимы более глубокое изучение влияния острого андрогенного дефицита, что позволит более определенно стратифицировать риски развития НУО, дислипидемии, ССЗ и преждевременной смертности. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять последствия терапии агонистами ЛГРГ в различных клинических ситуациях, возможности и перспективы их преодоления.

Согласно рекомендации ЕАУ пациентам с АДТ следует давать советы по изменению их образа жизни (например, диета, физические упражнения, отказ от курения) [86]. Должна проводиться терапия таких состояний (осложнений терапии) как СД, гиперлипидемия и/или артериальная гипертония [87-89]. АДТ может повлиять на психологический статус пациентов, у мужчин, получающих АДТ в три раза чаще развивается депрессия [90,91]. Поэтому внимание к психическому здоровью должно быть частью схемы последующего наблюдения [92]. Кроме того, соотношение риск-польза АДТ должно учитываться у пациентов с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, особенно если возможно отсрочить начало АДТ [93].

Мало что известно об оптимальной тактике по смягчению негативных метаболических эффектов при АДТ. Таким образом, определение времени развития метаболических нарушений и возможностей их коррекции с целью уменьшения риска развития СД и ССЗ является важной стратегической задачей.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования.

Проведено когортное проспективное исследование у больных с первичным МР РПЖ получающих гормонотерапию агонистами ЛГРГ. 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, наблюдавшихся и проходивших 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. включительно. Все 102 пациента имели подтвержденный лабораторно, инструментально и согласно заключению патолого-анатомического исследования биопсийного материала (биопсия предстательной железы) РПЖ, без метастазирования (T3N0M0) и не имели тяжелых заболеваний или патологических состояний (выраженных изменений в лабораторных анализах, активной неконтролируемой инфекции, значимых конкурирующих заболеваний) и не получали системные глюкокортикостероиды, противоопухолевые, экспериментальные препараты. Ожидаемая продолжительность жизни включенных пациентов была не менее 3 лет. У всех пациентов была достигнута андрогенная депривация с концентрацией общего тестостерона на фоне лечения менее 1,7 нмоль/л.

Первичной целью исследования изначально являлась клиническая оценка комплекса метаболических и гормональных последствий, которые развиваются при монотерапии агонистами ЛГРГ на фоне длительной андрогенной депривации.

Для оценки нарушений углеводного обмена, дислипидемии, проводился забор венозной крови на следующие биохимические показатели: липиды крови (ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП), уровень ГПН, уровень HbA1c исходно, через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии. Для оценки нарушений функции щитовидной железы проводился забор венозной крови для исследования сТ4 и ТТГ исходно и через 12 месяцев. Для оценки изменений массы тела, распределения ПЖК исследовались антропометрические показатели: ОТ, ИМТ исходно, через 3, 6 и 12 месяцев и исследование композиционного состава тела посредством биоимпедансометрии исходно и через 12 месяцев. Также было запланировано оценить влияние АДТ на качество жизни посредством анкетирования.

Всем пациентам в рамках комплексного протокола ведения была назначена АДТ, которая подразумевала непрерывное длительное лечение в стандартном режиме согласно утвержденным клиническим рекомендациям без титрации дозы агонистами ЛГРГ: гозерелин в дозе 3,6 мг подкожно 1 раз в 28 дней, или 10,8 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 3 месяца или трипторелин в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, или бусерелин в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней, или лейпрорелин 22,5 мг подкожно 1 раз в 3 месяца, или лейпрорелин 7,5 мг подкожно 1 раз в 28 дней

Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России (протокол заседания № 185 от 20 мая 2019г., все участники исследования перед выполнением обследования ознакомились с информацией для пациента и подписали информированное согласие на участие в процедурах исследования.

Полностью завершили исследование и были включены в статистический анализ 99 пациентов.

План исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1.

План обследования пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ
агонистами ЛГРГ

| Необходимые исследования | Сроки выполнения |
|--|--|
| Согласие пациента | Перед включением в исследование |
| Клинический осмотр с оценкой жалоб, физикальным исследованием | При включении в исследование, через 3,6,12 месяцев |
| Антропометрические показатели и композиционный состав тела | При включении в исследование, через 3,6,12 месяцев |
| ОАК | При включении в исследование, через 3,6,12 месяцев |
| БХ анализ крови | Каждые 3 месяца |
| Тиреоидный статус: ТТГ, сТ4 | При включении в исследование, через 12 месяцев |
| Исследование тестостерона крови | Каждые 3 месяца |
| ПСА | Каждые 3 месяца |
| ЭКГ | При включении в исследование |
| ЭХО-КГ | При наличии ССЗ в анамнезе |
| УЗИ, ТРУЗИ, остеосцинтиграфия, МСКТ, МРТ с осмотром онколога | Согласно установленному протоколу |

Вся информация о пациентах заносилась в специально разработанную карту с указанием ФИО, возраста, адреса, телефона, профессии и места работы, анамнестических данных. В карту вносились также результаты клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

В соответствии с запланированными сроками, указанными в Табл. 2, проводились осмотр, оценка антропометрических показателей, лабораторные и инструментальные исследования, заполнение опросников.

Схематически дизайн исследования представлен на Рис. 1.

Таблица 2.

Исследуемые показатели и сроки проведения исследований у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ

| Анализируемый показатель | До начала терапии | 3 месяца | 6 месяцев | 1 год |
|---------------------------|-------------------|----------|-----------|-------|
| Вес | x | x | x | x |
| Рост | x | | | x |
| Окружность талии | x | x | x | x |
| ИМТ | x | x | x | x |
| Композиционный состав | x | | | x |
| Гликемия натощак | x | x | x | x |
| HbA1c | x | x | x | x |
| Общий холестерин | x | x | x | x |
| ХС ЛВП | x | x | x | x |
| ХС ЛНП | x | x | x | x |
| триглицериды | x | x | x | x |
| тестостерон | x | x | x | x |
| cT4 | x | | | x |
| ТТГ | x | | | x |
| Анкетирование WHOQOL-BREF | x | | | x |



Рисунок 1. Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

Объем обследования до начала АДТ включал в себя: сбор жалоб, анамнеза с учетом длительности заболевания и характера проведенного лечения, физикальное обследование. При анализе анамнеза и сопутствующих заболеваний в нашей работе решено было не использовать расчет индекса коморбидности Чарльстона, как, например, в работе O'Farrell (2015 г.) [94], поскольку он не учитывает наличие стенокардии и функциональный класс сердечной недостаточности, ряд других важных заболеваний и чаще используется для оценки прогноза больных с длительными сроками наблюдения. Оценивались показатели роста и массы тела, ОТ, рассчитывался ИМТ.

Масса тела измерялась в утреннее время натощак. Для оценки массы тела использовались весы напольные медицинские электронные ВМЭН-150, 200-50/100-А. Окружность талии и бедер измерялась в положении стоя, с помощью гибкой сантиметровой ленты. Мерную ленту при измерении ОТ располагали горизонтально посередине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер, при измерении ОБ — горизонтально по наибольшей окружности ягодиц. Рост измерялся на ростомере с точностью до 1 см, ИМТ, кг/м² рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \frac{\text{Масса (кг)}}{\text{Рост, м}^2 \text{ (м}^2\text{)}}$$

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (1997 г.), ИМТ (кг/м²) меньше 18,5 - 24,9 соответствует дефициту массы тела; 18,5 - 24,5 - норме; 25,0 - 29,9 - избыточной массе тела; 30,0 и более – ожирению (30-34,9 -1степень, 35-39,9 – 2, более 40 - 3 степень) [95].

20 больным проведена биоимпедансометрия, для этой цели использовался комплекс мониторинг кардио-респираторной системы и гидратации тканей КМ-АР-01 ДИАМАНТ V 11.0 в комплектация реограф анализатор

импедансный состава тела «АИСТ». Для проведения данного исследования электроды устанавливали дистально, на обе голени и оба предплечья с предварительным смачиванием электродов и кожи пациента физраствором. С наложенными электродами обследуемый находился в положении лежа не менее 10 мин. После чего фиксировались значения импедансов, которые вносились в специально разработанную программу, прилагаемую к оборудованию.

Лабораторные методы исследования

Забор крови проводился из локтевой вены утром после ночного голодания на фоне свободного питьевого режима в пробирки «вакутейнер» с инертным гелем. Кровь центрифугировалась при +4 °С на скорости 3000 оборотов в мин. в течение 15 минут, после чего поступала в работу.

О состоянии липидного обмена судили по уровню в сыворотке крови ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП. Углеводный обмен оценивали путем определения ГПН и HbA1c.

- ОАК выполнялся на гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000 (производства Сисмекс, Япония). Технология - флуоресцентная проточная цитометрия во всех режимах.
- липидный профиль, ГПН, креатинин, АЛТ, АСТ выполнялся на биохимическом анализаторе AU 680 (производства Бекмен Кюльтер, США). Аналитический принцип: спектрофотометрия и потенциометрия. Аналитические методы: колориметрия, турбидиметрия, гомогенный иммуноанализ, латекс агглютинация.
- ТТГ, сТ4, ПСА общий и свободный выполнялся на иммунохимическом анализаторе UniCel DxI 800 (производства Бекмен Кюльтер, США). Метод детекции – ферментативно усиленная хемилюминесценция с использованием парамагнитных микрочастиц в качестве твердой фазы.
- Гликированный гемоглобин выполнялся с помощью системы капиллярного электрофореза Minicap (производства Sebia, Франция). Технология

капиллярного электрофореза Sebia представляет собой сочетание методов агарозного электрофореза и жидкостной хроматографии, являющихся «золотыми стандартами» в области анализа белковых фракций и количественного исследования гликированного гемоглобина.

Всем больным в соответствии с национальными рекомендациями по РПЖ по назначению онколога проводились общеклинические лабораторные исследования: общий развернутый анализ крови, биохимический анализ крови, определение уровня ПСА и тестостерона; выполнялись ЭКГ и обзорная рентгенография органов грудной клетки, эхографическое исследование органов брюшной полости, трансректальное эхографическое исследование предстательной железы, мочевого пузыря. По показаниям по направлению онколога производились остеосцинтиграфия и компьютерная томография с исследованием органов брюшной полости, малого таза, регионарных и отдаленных лимфатических узлов, ЭХО-КГ.

В дополнение к стандартным лабораторным исследованиям показателей гликемии, специально отобранным десяти пациентам из общей группы, получающим АДТ не менее 6 месяцев, с наиболее характерными изменениями со стороны углеводного обмена проведено непрерывное суточное мониторирование гликемии. Целью исследования стало более детальное определение закономерностей суточных изменений гликемии, определение индексов нахождения в нормо- гипер и гипогликемическом состоянии. Этим пациентам были установлены системы Flash-мониторинга глюкозы, позволяющие получить данные «амбулаторного гликемического профиля» (АГП). В исследовании использовалось устройство производства компании «Эбботт» FreeStyle Libre, которое состояло из датчика, который устанавливался на заднюю поверхность плеча на срок до 14 дней и мобильного сканера с сенсорным экраном. Отчеты для анализа предоставлялись пациентами по завершению работы датчика и скачивались со сканера в предустановленную компьютерную программу. С целью диагностики

инсулинорезистентности использовали индекс TyG , который обладает высокой специфичностью и чувствительностью по результатам исследования с использованием клэмп-метода, являющегося золотым стандартом диагностики [96]. Расчет производился с помощью онлайн-калькулятора. Формула расчета: $TyG = \ln [TG (mg / dl) \times ГПН (mg / dl)] / 2$

Анкетирование

Для оценки качества жизни применялся краткий опросник ВОЗ (WHOQOL-BREF). Краткий опросник WHOQOL-BREF состоит из 26 пунктов, которые отдельно оценивают следующие области: физическое здоровье, психологическое здоровье, социальные отношения и окружающую среду. Краткий опросник WHOQOL-BREF является сокращенной версией исходной методики. Он валидирован в России и выбран в связи с удобством и простотой заполнения, поскольку пациенты с раком предстательной железы чаще являются пациентами пожилого возраста и могут иметь когнитивные нарушения, а также в связи с тем, что данный опросник охватывает различные аспекты жизни и здоровья. Изначально планировалось отдельно оценивать эректильную функцию традиционным опросником МИЭФ-5, однако, в процессе работы с пациентами, выявлено, что заполнение опросника вызывает негативную психологическую реакцию, поскольку редким является сохранение эректильной функции на фоне терапии. Опросник WHOQOL-BREF содержит оценку сексуальной функции в дополнение к другим вопросам. На сайте Всемирной организации здравоохранения указано, что использование данного опросника может быть удобным для использования в крупных научных или клинических исследованиях. Баллы в опроснике рассчитываются по каждой области, которые расположены не подряд:

- Сфера 1, физическая, оценивает физическое здоровье (в том числе боль, дискомфорт, жизненную активность, энергию, усталость, мобильность, сон и отдых в баллах от 1 до 5, где 5 – лучший, а 1 – худший балл) пункты 3, 4, 10, 15, 16, 17, 18

- Сфера 2, пункты 5, 6, 7, 11, 19, 26 оценивают психологическое здоровье аналогичным образом (эмоции, мышление, обучаемость, память, самооценка, внешний вид)
- Сфера 3, пункты 20, 21, 22 оценивают социальную область – (личные отношения, социальная поддержка, сексуальная активность)
- Сфера 4, пункты 8, 9, 12, 13, 14, 23, 24, 25 отношение к окружающему миру (финансовые ресурсы, физическая безопасность и защищенность, медицинская и социальная помощь (доступность и качество), семейные отношения, возможность приобретения новой информации и навыков, окружающая среда вокруг, транспорт)

Суммарный балл по каждой отдельной области делится на количество пунктов (среднее арифметическое), затем умножается на 4, чтобы сделать значение эквивалентным значению в большом опроснике и подставляют в специальную формулу.

Данные в каждой сфере интерпретировались таким образом:

- менее 45 – низкое качество жизни
- 46-65 – среднее качество жизни
- Более 65 – высокое качество жизни

2.3. Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Office Excel 2010 (Microsoft, США), SPSS 23 для Windows (IBM, США). Для количественных показателей были рассчитаны среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал. Для качественных и порядковых показателей были рассчитаны частоты (%). Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для нахождения различий между группами пациентов для числовых показателей использовали t-критерий Стьюдента. Для определения различий в числовых

показателях, применяли парный критерий Стьюдента для 2-х зависимых выборок, при отсутствии нормального распределения использовали непараметрический метод – Т-критерий Вилкоксона. Для выявления корреляционных зависимостей использовали линейный коэффициент корреляции Пирсона (r) или непараметрический метод Спирмена (R). Для описания полученных данных рассчитывали средние значения и стандартные отклонения в каждой группе для всех количественных показателей. Качественные данные выражали через частоты встречаемости в %. Для выявления статистически значимых различий между различными временными точками по количественным показателям использовали дисперсионный анализ для повторных измерений (MANOVA) и t-критерий Стьюдента для связанных выборок при апостериорных парных сравнениях (с поправкой для множественных сравнений). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика больных

В исследование были включены 102 пациента с морфологически подтвержденным первичным МР РПЖ. 54 пациентам в анамнезе была проведена радикальная простатэктомия (РПЭ), а остальные 48 пациентов получали АДТ без предшествующего оперативного лечения. Всем была назначена АДТ по протоколу онкологического ведения. В статистический анализ вошло 99 пациентов в связи с исключением 3 пациентов из анализа: двое пациентов начали терапию метформином в ходе исследования, что могло повлиять на результаты, один пациент исключен в связи с прогрессией заболевания. Основные характеристики пациентов представлены в Табл. 1.

Таблица 1.

Антропометрические данные, метаболические и гормональные параметры пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

| Показатель | Значение |
|---------------------------|--|
| Возраст, лет | 69,11±8,64 |
| | 47% пациентов ≤69 лет |
| Диагноз | МР РПЖ (оперативное лечение в анамнезе – 54 % пациентов) |
| ОТ, см | 91,414 ±6,59 |
| ИМТ, кг/м ² | 27,39±3,20 |
| ГПН, ммоль/л | 5,18±0,91 |
| НьА1с, % | 5,361±0,66 |
| ОХС, ммоль/л | 5,15±0,83 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,19±0,23 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,04±0,86 |
| ТГ, ммоль/л | 1,66±0,88 |
| Тестостерон, нмоль/л | 13,403±4,52 |
| ПСА | 42,11±5,23 |
| Сопутствующие заболевания | артериальная гипертония 58%, |
| | ИБС – 22%, |
| | ХСН – 12% |
| ТТГ, мМЕ/мл | 1,67±0,62 |
| сТ4, пмоль/л | 11,62±0,12 |

Таким образом, включенные 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 лет (95% доверительный интервал (ДИ): 61,5–79,2 лет). Распределение больных по возрасту отражено на Рис.1.

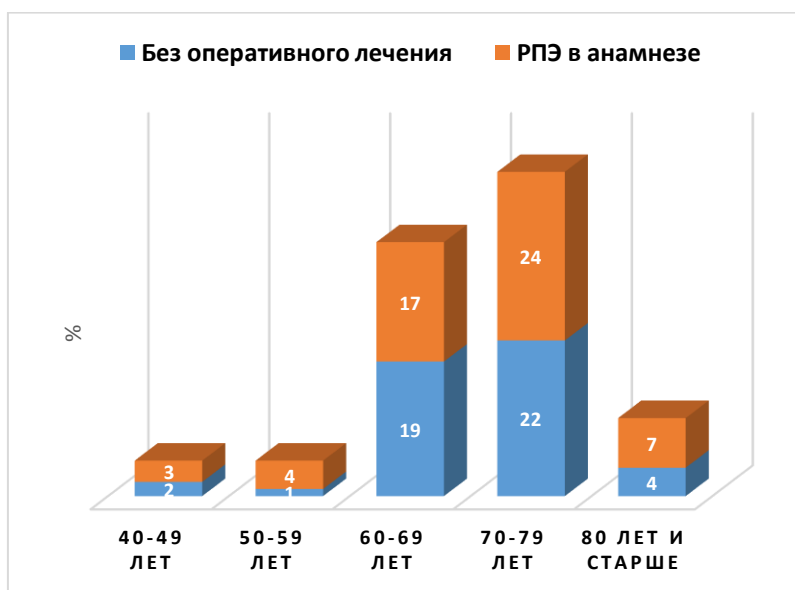


Рисунок 1. Распределение пациентов с МР РПЖ по возрасту, наличию оперативного вмешательства в анамнезе.

Из представленных данных видно, что существенное количество больных (47%) находилось в возрастной группе до 70 лет. Пациенты после РПЭ существенно не отличались по возрасту от неоперированных.

Больным на момент включения в исследование перед назначением гормональной депривации определялись ПСА и тестостерон (Т). Уровень ПСА на старте терапии в среднем составил $42,11 \pm 5,23$ нг/мл. Уровень Т до начала терапии был не менее 6,0 нмоль/л и в среднем уровень Т составил $13,4 \pm 4,52$ нмоль/л. Через 3 месяца АДТ у всех пациентов в выборке достигались целевые низкие значения тестостерона на фоне терапии, Т в среднем составил $0,613 \pm 0,034$ (менее 1,7 нмоль/л). ПСА исследовался каждые 3 месяца терапии и через год от начала лечения составлял в среднем 0,18 нг/мл (Табл. 2).

Таблица 2.

Динамика ПСА 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) |
|-------------------------------|---------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| ПСА, нг/мл | 42,11±5,23 | 0,21*±0,012 | 0,11±0,007 | 0,18±0,01 |
| Δ ПСА, нг/мл | | -41,90*±4,21 | -42,0± 4,28 | -41,93±4,25 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * p<0,001 достоверность изменения

Целью АДТ является достижение кастрационных уровней Т для подавления опухолевой прогрессии. Обращает на себя внимание, что первые 3 месяца АДТ можно рассматривать как нестабильно подавленные уровни Т, что подтверждается лабораторно, и этот период, можно рассматривать в качестве «раннего» периода АДТ – «ранних кастрационных изменений». Через 3 месяца АДТ у всех пациентов наступает стабилизацию кастрационного уровня Т, лабораторные данные подтверждают стабильное поддержание, которое может измениться при отмене АДТ. Этот период можно выделить, как отсроченный период АДТ или период «хронических кастрационных изменений». Эти этапы важны в понимании закономерных последствий и необходимости определения приоритетных потребностей в профилактических мероприятиях. Согласно нашим данным после 3 месяцев АДТ можно оценивать факторы риска, побочные явления, формировать лабораторно-инструментальный комплекс для обследований мониторинга и профилактических мероприятий. Таким образом, мы сформулировали гипотезу о наличии как минимум двух фаз гормонального подавления и его влияния на адаптивные механизмы организма. Нам представляется интересным проследить каждый из этих этапов отдельно:

I фаза – «ранних» изменений, отрезок времени в течение которого тестостерон подавлен нестабильно, отмечаются его колебания, постепенно достигается депривация тестостерона, в нашей работе этот этап составлял

приблизительно 3 месяца, когда у всех пациентов были достигнуты пороговые значения тестостерона, подтвержденные лабораторно.

II фаза – хронического состояния кастрационного подавления тестостерона, отрезок времени от достижения необходимого уровня и до периода развития кастрационной резистентности или отмены АДТ. В нашем исследовании – до 12 месяцев, поскольку АДТ агонистами ЛГРГ терапия не отменялась. На этом этапе все пациенты уже имели стабильно низкий уровень тестостерона около 0,6-0,8 нмоль/л, без существенных колебаний (Рис. 2).

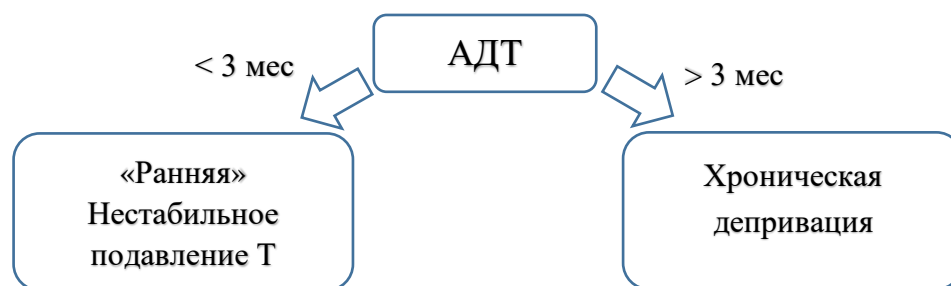


Рисунок 2. Фазы АДТ.

Мы считаем, что на первом, раннем этапе андрогенной депривации, мы можем наблюдать острое развитие метаболических, гормональных и других последствий синдрома медикаментозной кастрации, на основании которых возможно прогнозировать негативные события и побочные явления и формулировать план первичной профилактики и лечения.

Анализ анамнестических данных, показал, что лишь 9% пациентов не имели выявленной сопутствующей патологии. Обращает на себя внимание, что распространенность СД 2 типа на старте терапии была низкой и составляла только 4%. Из этих пациентов двое получали монотерапию метформинном в дозе 2000 мг в сутки, двое – комбинацию инсулина длительного действия с ПССП. Наиболее распространенными заболеваниями, выявленными у больных, являлись артериальная гипертензия, более половины больных, (57%) и ишемическая болезнь сердца (22%) (Рис.3). Большинство пациентов с гипертонической болезнью получало антигипертензивную терапию.

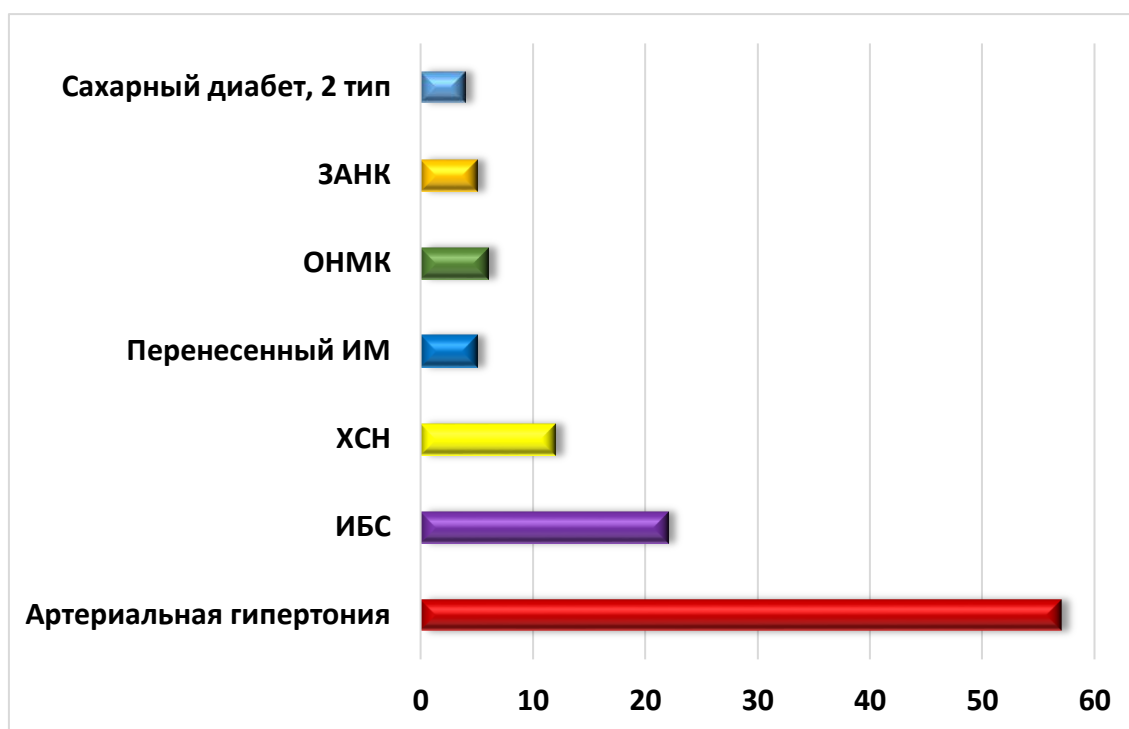


Рисунок 3. Сопутствующие заболевания у 99 больных МР РПЖ до АДТ.

