

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения.
Диабетические комы**

**Клинический протокол
диагностики и лечения.
Дисменорея**

**Сахарный диабет
и COVID-19**

**О противовирусных
эффектах витамина D**

**Профилактика потерь
беременности ранних сроков**

**Лечение
бесплодия методом
экстракорпорального
оплодотворения,
с антагонистами
гонадотропного
рилизинг гормона
(Антагонистами-ГНРГ)**



№ 13 | 14 (139–140), 2020

**Эндокринология
Тиреодология
Гинекология**

2021

Человек и
Лекарство-
Казахстан



XIV НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»

Алматы Атакент Парк отель ул. Тимирязева, 42	8-9.09	Кардио Невро	Гастро Пульмо	Эндо- крин.	Педиат- рия	Фармаконадзор и фальсификация ЛС
---	--------	-----------------	------------------	----------------	----------------	-------------------------------------

В рамках Конгресса пройдет Научно-практическая конференция с международным участием на тему «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной неврологии, нейрохирургии, нейрофизиологии»

Шымкент Отель Rixos Khadisha Shymkent, ул. Желтоксан, 17	10.09	Кардио Невро	Кардио Невро	Эндо- крин.	Педиат- рия	Фармаконадзор и фальсификация ЛС
---	-------	-----------------	-----------------	----------------	----------------	-------------------------------------

XIV (РЕГИОНАЛЬНЫЙ) НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН»

Усть-Каменогорск Дворец культуры металлургов, пр. Н. Назарбаева, 68	15.09	Кардио Невро	Кардио Невро			Фармаконадзор и фальсификация ЛС
Семей ГМУ, ул. Абая Кунанбаева, 103	17.09	Кардио Невро	Терапия (Гастро Пульмо)			Фармаконадзор и фальсификация ЛС
Павлодар Театр филармонии им. И. Байзакова, пр. Н. Назарбаева, 1	22.09	Кардио Невро	Кардио Невро			Фармаконадзор и фальсификация ЛС
Караганда КГМУ, ул. Гоголя, 40	24.09	Кардио Невро	Кардио Невро	Эндо- крин.	Педиат- рия	Фармаконадзор и фальсификация ЛС
Петропавловск Обл. филармония, ул. Кеншинбаева, 22	29.09	Терапия (Гастро Пульмо)	Кардио Невро			Фармаконадзор и фальсификация ЛС
Костанай Костанайский областной казахский театр драмы им. И. Омарова, ул. Тауелсиздик, 144	1.10	Терапия (Гастро Пульмо)	Кардио Невро			Фармаконадзор и фальсификация ЛС
Уральск Обл. филармония им. Г. Курмангалиева, ул. Карева, 47	6.10	Терапия (Гастро Пульмо)	Кардио Невро			Фармаконадзор и фальсификация ЛС
Актобе ЗКГМУ им. М. Оспанова, ул. Маресьева, 68	8.10	Кардио Невро	Гастро Пульмо	Эндо- крин.	Педиат- рия	Фармаконадзор и фальсификация ЛС
Тараз (место проведения уточняется)	13.10	Терапия (Гастро Пульмо)	Кардио Невро			Фармаконадзор и фальсификация ЛС
Атырау Renaissance Atyrau Hotel, ул. Сатпаева, 15 Б	15.10	Терапия (Гастро Пульмо)	Кардио Невро			Фармаконадзор и фальсификация ЛС

**В случае продления ограничений, связанных с пандемией,
Конгресс будет проводиться в онлайн-режиме. Информация на сайте www.chil.kz**

Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Мукатова И.Ю. (Астана)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:
Садыкова Умитжан, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина
Технический редактор:
Канахина Оксана
Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна
Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 65А
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3



Уважаемые читатели!

Перед вами очередной журнал «Человек и Лекарство – Казахстан», посвященный эндокринологии, тиреодологии и гинекологии.

Номер начинается с Клинических протоколов диагностики и лечения диабетической комы и дисменореи.

В разделе, посвященном событиям и комментариям, можно ознакомиться с протоколом совещания Национального Совета Экспертов и докладом профессора Р. Базарбековой на секции по эндокринологии в рамках Международного

Конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан».

Сахарный диабет входит в тройку заболеваний, наиболее часто приводящих к инвалидизации населения и смерти. Актуальность проблемы обусловлена масштабностью распространения сахарного диабета. На сегодняшний день во всем мире зарегистрировано около 200 млн случаев, но реальное число заболевших примерно в 2 раза выше (не учтены лица с легкой, не требующей медикаментозного лечения, формой). Мы в своих статьях попытались раскрыть новые методы в диагностике и лечении этого заболевания. Очень интересна будет статья, в которой приведен анализ клинических исходов при сочетании сахарного диабета и COVID-19.

Очень много статей в разделе по гинекологии. Так, широко раскрыта тема профилактики потерь беременности ранних сроков, вопросы применения витаминно-минеральных комплексов при беременности.

Дорогие читатели, поздравляю вас с Новым 2021 годом! Пусть старый год заберет все невзгоды и печали, а новый будет наполнен достижениями, богатством, любовью и здоровьем! Желаю мира, благополучия и счастья! Пусть в Новом году все получится, и задуманное сбудется!

С уважением, Дуйсева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения. Диабетические комы.....	6
Клинический протокол диагностики и лечения. Дисменорея.....	11

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Протокол совещания Национального Совета Экспертов.....	18
Место современных ингибиторов ДПП-4 в диабетологической практике.....	21
Перспективы терапии сахарного диабета: фокус на инновационный инсулин сверхдлительного действия деглудек	23

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Современные принципы кардиотокографии в родах. <i>А.М. Приходько, А.Ю. Романов, О.В. Тысячный, М.Д. Гапаева, О.Р. Баев</i>	28
Проспективное мультицентровое исследование применения комбинированного гормонального контрацептива с дроспиреноном. <i>О.А. Пустотина</i>	36

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Клинический случай артериальной гипогликемии. <i>М.Ю. Юкина, Н.Ф. Нуралиева, Е.А. Трошина, В.А. Иоутси</i>	47
Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. <i>М.В. Шестакова, О.К. Викулова, М.А. Исаков, И.И. Дедов</i>	54
Исследование в реальных условиях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, гликлазид с модифицированным высвобождением во время голодания: DIA-RAMADAN. <i>Мохамед Хассанейна, Сауд аль-Сифри, Шехла Шейх, Сайед Аббас Раза, Джавед Акрамеи др. от имени исследователей DIA-RAMADAN</i>	66

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

О противовирусных эффектах витамина D. <i>О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Д.Е. Фролова, Н.П. Лапочкина, О.А. Лиманова</i>	77
Применение современных витаминно-минеральных комплексов при физиологически протекающей беременности. <i>В.В. Скворцов, М.В. Луньков, А.А. Касабян, Л.А. Омельянюк, Ю.В. Скворцов</i>	84

КЛУБ ЭНДОКРИНОЛОГОВ: ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая нейропатия – диагностика, профилактика и принципы патогенетической и симптоматической терапии (клиническая лекция). <i>Б.Н. Маньковский</i>	90
Современная медикаментозная терапия диабетической полинейропатии (ДПН). <i>В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, С.С. Байманкулов</i>	98

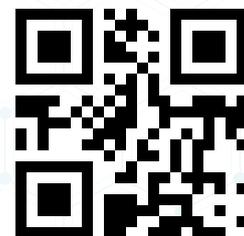
КЛУБ ГИНЕКОЛОГОВ: НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Профилактика потерь беременности ранних сроков. <i>И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, В.Л. Тютюнник, Н.Е. Кан, А.Д. Протасов, Н.В. Мартынова, Е.В. Жернакова, А.А. Букреева</i>	104
Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения, с антагонистами гонадотропного релизинг гормона (Антагонистами-ГНРГ)	114

НОВОСТИ	120
----------------------	-----

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей



ТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ В МЕДИЦИНЕ



- КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ
- УРОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ
- ГИНЕКОЛОГИЯ

Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи и информации РК.
Свидетельство № 14418-Ж от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.
Территория распространения: Республика Казахстан

Тел: +7 727 327 72 45 Моб: +7 701 724 08 18
E-mail: masters.trade@mail.ru

Подписка бесплатно на сайте:
www.chil.kz

Клинический протокол диагностики и лечения. Диабетические комы



РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР
РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Республиканский центр развития здравоохранения РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК)
Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2019
Категории МКБ: Инсулиннезависимый сахарный диабет с комой (E11.0), Инсулинозависимый сахарный диабет с комой (E10.0)
Разделы медицины: Эндокринология

Одобен
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «30» апреля 2020 года Протокол № 92

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ–10:

Код	Название
E10.0	Инсулинзависимый сахарный диабет с комой (сахарный диабет 1 типа с комой)
E11.0	Инсулиннезависимый сахарный диабет с комой (сахарный диабет 2 типа с комой)

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2019 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

СД – Сахарный диабет
ДКА – Диабетический кетоацидоз
ГГС – Гипергликемическое гиперосмолярное состояние

1.4 Пользователи протокола: эндокринологи, врачи общей практики, терапевты, реаниматологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

- A** Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
- B** Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
- C** Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
- D** Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

1.7 Определение:

Диабетический кетоацидоз – требующая экстренной госпитализации острая декомпенсация СД с гипергликемией (уровень глюкозы плазмы > 13 ммоль/л у взрослых и > 11 ммоль/л у детей), гиперкетонемией (> 5 ммоль/л), кетонурией (≥ ++), метаболическим ацидозом (pH < 7,3, уровень бикарбоната < 15 ммоль/л) и различной степенью нарушения сознания или без него [1].

Гипергликемическое гиперосмолярное состояние – острая декомпенсация СД с резко выраженной гипергликемией (как правило, уровень глюкозы плазмы > 35 ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы и резко выраженной дегидратацией при отсутствии кетоза и ацидоза [1].

Гипогликемия (биохимическое определение) – снижение концентрации глюкозы в плазме крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с клиническими проявлениями или менее 2,2 ммоль/л независимо от симптоматики. Если гипогликемия сопровождается потерей сознания, то такое состояние называется гипогликемической комой [2].

Лактацидоз (молочно-кислый ацидоз) – метаболический ацидоз с большой анионной разницей (больше 10) и концентрацией молочной кислоты в крови больше 4 ммоль/л (по некоторым данным – более 2 ммоль/л) [2].

1.8 Классификация [2]:

- диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома;
- гиперосмолярное гипергликемическое состояние;
- гипогликемия и гипогликемическая кома;
- лактацидоз.

Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома

1. Классификация [2]:

Показатели	Степени тяжести ДКА		
	легкая	умеренная	тяжелая
Глюкоза плазмы (ммоль/л)	>13	>13	>13
pH артериальной крови	7,25-7,30	7,0-7,24	<7,0
Бикарбонат сыворотки (ммоль/л)	15-18	10-15	< 10
Кетоновые тела в моче	+	++	+++
Кетоновые тела в сыворотке	↑↑	↑↑	↑↑↑↑↑
Осмолярность плазмы (мосмоль/л)	Варьирует	Варьирует	Варьирует
Анионная разница	>10	>12	>14
Нарушение сознания	Нет	Нет или сонливость	Сопор/кома

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

Жалобы на:

- жажду, полиурию, плохое самочувствие, слабость, боли в животе, тошноту, рвоту, снижение веса.

Анамнез:

Постепенное начало, часто на фоне интеркуррентных заболеваний, у пациентов с ранее диагностированным диабетом – прекращение/пропуск инъекций инсулина, погрешности в питании.

Физикальное обследование:

- при СД1 – дефицит массы тела, признаки обезвоживания и интоксикации, адинамия/гиподинамия, снижение АД, тахикардия, увеличение печени;
- при СД2 – на фоне, как правило, избыточной массы тела: признаки обезвоживания, адинамия/гиподинамия, сниженное/нормальное/повышенное АД, тахикардия, увеличение печени;
- могут быть клинические признаки специфических осложнений и сопутствующих заболеваний.

Лабораторные исследования:

- гликемия более 13,0 ммоль/л;
- pH менее 7,3;
- гиперкетонемия/кетонурия;
- бикарбонат сыворотки менее 15 ммоль/л.

Инструментальные исследования:

- ЭКГ – синусовая тахикардия, нарушение процессов реполяризации в миокарде желудочков; при гипокалиемии – снижение вольтажа всех зубцов, возможен отрицательный интервал S-T;
- УЗИ органов брюшной полости: увеличение печени, при СД 2 возможны признаки панкреатита;

- флюорография – для исключения специфического процесса;
- при наличии сопутствующих заболеваний – по показаниям другие инструментальные исследования.