Пациентам, которым планировалось гормональное лечение, при необходимости проводилась коррекция антигипертензивной, гиполипидемической и прочей сопутствующей терапии. Все полученные данные легли в основу последующего анализа результатов АДТ.

3.2. Динамика показателей углеводного обмена у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ

Для оценки динамики состояния углеводного обмена, согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», были выбраны показатели HbA1c и ГПН как наиболее значимые для верификации диагноза и, определяющие последующую тактику ведения пациентов [97].

Динамика ГПН 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. 3).

Таблица 3.

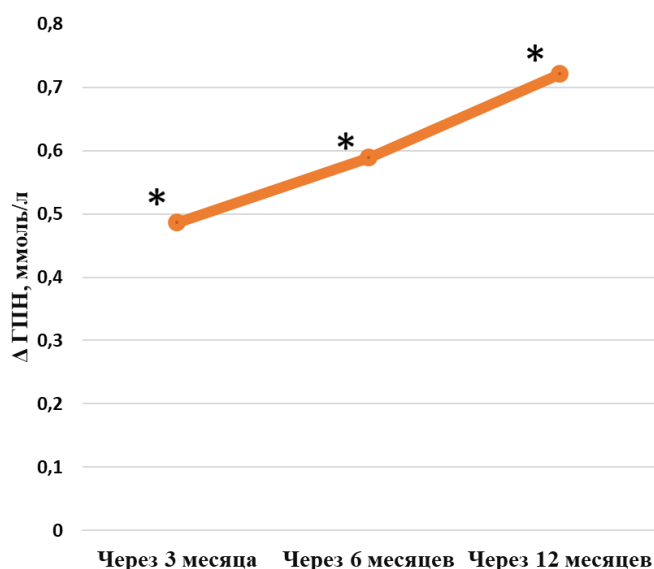
Динамика ГПН у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

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

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным * p<0,05 достоверность изменения

При анализе динамики изменений уровней ГПН на протяжении 12 месяцев АДТ (Рис. 4) было убедительно установлено, что максимальный прирост уровней ГПН отмечался в течение первых 3 месяцев лечения, который составил $0,486 \pm 0,045$ ммоль/л (Δ ГПН), и также носил прогрессирующий характер через 6 месяцев и 12 месяцев. По нашим данным в отобранной группе больных последующее увеличение уровней ГПН продолжалось уже менее значимо, однако статистически достоверно: к 6 месяцу дополнительная Δ ГПН составила $0,103 \pm 0,027$ ммоль/л (p=0,001), и к 12 месяцу АДТ еще увеличилась на $0,133 \pm 0,037$ ммоль/л (p=0,003), таким образом суммарно к 12 месяцу АДТ Δ ГПН составила $0,721 \pm 0,066$ ммоль/л (p<0,001).



* $p < 0,05$ достоверность изменения по сравнению с исходным

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

При анализе диагностической значимости приведенных изменений уровней ГПН мы установили убедительное перераспределение пациентов в группу ранних НУО вплоть до диабетических пороговых значений и значимое сокращение пациентов в нормодиапазоне (Рис.7). В результате этих изменений доля пациентов, имеющих статус предиабета (по критериям IDF и РАЭ) через 3 месяца составила 9 %, через 6 месяцев – 15%, через 12 месяцев – 16%, при этом если оценивать уровень ГПН по критериям ADA, то предиабет можно было диагностировать у 66%. Доля пациентов с диагностическими значениями ГПН для СД 2 типа изменилась через 3 месяца АДТ с 3 до 5%, затем оставалась на том же уровне, а через 12 месяцев составила 7% (Рис. 5). Таким образом, через 12 месяцев у 16% пациентов были диагностированы предиабетические нарушения углеводного обмена даже согласно критериям IDF и РАЭ, а по критериям ADA (ГПН $\geq 5,6$ ммоль/л) НУО выявлены у 66% пациентов, получающих АДТ, что является диагностически значимым и отражает общую закономерность у более половины пациентов.

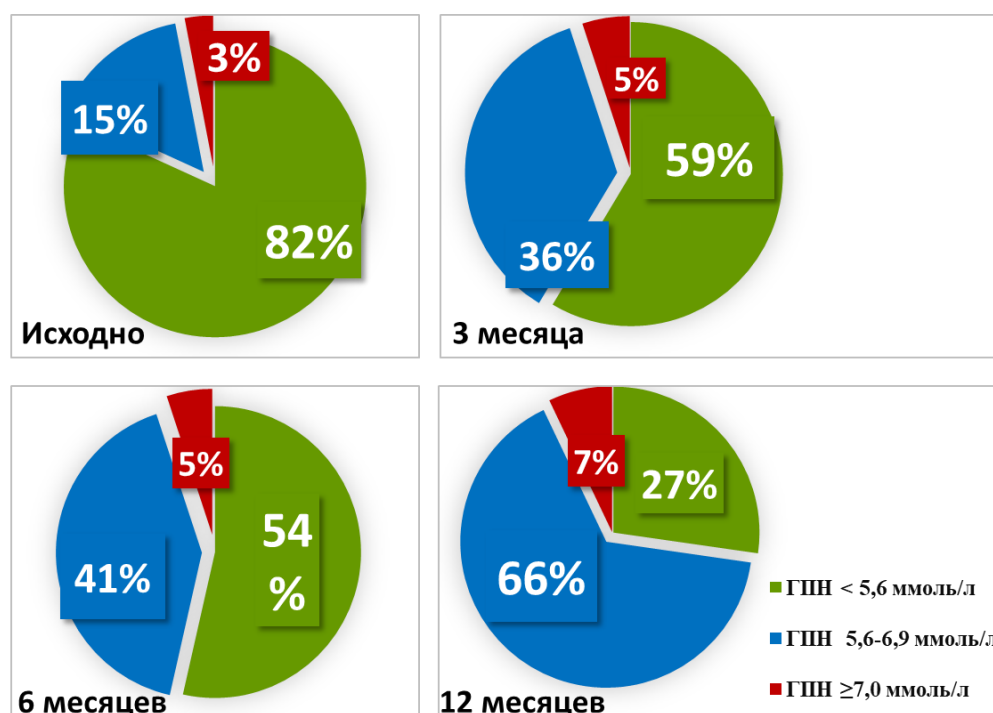


Рисунок 5. Распределение пациентов с МР РПЖ в зависимости от ГПН исходно, через 3, 6 и 12 месяцев АДТ агонистами ЛГРГ.

Следует отметить стойкость прироста ГПН на протяжении всего периода наблюдений, что, вероятно, говорит о значительной взаимосвязи изменений углеводного обмена и андрогенной депривации. С целью оценки влияния ключевых факторов риска [101,102] возраста, массы тела и висцерального ожирения на развитие изменений со стороны углеводного обмена пациенты на АДТ были разделены на группы:

- 1) По исходному ИМТ <math><27 \text{ кг/м}^2 \text{ (N=45)}</math> и - 2) По возрасту: <math><70 \text{ лет (N=46)}</math> и - 3) По исходной ОТ <math><94 \text{ см (N=63)}</math>

А) Изменение ГПН у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от исходного ИМТ.

Как показывают данные, представленные в Табл. 4 не было установлено различий в динамике гликемии в зависимости от наличия или отсутствия избыточной массы тела. ГПН составила в группе с ИМТ $\geq 27 \text{ кг/м}^2 \text{ (N=54)}$ исходно $5,20 \pm 0,90 \text{ ммоль/л}$, а в группе с ИМТ $< 27 \text{ кг/м}^2 \text{ (N=45)}$ $5,16 \pm 0,94 \text{ ммоль/л}$, далее в обеих группах последовало увеличение ГПН до $5,69 \pm 0,939$ и

5,65±0,94 ммоль/л соответственно, затем увеличение, но уже не столь значительное, сохранялось и через 12 месяцев ГПН в группе с исходным избытком веса достигла 5,93±1,12 ммоль/л, а в группе без избытка массы тела 5,88±1,13 ммоль/л.

Таблица 4.

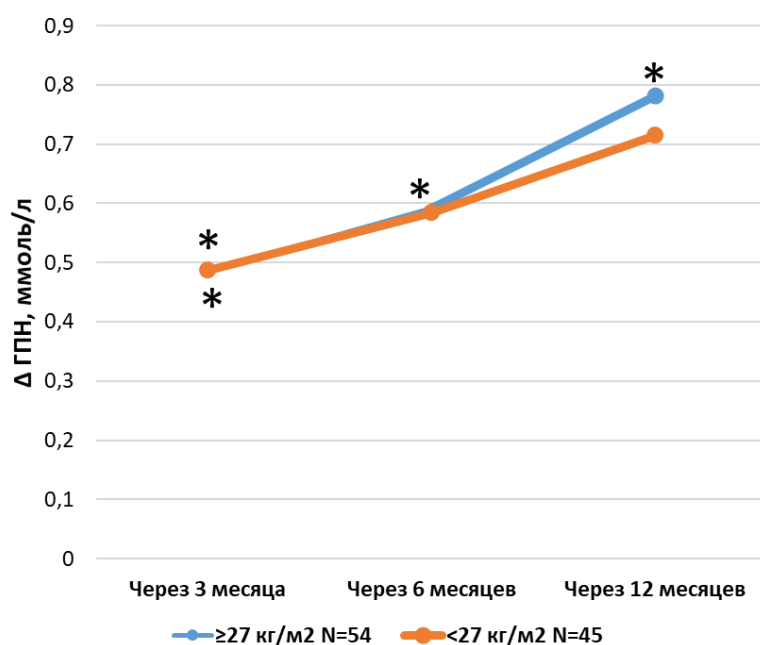
Динамика ГПН у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от наличия или отсутствия избытка веса.

| Этапы регистрации показателей | | Исходно (M±σ) | Через 3 месяца (M±σ) | Через 6 месяцев (M±σ) | Через 12 месяцев (M±σ) |
|-------------------------------|----------------|---------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| ≥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 |
| <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 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * p<0,001 достоверность изменения

Таким образом, имели место схожие повышения показателей гликемии вне зависимости от исходного ИМТ (Рис. 8).



* p<0,05 достоверность изменения

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

Показано, что увеличение показателя ГПН наблюдалось в обеих группах пациентов, с преимущественным увеличением в первые 3 месяца терапии и дальнейшей динамикой роста на протяжении 12 месяцев наблюдения вне зависимости от исходного наличия или отсутствия избытка массы тела.

В) Изменение ГПН у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от возраста пациентов

При разделении пациентов в зависимости от возраста (Табл.5) не отмечено значимых различий в динамике гликемии: пациенты до 70 лет (N=46) на старте имели несколько меньший средний показатель ГПН $5,09 \pm 1,1$ ммоль/л, чем в группе 70 лет и старше, ГПН у которых составила $5,27 \pm 0,71$ ммоль/л. В динамике через 3 месяца в группе более молодого возраста отмечено увеличение гликемии до $5,73 \pm 1,08$ ммоль/л, а в группе старшего возраста до $5,62 \pm 0,78$ ммоль/л, различия в дельтах сблизили показатели ГПН уже через 3 месяца. Далее сохранялся прирост показателя через 6 месяцев и 12 месяцев и через 12 месяцев ГПН в группе пациентов до 70 лет составила $5,99 \pm 1,29$ ммоль/л, а в группе 70 лет и старше $5,83 \pm 0,95$ ммоль/л.

Таблица 5.

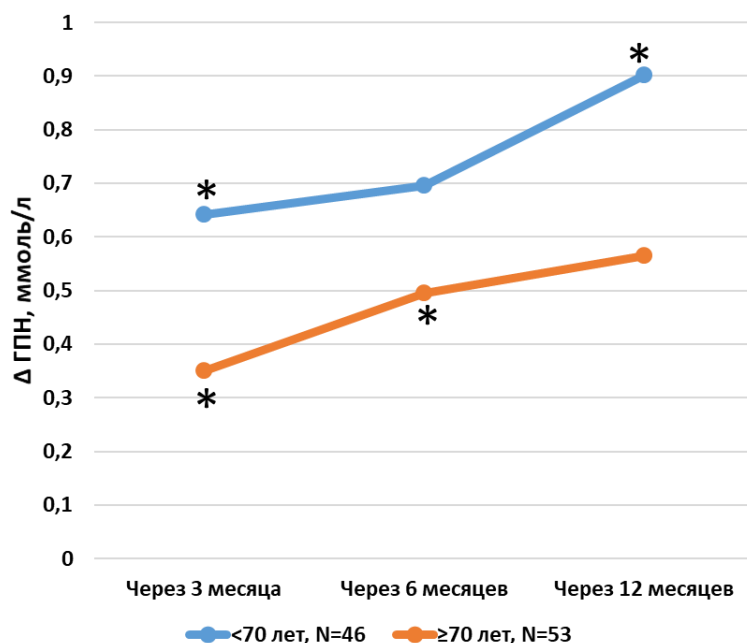
Динамика ГПН у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от возраста.

| Этапы регистрации показателей | | Исходно (M±σ) | Через 3 месяца (M±σ) | Через 6 месяцев (M±σ) | Через 12 месяцев (M±σ) |
|-------------------------------|----------------|---------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| <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 | | 0,350*±0,056 | 0,495*±0,063 | 0,565±0,079 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * p<0,001 достоверность изменения

Таким образом, в обеих группах продемонстрирована динамика увеличения ГПН с максимальной дельтой в первые 3 месяца (Рис.9).



* $p < 0,05$ достоверность изменения

Рисунок 7. Динамика ГПН пациентов с МР РПЖ пациентов через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от исходного возраста.

Показано, что увеличение показателя ГПН наблюдалось в обеих возрастных группах пациентов, с преимущественным увеличением в первые 3 месяца терапии и дальнейшей динамикой роста на протяжении 12 месяцев.

С) Изменение ГПН у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от исходной ОТ.

При анализе изменения ГПН в зависимости от ОТ выявлено, что ОТ менее 94 см связана с меньшими средними показателями ГПН: на старте терапии ГПН в этой группе $5,06 \pm 0,74$ ммоль/л, в то время как в группе с абдоминальным ожирением $5,41 \pm 1,14$ ммоль/л, через 3 месяца $5,48 \pm 0,72$ и $5,99 \pm 1,15$ ммоль/л, соответственно. То есть уже через 3 месяца гликемия в группе пациентов с абдоминальным ожирением превысила целевую по определению ADA, а через 6 месяцев это превышение отмечалось и в группе с $ОТ < 94$ см и в группе с $ОТ \geq 94$ см: $5,62 \pm 0,80$ и $6,04 \pm 1,15$ ммоль/л соответственно. Через 12 месяцев повышение сохранялось в обеих группах и сохранялась разница между группами: $5,73 \pm 0,89$ и $6,21 \pm 1,38$ ммоль/л соответственно (Табл. 6).

Таблица 6.

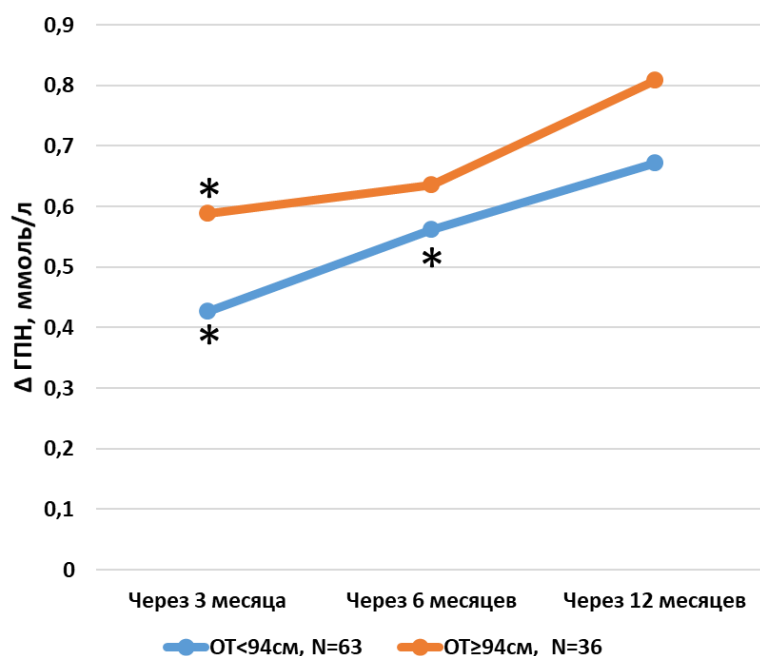
Динамика ГПН у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от исходной ОТ.

| Этапы регистрации показателей | | Исходно (M±σ) | Через 3 месяца (M±σ) | Через 6 месяцев (M±σ) | Через 12 месяцев (M±σ) |
|-------------------------------|----------------|---------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| 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 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * p<0,05 достоверность изменения

При этом, изменения ГПН крайне сходны в обеих группах и максимальная дельта изменений приходится на первые 3 месяца терапии, независимо от исходной ОТ. Динамика ГПН за 3 месяца между 1 и 2 визитом в группе без абдоминального ожирения составила 0,427±0,056 ммоль/л, а в группе с ОТ≥94 см была несколько выше и составила 0,589±0,073 ммоль/л (Рис. 8).



* p<0,05 достоверность изменения

Рисунок 8. Динамика ГПН у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от исходной ОТ.

Таким образом, не выявлено значимого влияния абдоминального ожирения на динамику ГПН. При проведении корреляционного анализа, результаты которого представлены в Табл.7, выявлено, что динамика ГПН коррелировала с исходной ОТ ($R=0,233$, $p=0,020$) и не отмечено корреляции с исходным возрастом и ИМТ.

Таблица 7.

Корреляция динамики ГПН с исходными возрастом, ОТ, ИМТ у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ

| Показатели | | Возраст, лет | ОТ, см | ИМТ, кг/м ² |
|--------------|---------------------|--------------|--------|------------------------|
| ГПН динамика | Корреляция Пирсона | -0,178 | 0,233* | 0,052 |
| | Знач. р (двухстор.) | 0,078 | 0,020 | 0,612 |

* - корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

Динамика HbA1c у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ

В Табл.8, 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 $5,66 \pm 0,83\%$, затем через 6 месяцев $5,77 \pm 0,82\%$ и через 12 месяцев $5,89 \pm 0,83\%$.

Таблица 8.

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

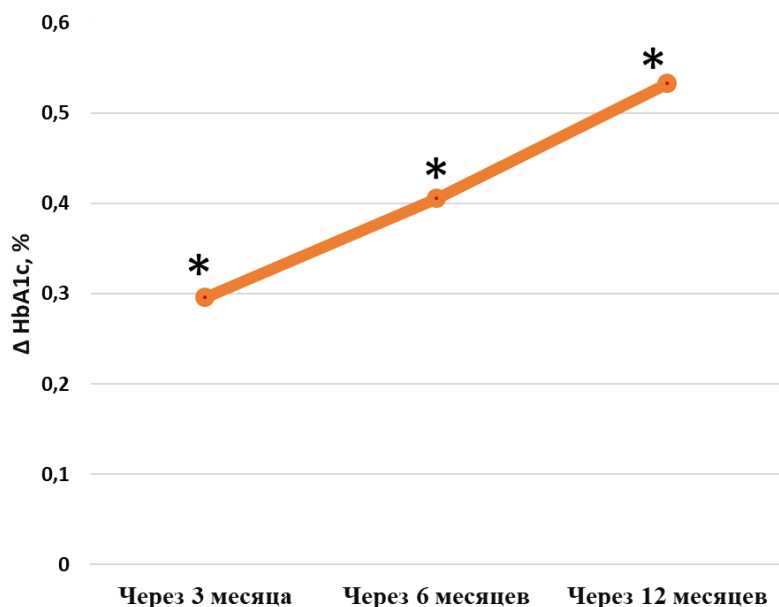
| Этапы регистрации показателей | Исходно (M±σ) | Через 3 месяца (M±σ) | Через 6 месяцев (M±σ) | Через 12 месяцев (M±σ) |
|-------------------------------|---------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| HbA1c, % | 5,361±0,66 | 5,657*±0,83 | 5,766*±0,82 | 5,894*±0,83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

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * $p < 0,001$ достоверность изменения

На графике, отражающем динамику в среднем по группе (Рис. 9), показано максимальное, статистически значимое изменение параметра в первые 3 месяца, с последующим, менее выраженным, но продолжающимся

приростом. Так динамика средних показателей HbA1c за первые 3 месяца (между 1 и 2 визитами) составила 0,296 %, за последующие 3 месяца (между 2 и 3 визитами) была 0,109%, и последующие 6 месяцев (между 3 и 4 визитом) отмечалось повышение HbA1c на 0,128%.



* $p < 0,05$ достоверность изменения

Рисунок 9. Динамика HbA1c у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99)

За весь 12-месячный период проведения АДТ динамика уровней HbA1c достигла клинически важного значения 0,533%, а показатель HbA1c в среднем по группе составил 5,894%. Как показано на Рис.10, на старте исследования таких пациентов было 9%, через 3 месяца 23%, через 6 месяцев 34%, через 12 месяцев от начала терапии лиц с данными показателями HbA1c стало 36%. Количество пациентов с $HbA1c \geq 6,5\%$, что является критерием диагностики СД составляло 4% исходно, а через 12 месяцев увеличилось до 13%, то есть произошла реализация ранних НУО в СД.

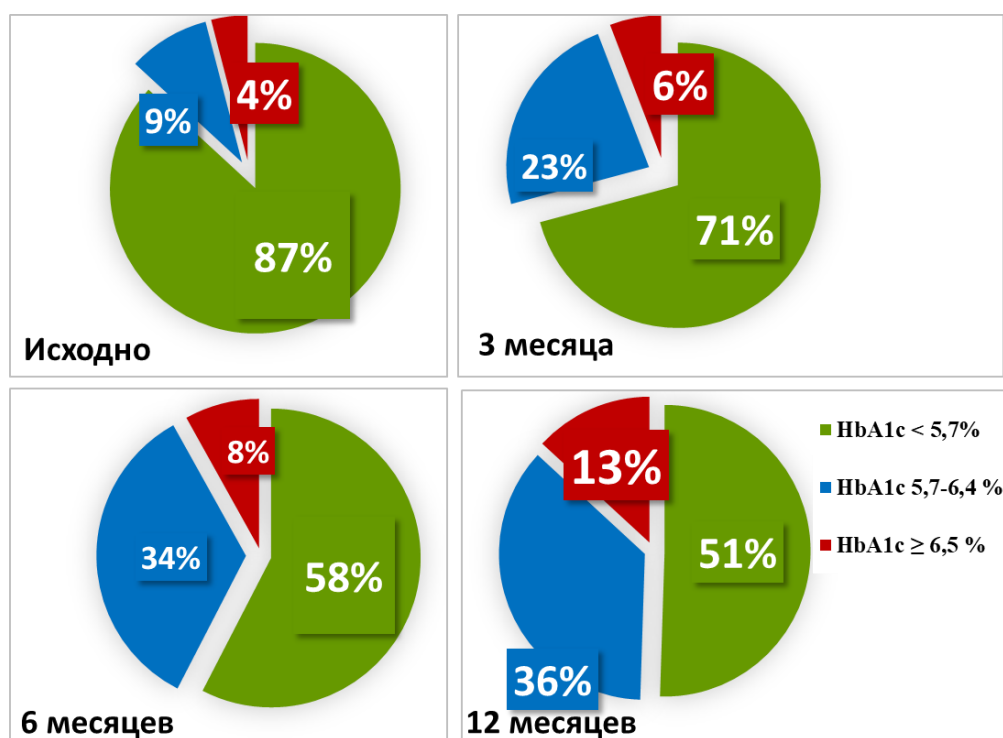


Рисунок 10. Распределение пациентов с МР РГЖ в зависимости от HbA1c исходно, через 3, 6 и 12 месяцев АДТ агонистами ЛГРГ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что изменения ключевых параметров углеводного обмена ГПН и HbA1c являются перманентно прогрессирующими, по крайней мере, на протяжении 12 месяцев. Детальный 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 (Табл. 9). 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 Т на фоне терапии агонистами ЛГРГ, который несомненно играет важную регуляторную роль. Более того, максимальное ухудшение показателей

гликемии и HbA1c 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.

Таблица 9.

Диагностические критерии ранних нарушений углеводного обмена, предлагаемые различными эндокринологическими ассоциациями

| Ассоциация | ГПН (ммоль/л) | ПГТТ* через 2 часа (ммоль/л) | HbA1c (%) |
|---|---------------|------------------------------|-----------|
| Американская диабетическая ассоциация (ADA) [98] | 5,6-6,9 | 7,8-11,1 | 5,7 - 6,4 |
| Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) [97] | 6,1-6,9 | 7,8-11,1 | - |
| Всемирная федерация диабета (IDF) | 6,1-6,9 | 7,8-11,1 | - |
| Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи, Великобритании (NICE) [100] | 6,1-6,9 | 7,8-11,1 | 6,0 – 6,4 |
| Канадская ассоциация диабета | 6,1-6,9 | 7,8-11,1 | 6,0 – 6,4 |

*ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

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 через 3, 6 и 12 месяцев до $0,613 \pm 0,034$; $0,654 \pm 0,037$ и $0,829 \pm 0,047$ ммоль/л соответственно.

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

Современные подходы к оценке изменений параметров углеводного обмена позволяют качественно по-новому характеризовать углеводный

метаболизм и получить обширный пул значений гликемии, составляющий амбулаторный гликемический профиль, оценить вариабельность гликемии. ПГТТ является стандартом выявления предиабета, СД, однако не предназначен для оценки других форм нарушений углеводного обмена и не отражает суточных колебаний [101,102]. С целью изучения характера изменений гликемии, оценки общих суточных изменений, вариабельности постпрандиальной гликемии, закономерностей и тенденций в состоянии натощак и прандиально, мы выбрали один из самых современных методов исследования – Flash-мониторинг глюкозы. Возможности метода, разработанного первоначально для пациентов с СД, позволяют получать представление о амбулаторном гликемическом профиле 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, получающих АДТ агонистами ЛГРГ не менее 6 месяцев, которым были установлены системы Flash-мониторинга глюкозы, позволяющие получить данные АГП. 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).

Анализ данных при использовании АГП производится по ступеням (шкалам):

- качество полученных данных
- время, которое пациент находится в целевом диапазоне
- время нахождения в гипогликемии
- вариабельность уровня глюкозы по анализу интерквартильного и интердецильного диапазона
- стабильность гликемического профиля абсолютное изменение медианы в час

Все эти шаги разработаны для пациентов с СД, в большей степени, для получающих препараты инсулина, поэтому трудно было ориентироваться на стандартные данные. Отобранные пациенты не имели СД, поэтому мы

изменили пороговые значения диапазона нормы, и использовали пороговые значения, предложенные для предиабета, которые составляют по критериям ADA $\geq 5,6$ ммоль/л натощак и $\geq 7,8$ ммоль/л после еды. Средние значения гликемии во все временные точки представлены в виде графиков (Рис. 11), позволяющих оценить общие закономерности. Как видно из представленных данных, гликемия у обследованных пациентов была разнородной, однако общими закономерностями являются превышение нормодиапазона уровней гликемии натощак и еще более выраженное, преимущественное повышение пороговых значений гликемии в постпрандиальный период. Указанные выше закономерности имели место как у лиц с ожирением, так и без него, и были обусловлены как влиянием внешнесредовых факторов, так и эндогенными причинами, особенностями секреции инсулина и утилизации глюкозы.

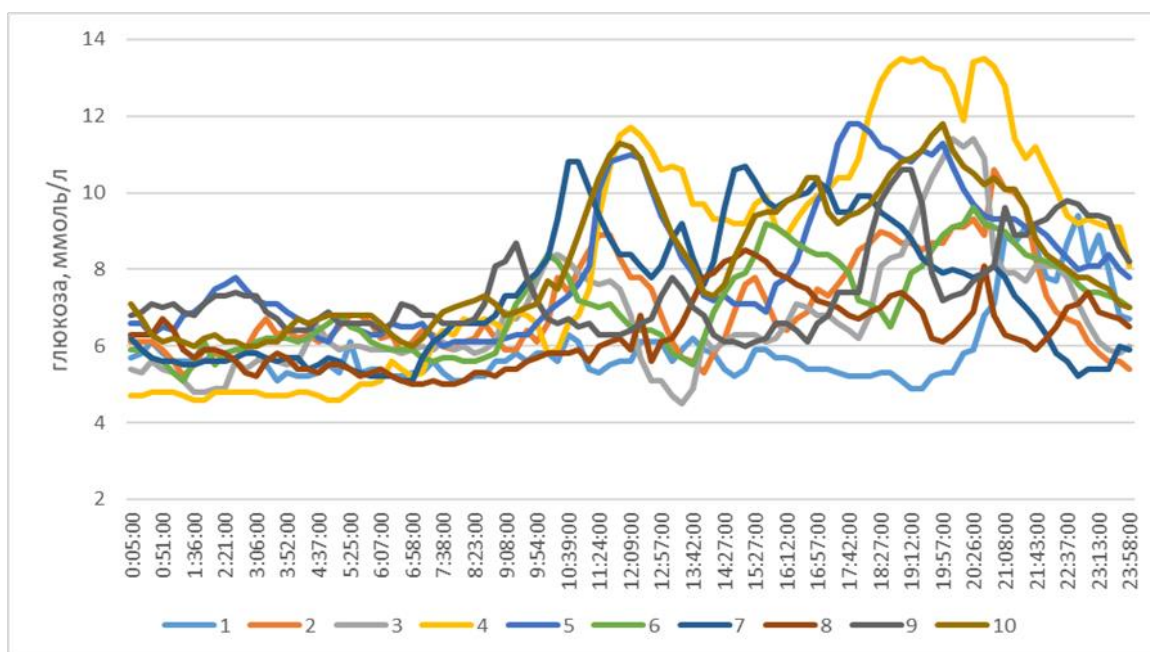


Рисунок 11. Индивидуальная гликемия пациентов с МР РПЖ в течение периода наблюдения при АДТ агонистами ЛГРГ (N=10).

Средние значения гликемии по времени, которые графически представлены на Рис. 12. Отрезные линии соответствуют значениям гликемии 5,6 ммоль/л и 7,8 ммоль/л. В результате анализа полученных данных было установлено, что в утренние часы с 6.00 до 9.00 среднее значение гликемии в этой группе пациентов 6.03 ± 0.22 ммоль/л, а в прандиальный период (с 9.00 до

24.00) среднее значение гликемии составило 7.95 ± 0.79 ммоль/л, что превышает норму согласно критериям всех экспертных организаций.

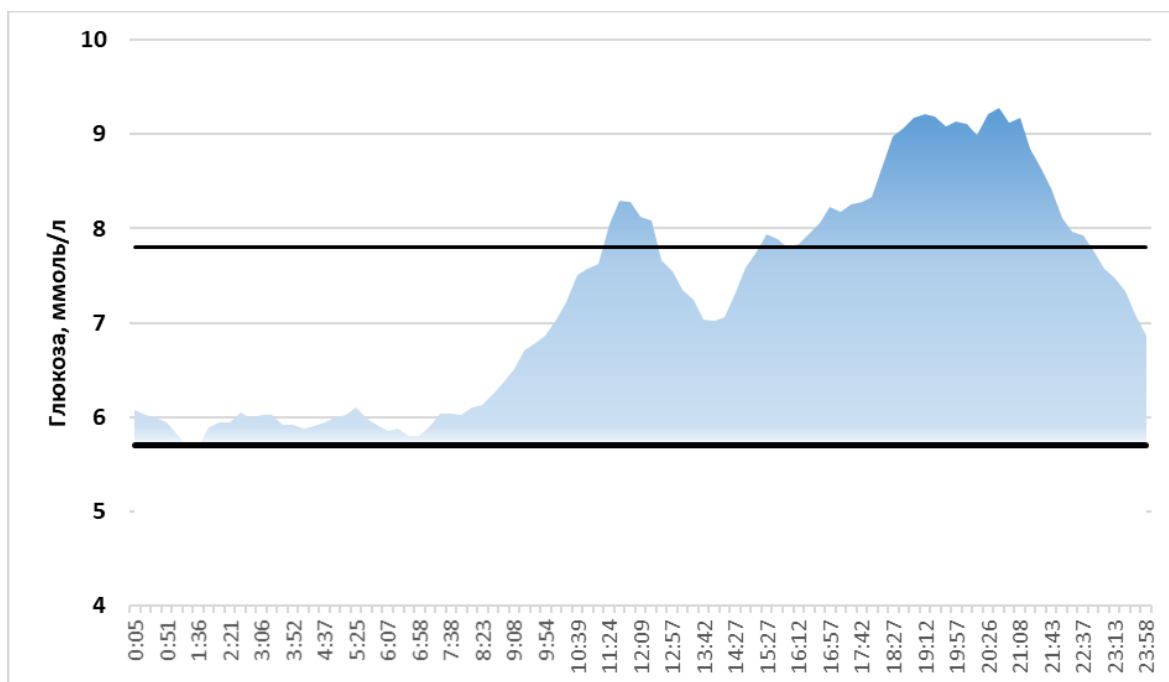


Рисунок 12. Средняя гликемия пациентов с МР РПЖ в течение периода наблюдения при АДТ агонистами ЛГРГ (N=10).

Произведена оценка вариабельности гликемии по следующим параметрам:

- 1) AUC - характер динамики гликемической кривой, площадь под кривой гликемии;
- 2) MAGE - показатель средней амплитуды колебаний гликемии;
- 3) CONGA – непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии;
- 4) J-index – сумма среднего значения глюкозы крови и стандартного отклонения
- 5) HGBI – индекс риска гипергликемии

Был проведен расчет параметров вариабельности гликемии для каждого пациента, рассчитаны наиболее используемые индексы (Табл. 10, Рис. 13). В таблицу для сравнения были внесены значения показателей вариабельности здорового мужчины, сопоставимого по возрасту с пациентами в исследовании. Наиболее чувствительными и характерными оказались показатели AUC, который описывает изменения гликемии вокруг базисного уровня глюкозы и

отражает гликемическую нагрузку, и CONGA, учитывающий перепад уровня гликемии за определенный период, значимо отражающий вариабельность. JINDEX, который отражает максимальные пиковые значения, был у верхней границы диапазона. Показатель MAGE был мало информативен, поскольку оценивает амплитуду между гипо- и гипергликемиями, а пациенты не получали ССП, у них не было резкого снижения гликемии.

Таблица 10.

Показатели вариабельности гликемии у 10 отобранных пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ.

| | AUC (ммоль/л*ч) | MAGE | CONGA | JINDEX | HbG1 |
|-------------------------|----------------------------|-------------|--------------|---------------|-------------|
| Пациент 1 | 140,78 | 1,800 | 5,545 | 15,735 | 2,488 |
| Пациент 2 | 166,33 | 1,700 | 6,368 | 22,242 | 2,107 |
| Пациент 3 | 159,64 | 2,500 | 6,131 | 22,265 | 2,749 |
| Пациент 4 | 197,81 | ** | 8,197 | 41,552 | 8,770 |
| Пациент 5 | 192,85 | 2,000 | 7,546 | 31,430 | 3,858 |
| Пациент 6 | 167,49 | ** | 6,515 | 21,956 | 1,966 |
| Пациент 7 | 177,48 | ** | 6,991 | 27,250 | 4,018 |
| Пациент 8 | 150,79 | 1,250 | 5,899 | 16,887 | 0,839 |
| Пациент 9 | 176,21 | 1,450 | 6,770 | 23,794 | 1,729 |
| Пациент 10 | 195,52 | ** | 7,663 | 32,166 | 4,371 |
| Средняя гликемия | 172,49 | ** | 6,817 | 22,945 | 2,342 |
| Рефренс | | 0-2,8 | 3,6-5,5 | 4,7-23,6 | 0-7,7 |
| Здоровый | 114,75 | 1,267 | 4,143 | 10,209 | 0,364 |
| p* | <0,001 | 0,035 | <0,001 | <0,001 | 0,002 |

*Сравнение средних значений группы пациентов Т-критерием с показателями здорового контроля. ** - нет отклонений более 1 SD

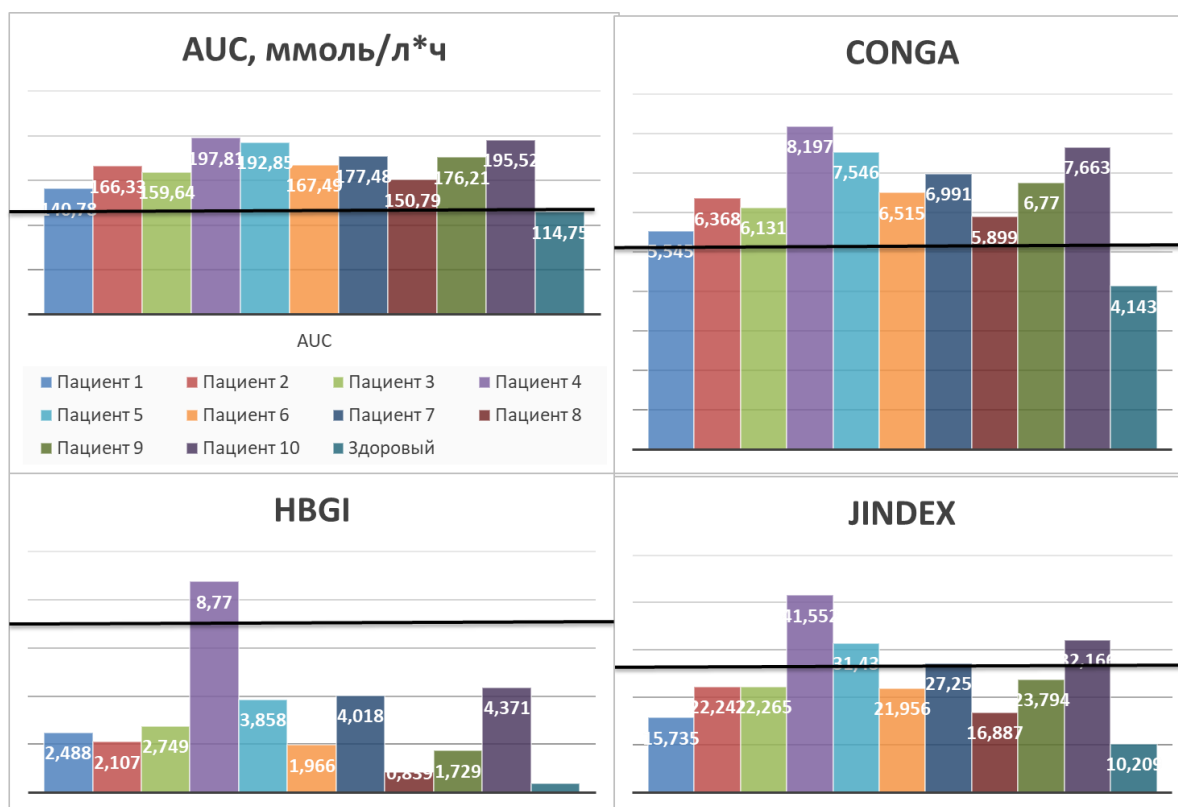


Рисунок 13. Индексы вариабельности гликемии пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ, и здорового мужчины.

Таким образом, с помощью Flash-мониторинга, проведенного пациентам более чем через 6 месяцев андрогенной депривации агонистами ЛГРГ, было выявлено значимое изменение параметров углеводного обмена, в основном проявляющееся повышением суммарной суточной гликемической нагрузки, схожее с больными СД, высокой вариабельности гликемии, повышением гликемии натощак. В связи с этим, на основании наших данных, можно утверждать, что у пациентов, получающих АДТ, формируется особый вариант ранних НУО, не похожий на стандартное НТГ: преимущественно нарастает вариабельность глюкозы и общая гликемическая нагрузка и лишь третьим этапом – пиковая гликемия.

Для выявления связи изменений углеводного обмена с динамикой других исследуемых показателей был проведен корреляционный анализ, представленный в Табл. 11. Выявлено, что динамика показателей ГПН и HbA1c коррелировала между собой, а HbA1c слабо коррелировал с ИМТ. То есть, ГПН нарастала независимо от других показателей, динамика HbA1c также не

была связана с другими исследуемыми параметрами, за исключением слабой связи с динамикой ИМТ.

Таблица 11.

Корреляция динамики ГПН и HbA1c с другими исследуемыми показателями у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ.

| Динамика | | ИМТ | ОТ | ОХС | HbA1c | ГПН | ТГ | ЛНП |
|----------|---------------------|--------|-------|-------|-------------|---------|--------|-------|
| HbA1c | Корреляция Пирсона | 0,245* | 0,152 | 0,077 | | 0,687** | -0,037 | 0,056 |
| | Знач. р (двухстор.) | 0,015 | 0,133 | 0,449 | | <0,001 | 0,718 | 0,582 |
| ГПН | Корреляция Пирсона | 0,168 | 0,148 | 0,009 | 0,687* * | | -0,109 | 0,066 |
| | Знач. р (двухстор.) | 0,097 | 0,145 | 0,930 | <0,001 | | 0,285 | 0,517 |

** Корреляция значима на уровне 0,001 (двухсторонняя)

* Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя)

Был проведен более подробный анализ полученных данных амбулаторного гликемического профиля по каждому пациенту, которые показали индивидуальный разброс. Мы сочли интересным привести клинические примеры двух пациентов, существенно отличающихся по массе тела, при этом со схожими результатами их биохимических и гормональных показателей.

Пациент К. (пациент 4 в Табл.10 и на Рис.14), с ожирением II степени, выраженным абдоминальным ожирением, длительным анамнезом ожирения и семейным анамнезом СД 2 типа. Через 14 месяцев АДТ при Flash-мониторинге выявлено значительное изменение индексов вариабельности, максимальное среди десяти отобранных пациентов: AUC 197,81, CONGA 8,197 (3,6-5,5), JINDEX 41,552 (4,7-23,6), HBGI 8,770 (0-7,7) при этом MAGE не показал отклонений более 1 SD. При нормальной ГПН в БАК, по данным Flash-мониторинга отмечается повышение как прандиальных, так и базальных значений гликемии. Уровень гликогемоглобина ко времени мониторингования вырос до 6,5% что соответствует диагнозу манифестации СД (Табл. 12).

Таблица 12.

Антропометрические и лабораторные показатели пациента К.

| Характеристики | Значение | Образ жизни | Питание |
|------------------------|----------|---|---|
| Возраст, лет | 64 | Без РПЭ в анамнезе. Ожирение около 20 лет, у матери СД 2 тип. Работает, физическая активность низкая. Принимает антигипертензивные препараты (БРА+тиазидоподобный диуретик), статины (аторвастатин 10 мг) | Завтрак отсутствует, 2 основных приема пищи – ранний обед и ужин, постпрандиальная гипергликемия в основные приемы пищи |
| Вес, кг | 103 | | |
| ИМТ, кг/м ² | 39,2 | | |
| ОТ, см | 110 | | |
| ГПН, ммоль/л | 5,5 | | |
| НbA1c, % | 6,5 | | |
| ОХС, ммоль/л | 6,92 | | |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 4,92 | | |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 0,92 | | |
| ТГ, ммоль/л | 6,7 | | |
| ТТГ, мМЕ/мл | 2,25 | | |
| сТ4, пмоль/л | 8,9 | | |

При анализе среднесуточной кривой гликемии постпрандиальные пики значительные, превышают 11,1 ммоль/л, что также является диагностическим критерием СД (указаны красными стрелками). Также можно отметить утреннее повышение гликемии, несмотря на отсутствие завтрака у пациента, а также высокую длительность нахождения в гипергликемии в течение суток.



Рисунок 14. Кривая среднесуточной гликемии пациента К. за 14 дней.

Пациент В., (пациент 7 в Табл.10 и на Рис.14), получающий АДТ непрерывно 11 месяцев, схожий с предыдущим по возрасту, работающий, отличающийся отсутствием значительного избытка массы тела, ОТ близкой к

целевым значениям. В БАК отмечается дислипидемия. Повышение гликемии в течение суток корытообразное, занимает большую часть прандиального периода, не превышает 11,1 ммоль/л, что соотносится с умеренным повышением HbA1c в рамках предиабета (Табл. 13, Рис.15).

Таблица 13.

Антропометрические и лабораторные показатели пациента В.

| Характеристики | Значение | Образ жизни | Питание |
|------------------------|----------|--|---|
| Возраст, лет | 61 | РПЭ в анамнезе. Работает, физическая активность средняя. Курение в анамнезе. | 3 основных приема пищи – завтрак обед и ужин, повышение ГПН, постпрандиальная гипергликемия |
| Вес, кг | 76 | | |
| ИМТ, кг/м ² | 27,2 | | |
| ОТ, см | 95 | | |
| ГПН, ммоль/л | 5,8 | | |
| HbA1c, % | 6,1 | | |
| ОХС, ммоль/л | 5,89 | | |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,15 | | |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,18 | | |
| ТГ, ммоль/л | 3,4 | | |
| ТТГ, мМЕ/мл | 2,04 | | |
| сТ4, пмоль/л | 10,18 | | |

Показатели вариабельности пациента В. также характеризовались повышением индексов AUC 177,48, CONGA 6,991 (3,6-5,5) и JINDEX 27,250 (4,7-23,6), в отличии от пациента К. индекс гипергликемии HBGI не был повышен и составил 4,018 (0-7,7), видимо в связи с отсутствием высокой гипергликемии, MAGE не показал отклонений более 1 SD.



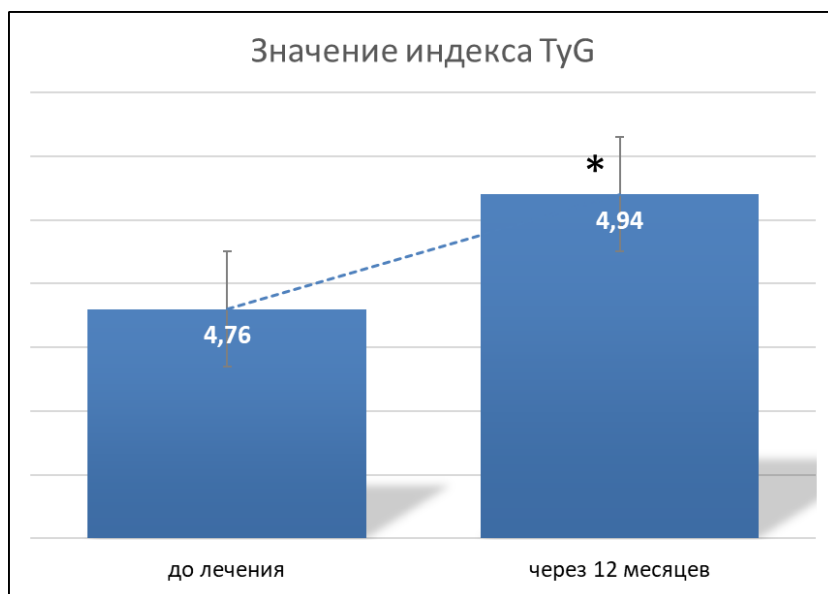
Рисунок 15. Кривая среднесуточной гликемии пациента В. за 14 дней.

Интересно, что несмотря на отсутствие ожирения, кривая гликемии также характеризуется как постпрандиальными пиками, так и длительным нахождением в гипергликемии что подтверждает мысль об ином патогенетическом вкладе при развитии НУО. При этом стандартная пошаговая оценка, рекомендуемая при анализе АГП, оказывается недостаточно информативной для этого пациента, и, вероятно, на его примере, для этой особой группы пациентов, поскольку ориентирована на пациентов с СД, преимущественно получающих инсулин.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что выявленные изменения параметров углеводного обмена являются перманентно прогрессирующими, по крайней мере на протяжении 12 месяцев АДТ, причем происходит увеличение как ГПН, так и прандиальной гликемии, что отражается даже на значениях индексов вариабельности, предназначенных для пациентов с СД, таких как AUC и CONGA, JINDEX. Максимальная динамика ГПН и HbA1c наблюдается в течение первых 3 месяцев, во время фазы «раннего» снижения тестостерона. В последующую «хроническую» фазу стабильно сниженного тестостерона наблюдается умеренная и стабильная динамика прогрессии НУО, что приводит к высокой частоте предиабета в этой группе пациентов через 12 месяцев АДТ. Не продемонстрировано значимой взаимосвязи динамики ГПН с ИМТ, ОТ, ОХС, ТГ, ХС ЛНП в исследуемый период (первые 12 месяцев терапии).