Показания для консультации специалистов:

- офтальмолог – при подозрении на диабетическое поражение органа зрения;
- нефролог – для пациентов с выявленной диабетической нефропатией;
- другие специалисты – по показаниям.

2.1 Диагностический алгоритм:

Жажда, полиурия, плохое самочувствие, слабость, боли в животе, тошнота, рвота, снижение веса.
Указание на ранее диагностированный СД

- Сознание сохранено или сопор/кома
- Синдром дефицита инсулина
- Гликемия > 13,0 ммоль/л
- pH <7,3
- Гиперкетонемия/кетонурия
- Бикарбонаты менее 15 ммоль/л

Диагноз
СД 1, ДКА (степень) или СД2, ДКА (степень)

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Гиперосмолярное гипергликемическое состояние/ кома – ГГС	Острая декомпенсация СД с гипергликемией	Определение глюкозы плазмы, электролитов крови, расчет осмолярности, рН, бикарбонатов, анионной разницы, ацетонурии/кетонемии	При ГГС: уровень глюкозы плазмы более 35 ммоль/л, осмолярность плазмы более 320 мосм/л, резко выраженная дегидратация, отсутствие кетоза и ацидоза, полиморфная неврологическая симптоматика, рН>7,3; бикарбонат>15 ммоль/л, анионная разница <12 ммоль/л
Гипогликемическая кома	Указания на наличие СД в анамнезе	Определение глюкозы плазмы, ацетонурии/кетонемии	При гипогликемической коме внезапная потеря сознания, глюкоза крови менее 2,8 ммоль/л. Отсутствие ацетонурии

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение:

- режим: I;
- диета: № 9, обильное питье.

3.2 Медикаментозное лечение:

Цели лечения:

- восстановление ОЦК;

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения).

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Регуляторы водно-электролитного баланса и КЩС	0,9 % раствор хлорида натрия	в/в инфузия	A

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения): нет.

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение: обязательная госпитализация.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

в ОРИТ – кетоацидоз умеренной и тяжелой степени, в отделение эндокринологии/терапии – кетоацидоз легкой степени.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы): нет.

5.2 Немедикаментозное лечение: акетогенная диета, обильное питье.

5.3 Медикаментозное лечение:

Цели лечения: ликвидация кетоацидоза.

- Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения)

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Регуляторы водно- электролитного баланса и КЩС	0,45 %, 0,9 % раствор хлорида натрия*	Инфузия	A
Инсулины	Инсулин короткого действия**	Непрерывная инфузия по дозатору	A
Средства для энтерального и парентерального питания	Раствор глюкозы 2 %, 5-10 %***	Инфузия	B
Препарат, восполняющий дефицит калия в организме	Раствор калия хлорида	Непрерывная инфузия по дозатору	A

*под контролем диуреза, ЦВД, АД, скорректированного натрия, осмолярности; ** под ежечасным контролем гликемии. Целевая гликемия 10-13 ммоль/л; *** применяется в случае снижения гликемии ниже 10,0 ммоль/л в виде инфузии 5-10 % раствора глюкозы (наряду с уменьшением дозы инсулина вдвое).

Выбор стартового раствора определяется следующими исходными показателями: скорректированный натрий, уровень гликемии и АД.

Формула для расчета, скорректированного Na = Na пациента + [1.6 x (глюкоза пациента - 5.5) / 5.5]

- При уровне скорректированного Na⁺ плазмы <145 ммоль/л начинают с 0,9 % NaCl;
- При скорректированном Na⁺ 145-165 ммоль/л регидратацию проводят 0,45 % (гипотоническим) NaCl;
- При скорректированном Na⁺ >165 ммоль/л: солевые растворы противопоказаны, регидратацию начинают с 2 % раствора глюкозы;
- При уровне глюкозы плазмы <10 ммоль/л начинают с **5-10 % глюкозы** (+ 3-4 ед ИКД на каждые 20 г глюкозы);

- При гиповолемии – систолическое АД ниже 80 мм рт. ст. или ЦВД ниже 4 водн. ст. начинают с **коллоидных плазмо-заменителей**.

Скорость регидратации: 1-й час – 1000 мл жидкости, 2 и 3-й час – по 500 мл, затем по 300 мл (под контролем ЦВД; диуреза).

Особенности инсулинотерапии

Инсулинотерапию проводят путем инфузии. Стартуют через 1-2 часа! от начала регидратации с дозы 0,05-0,1 Ед/кг/час. При снижении гликемии ниже 10 ммоль/л дозу инсулина необходимо снизить вдвое.

Восстановление электролитных нарушений

В/в инфузию калия начинают одновременно с введением инсулина из расчета:

К+ плазмы (ммоль/л)	Скорость введения KCl (г в ч)		
	при рН<7,1	при рН>7,1	без учета рН, округленно
<3	3	1,8	3
3 – 3,9	1,8	1,2	2
4 – 4,9	1,2	1,0	1,5
5 – 5,9	1,0	0,5	1,0
>6	Препараты калия не вводить		

Если уровень К⁺ неизвестен, в/в инфузию калия начинают не позднее чем через 2 часа после начала инсулинотерапии, под контролем ЭКГ и диуреза.

Критерии разрешения ДКА: уровень глюкозы плазмы <11 ммоль/л и как минимум два из трех показателей КЩС: бикарбонат ≥18 ммоль/л, венозный рН 7,3, анионная разница ≤ 12 ммоль/л. Небольшая кетонурия может некоторое время сохраняться.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100 % вероятности применения):

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Препарат для коррекции ацидоза для парентерального применения	Раствор гидрокарбоната натрия	в/в капельно	В

Показания к введению бикарбоната натрия: рН крови <7,0 или уровень стандартного бикарбоната <5 ммоль/л. При рН 6,9-7,0 вводят 4 г бикарбоната натрия (200 мл 2 % раствора в/в медленно за 1 ч), при более низком рН – 8 г бикарбоната (400 мл 2 % раствора за 2 ч).

Без определения рН/ КЩС введение бикарбоната противопоказано!

5.4 Хирургическое вмешательство: нет.

5.5 Дальнейшее ведение:

- перевод пациента в эндокринологическое/терапевтическое отделение;
- назначение базис/болюсной инсулинотерапии;
- обучение навыкам управления диабетом.