Для определения роли инсулинорезистентности (ИР) в развитии НУО у пациентов предложено множество индексов, каждый из которых имеет свои ограничения и не является абсолютным стандартом, применяемым в клинической практике. В последние годы в большинстве исследовательских работ предлагается использовать индекс ИР триглицериды/глюкоза (TyG), который показал высокую специфичность и чувствительность по сравнению с клэмп-методом, являющегося золотым стандартом диагностики [103,104]. Актуальность определения ИР согласно вновь предложенному индексу

подтверждается активно обсуждаемыми данными о роли гипертриглицеридемии в апоптозе β -клеток [105]. Учитывая, что ИР является одним из основных патофизиологических механизмов СД2, было предложено использовать индекс TyG в качестве прогностического маркера его возникновения. При расчете TyG у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ, в исследовании выявлено, что в среднем до начала терапии индекс был 4,76, а через 12 месяцев после старта непрерывной АДТ повысился до 4,94. Согласно исследованиям, порог ИР устанавливается при значении индекса TyG 4,49 с чувствительностью 82,6% и специфичностью 82,1% (AUC = 0,889, 95% ДИ: 0,854-0,924) [106]. У наших пациентов в среднем по группе TyG составил 4,76, а через 12 мес. Для сравнения, в постменопаузе получены следующие пороговые значения индекса TyG для идентификации риска развития СД 2 типа: $\geq 7,5$ усл. ед. при наличии предиабета и $\geq 8,0$ усл. ед. без НУО, которые являются критерием для формирования групп высокого риска по СД 2 типа и проведения профилактических и лечебных мероприятий у женщин в постменопаузе [107].



* $p < 0,05$ достоверность изменения

Рисунок 16. Динамика индекса TyG у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

Несмотря на наличие статистической достоверности, изменения TuG можно рассматривать как незначительные и мало значимые клинически, скорее всего вряд ли объясняющие быстро прогрессирующие ранние НУО. Это заставляет вести поиск новых медикаментозных инструментов для коррекции этих нарушений и профилактики манифестного СД у пациентов на длительной АДТ.

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

Мы оценивали липидный спектр, включая определение ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ОХС у пациентов, получающих АДТ агонистами ЛГРГ, поскольку дислипидемия представляет собой ведущий фактор риска развития атеросклероза и связанных с ним ССЗ, наряду с НУО и артериальной гипертензией [108-111].

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

При анализе динамики ТГ крови можно отметить, что средний уровень триглицеридов крови до начала терапии составлял $1,66 \pm 0,88$ ммоль/л, что укладывается в целевой уровень при оценке кардиориска согласно рекомендациям NCEP ($<1,7$ ммоль/л). Уже через 3 месяца после начала терапии средний уровень триглицеридов превысил целевое значение и составил $1,93 \pm 1,02$ ммоль/л, через 6 месяцев $1,99 \pm 1,1$ ммоль/л, через 12 месяцев $2,08 \pm 1,25$ ммоль/л (Табл.14).

Таблица 14.

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 |

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

Поскольку использование препаратов для снижения уровня ТГ рассматривается у пациентов из группы высокого риска, когда ТГ > 2,3 ммоль/л (>200 мг/дл) при отсутствии эффекта от изменения образа жизни [112-113], мы разделили пациентов на группы, согласно данным пороговым значениям. Выявлено, что исходно доля пациентов с уровнем ТГ менее 1,7 ммоль/л составляла 67%, то есть почти две трети пациентов, через 3 месяца она сократилась на 18%, увеличились доли пациентов в группах 1,7-2,3 ммоль/л, и более 2,3 ммоль/л, через 6 месяцев продолжилось перераспределение пациентов в группы с повышенным уровнем ТГ, а через 12 месяцев можно отметить существенное увеличение доли пациентов с ТГ более 2,3 ммоль/л (то есть, требующих лечения) вдвое по сравнению с исходным (Рис. 17).

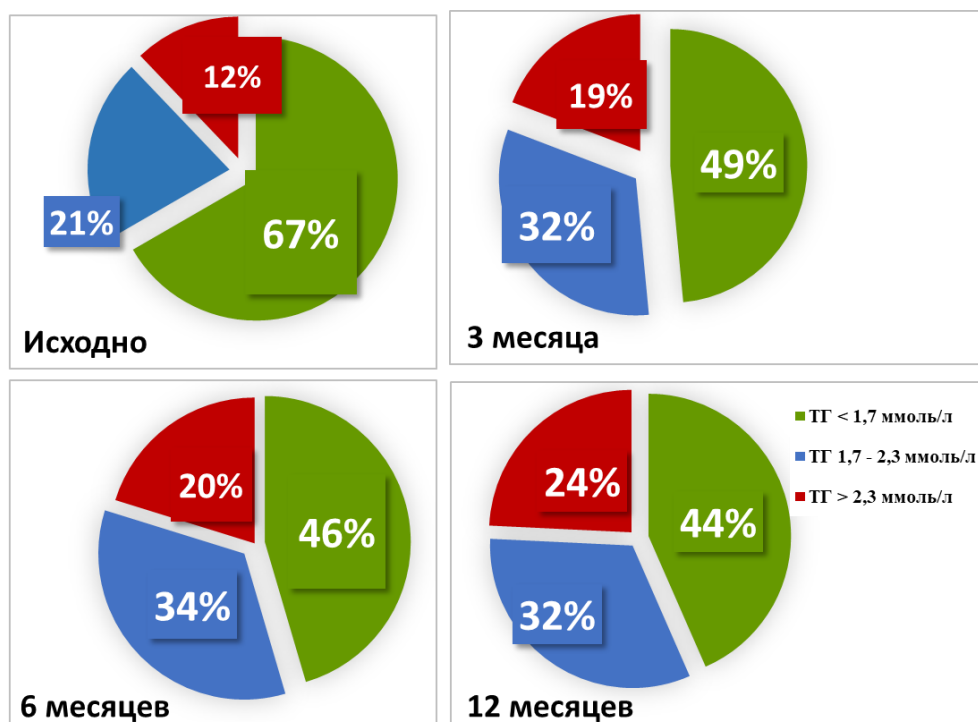
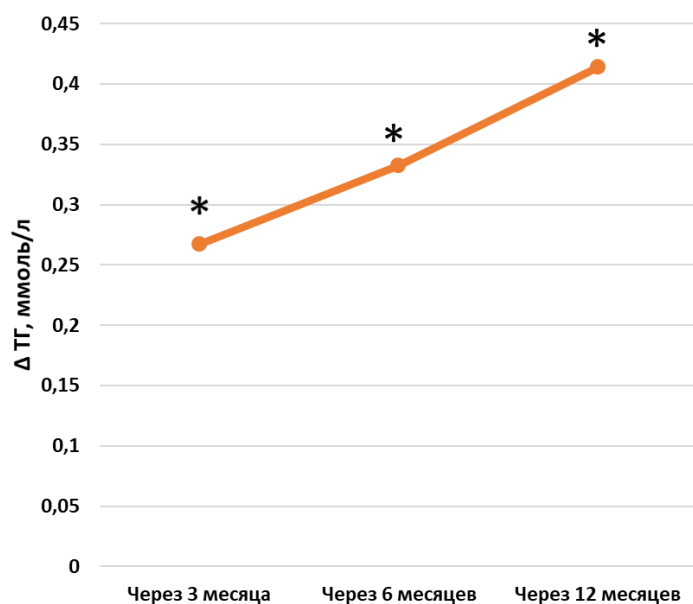


Рисунок 17. Распределение пациентов с МР РПЖ в зависимости от уровня ТГ исходно, через 3, 6 и 12 месяцев АДТ агонистами ЛГРГ.

Динамика ТГ была значимой на протяжении всего периода наблюдения (Рис.18), через 12 месяцев терапии прирост среднего значения триглицеридов составил 0,41 ммоль/л, это изменение составило около 25% от исходного значения.



* $p < 0,05$ достоверность изменения

Рисунок 18. Динамика ТГ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

Таким образом, выявлено выраженное прогрессирующее увеличение ТГ в комплексе метаболических последствий андрогенной депривации. Для оценки влияния исходных факторов риска, согласно общепопуляционным исследованиям [114-116] на динамику ТГ был проведен субанализ.

А) Динамика ТГ у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от исходного наличия или отсутствия избытка веса

Как показывают данные, представленные в табл. 15, было установлено, что средние значения ТГ различались во всех временных точках и в группе с исходным $ИМТ \geq 27$ кг/м² (N=54) были значимо большими.

Таблица 15.

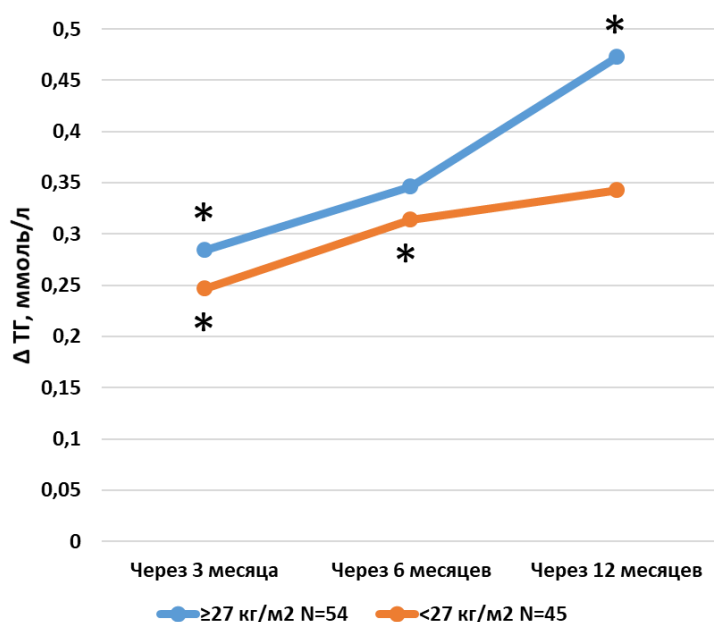
Динамика ТГ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от наличия или отсутствия избытка веса.

| Этапы регистрации показателей | | Исходно (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 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * $p < 0,001$ достоверность изменения

В отличие от самих средних значений, динамика изменений в группах была схожей и отражена на Рис.19. Динамика ТГ за первые 3 месяца в группе с исходным избытком веса составила $0,284 \pm 0,037$ ммоль/л, а в группе без исходного избытка веса была $0,247 \pm 0,037$. Далее за 3 месяца между 2 и 3 визитом дельта ТГ была соответственно $0,062 \pm 0,026$ и $0,067 \pm 0,025$ ммоль/л. Графики немного разошлись лишь за последние 6 месяцев между 3 и 4 визитом дельта ТГ была большей и статистически значимой в группе с избытком массы тела и составила $0,127 \pm 0,036$, а в группе без избытка массы тела изменение ТГ было незначимым и составило $0,029 \pm 0,026$ ммоль/л.



* $p < 0,05$ достоверность изменения

Рисунок 19. Динамика ТГ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от наличия или отсутствия избытка веса.

Таким образом, следует отметить, что у пациентов, получающих агонисты ЛГРГ в группе с большим исходным ИМТ отмечались более высокие показатели ТГ во всех временных точках, однако ТГ повышались в обеих группах пациентов.

В) Динамика ТГ у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от возраста

При оценке динамики ТГ в зависимости от исходного возраста отмечается статистически значимое сходное изменение ТГ в обеих группах. Как показано в Табл.17, умеренно более высокие значения ТГ отмечались в группе пациентов до 70 лет и составили $1,92 \pm 1,06$ ммоль/л против $1,44 \pm 0,61$ ммоль/л в группе 70 лет и старше.

Таблица 16.

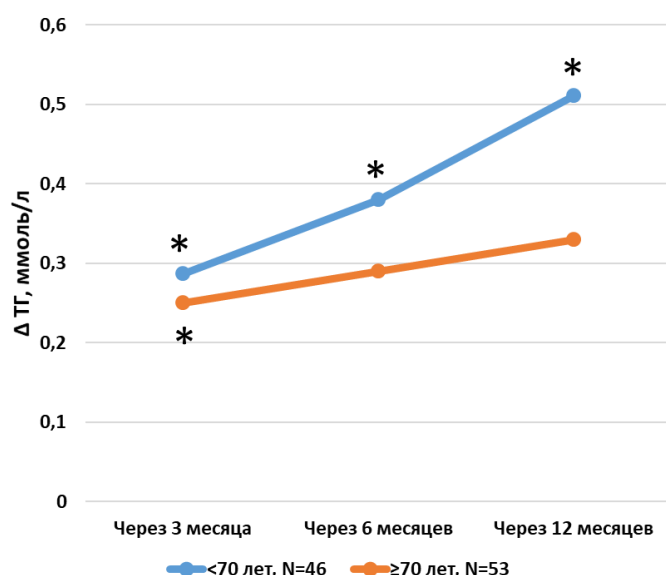
Динамика ТГ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от возраста.

| Этапы регистрации показателей | | Исходно (M±σ) | Через 3 месяца (M±σ) | Через 6 месяцев (M±σ) | Через 12 месяцев (M±σ) |
|-------------------------------|---------------|---------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| <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 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * p<0,05 достоверность изменения

Однако, при оценке динамики ТГ в возрастных группах, представленной на Рис.20, обнаружено, что она была схожа в первые 3 месяца терапии, дельта между 1 и 2 визитом составила в возрасте до 70 лет $0,287 \pm 0,041$ ммоль/л, а в возрасте 70 лет и старше $0,25 \pm 0,034$ ммоль/л.



* p<0,05 достоверность изменения

Рисунок 20. Динамика ТГ пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от возраста.

Таким образом, независимо от возраста отмечалось увеличение ТГ, с максимальной динамикой в первые 3 месяца терапии.

С) Динамика ТГ у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от исходной ОТ.

Анализ ТГ в зависимости от исходной ОТ продемонстрировал наибольшую межгрупповую разницу средних показателей: при ОТ более 94 см ТГ были существенно выше во всех исследованных временных точках. В представленной Табл. 17 видно, что у пациентов с абдоминальным ожирением ТГ были выше до начала терапии и составляли $2,08 \pm 1,16$ ммоль/л, в то время как при $ОТ < 94$ см они были $1,43 \pm 0,55$ ммоль/л. Постепенное увеличение показателя происходило в обеих группах, ТГ составили, соответственно: через 3 месяца терапии $2,36 \pm 1,36$ vs $1,69 \pm 0,67$ ммоль/л, через 6 месяцев $2,46 \pm 1,47$ vs $1,73 \pm 0,71$, через 12 месяцев $2,59 \pm 1,65$ vs $1,78 \pm 0,83$ ммоль/л.

Таблица 17.

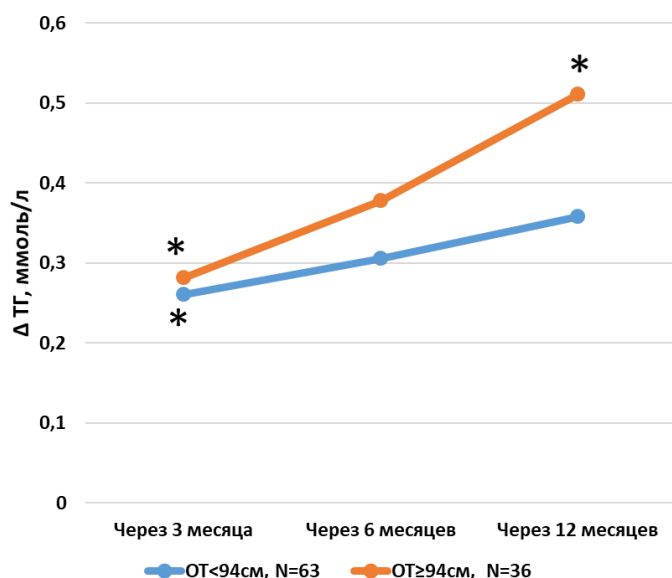
Динамика ТГ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от ОТ.

| Этапы регистрации показателей | | Исходно (M±σ) | Через 3 месяца (M±σ) | Через 6 месяцев (M±σ) | Через 12 месяцев (M±σ) |
|-------------------------------|---------------|---------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| 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 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * средняя разность значима на уровне $p < 0,05$

При оценке динамики ТГ в группах в зависимости от исходной ОТ, отраженной на Рис. 21, установлено, что происходило достоверное увеличение ТГ в обеих группах за период наблюдения. Дельта между 1 и 2 визитом практически не различалась и составила в группе без исходного абдоминального ожирения $0,260 \pm 0,031$ ммоль/л, а в группе с исходным абдоминальным ожирением $0,281 \pm 0,048$ ммоль/л.



* $p < 0,001$ достоверность изменения

Рисунок 21. Динамика ТГ пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от ОТ.

В каждой группе дельта изменения максимальна в первые 3 месяца терапии, изменения происходят в обеих группах, даже при исходно нормальных показателях ОТ.

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

Динамика средних показателей ХС ЛНП представлена в Табл.18 и отражает тенденцию к росту: 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.

Таблица 18.

Динамика ХС ЛНП у пациентов с МРРПЖ 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 | | $0,253^* \pm 0,026$ | $0,434^* \pm 0,036$ | $0,568^* \pm 0,044$ |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным * $p < 0,001$ достоверность изменения

Мы разделили пациентов согласно пороговым значениям, определяющим стратегию лечения. На старте терапии 30% пациентов имели уровень ХС ЛНП менее 2,6 ммоль/л и доля их сокращалась на 7% через 3 месяца, на 11% через 6 месяцев, достигнув 8% через 12 месяцев. Доля пациентов с уровнем ХС ЛНП 2,6-3,0 ммоль/л сократилась не так значительно, на 7% за 12 месяцев за счет перераспределения, при этом наиболее значимо увеличилась доля пациентов с ХС ЛНП более 3 ммоль/л, на 11% за первые 3 месяца, на 8% за следующие 3 месяца и на 29% за 12 месяцев АДТ (Рис. 22).

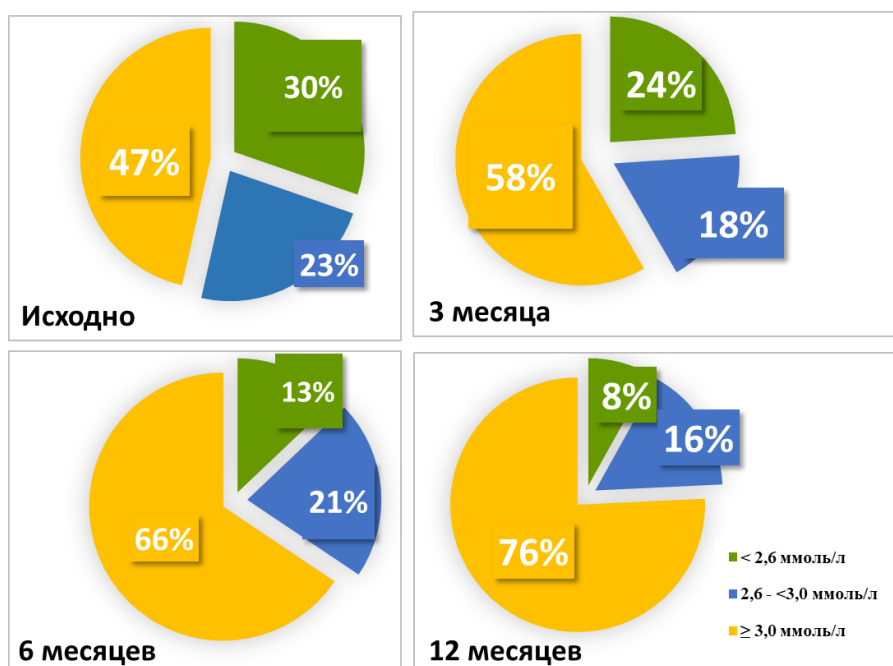
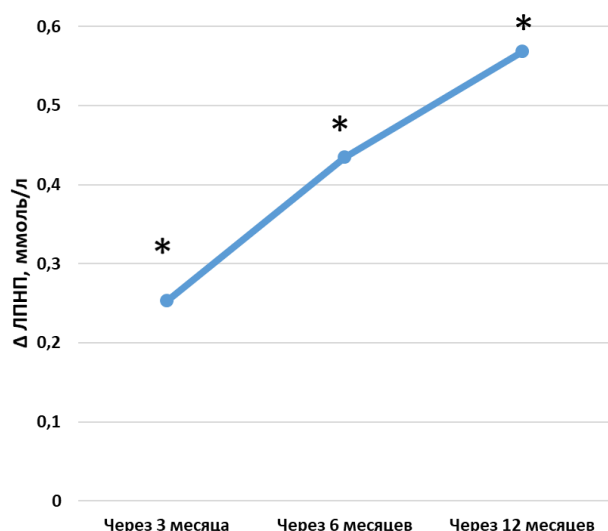


Рисунок 22. Распределение пациентов с МР РПЖ в зависимости от уровня ХС ЛНП исходно, через 3, 6 и 12 месяцев АДТ агонистами ЛГРГ.

При оценке динамики изменений ХС ЛНП, отраженной на Рис. 23, установлено, что данный показатель изменялся стабильно прогрессивно с течением времени.



* $p < 0,001$ достоверность изменения

Рисунок 23. Динамика ХС ЛНП у пациентов с МР РПЖ через 3, 6, 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

А) Динамика ХС ЛНП у пациентов с МРРПЖ в группах в зависимости от исходного ИМТ.

Не было установлено зависимости динамики ХС ЛНП от наличия или отсутствия избытка веса: и средние значения практически не различались в группах (данные представлены в Табл.19).

Таблица 19.

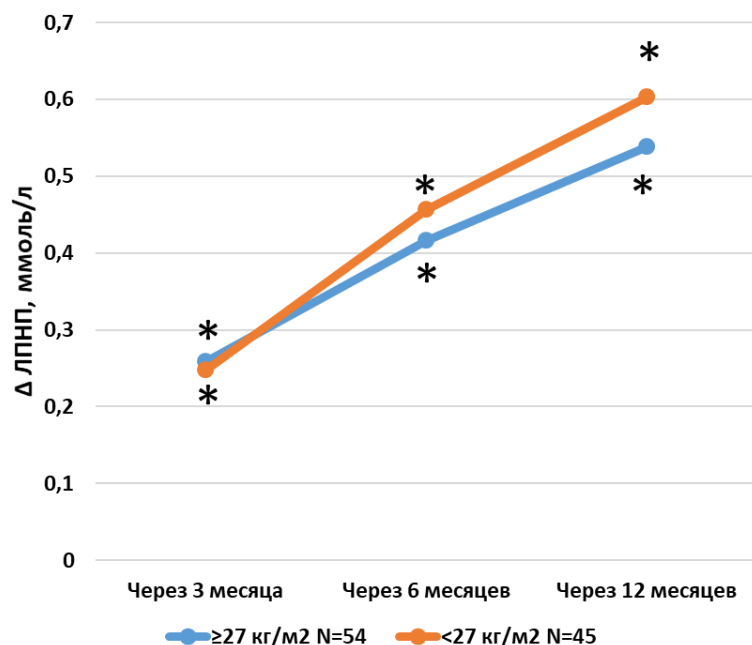
Динамика ХС ЛНП у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от наличия или отсутствия избытка веса.

| 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 | ХС ЛНП, ммоль/л | 3,13±0,90 | 3,38±0,93 | 3,54±0,92 | 3,66±0,99 |
| | Δ ХС ЛНП, ммоль/л | | 0,259*±0,03 | 0,416*±0,038 | 0,538*±0,046 |
| <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 |
| | Δ ХС ЛНП, ммоль/л | | 0,247*±0,045 | 0,456*±0,067 | 0,603*±0,079 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * $p < 0,001$ достоверность изменения

При сравнении динамики в группах, представленной на Рис.24, видно, что ХС ЛНП в обеих группах изменяются почти идентично.



* $p < 0,05$ достоверность изменения

Рисунок 24. Динамика ХС ЛНП у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от наличия или отсутствия избытка веса.

На основании этих данных можно сделать заключение, что изменение ХС ЛНП не зависело от исходного ИМТ и изменения происходили как в группе с исходно большим ИМТ, так и в группе без повышения ИМТ.

В) Динамика ХС ЛНП у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от возраста.

Данные, представленные в Табл.20, свидетельствуют о том, что пациенты независимо от возраста имели схожие значения ХС ЛНП.

Таблица 20.

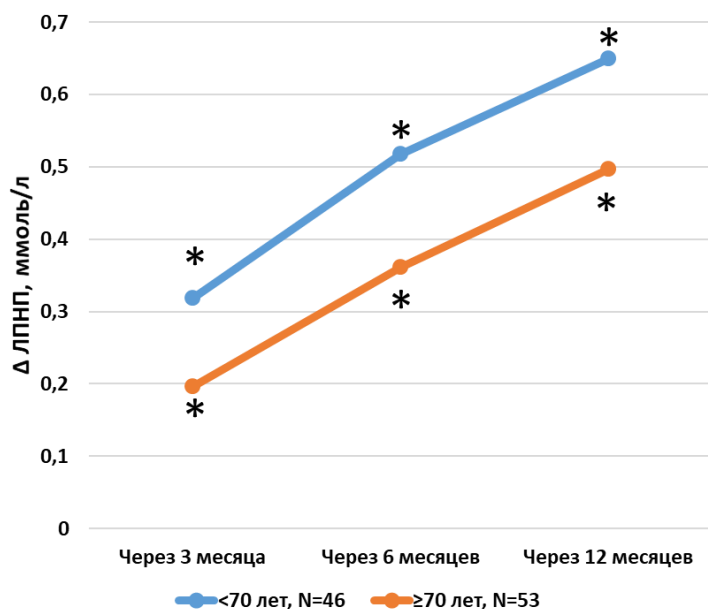
Динамика ХС ЛНП у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от возраста.

| Этапы регистрации показателей | | Исходно (M±σ) | Через 3 месяца (M±σ) | Через 6 месяцев (M±σ) | Через 12 месяцев (M±σ) |
|-------------------------------|-------------------|---------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| <70 лет, N=46 | ХС ЛНП, ммоль/л | 3,11±0,87 | 3,43*±0,93 | 3,63*±0,932 | 3,76*±1,03 |
| | Δ ХС 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 |
| | Δ ХС ЛНП, ммоль/л | | 0,196*±0,03 | 0,361*±0,036 | 0,497*±0,044 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным * $p < 0,001$ достоверность изменения

При анализе динамики ХС ЛНП в зависимости от возраста выявлено, что динамика ХС ЛНП пациентов за 3 месяца между 1 и 2 визитом незначительно больше в группе до 70 лет и составляет $0,319 \pm 0,042$ ммоль/л, а в группе пациентов 70 лет и старше $0,196 \pm 0,03$ ммоль/л, однако видно, что тенденция к росту схожа (Рис 25).



* $p < 0,05$ достоверность изменения

Рисунок 25. Динамика ХС ЛНП пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от возраста.

Таким образом, вероятно, можно сделать вывод о независимости изменений ХС ЛНП от исходного возраста пациентов.

С) Динамика ХС ЛНП у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от исходной ОТ.

Как показывают данные, представленные в Табл. 21, не было установлено значительных различий в динамике ХС ЛНП в группах в зависимости от исходной ОТ. На старте терапии ХС ЛНП в группе с исходной $ОТ < 94$ см составили $2,99 \pm 0,88$ ммоль/л, а при $ОТ \geq 94$ см $3,13 \pm 0,84$ ммоль/л, далее происходило постепенное увеличение значения в обеих группах. В обеих группах повышение ХС ЛНП с течением времени было достоверным и стабильным на протяжении всего года наблюдения.

Таблица 21.

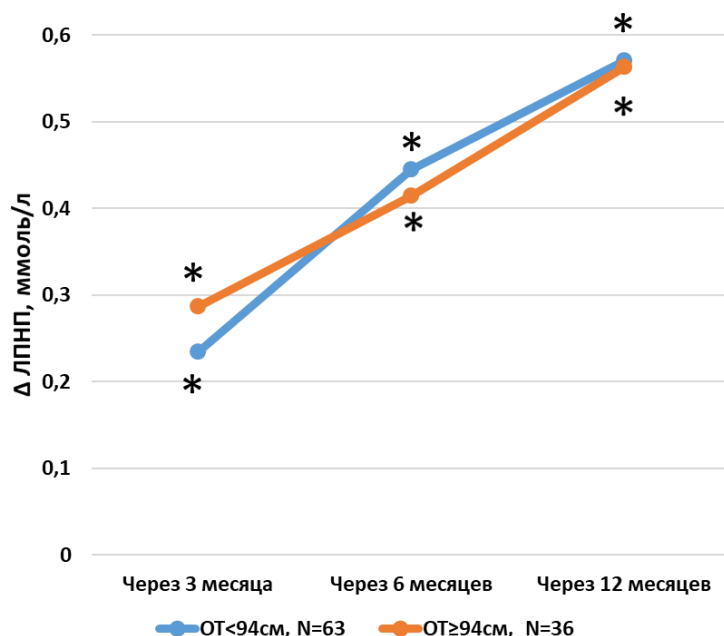
Динамика ХС ЛНП у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от исходной ОТ.

| Этапы регистрации показателей | | Исходно (М±σ) | Через 3 месяца (М±σ) | Через 6 месяцев (М±σ) | Через 12 месяцев (М±σ) |
|-------------------------------|-------------------|---------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| ОТ<94см, N=63 | ХС ЛНП, ммоль/л | 2,99±0,88 | 3,23*±0,95 | 3,44*±0,95 | 3,56*±1,01 |
| | Δ ХС ЛНП, ммоль/л | | 0,234*±0,035 | 0,445*±0,053 | 0,57*±0,063 |
| ОТ≥94см, N=36 | ХС ЛНП, ммоль/л | 3,13±0,84 | 3,41*±0,87 | 3,54*±0,89 | 3,69*±0,94 |
| | Δ ХС ЛНП, ммоль/л | | 0,287*±0,036 | 0,414*±0,04 | 0,563*±0,05 |

N – количество пациентов, М – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * p<0,05 достоверность изменения

Динамика ХС ЛНП за 3 месяца между 1 и 2 визитом в группе без исходного абдоминального ожирения составила 0,234±0,035 ммоль/л, в группе с ОТ≥94 см, 0,287±0,036 ммоль/л. Динамика ХС ЛНП за 3 месяца между 2 и 3 визитом была соответственно 0,212±0,035 и 0,127±0,031 ммоль/л, а за 6 месяцев между 3 и 4 визитом 0,125±0,037 и 0,149±0,035 ммоль/л (Рис.26).



* p<0,05 достоверность изменения

Рисунок 26. Динамика ХС ЛНП у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от исходной ОТ.

Таким образом, вне зависимости от исходной ОТ, в динамике происходило изменение ХС ЛВП. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что метаболические нарушения с повышением атерогенной фракции липидов касались пациентов любого возраста, любой исходной массы тела и с любым распределением жира, что подтверждает предположение об обособленности метаболических изменений при андрогенной депривации от исходных параметров.

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

При анализе изменения средних значений ХС ЛВП, представленных в Табл.22 выявлено, что на старте терапии среднее значение холестерина ХС ЛВП составляло $1,19 \pm 0,23$ ммоль/л, через 3 месяца значение показателя увеличилось до $1,23 \pm 0,24$ ммоль/л, через 6 месяцев $1,29 \pm 0,26$ ммоль/л, через 12 месяцев от начала терапии $1,37 \pm 0,3$ ммоль/л.

Таблица 22.

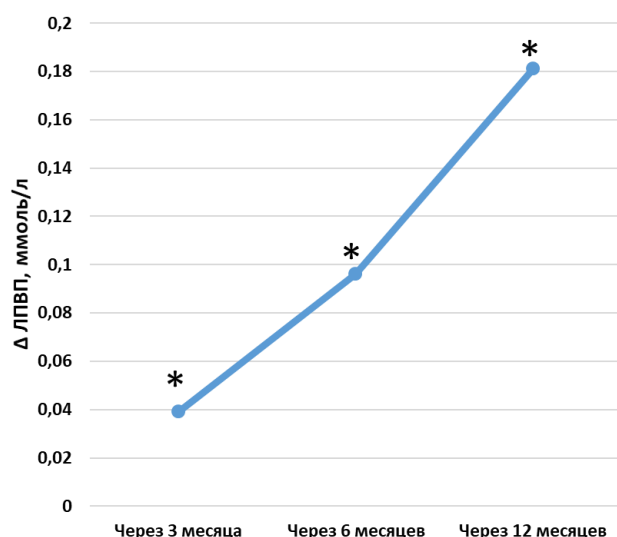
Динамика ХС ЛВП у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

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

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * p<0,05 достоверность изменения

Возрастание ХС ЛВП на протяжении 12 месяцев терапии агонистами ЛГРГ происходило плавно и постепенно с небольшой дельтой в каждой исследуемой точке (через 3, 6, 12 месяцев терапии) (Рис.27). В отличие от других показателей, изменение за первые 3 месяца были минимальными, далее прирост был более значительным.



* $p < 0,05$ достоверность изменения

Рисунок 27. Динамика ХС ЛВП у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

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 агонистами ЛГРГ

При анализе уровня ОХС, являющегося важным предиктором смертности [114], выявлено, что перед началом лечения он был $5,15 \pm 0,83$ ммоль/л. Далее в течение года сохранялась тенденция к увеличению значения: через 3 месяца ОХС составил $5,58 \pm 0,89$ ммоль/л, через 6 месяцев $5,78 \pm 0,90$ ммоль/л, через 12 месяцев $5,90 \pm 1,12$ ммоль/л, что представлено в Табл. 23.

Таблица 23.

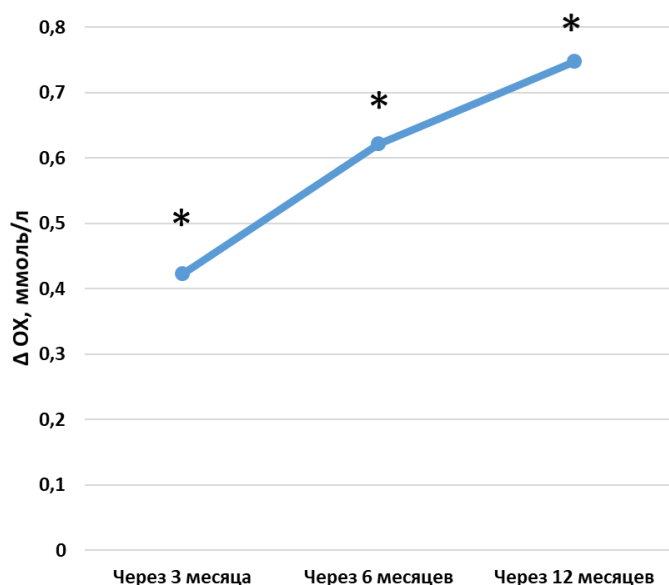
Динамика ОХС у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

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

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * $p < 0,001$ достоверность изменения

Подобно изменениям углеводного обмена, наиболее значительные изменения произошли в первые 3 месяца (Рис.28).



* $p < 0,001$ достоверность изменения

Рисунок 28. Динамика OXС у пациентов с МР РПЖ через 3, 6, 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

Как видно, данные изменения OXС являются стойкими на протяжении всех 12 месяцев терапии. Большинство пациентов, включенных в исследование не получали терапию статинами, что согласуется с данными исследования ЭССЕ-РФ и регистра РЕКВАЗА о низкой информированности и недостаточном лечении статинами больных в РФ [115,116].

Также был проведен корреляционный анализ исходных показателей возраста, ОТ и ИМТ с динамикой показателей ТГ и ХС ЛНП за 12 месяцев. Как показано в Табл.24, статистически значимые положительные корреляции отмечены между исходным ИМТ и динамикой ТГ ($R=0,301$, $p=0,002$). Немного не достигла уровня статистической значимости положительная корреляция между исходной ОТ и динамикой ТГ ($R=0,196$, $p=0,052$) При корреляционном анализе методом Спирмена отмечалась также слабая корреляция динамики уровня ТГ с динамикой ОТ (коэффициент корреляции $0,235$, $p=0,019$). При этом следует отметить независимость динамики ХС ЛНП от исходных параметров, включенных в анализ.

Таблица 24.

Корреляционный анализ исходных показателей возраста, ОТ и ИМТ с динамикой показателей ТГ и ХС ЛНП за 12 месяцев терапии у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

| | | Возраст, лет | ОТ, см | ИМТ, кг/м ² |
|--------|---------------------|--------------|--------|------------------------|
| ТГ | Корреляция Пирсона | -0,055 | 0,196 | 0,301** |
| | Знач. р (двухстор.) | 0,590 | 0,052 | 0,002 |
| ХС ЛНП | Корреляция Пирсона | -0,133 | -0,012 | -0,037 |
| | Знач. р (двухстор.) | 0,191 | 0,905 | 0,719 |

** . Корреляция значима на уровне 0,001 (двухсторонняя).

При проведении корреляционного анализа показателей липидов крови с исследуемыми показателями была выявлена лишь одна значимая корреляция: между динамикой ОХС и ХС ЛНП, в то время как с ОТ, ИМТ, показателями углеводного обмена корреляций выявлено не было (Табл. 26).

Таблица 25.

Корреляционный анализ динамики показателей липидного обмена с динамикой других исследуемых параметров у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

| Показатели | | ИМТ | ОТ | ОХС | НЬА1с | ГПН | ТГ | ХС ЛНП |
|------------|---------------------|--------|-------|---------|--------|--------|-------|---------|
| ОХС | Корреляция Пирсона | -0,039 | 0,125 | | 0,077 | 0,009 | 0,129 | 0,702** |
| | Знач. р (двухстор.) | 0,698 | 0,218 | | 0,449 | 0,930 | 0,202 | <0,001 |
| ТГ | Корреляция Пирсона | -0,026 | 0,135 | 0,129 | -0,037 | -0,109 | | 0,082 |
| | Знач. р (двухстор.) | 0,796 | 0,181 | 0,202 | 0,718 | 0,285 | | 0,419 |
| ХС ЛНП | Корреляция Пирсона | -0,057 | 0,047 | 0,702** | 0,056 | 0,066 | 0,082 | |
| | Знач. р (двухстор.) | 0,577 | 0,644 | <0,001 | 0,582 | 0,517 | 0,419 | |

** . Корреляция значима на уровне 0,001 (двухсторонняя).

Таким образом, значимый рост атерогенных фракций липидов крови независимо от исходного возраста, исходной массы тела и наличия

абдоминального ожирения у таких пациентов может усугублять риски атеросклеротических ССЗ, что диктует необходимость своевременной липидмодифицирующей терапии [117].

3.4. Динамика гормональных показателей у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ

Достижение низких пороговых значений Т согласно современным требованиям произошло в исследовании в течение первых 3 месяцев, отрицательная динамика Т за которые составила $12,79 \pm 1,64$ нмоль/л, затем показатель относительно стабилизировался на низких значениях, без существенных колебаний (Рис. 29, Табл. 26).



Рисунок 29. Динамика средних показателей тестостерона крови у пациентов с МР РПЖ, получающих агонисты ЛГРГ.

Таблица 26.

Динамика тестостерона 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) |
|-------------------------------|---------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| Тестостерон (нмоль/л) | 13,403±4,52 | 0,613*±0,034 | 0,654±0,037 | 0,829±0,047 |
| Δ тестостерона, нмоль/л | | -12,79*±1,64 | -12,75±1,55 | -12,57±1,39 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * p<0,001 достоверность изменения

В Табл.27 представлены средние значения ТТГ у пациентов с МР РПЖ, до начала терапии и через 12 месяцев от начала андрогенной депривации. Как показано в таблице, происходит умеренное, но статистически значимое повышение ТТГ, хотя оба средние значения находятся в референсном диапазоне, который в общей популяции составляет 0,4 – 4,0 мЕд/л.

Таблица 27.

Динамика ТТГ 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 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

* p<0,001 достоверность изменения

На Рис.30 и в Табл.28 показано, что при сравнении между значениями есть статистически достоверное увеличение среднего значения ТТГ через 12 месяцев после начала терапии.

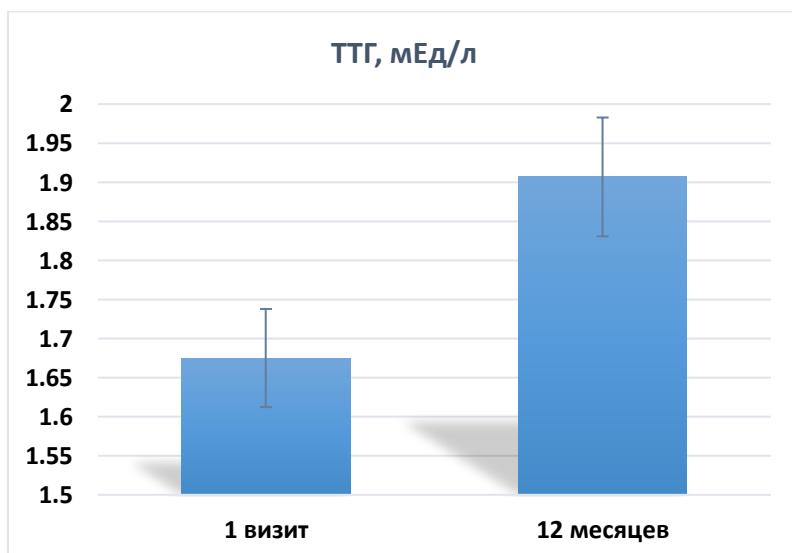


Рисунок 30. Динамика ТТГ у пациентов с МР РПЖ исходно и через 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

Таблица 28.

Сравнение ТТГ у пациентов с МР РПЖ исходно и через 12 месяцев после начала АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

| Пара сравнения | t-кр. | Степень свободы (N-1) | Знач. p (двухсторон.) |
|----------------|---------|-----------------------|-----------------------|
| ТТГ - ТТГ12 | -6,104* | 98 | <0,001 |

t-кр. - t-критерий для парных выборок

* - различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$.

Далее произведен анализ динамики сТ4 у пациентов с МР РПЖ исходно и через 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ. Как показано в Табл. 29, исходно сТ4 составлял в среднем $11,63 \pm 0,12$ пмоль/л, а через 12 месяцев он составил $11,05 \pm 0,11$ пмоль/л, отмечено умеренное, но статистически значимое уменьшение показателя.

Таблица 29.

Динамика 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 |
|--------------|------------------|------------------------|------------|
| сТ4, пмоль/л | $11,63 \pm 0,12$ | $11,05^* \pm 0,11$ | <0,001 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

* $p < 0,001$ достоверность изменения по сравнению с исходным

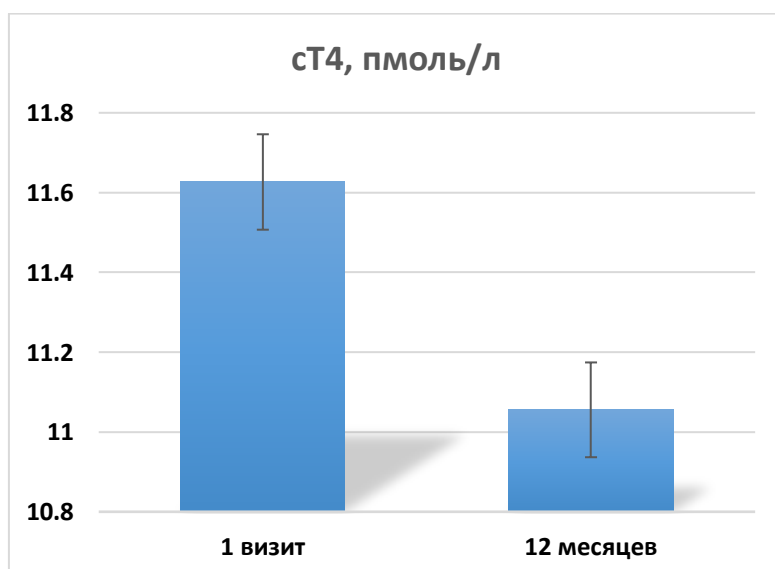


Рисунок 31. Динамика сТ4 у пациентов с МР РПЖ исходно и через 12 месяцев после назначения АДТ (N=99).

При сравнении значений продемонстрировано статистически достоверное умеренное снижение среднего значения сТ4 через 12 месяцев после начала терапии (Табл.30).

Таблица 30.

Сравнение сТ4 у пациентов с МР РПЖ исходно и через 12 месяцев после начала АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

| Пара сравнения | t-кр. | Степень свободы (N-1) | Значение p (двухстор.) |
|----------------|--------|-----------------------|------------------------|
| сТ4 - сТ4/12 | 5,093* | 98 | <0,001 |

t-кр. - t-критерий для парных выборок

* - различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$.

Таким образом, показатели функции щитовидной железы изменялись достоверно: отмечалось повышение ТТГ и снижение сТ4 при андрогенной депривации, что свидетельствует о статистически значимом снижении функции щитовидной железы.

Как показано в Табл. 31, выявлены 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.

Таблица 31.

Корреляционный анализ динамики показателей ТТГ и сТ4 с динамикой других показателей у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ (N=99).

| Динамика | | ОХС | ИМТ | ОТ | НьА1с | ГПН | ТГ | ХС ЛНП | ТТГ | сТ4 |
|----------|-------------------------|----------------|--------|--------|-------|-------|--------|----------------|-----------------|----------|
| ТТГ | Корреляция Пирсона | 0,285** | 0,018 | -0,145 | 0,059 | 0,024 | 0,007 | 0,293** | | -0,315** |
| | Знач. р (двухсторонняя) | 0,004 | 0,860 | 0,151 | 0,559 | 0,814 | 0,949 | 0,003 | | 0,001 |
| сТ4 | Корреляция Пирсона | 0,012 | -0,051 | 0,032 | 0,025 | 0,055 | -0,145 | -0,032 | -0,315** | |
| | Знач.р (двухсторонняя) | 0,906 | 0,619 | 0,750 | 0,807 | 0,586 | 0,152 | 0,753 | 0,001 | |

** . Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).

* . Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

3.5 Динамика антропометрических показателей у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ

Мы анализировали антропометрические данные, ОТ и ИМТ, являющиеся общепризнанными маркерами отрицательного прогноза в отношении углеводного обмена, липидного обмена и ССЗ. Жировая ткань тесно связана с регуляцией фертильности, участвует в развитии инсулинорезистентности [118,119]. Мы оценивали динамику ИМТ, ОТ и их взаимосвязь с метаболическими и гормональными параметрами.

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

Исходно ИМТ пациентов составлял $27,39 \pm 3,20$ кг/м², что является избытком массы тела, согласно классификации ВОЗ. Через 3 месяца среднее значение ИМТ увеличилось до $28,23 \pm 3,27$ кг/м², через 6 месяцев $28,41 \pm 3,29$ кг/м², а через 12 месяцев $28,39 \pm 3,31$ кг/м², то есть по-прежнему оставалась в рамках избытка массы тела. На фоне 12 месяцев АДТ агонистами ЛГРГ у пациентов было установлено статистически значимое, но умеренное увеличение ИМТ до $0,998 \pm 0,077$ кг/м² (Табл.32)

Таблица 32.

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 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение ИМТ по сравнению с исходным, * p<0,001 достоверность изменения

Несмотря на незначительное, с точки зрения клинической значимости, увеличение веса, анализ распределения пациентов по ИМТ исходно и через 12 месяцев АДТ агонистами ЛГРГ показал прирост доли пациентов с избытком массы тела и ожирением и значимое уменьшение доли пациентов с нормальной

массой тела. Как видно на Рис.32, большинство пациентов до начала АДТ были либо с избытком массы тела (58%), либо с нормальной массой тела (27%), лишь у 15% пациентов отмечалось ожирение I-II степени.

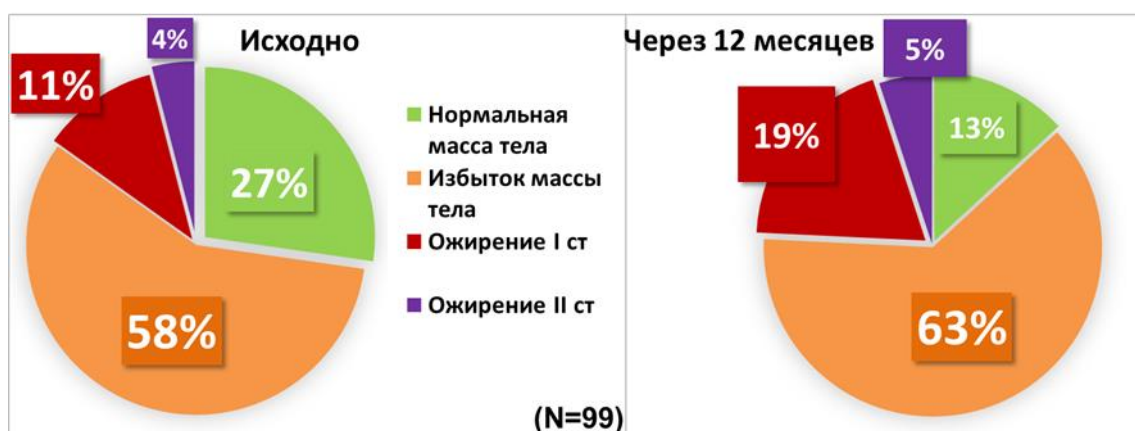
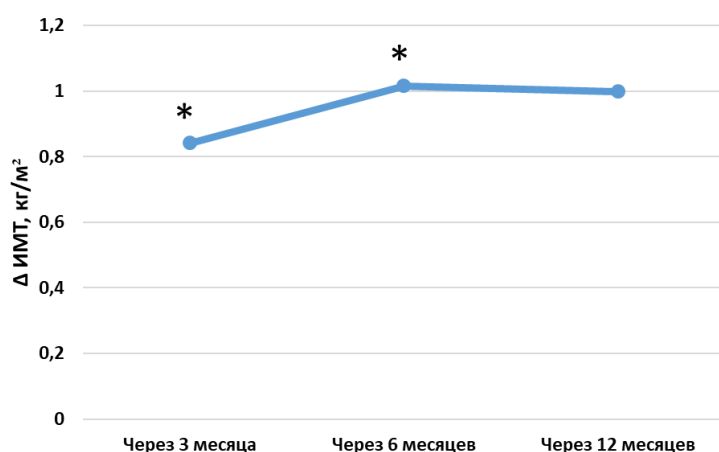


Рисунок 32. Распределение пациентов с МР РПЖ в зависимости от ИМТ (норма, избыток, ожирение 1 и 2 степени) исходно и через 12 месяцев АДТ.