5.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- ликвидация клинико-лабораторного синдрома кетоацидоза;

- ликвидация синдрома дефицита инсулина;
- снижение уровней пре- и постпрандиальной гликемии до целевых.

Продолжение следует в следующем номере журнала

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;

- 2) Досанова Айнур Касимбековна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», секретарь РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана»;
- 3) Сатбаева Эльмира Маратовна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой фармакологии НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты: Нурбекова Акмарал Асылловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии АО «Национальный медицинский университет».

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

Список использованной литературы:

- 1) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом/под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-ый выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2019.
- 2) Эндокринология: национальное руководство/под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – 2-ое изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1112 с.: ил.
- 3) Ameiel S.A. Hypoglycemia: from the laboratory to the clinic. *Diabetes Care*. 2009; 32:1364.
- 4) Wang L, Voss EA, Weaver J. Diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes treated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors versus other antihyperglycemic agents: An observational study of four US administrative claims databases//*Pharma-*

coepidemiol Drug Saf. 2019 Aug 27. doi: 10.1002/pds.4887.

- 5) Mencher SR, Frank G, Fishbein J. Diabetic Ketoacidosis at Onset of Type 1 Diabetes: Rates and Risk Factors Today to 15 Years Ago//*Glob Pediatr Health*. 2019 Aug 13; 6:2333794X19870394. doi: 10.1177/2333794X19870394.
- 6) Francisco J. Pasquel and Guillermo E. Umperierrez. Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Historic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment // *Diabetes Care*. 2014 Nov; 37(11): 3124–3131.
- 7) Kevin C Abbott, Victor J Bernet, Lawrence Y Agodoa, Christina M Yuan. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome after renal transplantation in the United States // *BMC Endocr Disord*. 2003; 3: 1. Published online 2003 Mar 24. doi: 10.1186/1472-6823-3-1.
- 8) Rupak Desai, Sandeep Singh, Muhammad Haider Syed, Hitanshu Dave. Temporal Trends in the Prevalence of Diabetes Decompensation (Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State) Among Adult Patients Hospitalized with Diabetes Mellitus: A Nationwide Analysis Stratified by Age, Gender, and Race//*Cureus*. 2019 Apr; 11(4):4353. doi: 10.7759/cureus.4353.
- 9) Lalau J.D., Kajbaf F., Protti A. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): Moving towards a new paradigm. // *Diabetes Obes Metab*. 2017 Nov; 19(11):1502-1512. doi: 10.1111/dom.12974.
- 10) Suetrong B., Walley K.R. Lactic Acidosis in Sepsis: It's Not All Anaerobic: Implications for Diagnosis and Management. // *Chest*. 2016 Jan; 149(1):252-61. doi: 10.1378/chest.15-1703.
- 11) Kraut J.A., Madias N.E. Lactic acidosis. // *N Engl J Med*. 2014 Dec 11; 371(24):2309-19. doi: 10.1056/NEJMra1309483.

Клинический протокол диагностики и лечения. Дисменорея



РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР
РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Республиканский центр развития здравоохранения РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК)
Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2019

Категории МКБ: Вторичная дисменорея (N94.5), Дисменорея неуточненная (N94.6), Первичная дисменорея (N94.4)
Разделы медицины: Акушерство и гинекология

Одобен
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «30» июля 2020 года Протокол № 109

I. Вводная часть

1.1 Код (ы) МКБ-10:

Код МКБ-10

Код	Название
N94.4	Первичная дисменорея
N94.5	Вторичная дисменорея
N94.6	Дисменорея неуточненная

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2014 год (пересмотр 2019 год.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ИМТ – индекс массы тела
ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
ИФА – иммунофлюоресцентный метод
МЦ – менструальный цикл
МРТ – магнитно-резонансная томография
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
RW – реакция Вассермана
УД – уровень доказательности
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭЭГ – электроэнцефалография

1.4 Пользователи протокола: акушеры-гинекологи, врачи общей практики, терапевты, педиатры, врачи скорой медицинской помощи.

1.5 Категория пациентов: девочки – подростки, женщины репродуктивного возраста с дисменореей.

1.6 Шкала уровня доказательности:

- A Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
- B Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
- C Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
- D Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

1.7 Определение [1]:

Дисменорея – это циклический патологический процесс, проявляющийся болями внизу живота в дни менструации, сопровождающийся комплексом психоэмоциональных и обменно-эндокринных симптомов.

1.8. Клиническая классификация:

Уровни доказательности	Уровни рекомендаций
I: Доказательность основана, по крайней мере, на данных одного рандомизированного контролируемого исследования	A. Доказательные данные позволяют рекомендовать клиническое профилактическое воздействие
II-1: Доказательность основана на данных контролируемого исследования с хорошим дизайном, но без рандомизации	B. Достоверные свидетельства позволяют рекомендовать клиническое профилактическое воздействие

II-2: Доказательность основана на данных когортного исследования с хорошим дизайном (проспективного или ретроспективного) или исследования типа «случай-контроль», предпочтительно многоцентрового или выполненного несколькими исследовательскими группами

II-3: Доказательность основана на данных сравнительного исследования с вмешательством или без вмешательства. Убедительные результаты, полученные в ходе неконтролируемых экспериментальных испытаний (например, такие как результаты лечения пенициллином в 1940-х), могли также быть включены в эту категорию

III: Доказательность основана на мнениях авторитетных специалистов, базирующихся на их клиническом опыте, на данных описательных исследований или сообщениях экспертных комитетов.

C. Существующие свидетельства являются противоречивыми и не позволяют давать рекомендации за или против использования клинического профилактического воздействия; однако другие факторы могут влиять на принятие решения

D. Существуют достоверные свидетельства, чтобы давать рекомендацию в пользу отсутствия клинического профилактического действия

E. Существуют доказательные данные, чтобы рекомендовать против клинического профилактического действия

L. Существует недостаточно доказательных данных (в количественном или качественном отношении), чтобы давать рекомендацию; однако другие факторы могут влиять на принятие решения.

Клиническая классификация дисменореи: [1]

По этиологическому фактору:

- **первичная (функциональная):** относится к наличию периодических, спазматических болей в нижней части живота, возникающих во время менструации при отсутствии очевидного заболевания, которое могло бы объяснить эти симптомы. Диагноз первичной дисменореи, которая является одной из исключительных, ставится чаще у подростков и молодых женщин;
- **вторичная (органическая):** имеет те же болевые симптомы, но встречается у женщин с расстройством, которое может быть причиной их симптомов, таких как эндометриоз, аденомиоз или миома матки. Женщины с этими заболеваниями часто имеют клинические особенности, которые отделяют их от первичной дисменореи, включая большую матку, боль при половом акте и устойчивость к эффективному лечению.

По степени тяжести: [2]

- легкая;
- средняя;
- тяжелая.

По стадии:

- компенсированная (когда симптомы заболевания из года в год не прогрессируют);
- декомпенсированная (когда симптомы заболевания с каждым годом нарастают).

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ:

[1,2,3]

2.1. Диагностические критерии:

Поскольку первичная дисменорея является клиническим диагнозом исключения, оценка должна, как правило, включать подробный анамнез и физическое обследование для поиска признаков и симптомов, указывающих на патологии таза, такие как воспаление тазовых органов, эндометриоз, аденомиоз или миома.

Жалобы:

- боли внизу живота схваткообразного характера, ноющие, распирающие, иногда с иррадиацией в прямую кишку, область придатков, мочевого пузыря;
- раздражительность, анорексия либо булимия, депрессия, сонливость, бессонница, непереносимость запахов, извращение вкуса, тошнота, рвота, отрыжка, икота, познбливание, ощущение жара, потливость, гипертермия, сухость во рту, частое мочеиспускание, тенезмы;
- обмороки, головная боль, головокружение, боли в сердце, похолодание и чувство онемения рук и ног, отеки век, лица; ощущение «ватных» ног, общая резкая слабость, зуд кожи, боли в суставах, отеки, полиурия и т.д.

Анамнез: анамнез для подтверждения наличия или отсутствия симптомов, указывающих на дисменорею, а затем оценить возможные причины вторичной дисменореи.

Менструальный анамнез: начало менархе, начале симптомов по отношению к менархе и связи боли с текущим менструальным циклом. Пациенты с первичной дисменореей, как правило, моложе, ближе по возрасту к менархе, и часто испытывают боли при менструациях, которые начались в течение первого года после менархе. Продолжительность менструального кровотечения и интервал между болью и началом потока.

Время боли: дисменорея характеризуется болью, которая начинается непосредственно перед или с началом менструального цикла и обычно проходит в течение 12-72 часов. Боль, которая постоянна, нарастает и ослабевает на протяжении всего

цикла или возникает вне менструаций, вряд ли будет дисменореей.

Характеристика и выраженность боли: боль при дисменорее, как правило, спастическая боль в нижней части живота или надлобковая боль по средней линии. Пациенты также могут описывать боль, распространяющуюся на поясницу или бедра.

Сопутствующие симптомы: пациенты с дисменореей часто сообщают о тошноте, диарее, усталости, головной боли и общем чувстве недомогания, которое сопровождается болью.

Половой анамнез: половой анамнез помогает врачу понять потребности пациентов в контрацепции, а также факторы риска инфекций, передаваемых половым путем, и что может привести к вторичной дисменорее.

Анамнез жизни: другие заболевания, хронические болевые синдромы и психические расстройства. Мы также спрашиваем о безопасности пациентов, так как текущее или прошлое насилие может ухудшить симптомы.

Предыдущее лечение: мы спрашиваем, пыталась ли пациентка облегчить свои симптомы, и что именно. Боль, которая реагирует на НПВП или гормональную контрацепцию, наводит на мысль о дисменорее.

Наличие патологии таза, соответствующей вторичной дисменорее:

- начало дисменореи после 25 лет. Однако эндометриоз может возникать у подростков, а врожденные пороки развития матки могут вызвать дисменорею вскоре после менструации;
- ациклическое маточное кровотечение;
- боль в области таза не по средней линии;
- отсутствие тошноты, рвоты, диареи, болей в спине, головокружения или головной боли во время менструации;
- наличие диспареунии или дисхезии;
- прогресс в выраженности симптомов.

Факторы риска:

- ранний возраст менархе;
- длительные месячные;
- курение (активное, пассивное);
- семейный анамнез;
- гиподинамия;
- частые стрессовые ситуации в семье;
- частые изменения в жизни;
- низкий социально-экономический статус.

Консультирование по вопросам здорового образа жизни (отказ от курения, умеренные физические нагрузки, предотвращение стрессовых ситуаций).

Физикальное обследование: вздутие живота, тахикардия, брадикардия, экстрасистолия, отеки на руках и ногах перед менструациями. Влагалищное исследование: при первичной дисменорее патология не выявляется.

Лабораторные исследования:

- ОАК;
- ОАМ;

- реакции Вассермана в сыворотке крови;
- определение антигена р24 ВИЧ в сыворотке крови ИФА-методом;
- определение HbsAg вируса гепатита В в сыворотке крови ИФА-методом;
- определение суммарных антител к вирусу гепатита С в сыворотке крови ИФА-методом;
- мазок на гонорею и хламидиоз у всех сексуально активных пациенток;
- анализ мочи на инфекцию мочевыводящих путей;
- ректовагинальное исследование (при подозрении на ретроцервикальный эндометриоз);
- определение антигена р 24 ВИЧ в сыворотке крови ИФА-методом.

Инструментальные исследования:

- ЭКГ;
- при первичной дисменорее лабораторные можно не проводить у подростков за исключением УЗИ ОМТ;
- органов малого таза (пороки развития матки у подростков, испытывающих дисменорею в первые 6 месяцев от начала менструации (I, A) [2], миома матки, эндометриоз, кистомы яичников) (III-B) [3]).

Показания для консультации специалистов:

- консультация терапевта при выраженном болевом синдроме с целью исключения патологии желудочно-кишечного тракта;
- консультация хирурга при выраженном болевом синдроме с целью исключения хирургической патологии;
- консультация психолога при наличии астенического состояния, снижения памяти и работоспособности.