Через 12 месяцев от старта терапии агонистами ЛГРГ количество пациентов с нормальной массой тела уменьшилось вдвое с 27 до 13%, а пациентов с ожирением возросло до 24%.

На Рис.34 отражена динамика ИМТ у пациентов на фоне АДТ. Из представленного графика видно, что прибавка ИМТ происходила преимущественно в первые три месяца терапии и составила $0,84 \pm 0,064$ кг/м².



* $p < 0,001$ достоверность изменения

Рисунок 33. Динамика изменений ИМТ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

Таким образом, наиболее значимое повышение ИМТ наблюдавшееся в первые 3 месяца терапии, может свидетельствовать о резких изменениях в период нестабильного, снижающегося уровня тестостерона. Последующая стабилизация массы тела на протяжении 9 месяцев наблюдения указывает на переход к адаптации к состоянию стабильного подавления тестостерона, что представляется основной задачей АДТ.

Наши данные свидетельствуют о четких закономерностях уже через 12 месяцев АДТ и перераспределения пациентов из группы с нормальным весом в категорию избыточного веса (63% имели избыточный вес и 24 % - ожирение, 87% пациентов), на фоне чрезвычайно умеренной абсолютной динамики ИМТ в среднем по группе ($0,998 \pm 0,077$ кг/м²). Мы также проанализировали роль возраста, исходной массы тела (МТ) и ОТ в развитии указанной закономерности.

А) Динамика ИМТ у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от исходного наличия или отсутствия избытка МТ

Как видно из данных, представленных в Табл. 33 не было установлено различий в динамике массы тела в зависимости от исходного наличия или отсутствия избытка МТ.

Таблица 33.

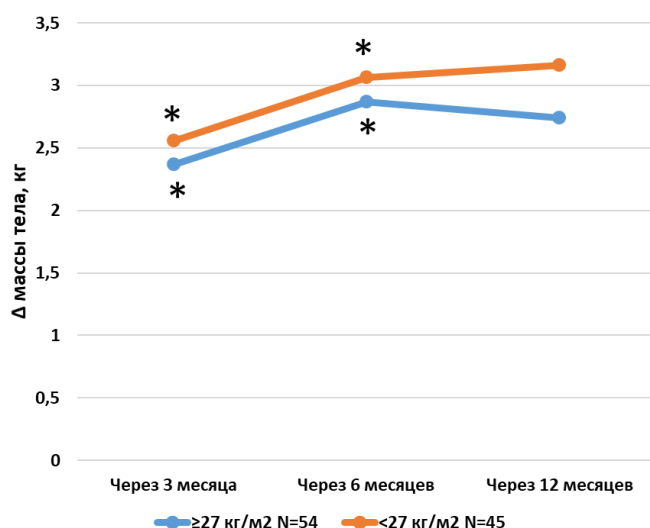
Динамика МТ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от исходного наличия или отсутствия избытка веса.

| Этапы регистрации показателей | | Исходно (М±σ) | Через 3 месяца (М±σ) | Через 6 месяцев (М±σ) | Через 12 месяцев (М±σ) |
|-------------------------------|----------|---------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| ≥27 кг/м ² N=54 | МТ, кг | 86,00±8,67 | 88,37*±9,09 | 88,87*±9,15 | 88,74±9,19 |
| | Δ МТ, кг | | 2,37*±0,275 | 2,87*±0,306 | 2,741±0,305 |
| <27 кг/м ² N=45 | МТ, кг | 77,07±6,40 | 79,62±7,15 | 80,13±7,28 | 80,23±7,31 |
| | Δ МТ, кг | | 2,556*±0,245 | 3,067*±0,318 | 3,164*±0,345 |

N – количество пациентов, М – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * p<0,001 достоверность изменения

Значимое повышение ИМТ отмечалось в обеих группах в первые 3 месяца терапии и оставалось почти без изменений в последующем вне зависимости от исходного ИМТ (Рис. 34).



* $p < 0,05$ изменения достоверны

Рисунок 34. Динамика МТ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от исходного наличия или отсутствия избытка веса.

В) Динамика ИМТ у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от возраста.

При разделении пациентов в зависимости от возраста (Табл.34), не выявлено влияния возраста на динамику ИМТ: прирост ИМТ в группе ≥ 70 лет за 12 месяцев составил $0,937 \text{ кг/м}^2$, а в группе <70 лет $1,007 \text{ кг/м}^2$.

Таблица 34.

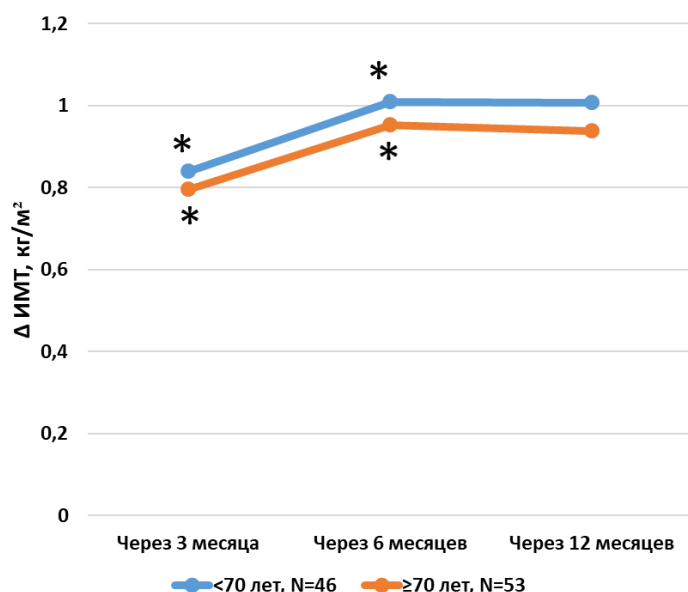
Динамика ИМТ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от исходного возраста.

| Этапы регистрации показателей | | Исходно (M±σ) | Через 3 месяца (M±σ) | Через 6 месяцев (M±σ) | Через 12 месяцев (M±σ) |
|-------------------------------|--------------------------|---------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| <70 лет, N=46 | ИМТ, кг/м ² | 27,79±3,62 | 28,68*±3,66 | 28,88*±3,72 | 28,86±3,75 |
| | Δ ИМТ, кг/м ² | | 0,840*±0,064 | 1,008*±0,098 | 1,007±0,109 |
| ≥70 лет, N=53 | ИМТ, кг/м ² | 27,05±2,78 | 27,84*±2,87 | 28,00*±2,87 | 27,98±2,81 |
| | Δ ИМТ, кг/м ² | | 0,795*±0,083 | 0,953*±0,11 | 0,937±0,109 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение ИМТ по сравнению с исходным, * $p < 0,001$ достоверность изменения

При этом на Рис.35 представлено изменение ИМТ в обеих группах и очевидно, что кривые изменений крайне схожи с максимальным приростом в первые 3 месяца.



* $p < 0,05$ изменения достоверны

Рисунок 35. Динамика ИМТ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от возраста.

Таким образом, ИМТ изменялся независимо от возраста пациентов, причем динамика изменений была схожа: максимальное изменение происходило в первые 3 месяца, в период от 6 до 12 месяцев изменения были незначимы.

С) Динамика МТ у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ в зависимости от исходной ОТ

Согласно полученным данным установлено, что несмотря на различия средних значений массы тела динамики массы тела в зависимости от исходной ОТ, динамика показателей крайне схожа в обеих группах (Табл. 35, Рис.36).

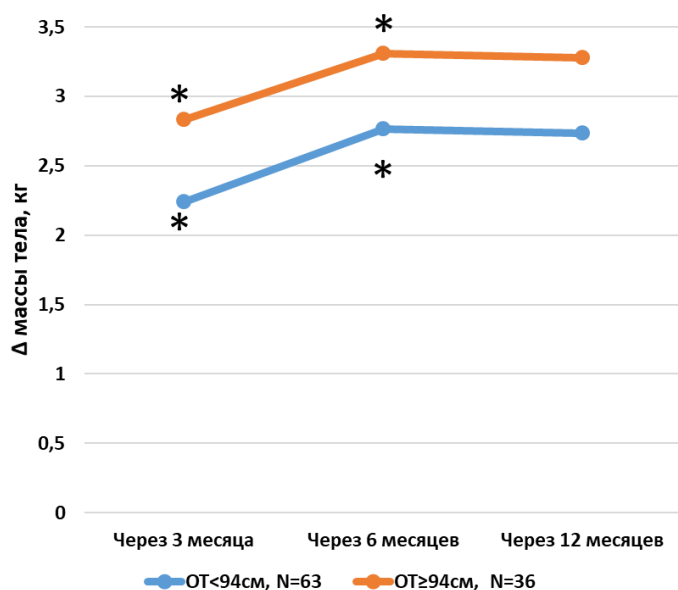
Таблица 35.

Динамика МТ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от исходной ОТ.

| Этапы регистрации показателей | | Исходно (M±σ) | Через 3 месяца (M±σ) | Через 6 месяцев (M±σ) | Через 12 месяцев (M±σ) |
|-------------------------------|------------------|---------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| ОТ<94см, N=63 | Масса тела, кг | 77,95±6,35 | 80,19*±6,99 | 80,71*±7,09 | 80,69±7,04 |
| | Δ массы тела, кг | | 2,24*±0,235 | 2,762*±0,284 | 2,737±0,291 |
| ОТ≥94см, N=36 | Масса тела, кг | 88,92±8,44 | 91,75*±8,31 | 92,22*±8,45 | 92,19±8,44 |
| | Δ массы тела, кг | | 2,833*±0,299 | 3,306*±0,342 | 3,278±0,366 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным * $p < 0,001$ достоверность изменения



* $p < 0,05$ изменения достоверны

Рисунок 36. Динамика МТ у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ в зависимости от исходной ОТ.

То есть динамика массы тела не зависела от исходной ОТ, набор веса происходил у мужчин в обеих группах.

Таким образом, в течение первых 12 месяцев АДТ у пациентов с МР РПЖ отмечается довольно умеренная, но статистически значимая динамика массы тела, которая приводит к значительному нарастанию доли лиц с избыточной массой тела или ожирением до 87 %. Увеличение ИМТ в основном происходит в течение первых 3 месяцев АДТ с последующей стабилизацией веса последующих 9 месяцев. Эта закономерность отмечалась в равной степени как у пациентов более молодого возраста, так и у лиц старше 70 лет, с исходно нормальной и избыточной массой тела, вне зависимости от выраженности висцерального жирового депо. В соответствии с полученной закономерностью можно говорить о наличии фазы «ранней» перестройки метаболизма, с резким изменением массы тела, которая завершается через 3 месяца терапии. В дальнейшем определяется стабильная картина, которую условно можно считать хронической, поскольку в этот период отсутствовала значительная динамика изменения ИМТ.

Оценка степени выраженности и характера распределения жировой ткани – анализ композиционного состава тела.

Мы оценивали распределение жировой ткани, а также отношение жировой и безжировой (в том числе мышечной) массы с помощью биоимпедансометрии перед началом терапии и через 12 месяцев АДТ. Представленные в зарубежной литературе данные об изменениях в висцеральном и подкожном жировых депо, обсуждение протекторной роли жировой ткани [120,121] а также влияние АДТ на безжировую ткань несколько противоречивы, а в российской литературе не встречается исследований, оценивающих состав тела у таких пациентов.

При оценке изменений сравнивались жировая масса и активная клеточная масса до и через 1 год после начала терапии у части пациентов. Как видно из Табл.36, происходило изменение жировой массы пациентов с $14,79 \pm 3,42$ до $17,42 \pm 4,27$ кг, изменение было достоверны, разница составила чуть более 2,5 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 $21,25 \pm 2,46\%$.

Таблица 36.

Изменения параметров состава тела по данным биоимпедансометрии у пациентов с МРРПЖ исходно и через 12 месяцев АДТ (N=20).

| Параметр | До начала терапии | Через 12 месяцев | p |
|-------------------|-------------------|------------------|--------------|
| Жировая масса, кг | $14,79 \pm 3,42$ | $17,42 \pm 4,27$ | $p < 0,05^*$ |
| АКМ, кг | $40,74 \pm 5,26$ | $40,86 \pm 5,48$ | $p = 0,758$ |
| % АКМ | $52,25 \pm 6,13$ | $50,25 \pm 5,64$ | $p < 0,05^*$ |
| % ЖМ | $18,75 \pm 2,07$ | $21,25 \pm 2,46$ | $p < 0,05^*$ |

*изменения статистически значимы

Установлено, что прирост жировой массы (ЖМ) у пациентов не сопровождался увеличением активной клеточной массы (АКМ) и нарушалось соотношение ЖМ и АКМ. В связи с тем, что пациенты, получающие АДТ, являются особой группой онкологических пациентов, возможно, не прибавка

массы тела, а уменьшение процента АКМ и изменение отношения жировой и мышечной массы является прогностически ценным показателем.

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

Представленные в Табл.37 данные динамики ОТ у наших пациентов свидетельствуют о том, что ОТ на момент включения в исследование составляла $91,54 \pm 6,59$ кг. Данный средний показатель укладывается в рекомендуемый IDF для мужчин европеоидов референс, по которому абдоминальным ожирением считается $OT \geq 94$ см [122]. Средняя величина ОТ стала выше нормы уже через 3 месяца от начала терапии и составила $95,384 \pm 6,98$ см. При этом не наблюдалось аналогичной ИМТ стагнации показателя, то есть ОТ увеличивалась к каждому последующему визиту, составив через 6 месяцев $96,101 \pm 7,12$ см, через 12 месяцев $96,414 \pm 6,98$, хотя максимальное изменение так же приходилось на первые 3 месяца.

Таблица 37.

Динамика ОТ 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) |
|-------------------------------|---------------|----------------------|-----------------------|------------------------|
| 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 |

N – количество пациентов, M – среднее, σ – стандартное отклонение

Δ – изменение по сравнению с исходным, * p<0,001 достоверность изменения

Как видно, максимальное увеличение ОТ происходит в первые 3 месяца, что согласуется с увеличением ИМТ в этот период времени и соответствует ранней фазе андрогенной депривации. При распределении пациентов на группы, согласно ОТ (норма – ОТ менее 94 см и абдоминальное ожирение $OT \geq 94$ см) вышеуказанное среднее изменение ОТ переходит в разряд определяющих (Рис.37). На старте терапии только 24% пациентов имели окружность талии, превышающую рекомендуемую IDF. То есть, до начала терапии пациенты характеризовались преимущественным отсутствием как значительного избытка веса, так и абдоминального ожирения. При этом через 12 месяцев от начала

терапии доля пациентов с $OT \geq 94$ см увеличилась с 24% до 68%, то есть две трети пациентов оказались не в целевых значениях OT .

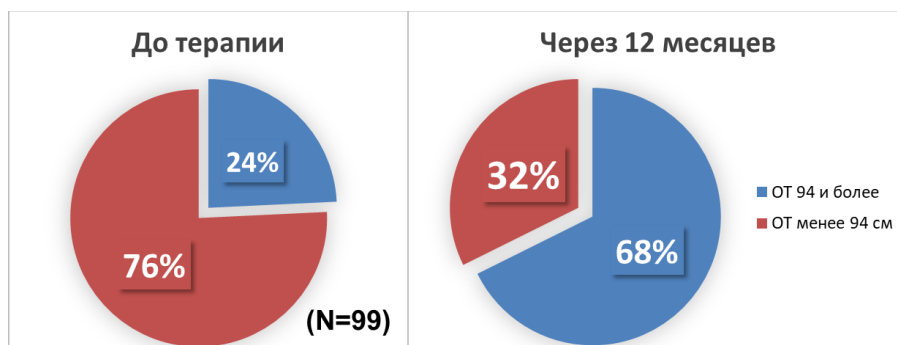
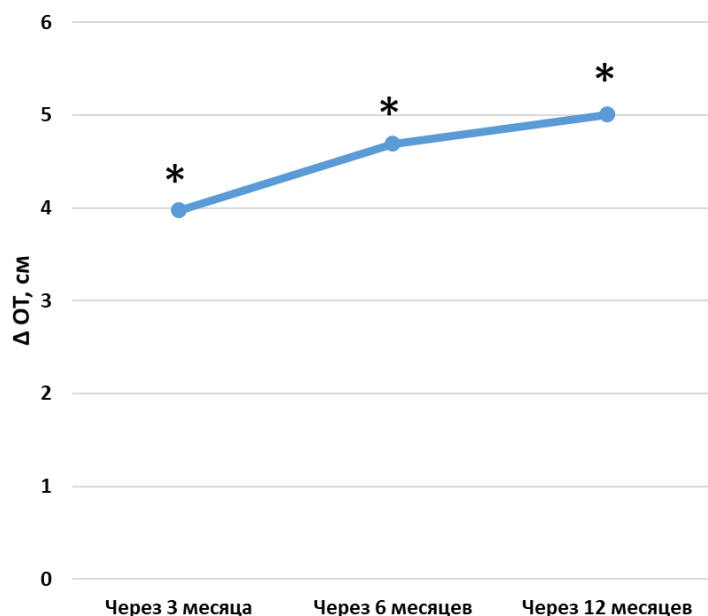


Рисунок 37. Распределение пациентов с МРРПЖ в зависимости от OT (норма, абдоминальное ожирение исходно и через 12 месяцев АДТ).

Динамика OT за первые 3 месяца между 1 и 2 визитом составила $3,97 \pm 0,21$ см, была максимальной, далее следует умеренный, но статистически значимый прирост показателя, который в отличие от показателя ИМТ сохраняется и в период между 6 и 12 месяцами терапии: динамика OT за последующие 3 месяца между 2 и 3 визитом составила $0,717 \pm 0,15$ см, за 6 месяцев между 3 и 4 визитом характеризовалась сохранением статистически значимого прироста $0,313 \pm 0,10$ см (Рис.38).



* $p < 0,05$ достоверность изменения по сравнению с исходным

Рисунок 38. Динамика OT у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ (N=99).

При анализе полученных данных можно сделать заключение, что длительная андрогенная депривация агонистами ЛГРГ, независимо от исходного возраста, ИМТ, ОТ, сопровождается умеренным изменением ИМТ и композиционного состава тела, которое происходит преимущественно в первые 6 месяцев терапии и сопровождается увеличением ОТ с нарастанием доли пациентов с абдоминальным ожирением с 24% до 68% за 12 месяцев.

Для оценки влияния изменений массы тела и ОТ на другие изучаемые метаболические параметры, был проведен корреляционный анализ, данные которого представлены в Табл.38. Получены статистически значимые положительные корреляции между динамикой показателей ИМТ и ОТ ($R=0,487$, $p<0,001$), и слабая корреляция ИМТ и HbA1c ($R=0,245$, $p=0,015$). При этом обращает на себя внимание, что не было выявлено корреляции ОТ ни с одним из исследуемых биохимических показателей.

Таблица 38.

Корреляция динамики показателей ИМТ и ОТ с исследуемыми показателями у пациентов с МР РПЖ после АДТ агонистами ЛГРГ.

| Динамика | | ИМТ | ОТ | ОХС | HbA1c | ГПН | ТГ | ХС ЛНП |
|----------|---------------------|------------------|------------------|--------|---------------|-------|--------|--------|
| ИМТ | Корреляция Пирсона | | 0,487** | -0,039 | 0,245* | 0,168 | -0,026 | -0,057 |
| | Знач. р (двухстор.) | | <0,001 | 0,698 | 0,015 | 0,097 | 0,796 | 0,577 |
| ОТ | Корреляция Пирсона | 0,487** | | 0,125 | 0,152 | 0,148 | 0,135 | 0,047 |
| | Знач. р (двухстор.) | <0,001 | | 0,218 | 0,133 | 0,145 | 0,181 | 0,644 |

** . Корреляция значима на уровне 0,001 (двухсторонняя).

* . Корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя).

Выявлено, что несмотря на перманентное увеличение ОТ в исследуемой группе, она не продемонстрировала взаимосвязи с ключевыми нарушениями метаболических показателей в исследуемый период (первые 12 месяцев терапии). Возможно, на фоне продолжительной АДТ запускаются другие механизмы, отличные от инсулинорезистентности, которые становятся более значимыми по сравнению с ролью висцерального жирового депо.

3.6. ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

При анализе качества жизни пациентов отмечалось снижение по всем сферам, но максимальное снижение отмечено в социальной сфере (Табл.39).

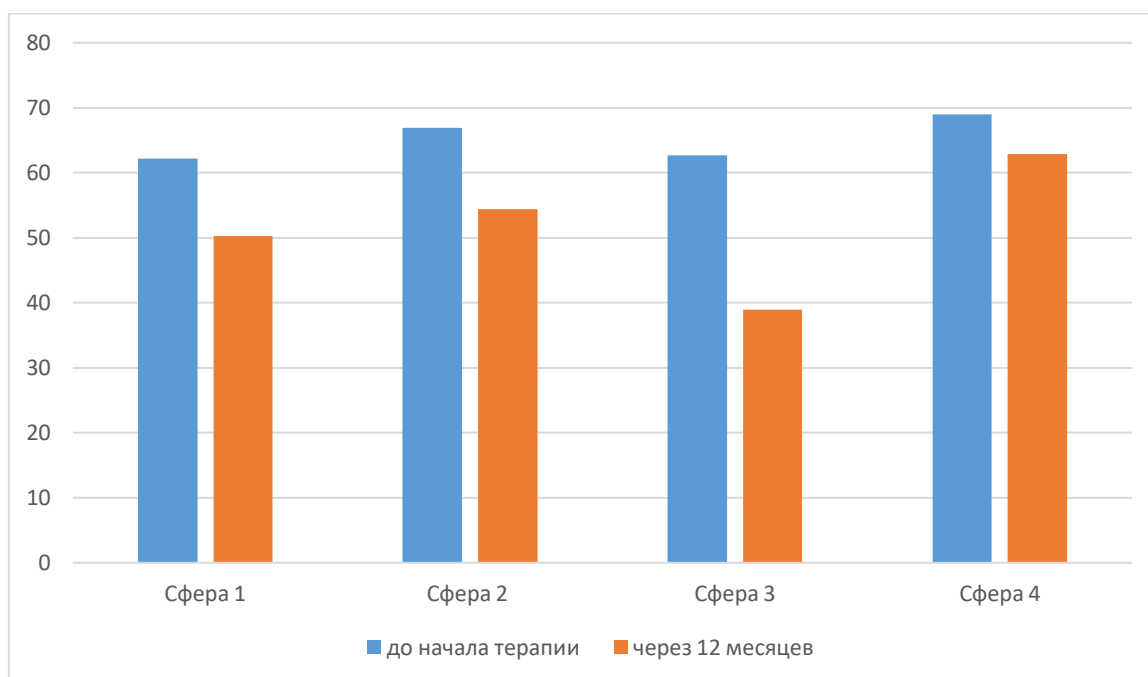
Таблица 39.

Динамика показателей опросника качества жизни WHOQOL-BREF по сферам у пациентов с МР РПЖ исходно и через 12 месяцев после начала АДТ (N=99).

| Сфера | Средний балл, n | | Значение p |
|------------------------------|-----------------|------------------------|------------|
| | Исходно (M±σ) | Через 12 месяцев (M±σ) | |
| Физическое здоровье | 62,19 ± 3,87 | 50,23 ± 4,92 | <0,05 |
| Психологическое здоровье | 66,19 ± 3,03 | 54,44 ± 5,4 | <0,05 |
| Социальная область | 62,68 ± 4,0 | 38,98 ± 5,86 | <0,05 |
| Отношение к окружающему миру | 68,99 ± 2,2 | 62,86 ± 2,87 | <0,05 |

В этой сфере на фоне терапии отмечается низкое качество жизни, обусловленное низкими баллами в области личных взаимоотношений и удовлетворенности сексуальной жизнью. Многие пациенты в исследовании поставили 1 балл (совершенно не удовлетворен) или 2 балла (не удовлетворен) в ответе на эти вопросы. В психологической области и в отношении к окружающей среде баллы до начала терапии были на уровне более 65, что говорит о высоком качестве жизни, поскольку включенные пациенты, хоть преимущественно и относились к старшей возрастной группе, но, как правило, не имели серьезной сопутствующей патологии, не нуждались в посторонней помощи, свободно перемещались, им было доступно медицинское обслуживание (проживание в городе Москве). В области сферы физического здоровья изначально средний балл был ниже (среднее качество жизни). В процессе лечения снижение в этой сфере было более 10 баллов. Таким образом, через год от начала терапии отмечено снижение качества жизни в физической, психологической сферах и отношениях с окружающим миром. В этих сферах качество жизни было средним. В социальной сфере снижение КЖ было максимальным и достигло низкого

качества (менее 45 баллов) (Рис. 39), что в большей степени было обусловлено нарушением удовлетворенности от сексуальной жизни в связи с ЭД. Отмечалось различие среди пациентов: большинство пациентов, перенесших РПЭ (в случае, если это не была нервосберегающая роботассистированная РПЭ, такая была выполнена лишь 2 больным, включенным в исследование), уже до начала АДТ отмечали низкое качество сексуальной жизни, обусловленное нейрогенной ЭД. В этой группе дельта была менее значительная, в отличие от неоперированных больных, у которых снижение КЖ в сексуальной сфере было более выраженным.



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

Рисунок 39. Сравнительная оценка сфер качества жизни до начала и через 12 месяцев от начала АДТ агонистами ЛГРГ у пациентов с МР РПЖ.

Мы обобщили данные о динамике метаболических и гормональных показателей у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ. При анализе полученных данных, собранных в Таблице 40, можно отметить, что максимальные процентные изменения наблюдались в отношении триглицеридов (24,7%), существенно изменялись ХС ЛНП (18,4%), общий холестерин (12,7%), ГПН (13,9%). Это означает, что наиболее изученные на данный момент и наиболее метаболически значимые параметры изменяются

в этой особой группе пациентов, находящихся в выраженном андрогенном дефиците. Если к этой группе нарушений добавить артериальную гипертензию, то замыкается патологический круг метаболического континуума для этих пациентов.

Таблица 40.

Динамика метаболических и гормональных показателей у пациентов с МР РПЖ через 3, 6 и 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ.

| Параметр | До начала терапии | Через 3 месяца | Через 6 месяцев | Через 12 месяцев | Δ за 12 мес, % | р (12 мес.) |
|-----------------------|-------------------|----------------|-----------------|------------------|----------------|-------------|
| ОТ, см | 91,41 | 95,38 | 96,41 | 96,41 | 5,5 | <0,001 |
| Масса тела, кг | 81,9 | | | 84,9 | 3,6 | <0,001 |
| ИМТ кг/м ² | 27,39 | 28,23 | 28,39 | 28,38 | 3,6 | <0,001 |
| ГПН, ммоль/л | 5,18 | 5,67 | 5,77 | 5,9 | 13,9 | <0,001 |
| НьА1с, % | 5,36 | 5,66 | 5,76 | 5,89 | 9,9 | <0,001 |
| ОХС, ммоль/л | 5,15 | 5,58 | 5,78 | 5,9 | 12,7 | <0,001 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,19 | 1,23 | 1,29 | 1,37 | 15,1 | <0,001 |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,04 | 3,29 | 3,47 | 3,6 | 18,4 | <0,001 |
| Триглицериды, ммоль/л | 1,66 | 1,93 | 1,99 | 2,08 | 24,7 | <0,001 |
| сТ4, пмоль/л | 11,63 | | | 11,05 | -5 | <0,001 |
| ТТГ, мкЕд/мл | 1,67 | | | 1,9 | 13,8 | <0,001 |
| ЖМ, кг | 14,79 | | | 17,42 | 17,8 | 0,05 |
| АКМ, кг | 40,74 | | | 40,86 | 0,3 | 0,987 |

По результатам наблюдения за коморбидными состояниями в динамике выявлено изменение частоты встречаемости сопутствующих заболеваний у мужчин в течение года терапии. Полученные данные дополняют картину метаболических нарушений, мы видим высокую распространенность артериальной гипертензии, которая через 12 месяцев от начала терапии наблюдается у 65% пациентов в исследовании, увеличение частоты диагностики ИБС, ХСН, СД 2 тип, ЗАНК. Более наглядно изменения представлены на Рис.40.

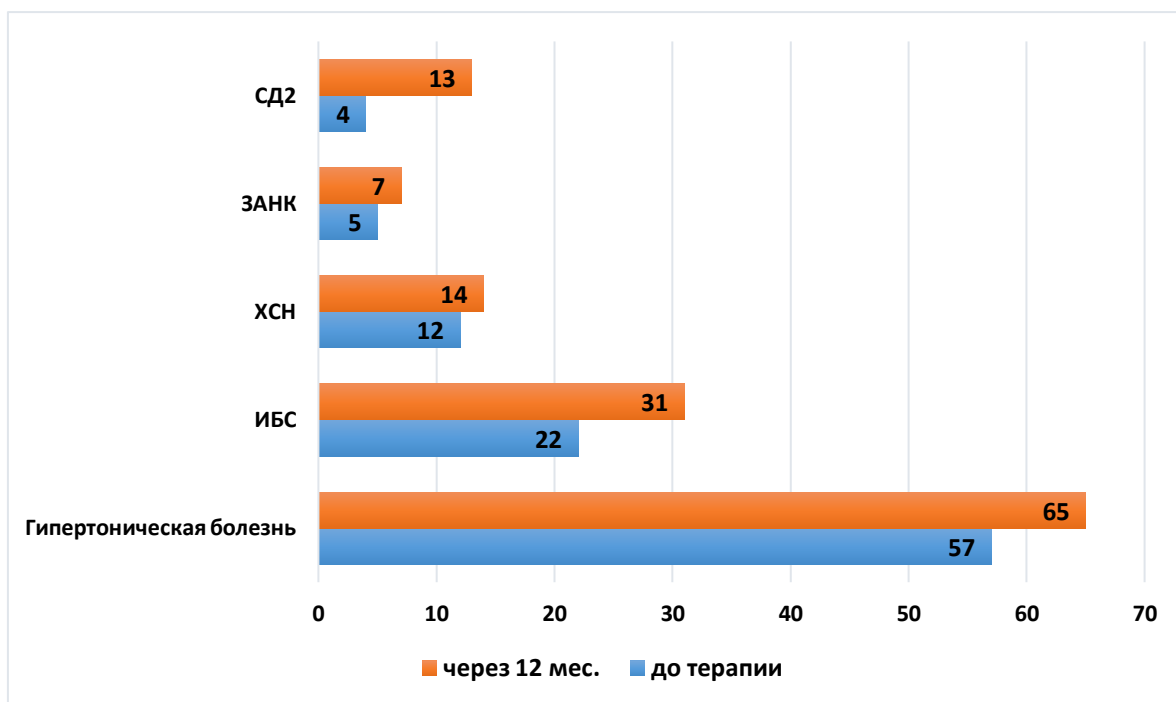


Рисунок 40. Динамика наиболее частых коморбидных состояний у пациентов с МР РПЖ исходно и через 12 месяцев после назначения АДТ агонистами ЛГРГ.

Поскольку часть пациентов ($n=51$) в анамнезе были оперированы, проведен анализ динамических рядов (Табл.41). В ходе многофакторного дисперсионного анализа повторных измерений произведена оценка статистической значимости влияния фактора наличия в анамнезе простатэктомии на динамику изменения указанных показателей. При значении $p>0,05$ влияние фактора не достигает уровня статистической значимости.

Таблица 41.

Зависимость изменения метаболических показателей у пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ от факта наличия РПЭ в анамнезе.

| Фактор простатэктомия да/нет | Показатели в динамике | | | | | | |
|------------------------------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-----------|-----------|
| | ИМТ | ГПН | НbA1c | ОХС | ТГ | ХС ЛНП | ХС ЛВП |
| средний квадрат | 0,089 | 0,043 | 0,171 | 0,086 | 0,309 | 0,192 | 0,336 |
| значение F | 0,025 | 0,013 | 0,042 | 0,024 | 0,084 | 0,051 | 0,088 |
| значение p | 0,875 | 0,940 | 0,708 | 0,882 | 0,520 | 0,685 | 0,504 |

Таким образом, показано, что РПЭ в анамнезе не влияет на динамику оцениваемых показателей.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сопоставляя данные, полученные в исследовании с литературными данными можно отметить, что не вызывает сомнений факт развития метаболических нарушений при АДТ. Стартовав в начале 2000-х годов изучением влияния андрогенной депривации на ИМТ, количество жировой и мышечной ткани, некоторые метаболические параметры, такие как ГПН, ОХС, ХС ЛНП, исследования на эту тему продолжаются до сих пор. Как и в большинстве исследований средний возраст пациентов в нашем исследовании составлял около 70 лет. Большинство проспективных исследований представлено относительно небольшими группами наблюдения. В нашем исследовании трудности были связаны со сложностью набора в исследование в связи с психологическими особенностями онкологических пациентов, исключением пациентов в процессе терапии в связи с изменением лечения, прогрессированием заболевания, началом приема препаратов, влияющих на исследуемые параметры.

4.1. УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Актуальность данной темы заявлена в 2006 году, когда Keating N.L. и соавт. было опубликовано наблюдательное исследование, основанное на большой базе данных в США SEER-Medicare [64]. В исследовании выявлено повышение риска развития сахарного диабета у пациентов, получающих АДТ, что в гораздо более узкой группе пациентов выявлено и в нашем исследовании, проведенном с участием российских пациентов. В нескольких проспективных исследованиях определялись ГПН и HbA1c. Так, в одном из первых коротких проспективных исследований Smith J.C. и соавт. увеличение ГПН составило 3,5% при отсутствии увеличения веса. В более поздних и более длительных исследованиях Hamilton E.L. (2011г.) и Mitsuzuka K. (2016 г.) умеренно увеличивались как ГПН, так и HbA1c (от +2 до +4%). В нашем исследовании увеличение данных показателей

было несколько большим, так ГПН увеличилась на 13,9%, а HbA1c почти на 9,9%. При этом не выявлено зависимости динамики ГПН от ключевых исходных характеристик пациентов, таких как ИМТ, ОТ, возраст пациентов. Также можно отметить, что ИМТ и ОТ в нашем исследовании изменялись очень умеренно, как и в большинстве зарубежных исследований, что подтверждает независимость нарушений углеводного обмена от массы жировой ткани, висцерального жирового депо. Увеличение показателей углеводного обмена в нашей работе происходило уже через 3 месяца терапии, что соотносится с данными коротких исследований, которые демонстрируют повышение гликемии, а в уже отмеченном исследовании Smith M.R. и соавт. и снижении чувствительности к инсулину и повышение уровня инсулина в сыворотке крови у пациентов, получавших 12 недель АДТ. Полученные нами данные сходны с результатами японского исследования Mitsuzuka K. (2016 г.), в котором также исследовались показатели углеводного и липидного обмена, состав тела каждые 3 месяца. Авторы сделали вывод, что один год АДТ вызвал значительные изменения метаболических параметров японских пациентов с раком предстательной железы, а выраженность этих изменений наиболее заметна в первой половине годичного курса АДТ. В литературе нами не найдено детализации углеводных нарушений. Учитывая обнаруженную в исследовании высокую частоту НУО, при помощи Flash-мониторирования глюкозы нам удалось изучить амбулаторный гликемический профиль, характеризующийся высокой суммарной гликемической нагрузкой, повышением колебаний гликемии. В ряде исследований было продемонстрировано, что ранние НУО являются не только промежуточным этапом развития СД, но и независимым ФР ССЗ [123,124].

4.2. ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН

Липидный обмен исследовался в нескольких проспективных исследованиях. Результаты в большинстве работ были однонаправленными. Отмечалось повышение ОХС, ХС ЛНП, ТГ, ХС ЛВП. Умеренно расходился лишь процент этих изменений. Наибольшему изменению были подвержены ТГ.

В нашей работе изменение составило 24,7% за 12 месяцев терапии. Эти результаты близки к данным исследования Mitsuzuka K. (2016 г.), в которой триглицериды также претерпели наибольшее изменение (16%). Интересно, что в работе Smith M.R. изменение ТГ составило 23 % уже через 12 недель терапии, однако в исследование было включено только 25 пациентов. В нашей работе динамика изменения ТГ была подобна динамике изменения ГПН и HbA1c: максимальный прирост показателя – в первые 3 месяца. Однако, при статистическом анализе не отмечено корреляции этого показателя с другими. Показатели ОХС и ХС ЛНП увеличивались во всех известных нам исследованиях, в том числе в российском [20]. В нашем исследовании изменения ОХС и ХС ЛНП коррелировали между собой и составили 12,7 и 18,4% соответственно. Повышение ХС ЛВП отмечено в работах Mitsuzuka K. (2016г.), Smith M.R. (2006г.). У пациентов нашего исследования также отмечается повышение ХС ЛВП на 13,1%. Имеет ли данное повышение клиническое значение пока неизвестно, поскольку, несмотря на полученную достоверность изменения, оно составило $0,181 \pm 0,02$ ммоль/л за 12 месяцев. При анализе влияния исходных параметров пациентов выявлены статистически значимые, но также крайне умеренные положительные корреляции между исходным ИМТ и динамикой ТГ.

4.3. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Исходя из анализа полученных результатов, мы наблюдаем увеличение уровня ТТГ и снижение сТ4 спустя 12 месяцев АДТ, хотя средние значения гормонов не выходят за рамки допустимых в общей популяции значений. При этом наблюдается корреляция уровней ТТГ и сТ4 между собой (отрицательная) и ТТГ и уровня ОХС и ХС ЛНП (положительная). В литературе можно встретить описание механизмов, опосредующих влияние тиреоидных гормонов на липидный обмен: нарушения преобразования холестерина в желчные кислоты, снижение захвата и преобразования ХС ЛНП гепатоцитами, изменение регуляции активности фермента холестерин-7 α -гидроксилазы, который отвечает

за распад холестерина в печени [125]. Таким образом, можно предположить, что изменение в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси под влиянием АДТ может участвовать в реализации метаболических нарушений. Безусловно, невозможно в нашей работе определить роль и вклад этого механизма в прогрессирование ожирения или других изменений, однако в литературе есть исследования, демонстрирующие связь гипотиреоза, в том числе субклинического, с развитием нарушений углеводного обмена, изменения веса, появлением компонентов метаболического синдрома [126]. Другим важным фактором, который потенциально способствует увеличению риска развития сердечно-сосудистых событий и смертности при комплексе вышеуказанных нарушений является их влияние на сосудистую стенку. Так, в исследованиях подтверждены изменения структуры и функции сосудистой стенки в связи с перекисным окислением липидов, увеличением синтеза некоторых провоспалительных белков (в том числе гомоцистеина), повышением экспрессии ангиотензиновых рецепторов, повышением натрийуретических пептидов, системным воспалением. В результате этих изменений развиваются эндотелиальная дисфункция, нарушения вазодилатации, что приводит к ригидности сосудистой стенки. Дополненные диастолической дисфункцией, эти изменения приводят к увеличению риска развития ССЗ [127].

Результаты нашего исследования перекликаются с результатами, полученными R. Noermann и соавт. [22] – зарегистрирован рост уровня ТТГ спустя 12 месяцев АДТ, но и отличаются от конечных данных австралийского исследования тем, что наблюдается небольшое, но статистически значимое снижение сТ4, а также увеличение ОТ, позволяющее сделать вывод о прогрессировании висцерального ожирения. Тем не менее, факт изменения работы гипоталамо-гипофизарно-щитовидной оси при АДТ еще раз подтверждается. Требуются дальнейшие, более длительные исследования в области влияния андрогенной депривации при лечении рака предстательной

железы на метаболические параметры с целью выявления их нарушений и возможной коррекции.

4.4. АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Масса тела и, соответственно, ИМТ пациентов нашего исследования за 12 месяцев наблюдения увеличились на 3,5%, что сопоставимо с данными наиболее известных проспективных исследований, проведенных в различных странах на различных популяциях, как на востоке (Япония), так и на западе (США, Канада) (Smith M.R., Hamilton E.L, Timilshina N., Mitsuzuka K.). Окружность талии оценивалась далеко не во всех исследованиях, однако в нашем исследовании увеличивалась даже более значительно, чем ИМТ. Интересно, что среднее значение ИМТ и в начале исследования и через 12 месяцев относилось к избытку массы тела, а вот среднее значение ОТ после года терапии классифицировалось как абдоминальное ожирение. Эти данные сходны с результатами австралийского исследования Cheung A.S. и соавт. (2016 г.), где увеличение ОТ за год составило 5%. Таким образом, измерение ОТ – простой, не требующий расчетов, но при этом и надежный метод оценки, поскольку ОТ является одним из предикторов кардиометаболических факторов риска (в том числе дислипидемии, артериальной гипертензии, гипергликемии) [128].

Часть исследований были более короткими и оценивали изменения массы тела, ОТ через 12 недель (Nowicki M., 2001). Они выявили, что изменения антропометрических показателей происходит уже в первые 3 месяца. Аналогично этим данным, в нашей работе мы наблюдали максимальные изменения ИМТ и ОТ в первые 3 месяца, в дальнейшем изменения ОТ продолжались, но кривая изменений была более пологой, а ИМТ не нарастал. Изменения в составе тела в большинстве исследований оценивались с помощью ДЭРА. Этот метод высокоточен, однако имеет несколько недостатков, таких как лучевая нагрузка и высокая стоимость, в связи с чем используется преимущественно в рамках научных исследований. Ограничением использования данного метода в работе с онкологическими пациентами является

то, что они чаще подвергаются лучевой нагрузке в связи с проведением диагностических исследований с целью исключения прогрессии. Биоимпедансный анализ менее точен в оценке композиционного состава тела, однако является более простым в исполнении, неинвазивным, недорогим. Биоимпедансный анализ использовался в работе Smith и соавт. (2001 г.) и Torimoto (2011 г.) и продемонстрировал увеличение ЖМ на 8,4%/+2,08 кг и уменьшение тощей массы на 2,7%/-0,57 кг. Эти результаты вполне сопоставимы с данными других исследований, проведенных с помощью ДЭРА, в которых отмечается увеличение ЖМ на 4,3-22%. В некоторых из них получены данные об уменьшении тощей массы. Более выраженное уменьшение получено в работах, в которых используется МСКТ на уровне L4 (ягодичные мышцы). В нашей работе при использовании биоимпедансного анализа было получено увеличение ЖМ на 2,63 кг, что составило 15,1%, однако уменьшения тощей массы не отмечалось. Полученные данные позволили судить о крайне умеренной динамике в композиционном составе тела в течение первых 12 месяцев терапии и быть подтверждением независимости прогрессии метаболических нарушений.

4.5 КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Полученные ранее данные исследований, сравнивающих качество жизни пациентов при различных видах терапии рака предстательной железы, свидетельствуют о выраженном влиянии андроген-депривационной терапии на физическую сферу, психологическое состояние пациента, сексуальную функцию. Так, например, исследование CaPSURE, проведенное в США с участием 3294 мужчин с раком предстательной железы показало, что физическое здоровье снижалось наиболее выражено (ОР 3.8 (2.1–6.6) $p < 0.01$) за первые 2 года терапии в сравнении с РПЭ (ОР 1.6 (1.1–2.3) $p < 0.01$), БТ (ОР 1.9 (1.3–2.8) $p < 0.01$), лучевой терапией (ОР 2.3 (1.5–3.8) $p < 0.01$), активным наблюдением (ОР 1.8 (0.7–4.3) $p < 0.01$), при оценке психологического состояния показатель ОР при АДТ также превышал иные методы лечения. В нашем исследовании мы не сравнивали различные методы терапии, а оценивали динамику КЖ в разных

сферах в течение года лечения агонистами ЛГРГ и отметили снижение КЖ в физической сфере на 19,3%, в психологической сфере на 17,7%, наиболее критично ситуация выглядела в социальной сфере, которая включала оценку пациентом сексуальной жизни, где снижение достигло 37,8% и КЖ в этой сфере стало низким, в то время как отношение к окружающему миру снизилось не столь значительно на 8,8%. Эти данные соответствуют результатам исследований о влиянии АДТ на сексуальное здоровье мужчин: снижение тестостерона вследствие АДТ приводит к потере либидо у большинства пациентов и нарушению эректильной функции вследствие венозной утечки, снижения артериального притока и нарушения NO-зависимой релаксации, что приводит к сексуальной дисфункции более чем у 90% мужчин [129].

4.6. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СОБЫТИЯ И СМЕРТНОСТЬ

Продолжается активное обсуждение проблемы влияния АДТ на сердечно-сосудистые события и смертность. Безусловно, оценка сердечно-сосудистых осложнений и смертности может производиться только в крупных исследованиях, включающих тысячи пациентов. Трудность проведения таких исследований в группе онкологических пациентов заключается в сложности подбора контрольной группы, разнородности пациентов по виду получаемой терапии. В большом наблюдательном исследовании Keating N.L. установлено повышение риска развития ИБС на 16%, риска внезапной сердечно-сосудистой смерти на 16%, риска ИМ 11% в сравнении с пациентами, не получающими АДТ агонистами ЛГРГ [64]. В нашей работе не ставилось задачи проанализировать сердечно-сосудистые события, поскольку для этого нужен больший срок наблюдения и большее количество пациентов, включенных в исследование, однако, выявленные во множестве исследований и в данном исследовании метаболические и гормональные нарушения при гормонотерапии РПЖ, являются доказанными факторами риска ССЗ, поэтому требуют коррекции.

В процессе лечения в течение 12 месяцев не произошло ни одного фатального кардиоваскулярного события. Однако, 5 пациентов

госпитализировались в связи с сердечно-сосудистой патологией. 2 пациента с инфарктом миокарда в анамнезе были госпитализированы в связи с НРС – фибрилляцией предсердий, у одного пароксизм ФП купирован, у второго – постоянная форма ФП. Двое больных госпитализированы в связи с ухудшением течения СН, которое потребовало нахождения больных в кардиологическом стационаре. 1 пациент был в плановом прооперирован по поводу ЗАНК, проведена реваскуляризация. В динамике произошло увеличение количества пациентов с гипертонической болезнью, ИБС. Данные изменения не могут быть однозначно отнесены к влиянию АДТ, поскольку для подтверждения этого факта необходимо иметь большую выборку и группу контроля и проводить исключение влияния других факторов, в том числе и фактора большей вовлеченности пациентов в обследование и мониторинг в связи с участием в исследовании.

Заключение

Таким образом, в результате андрогенной депривации при лечении РПЖ агонистами ЛГРГ постепенно 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. Все эти нарушения являются взаимоусугубляющими и, как результат, приводят к ССЗ, то есть запускают патологический сердечно-сосудистый континуум. Своевременная коррекция метаболических нарушений могут способствовать снижению сердечно-сосудистого риска у таких пациентов. Данный тезис подтверждается масштабным исследованием с анализом данных более 5500 больных РПЖ [130].

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 независимо от исходного возраста, ИМТ, ОТ пациентов.
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 (Рис. 1) ведения пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ.