2.2. Диагностический алгоритм (схема):



2.3. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Таблица. Дифференциальная диагностика первичной и вторичной дисменореи

Нозология	Клиника	Влагалищное исследование	УЗИ	МРТ
Первичная дисменорея	Болезненные менструации. Иногда вздутие кишечника, отеки, изменение настроения и т.п. перед менструациями	При вагинальном или ректальном исследовании патология не выявляется	В норме	Норма
Эндометриоз	Болезненные менструации, боли появляются через несколько лет от возраста менархе	Ретропозиция матки, ограничение ее подвижности, чувствительность при движении за шейку матки, увеличение матки перед менструациями, асимметрия матки	УЗИ признаки эндометриоза	Эндометриоз
Миома матки	Схваткообразные боли внизу живота во время менструации, постоянные боли внизу живота	Матка увеличена, бугристая, либо пальпируются узлы миомы матки	Миома матки	Миома матки
Хронический сальпингоофорит	Постоянные боли внизу живота; в анамнезе указание на острое воспаление придатков матки	В области придатков матки пальпируется образование без четких контуров (гидросальпинкс), «тяжесть» и болезненность в области придатков матки	Гидросальпинкс или признаки воспаления придатков матки	Гидросальпинкс
Пороки развития матки	Болезненные менструации	Неоднородная матка, седловидная матка, две матки	Порок развития матки (седловидная, двурогая матка, рудоментарный рог)	Порок развития матки
ВМС	Болезненные и обильные менструации, в анамнезе введение ВМС	Усики ВМС	ВМС в полости матки	ВМС в полости матки
Внутриматочные синехии	Болезненные менструации, постоянные боли внизу живота, уменьшение количества теряемой в время менструации крови и продолжительности менструаций; в анамнезе аборт, роды, внутриматочные манипуляции	Без патологии	Синехии в полости матки	Синехии в полости матки

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Цели лечения:

- купирование болевого синдрома;
- профилактика рецидива.

3.1 Немедикаментозное лечение: не проводится.

3.2 Медикаментозное лечение:

НПВП и гормональные контрацептивы являются основой лекарственной терапии. Негормональная те-

рапия – для пациентов, которые не желают гормональной контрацепции или предпочитают/должны избегать гормональной терапии, мы предлагаем лечение НПВП. Для пациенток, желающих получить обезболивающие препараты для лечения дисменореи, рекомендуем НПВП для терапии первой линии.

Перечень основных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
НПВС	Парацетамол	500-1000 мг 1-3 р/сут, продолжительность индивидуально до 5 дней	A
НПВС	Диклофенак натрия	50-150 мг/сут, прием внутрь или ректально, продолжительность индивидуально до 5 дней	A
НПВС	Ибупрофен	200-400 мг 1-3 р/сут внутрь, продолжительность индивидуально до 5 дней	A
НПВС	Ацетилсалициловая кислота	250-500 мг 1-3 р/сут, прием внутрь, продолжительность индивидуально до 5 дней	A
НПВС	Кетопрофен	100 мг 1-2 р/сут прием внутрь, продолжительность индивидуально до 5 дней	A
НПВС	Мелоксикам	7,5-15 мг/сут, прием внутрь, продолжительность индивидуально до 5 дней	A
НПВС	Ацеклофенак	Максимальная рекомендуемая доза составляет 200 мг в день, в два отдельных приема по 100 мг (одно саше утром и одно вечером)	A

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Прогестагены (дидрогестерон)	Дидрогестерон	10 мг 1 р/день, прием внутрь, по схеме	A
Прогестагены и эстрогены (фиксированные комбинации)	Дроспиренон + этинилэстрадиол	таблетки, покрытые оболочкой 3 мг + 0,03 мг, по схеме	A
Прогестагены и эстрогены	Дезогестрел и этинилэстрадиол	таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,03 мг/0,15 мг, прием внутрь по схеме	A
Прогестагены и эстрогены (комбинации для последовательного приема).	Диенгест + этинилэстрадиол	таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2 мг/0,03 мг, прием внутрь по схеме	A
Прогестагены и эстрогены (фиксированные комбинации)	Хлормадинона ацетат + этинилэстрадиол	таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2 мг/0,03 мг, прием внутрь по схеме	A

3.3. Хирургическое вмешательство: нет.

3.4. Дальнейшее ведение:

- наблюдение акушер-гинекологом при проведении лечения НПВС в течение 3-х менструальных циклов (оценка эффективности после каждой менструации);
- в случае эффективной терапии НПВС осмотр через 6 месяцев;
- при отсутствии эффекта НПВС назначается гормонотерапия, контроль за эффективностью каждые 3 месяца (оценка переносимости, эффективности лечения) в течение года.

3.5. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:

- уменьшение интенсивности и частоты болевого синдрома; субъективное улучшение самочувствия;
- удлинение периода ремиссии.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: дисменореи средней и тяжелой степени (с целью подбора адекватной терапии и профилактики рецидива).

4.2 Показания для экстренной госпитализации: тяжелая дисменорея (в целях купирования симптомов заболевания).

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:



5.2 Немедикаментозное лечение:

Для женщин с дисменореей, которые не реагируют на три-шесть циклов НПВП и гормональной контрацепции, терапия второго уровня включает чрескожную электрическую стимуляцию нерва и агонисты/антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. Время, необходимое для лечения, побочные эффекты и стоимость ограничивают использование этих параметров.

Чрескожная электрическая нервная стимуляция (УД II-B) [2]

Чрескожная электрическая стимуляция нерва является разумным следующим шагом для пациентов с продолжающейся болью. Это нефармакологическое лечение может использоваться в дополнение к гормональной и/или гормональной терапии. Этот метод также является альтернативой для пациентов, которые не могут или предпочитают не использовать лекарства. Одним из минимально инвазивных вариантов ЧЭНС является чрескожная стимуляция большеберцового нерва (PTNS). Основным ограничением лечения PTNS является необходимость еженедельного лечения в течение 12 недель подряд. Пациент завершает курс лечения, а затем симптомы переоцениваются. Пациенты с адекватным улучшением боли затем продолжают лечение, которое они ранее использовали.

Местное согревание: применение пластыря на внутреннюю поверхность нижнего белья (УД II-B) [9]; Иглоукальвание (II-B) [10];

Аутотренинг;

Иглорефлексотерапия.

5.3 Хирургическое вмешательство:

Диагностическая лапароскопия.

Показания: сохраняющийся болевой синдром, не

купируемый медикаментозной терапией НПВС и/или оральными контрацептивами с целью определения причины тазовой боли, подозрение на эндометриоз.

Противопоказания: явления острой респираторной инфекции.

Пресакральная/ретросакральная нервэктомия лапароскопическим доступом:

сохраняющийся болевой синдром, не купируемый медикаментозной терапией НПВС и/или оральными контрацептивами с целью определения причины хронической боли в области малого таза, связанные с эндометриозом (УД III-C) [2].

Для пациентов, у которых дисменорея сохраняется в условиях обильных менструальных кровотечений, абляция эндометрия может быть вариантом (I). Гистерэктомия является окончательной хирургической терапией у женщин, которые закончили деторождение (II -2).

Показания: сохраняющийся болевой синдром при окончании репродуктивной функции.

Противопоказания: наличие тяжелой экстрагенитальной патологии.

5.4 Дальнейшее ведение:

- наблюдение акушер-гинекологом при проведении лечения НПВС в течение 3-х менструальных циклов (оценка эффективности после каждой менструации);
- в случае эффективной терапии НПВС осмотр через 6 месяцев;
- при отсутствии эффекта НПВС назначается гормонотерапия, контроль за эффективностью каждые 3 месяца (оценка переносимости, эффективности лечения) в течение года.

5.5 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения: смотрите пункт 3.5

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола:

- 1) Иманкулова Балкенже Жаркемовна – кандидат медицинских наук, MBA Корпоративного фонда «University Medical Center», врач акушер-гинеколог высшей категории, заведующая отделением гинекологии (амбулатория) клинического академического департамента Женское Здоровье.
- 2) Укыбасова Талшин Мукадесовна – доктор медицинских наук, профессор, Корпоративного фонда «University Medical Center», врач акушер-гинеколог высшей категории, старший ординатор-консультант Клинического академического департамента Женское Здоровье.
- 3) Аймагамбетова Гульжанат Нурутдиновна – ассистент профессор Школы медицины Назарбаев Университета, врач акушер-гинеколог.
- 4) Марат Айзада Маратовна – НАО «Медицинский

университет Астана», ассистент кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог.

- 5) Жетимкаринова Гаухар Ерлановна – врач клинический фармаколог Корпоративного фонда «University Medical Center».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты: Аимбетова Алия Робертовна – доктор медицинских наук, АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», заместитель председателя правления по клинической и инновационной деятельности.

6.4 Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

- 1) SOGC. Primary dysmenorrhea – consensus guideline Madeleine Lemyre, MD No 345 July 2017 (Replaces No 169, December 2005)
- 2) Burnett M, Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. J Obstet Gynaecol Can 2017; 39:585.
- 3) Dysmenorrhea in adult women: Clinical features and diagnosis Roger P Smith, MD Contributor Disclosures
- 4) Schoep ME, Adang EMM, Maas JWM, et al. Productivity loss due to menstruation-related symptoms: a nationwide cross-sectional survey among 32 748 women. BMJ Open 2019; 9:e026186.
- 5) Matthewman G, Lee A, Kaur JG, Daley AJ. Physical activity for primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Obstet Gynecol 2018; 219:255.e1.
- 6) Yang NY, Kim SD. Effects of a Yoga Program on Menstrual Cramps and Menstrual Distress in Undergraduate Students with Primary Dysmenorrhea: A Single-Blind, Randomized Controlled Trial. J Altern Complement Med 2016; 22:732.
- 7) Kannan P, Chapple CM, Miller D, et al. Effectiveness of a treadmill-based aerobic exercise intervention on pain, daily functioning, and quality of life in women with primary dysmenorrhea: A randomized controlled trial. Contemp Clin Trials 2019; 81:80.
- 8) Samy A, Zaki SS, Metwally AA, et al. The Effect of Zumba Exercise on Reducing Menstrual Pain in Young Women with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. J Pediatr Adolesc Gynecol 2019; 32:541.
- 9) Chen HM, Hu HM. Randomized Trial of Modified Stretching Exercise Program for Menstrual Low Back Pain. West J Nurs Res 2019; 41:238.
- 10) Dehnavi ZM, Jafarnejad F, Kamali Z. The Effect of aerobic exercise on primary dysmenorrhea: A clinical trial study. J Educ Health Promot 2018; 7:3.
- 11) Yonglitthipagon P, Muansiangsai S, Wongkhumn-gern W, et al. Effect of yoga on the menstrual pain, physical fitness, and quality of life of young women with primary dysmenorrhea. J Bodyw Mov Ther 2017; 21:840.
- 12) Kannan P, Cheung KK, Lau BW. Does aerobic exercise induced-analgesia occur through hormone and inflammatory cytokine-mediated mechanisms in primary dysmenorrhea? Med Hypotheses 2019; 123:50
- 13) Soliman AM, Surrey E, Bonafede M, et al. Real-World Evaluation of Direct and Indirect Economic Burden Among Endometriosis Patients in the United States. Adv Ther 2018; 35:408.
- 14) Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018; 51:1.
- 15) Bai HY, Bai HY, Yang ZQ. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation therapy for the treatment of primary dysmenorrhea. Medicine (Baltimore) 2017; 96:e7959.
- 16) Igwea SE, Tabansi-Ochuogu CS, Abaraogu UO. TENS and heat therapy for pain relief and quality of life improvement in individuals with primary dysmenorrhea: A systematic review. Complement Ther Clin Pract 2016; 24:86.
- 17) Wyatt SN, Banahan T, Tang Y, et al. Effect of Radiofrequency Endometrial Ablation on Dysmenorrhea. J Minim Invasive Gynecol 2016; 23:1163.
- 18) Smith CA, Armour M, Zhu X, et al. Acupuncture for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2016; 4:CD007854.
- 19) Woo HL, Ji HR, Pak YK, et al. The efficacy and safety of acupuncture in women with primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2018; 97:e11007.
- 20) Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA 2010; 303:1815.
- 21) Daily JW, Zhang X, Kim DS, Park S. Efficacy of Ginger for Alleviating the Symptoms of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Pain Med 2015; 16:2243.

Протокол совещания Национального Совета Экспертов

24 июня 2020 г. при поддержке ТОО «Ново Нордиск Казахстан» состоялся первый виртуальный Национальный Совет Экспертов с участием высокопрофессиональных специалистов в области диабетологии из Казахстана и России. Учитывая сложившуюся ситуацию во всем мире, связанную с пандемией, организация данного мероприятия в онлайн-формате была логичной и своевременной. Как известно, разработка и внедрение в клиническую практику инновационных сахароснижающих препаратов играет важную роль как в профилактике осложнений сахарного диабета (СД), так и в улучшении качества жизни пациентов.