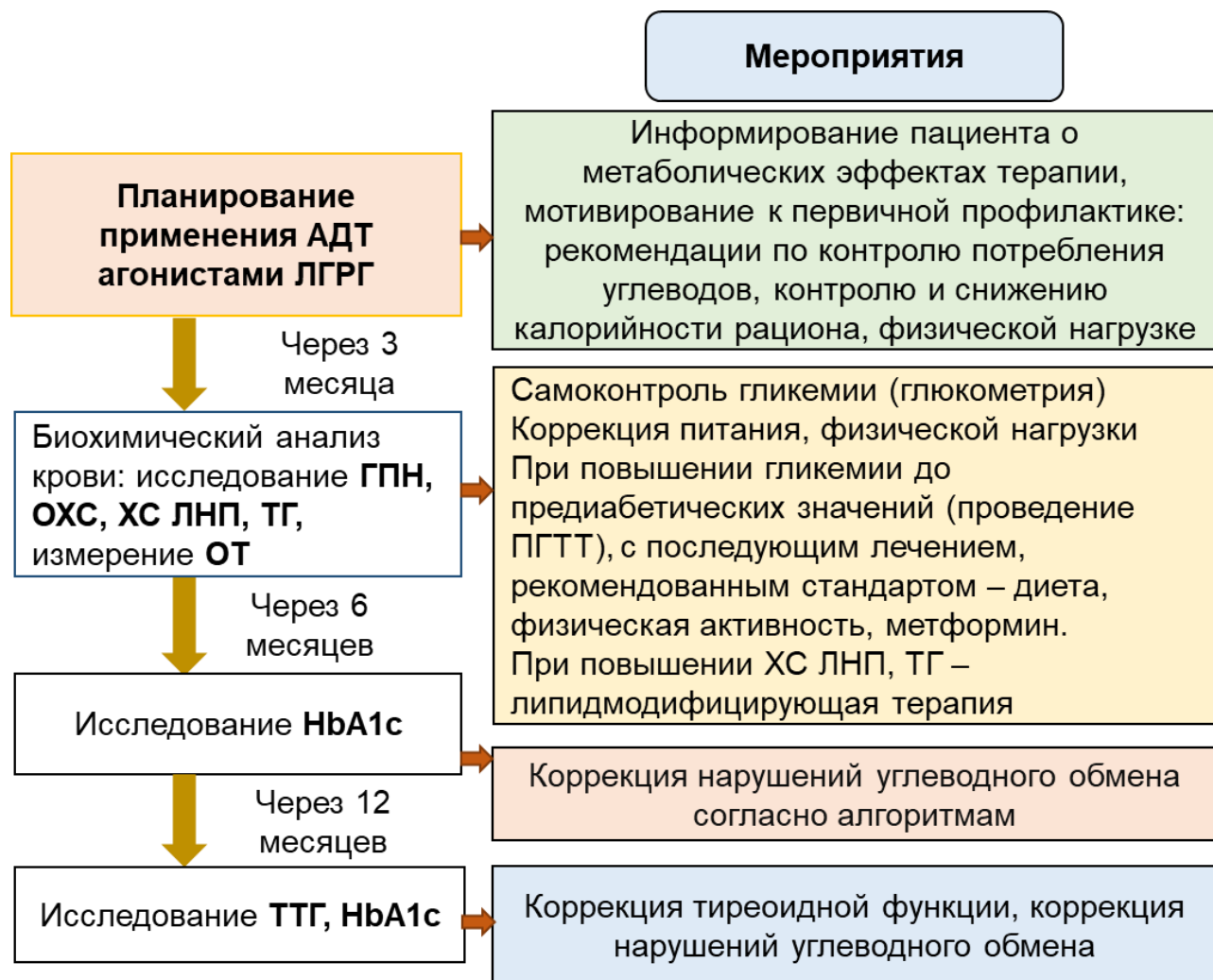


Рисунок 1. Алгоритм ведения пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ, в клинической практике

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представляется важным проведение более длительных исследований по изучению метаболических и гормональных изменений у пациентов, получающих андрогенную депривацию агонистами ЛГРГ. Не менее значимым представляется проведение исследований по управлению метаболическими расстройствами с оценкой качества жизни, общей выживаемости, сердечно-сосудистых событий в зависимости от получаемой терапии. Наиболее актуальными могли бы стать проспективные рандомизированные исследования, методологически модерированные междисциплинарной командой специалистов, которые позволили бы обосновать тактику и разработать подходы к ведению таких пациентов на основе современных позиций, включающих персонализацию, стратификацию, динамическую оценку с целью внедрения алгоритма действий, понятного любому врачу, который наблюдает больного.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ADA – Американская Диабетическая Ассоциация

ASCO – American Society of Clinical Oncology, Американское общество клинических онкологов

ESC – Европейское общество кардиологов European Society of Cardiology

FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration)

HbA1c – гликированный гемоглобин

IDF – International Diabetes Federation Международная Федерация Диабета

NCEP – Национальная образовательная программа по холестерину, National Cholesterol Education Program

SCORE – шкала оценки сердечно-сосудистого риска Systematic Coronary Risk Estimation chart

SEER – американская национальная программа учета пациентов со злокачественными опухолями (The Surveillance, Epidemiology, and End Results)

SMAD – канонический сигнальный путь

TGFβ -трансформирующий ростовой фактор бета

WHOQOL-BREF – краткий опросник качества жизни ВОЗ

АГП – амбулаторный гликемический профиль

АДТ – андрогендепривационная терапия

АКМ – активная клеточная масса

БАБ – бета-адреноблокаторы

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

БТ – брахитерапия

БХ – биохимический

ВГ – вариабельность гликемии

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГПН – глюкоза венозной плазмы натощак

ГЗСИ – глюкозозависимая секреция инсулина

ЖМ – жировая масса

ЗАНК – заболевание артерий нижних конечностей
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ИРИ – иммунореактивный инсулин
ЛГРГ – лютеинизирующий гормон рилизинг-гормон.
МAB – максимальная андрогенная блокада
МР РПЖ – местнораспространенный рак предстательной железы
НГН – нарушение гликемии натощак
НРС – нарушение ритма сердца
НСРПЭ – нервосберегающая радикальная простатэктомия
НУО – нарушения углеводного обмена
ОАК – общий анализ крови
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОТ – окружность талии
ОХС – общий холестерин
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ППГ – постпрандиальная гликемия
ПСА – простатспецифический антиген
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты
РПЭ – радикальная простатэктомия
РФ – Российская Федерация
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая смертность

сТ4 – свободный Т4

Т – тестостерон

ТГ – триглицериды

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ТТГ – тиреотропный гормон,

УЗИ – ультразвуковое исследование

УО – углеводный обмен

ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЩЖ – щитовидная железа

ЭД – эректильная дисфункция

ЭКГ – электрокардиограмма

Эхо-КГ – эхокардиографическое исследование сердца

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bell, K.J. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies / K.J. Bell [et al.] // *Int J Cancer*. – 2015. – N 137. – P.1749.
2. Ferlay, J. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods / J Ferlay [et al.] // *Int. J. Cancer*. – 2019. – N 144. – P.1941–1953.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 239 с.
4. Nowicki, M. Hormonal regulation of appetite and body mass in patients with advanced prostate cancer treated with combined androgen blockade / M Nowicki, W. Bryc, F. Kokot // *J. Endocrinol. Invest*. – 2001. – N 24. – P.31–36.
5. Smith, J.C. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer / J.C. Smith, S. Bennett, L.M. Evans // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2001. – N 86. – P.4261–4267.
6. Smith, M.R. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer / M.R. Smith [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2002. – N 87. – P.599–603.
7. Keating, N.L. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer / N.L. Keating [et al.] // *J. Natl Cancer Inst*. – 2010. – N 102. – P.39–46.
8. D'Amico, A.V. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial / A.V. D'Amico [et al.] // *JAMA*. – 2008. – N 299. – P.289–95.
9. Alibhai, S.M. Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes / S.M. Alibhai [et al.] // *J. Clin. Oncol*. – 2009. – N 27. – P.3452–3458.
10. Jespersen, C.G. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study / C.G. Jespersen, M. Nørgaard, M. Borre // *Eur. Urol*. – 2014. – N 65. – P.704–709.

11. Torimoto, K. The effects of androgen deprivation therapy on lipid metabolism and body composition in Japanese patients with prostate cancer / K. Torimoto [et al.] // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2011. – N 41. – P.577–581.
12. Hamilton, EJ. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy/ E.J. Hamilton [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2011. – N 74. – P.377–383.
13. Mitsuzuka, K. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer / K. Mitsuzuka [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2016. – N 19. – 57–62.
14. Cheung, A.S. Relationships between insulin resistance and frailty with body composition and testosterone in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer / A.S. Cheung [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2016. – N 175. – 229–237.
15. Levine, G.N. Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation Oncology / G.N. Levine [et al.] // *Circulation.* – 2010. – N 121. – P.833–840.
16. Алексеев, Б.Я. Андрогенная кардиодепривация / Б.Я. Алексеев // *Урология сегодня.* – 2019. – N 4. – С.14-15.
17. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации.2020
18. Timilshina, N. Impact of androgen deprivation therapy on weight gain differs by age in men with nonmetastatic prostate cancer / N. Timilshina, H. Breunis, S.M. Alibhai // *J. Urol.* – 2012. – N 188. – 2183–2188.
19. Lee, H. Changes in bone mineral density and body composition during initial and long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate carcinoma / H. Lee [et al.] // *Cancer.* – 2005. – N 104. – 1633–1637.
20. Грицкевич, А.А. Метаболический статус больных раком предстательной железы при различных режимах гормонотерапии / А.А. Грицкевич, В.Л.

Медведев, С.В. Мишугин // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2014. - N 3. - С.26-30.

21. Morote, J. Effect of androgen deprivation therapy in the thyroid function test of patients with prostate cancer / J. Morote [et al.] // *Anti-Cancer Drugs*. – 2005. – N 16. – P.863–866.

22. Hoermann, R. Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis Set Point Alterations Are Associated With Body Composition in Androgen-Deprived Men / R. Hoermann [et al.] // *J Endocr Soc*. – 2017. – N 1. – P.874–885.

23. Huggins, C. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate / C. Huggins, C.V. Hodges // *J. Urol*. – 1941. – N 1. – 293–297.

24. Garnick, M.B. Leuprolide versus diethylstilbestrol for previously untreated stage D2 prostate cancer: results of a prospectively randomized trial / M.B. Garnick // *Urology*. – 1986. – N 27. – P.21-28.

25. Kuhn, J.M. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide) / J.M. Kuhn [et al.] // *N.Eng. J. Med*. – 1989. – N 321. – P.413–418.

26. Seidenfeld, J. Single-Therapy Androgen Suppression in Men with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Seidenfeld [et al.] // *AnnInternMed*. – 2000. – N 132. – P.566–577.

27. Алексеев, Б.Я. Аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в терапии больных раком предстательной железы / Б.Я. Алексеев, К.М. Нюшко, А.Д. Каприн // *Медицинский совет*. - 2018. - N 19. -С.96-100.

28. Grossmann, M. Management of side effects of androgen deprivation therapy / M. Grossmann, J.D. Zajac // *Endocrinol Metab Clin North Am*. – 2011. – N 3. – P.655–671.

29. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer Statistic Review (CSR). – 1975-2017. – Режим доступа: <https://seer.cancer.gov/>

30. Smith, M.R. Changes in fat and lean body mass during androgen-deprivation therapy for prostate cancer / M.R. Smith // *Urology*. – 2004. – N 63. – P.742–745.
31. Smith, M.R. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer / M.R. Smith, H. Lee, D.M. Nathan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – N 91. – P.1305–1308.
32. Nishiyama, T. The influence of androgen deprivation therapy on metabolism in patients with prostate cancer / T. Nishiyama [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – N 90. – P.657–660.
33. Seible, D.M. Weight gain on androgen deprivation therapy: which patients are at highest risk? /D.M. Seible [et al.]// *Urology*. – 2014. – N 83. – P.1316–1321.
34. Dockery, F. Testosterone suppression in men with prostate cancer leads to an increase in arterial stiffness and hyperinsulinaemia / F. Dockery [et al.] // *Clin. Sci.* – 2003. – N 104. – P.195–201.
35. Salvador, C. Analysis of the lipid profile and atherogenic risk during androgen deprivation therapy in prostate cancer patients / C. Salvador [et al.] // *Urol. Int.* – 2013. – N 90. – P.41–44.
36. Smith, M.R. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition /M.R.Smith [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – N 22. – P.2546–2553.
37. Chang, D. Effect of androgen deprivation therapy on muscle attenuation in men with prostate cancer / D. Chang [et al.] // *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* – 2014. – N 58. – P.223–228.
38. Alibhai, S.M. Impact of androgen-deprivation therapy on physical function and quality of life in men with nonmetastatic prostate cancer / S.M. Alibhai [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – N 28. – P.5038–5045.
39. Wu, F.J. Increased Fall Risk in Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer / F.J. Wu [et al.] // *Urology*. – 2016. – N 95. – P.145–150.
40. Winters-Stone, K.M. Falls and frailty in prostate cancer survivors: current, past, and never users of androgen deprivation therapy / K.M. Winters-Stone [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2017. – N. 7. – P.1414–1419.

41. Maillefert, J.F. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonists for prostatic carcinoma / J.F. Maillefert [et al.] // J. Urol. – 1999. – N 161. – P.1219–1222.
42. Berruti, A. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy / A. Berruti [et al.] // J. Urol. – 2002. – N 167. – P.2361–2367.
43. Daniell, H.W. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer / H.W. Daniell [et al.] // J. Urol. – 2000. – N 163. – P.181–186.
44. Lassemillante, A.C. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis / A.C. Lassemillante [et al.] // Endocrine. – 2014. – N 45. – P.370–381.
45. Cheung, A.S. Muscle and bone effects of androgen deprivation therapy: current and emerging therapies / A.S. Cheung, J.D. Zajac, M. Grossmann // Endocr Relat Cancer. – 2014. – N 5. – P.371-394.
46. Morote, J. Prevalence of osteoporosis during longterm androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer / J. Morote [et al.] // Urology. – 2007. – N 69. – P.500–504.
47. Shahinian, V.B. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer / V.B. Shahinian [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – N 352. – 154–164.
48. Greenspan, S.L. Vertebral fractures and trabecular microstructure in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy / S.L. Greenspan [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2012. – N 28. – P.325–366.
49. Hamilton, E.J. Structural decay of bone microarchitecture in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy / E.J. Hamilton [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2010. – N 95. – P.456–463.
50. Conde, F.A. Risk factors for male osteoporosis / F.A. Conde [et al.] // Urol Oncol. – 2003. – N 21. – P.380.
51. Hamdy, R.C. Algorithm for the management of osteoporosis / R.C. Hamdy [et al.] // South Med J. – 2010. – N 103. – P.1009.

52. Higano, C.S. Bone loss and the evolving role of bisphosphonate therapy in prostate cancer / C.S. Higano // *Urol Oncol.* – 2003. – N 21. – P.392.
53. Kanis, J.A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX--assessment and intervention thresholds for the UK / J.A. Kanis [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2008. – N 19. – P.1395.
54. Cianferotti, L. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation / L. Cianferotti [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – N 8. – P.75646.
55. Marin, P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens / P. Marin, B. Oden, P. Bjorntorp // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1995. – N 1. – P.239-243.
56. Gupta, V. Effects of dihydrotestosterone on differentiation and proliferation of human mesenchymal stem cells and preadipocytes / V. Gupta [et al.] // *Molecular and Cellular Endocrinology.* – 2008. – N 296. – P.32–40.
57. Gotoh, H. Contribution of subcutaneous fat accumulation to insulin resistance and atherosclerosis in haemodialysis patients / H. Gotoh [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2009. – N 24. – P.3474–3480.
58. Siegel-Axel, D.I., Haring H.U. Perivascular adipose tissue: an unique fat compartment relevant for the cardiometabolic syndrome / D.I. Siegel-Axel, H.U. Haring // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* – 2016. – N 17. – P.51–60.
59. Hegarty, B.D. The role of intramuscular lipid in insulin resistance / B.D. Hegarty [et al.] // *Acta Physiologica Scandinavica.* – 2003. – N 178. – 373–383.
60. Stellato, R.K. Testosterone, sex hormonebinding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study / R.K. Stellato [et al.] // *Diabetes Care.* – 2000. – N 23. – P.490-494
61. Oh, J.Y: Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study / J.Y. Oh [et al.] // *Diabetes Care.* – 2002. – N 25. – P.55-60.

62. Jones, T.H. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study) / T.H. Jones [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – N 34. – P.828-837.
63. Hackett, G: Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study / G.Hackett [et al.] // *The journal of sexual medicine*. – 2014. – N 11. – P.840-856.
64. Keating, N.L. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer / N.L. Keating, A.J. O'Malley, M.R. Smith // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2006. – N 24. – P.4448-4456.
65. Mauvais-Jarvis, F. Androgen-deprivation therapy and pancreatic β -cell dysfunction in men / F. Mauvais-Jarvis // *Journal of Diabetes and Its Complications*. – 2016. – N 3. – P.389-390.
66. Prentki, M: Islet beta cell failure in type 2 diabetes / M. Prentki, C.J. Nolan // *J Clin Invest*. – 2006. – N 116. – P.1802-1812.
67. Urushima, H. The effects of androgen deprivation therapy with weight management on serum aP2 and adiponectin levels in prostate cancer patients / H. Urushima, Yu. Inomata-Kurashiki, K. Nishimura // *Aging Male*. – 2015. – N 2. – P.72-76.
68. FDA Drug Safety Communication: Update to Ongoing Safety Review of GnRH Agonists and Notification to Manufacturers of GnRH Agonists to Add New Safety Information to Labeling Regarding Increased Risk of Diabetes and Certain Cardiovascular Diseases. - 2010. - Режим доступа: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-update-ongoing-safety-review-gnrh-agonists-and-notification>
69. Mitsuzuka, K, Arai Y. Metabolic changes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy / K. Mitsuzuka, Y. Arai // *International Journal of Urology*. – 2018. – N 25. – P.45–53.

70. Keating, N.L. Does comorbidity influence the risk of myocardial infarction or diabetes during androgen-deprivation therapy for prostate cancer? / N.L. Keating [et al.] // *Eur. Urol.* – 2013. – N 64. – P.159–66.
71. Saigal, C.S. Long term androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer / C.S. Saigal [et al.] // *Cancer.* – 2007. – N 110. – P.1493–1500.
72. Dong, F. The heart: a novel gonadotrophin-releasing hormone target / F. Dong [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2011. – N 23. – P.456–63.
73. Brenta, G. Why can insulin resistance be a natural consequence of thyroid dysfunction? / G. Brenta // *J Thyroid Res.* – 2011. – N 2011. – P.152850.
74. Rochon, C. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism / C. Rochon [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2003. – N 1. – P.7–15.
75. Salminen, E. Effect of adjuvant androgen deprivation on thyroid function tests in prostate cancer patients / E. Salminen [et al.] // *Anti-Cancer Drugs.* – 2004. – N 4. – P.351–356.
76. Resnick, M.J. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement / M.J. Resnick [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2015. – N 33. – P.1078.
77. Bourke, L. Survivorship and Improving Quality of Life in Men with Prostate Cancer / L. Bourke [et al.] // *Eur Urol.* – 2015. – N 3. – P.374-83.
78. Dieperink, K.B. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCa-a randomised study among primary prostate cancer patients / K.B. Dieperink [et al.] // *Br J Cancer.* – 2013. – N 109. – P.3005.
79. Bourke, L. A qualitative study evaluating experiences of a lifestyle intervention in men with prostate cancer undergoing androgen suppression therapy / L. Bourke [et al.] // *Trials.* – 2012. – N 13. – P.208.
80. Galvao, D.A. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone

- metastases: a randomized controlled trial / D.A. Galvao [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2010. – N 28. – P.340.
81. Bourke, L. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / Bourke [et al.] // *Eur Urol.* – 2015. – N 4. – P.693.
82. Rothermundt, C. Metformin in chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer: a multicenter phase 2 trial (SAKK 08/09) / C. Rothermundt [et al.] // *Eur Urol.* – 2014. – N 3. – P.468-74.
83. Margel, D: Metformin use and all-cause and prostate cancerspecific mortality among men with diabetes / D. Margel [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2013. – N 31. – P.3069.
84. Richards, K.A. Metformin Use Is Associated with Improved Survival in Patients with Advanced Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy / K.A. Richards [et al.] // *The Journal of Urology.* – 2018. – N 200. – P.1-8.
85. Lee, M.J. Association between metformin medication, genetic variation and prostate cancer risk / M.J. Lee [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2020.
86. Gilbert, S.E. Effects of a lifestyle intervention on endothelial function in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer / S.E. Gilbert [et al.] // *Br J Cancer.* – 2016. – N 114. – P.401.
87. Dong, F. The heart: a novel gonadotrophin-releasing hormone target / F. Dong [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2011. – N 23. – P.456–63.
88. Bosco, C. Quantifying the evidence for the risk of metabolic syndrome and its components following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis / C. Bosco [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015. – 10. – e0117344.
89. Braga-Basaria M. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy / M. Braga-Basaria [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – N 24. – P.3979–83.
90. Donovan, K.A. Psychological effects of androgen-deprivation therapy on men with prostate cancer and their partners / K.A. Donovan [et al.] // *Cancer.* – 2015. – N 121. – P.4286.

91. Cherrier, M.M. Cognitive and mood changes in men undergoing intermittent combined androgen blockade for non-metastatic prostate cancer / M.M. Cherrier [et al.] // *Psychooncology*. – 2009. – N 18. – P.237.
92. Nguyen, P.L. Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them / P.L. Nguyen [et al.] // *Eur Urol*. – 2014. – N 5. – P.825.
93. Nobes, J.P. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy / J.P. Nobes [et al.] // *BJU Int*. – 2012. – N 109. – P.1495.
94. O'Farrell, S. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer / S. O'Farrell [et al.] // *JClinOncol*. . – 2015. – N 33. – P.1243-1251.
95. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. – 1997. – Режим доступа: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
96. Guerrero-Romero, F. The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp / F. Guerrero-Romero [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2010. – N 7. – P.3347–3351.
97. Дедов, И.И. Клинические рекомендации: Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: (9-й выпуск (дополненный)) / И.И. Дедов [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2019. – N 1 – С.13-14.
98. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. – 2003. – 26. – P.3160–3167.
99. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of WHO/IDF Consultation. - 2006.- Режим доступа: https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/
100. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes: prevention in people at high risk. Public health guideline [PH38]. Published date: July

2012. Last updated: September 2017. Available from:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ph38/chapter/Recommendations>

101. Дедов, И. И., Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / М.В.Шестакова, Г.Р.Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – N 2. - P. 104-112.

102. Ang, E. Flash glucose monitoring (FGM): A clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. / E. Ang // J Diabetes Complications. – 2020. – N 6.

103. Solis, R. Diagnostic Accuracy of the Triglyceride and Glucose Index for Insulin Resistance: A Systematic Review. International / R. Solis // Journal of Endocrinology. – 2020

104. Vasques, A. C. J. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study / A. C. J. Vasques [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2011. – N 93. – P. 98–100.

105. Onat, A. Plasma triglycerides, an independent predictor of cardiovascular disease in men: a prospective study based on a population with prevalent metabolic syndrome / A. Onat, I. Sari, M. Yazici // Int J Cardiol. – 2006. – N 1. – P.89–95.

106. Lee, E.Y. Triglyceride glucose index, a marker of insulin resistance, is associated with coronary artery stenosis in asymptomatic subjects with type 2 diabetes / E.Y. Lee [et al.] // Lipids in Health and Disease. – 2016. – N 15. – P.155.

107. Исхакова И.С. Гормонально-метаболические и микрососудистые нарушения у женщин с различным состоянием углеводного обмена в постменопаузе: автореф. дис. канд.мед.наук: 14.01.02 / Исхакова Ирина Сергеевна. – Новосибирск, 2017. – 159 с.

108. European Society of Cardiology. The interactive tool for predicting and managing the risk of heart attack and stroke SCORE [Электронный ресурс] 2019. Режим доступа: <http://www.heartscore.org/>

109. Budoff, M. Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease / M. Budoff // Am J Cardiol. – 2016. – N 118. – P.138-145.

110. Singh, A. Cardiovascular risk and statin eligibility of young adults after an MI: Partners YOUNG-MI Registry. / A. Singh [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2018. – N 71. P.292-302.
111. Banks, W.A. Triglycerides cross the blood-brain barrier and induce central leptin and insulin receptor resistance / W.A. Banks [et al.] // International journal of obesity. – 2018. – N 3. – P.391–397.
112. Mach, F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / F. Mach [et al.] // European Heart Journal. – N 1. – P.111–188.
113. Sarwar, N. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. / N.Sarwar [et al.] // Lancet. – 2010. – N 375. – P.1634-9
114. Mahmood, S.S. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective / S.S. Mahmood [et al.] // Lancet. – 2014. – N 38. – P.999-1008.
115. Баланова, Ю. А. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Российский кардиологический журнал. - 2018. - N 6. - С.123–130.
116. Мосейчук, К.А. Пациент с дислипидемией: проблемы диагностики и лечения по данным регистра РЕКВАЗА / К.А. Мосейчук, А.В. Воробьев, М.М. Лукьянов // Профилактическая медицина. - 2017. - N 1-2. - С.15.
117. Bhatt, D.L. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia / D.L. Bhatt [et al.] // N Engl J Med. – 2019. – N 380. – P.11–22.
118. Tsatsanis, C. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis / C. Tsatsanis [et al.] // Hormones. – 2015. – N 14. – P.549–562.

119. Aiceles, V. A link between hypothyroidism, obesity and male reproduction / V. Aiceles, C. da Fonte Ramos // *Horm Mol Biol Clin Investig.* – 2016. – N 1. – P.5-13.
120. Romero-Corral, A. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies / A. Romero-Corral [et al.] // *The Lancet.* – 2006. – N 9536. – P.666-678.
121. Шальнова, С. А. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечнососудистых заболеваний и всех причин среди Российского населения / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, А. В. Капустина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* - 2014. - N 1. - С. 44-48.
122. Zimmet, P. A New International Diabetes Federation Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome: the Rationale and the Results / P. Zimmet, K.G. Alberti, M.S. Ríos // *Rev Esp Cardiol.* – 2005. – N 12. – P.1371-1376.
123. Angelantonio, E. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies / E. Angelantonio [et al.] // *Lancet.* – 2010. – N 375. – P.2215–2222.
124. Vistisen, D. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with prediabetes defined by different criteria: the Whitehall II study / D. Vistisen [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. – N 4. – P.899-906.
125. Cappola, A.R. Hypothyroidism and atherosclerosis / A.R. Cappola, P.W. Ladenson // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2003. – N 6. – P.2438–2444.
126. Liang, L.B. Blood lipid, glucose and uric acid in people with subclinical hypothyroidism / L.B. Liang [et al.] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2013. – N 6. – P.954-956.
127. Reddy, V.S. Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism / V.S. Reddy [et al.] // *Horm Metab Res.* – 2013. – N 10. – P.754-758.
128. Klein, S. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association / S. Klein [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – N 6. – P.1647-52.

129. Higano, C.S. Sexuality and intimacy after definitive treatment and subsequent androgen deprivation therapy for prostate cancer / C.S. Higano // J Clin Oncol. – 2012. – N 30. – P.3720–3725.
130. Troeschel, A.N. Postdiagnosis Body Mass Index, Weight Change, and Mortality From Prostate Cancer, Cardiovascular Disease, and All Causes Among Survivors of Nonmetastatic Prostate Cancer / A.N. Troeschel [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – N 18. – P.2018-2027.