Целью проведения Совета Экспертов явилось обсуждение темы «Место и перспективы использования инновационных технологий в лечении СД». В ходе увлекательной дискуссии и интерактивного общения обмен мнениями в области теории и практики диабетологии позволил экспертам прийти к общему решению.

Экспертный совет проходил под председательством д.м.н., заслуженного деятеля Республики Казахстан, члена Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, члена Международной Диабетической Федерации, известного корифея в области инсулинотерапии, профессора М.Е. Зельцера. Модерирование данного профессора создало неповторимую атмосферу виртуального общения экспертов.

Вводная лекция профессора Л.А. Рюткиной о концепции разработки комбинированного инсулина не оставила равнодушным участников форума. Людмила Александровна, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, член правления Российской Ассоциации эндокринологов, председатель Новосибирской ассоциации эндокринологов, продолжила свое выступление словами: «Создание иДегАсп (первая комбинация аналогов базального и болюсного инсулина) позволяет:

- воспроизводить инсулиновый ответ, близкий к физиологическому;
- минимизировать «эффект плеча» и снизить вариабель-

ность гликемии по сравнению с вариабельностью протамирированных инсулинов, тем самым снижая риск гипогликемий, что особенно актуально у лиц с наличием сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений;

- упростить режим инсулинотерапии у пациента с динамичным образом жизни».

Далее в обзорной презентации были представлены свойства и механизм действия иДегАсп. Инсулин деглудек/инсулин аспарт (иДегАсп; инсулин деглудек – 70 % и инсулин аспарт – 30 %) является первой комбинацией аналогов инсулина сверхдлительного и ультракороткого действия, доступной для инъекций в одной шприц-ручке. Молекулярный состав данного препарата позволил создать комбинацию двух инсулинов, взаимодополнять индивидуальные профили инсулина продолжительного действия деглудек и быстродействующего – аспарт. Инсулин деглудек и аспарт остаются отдельными компонентами как в растворе, так и в месте инъекции, обеспечивая одновременно короткое действие инсулина аспарт и сверхдлительное действие инсулина деглудек в одной инъекции. ИДегАсп обеспечивает беспииковый и стабильный эффект в течение 24 часов, что позволяет пациентам его использовать 1 или 2 раза в день. Фармакологические свойства иДегАсп обеспечивают не только результативность, но и устойчивость при применении у пожилых пациентов, детей, подростков, пациентов различных рас и национальностей, а

также пациентов с печеночной и почечной недостаточностью.

Потенциальные клинические преимущества фармакологических свойств (безопасность, эффективность) данной комбинации иДегАсп, были подтверждены в программе различных клинических исследований BOOST (7 международных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований), RAMADAN TRIAL и т.д. Во многих проведенных исследованиях иДегАсп продемонстрировал достоверные статистические данные в отношении улучшения гликемического контроля, снижения потребности в дозе инсулина, уменьшения частоты ночных и тяжелых гипогликемий в сравнении с другими сочетаниями сахароснижающих препаратов. При применении иДегАсп достигается адекватный контроль как тощачковой гликемии, так и постпрандиальной, связанной с основными приемами пищи, уменьшение вариабельности гликемии в течение суток. Также преимуществами иДегАсп является простота интенсификации и гибкость дозирования с сравнением с базис-болюсным режимом инсулинотерапии, особенно при старте назначения инсулина у пациентов с СД. Лектор представил дизайн исследования Step-by-step, проведенного в различных странах мира (Европе, США, России, Индии), которое моделирует схему интенсификации инсулинотерапии в реальной клинической практике. В исследовании участвовали пациенты с СД2 (n = 532), возраст субъектов составил старше 18 лет. Все пациенты исходно получали базальный инсулин более 90 дней до

скрининга в сочетании или без пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) в течение такого же периода времени. Сравнивали две группы: I группа получала иДегАсп 1 раз в день ± ПССП; II группа инсулин гларгин 100 ЕД/мл в разных индивидуальных суточных дозах 1 раз в сутки + инсулин аспарт 1 раз в сутки ± ПССП в течение 26 недель. Начиная с 26 недели пациентов переводили в каждой группе на различные схемы: I группа: иДегАсп 1 или два раза в сутки, II группа: гларгин 100 ЕД/мл 1 раз в сутки + инсулин аспарт 1, 2 или 3 раза в сутки до 38 недели наблюдения. В течение 26 недель оценивались первичные результаты: динамика уровня гликированного гемоглобина HbA1c и через 23 недели вторичные конечные точки: динамика уровня HbA1c, количество возникших при наблюдении за лечением, тяжелых или подтвержденных симптоматических эпизодов гипогликемий в течение всего периода исследования.

Продуктивный тандем спикеров: д.м.н., профессора, зав. кафедрой эндокринологии Казахского медицинского университета непрерывного образования (КазМУНО), председателя РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана» Р.Б. Базарбековой и к.м.н. доцента кафедры эндокринологии факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования Медицинского университета Астана (МУА) А.В. Базаровой, проанализировали результаты клинического исследования Step-by-step. В соответствии с дизайном исследования были достигнуты целевые конечные точки, целевые значения уровня HbA1c до 7 % в целом у большинства пациентов в обеих группах, улучшение профиля гликемии в течение дня, кроме того в группе иДегАсп суточные колебания гликемии имели наименьшую вариабельность по сравнению с группой инсулина гларгин 100 ЕД/мл + аспарт. Достигнуты целевые значения гликемии натощак и после еды на фоне проводимой терапии у пациентов с СД2. При анализе данных суточная доза и потребность в титрации инсулина в группе иДегАсп была ниже по сравнению с группой

гларгина 100 ЕД/мл + иАспарт. Следует отметить, что разница в показателях самостоятельного измерения глюкозы плазмы (СИГП) до завтрака была значительно выше при применении иДегАсп. Таким образом, стоит отметить, что в течение 38-недельного исследования в сравниваемых группах не наблюдалось различий с точки зрения динамики уровня HbA1c, ГПН, пиков постпрандиальной гликемии, СИГП до завтрака.

При этом подтвержденные симптоматические гипогликемии в ночное время, были более выражены в группе инсулина гларгин 100 ЕД/мл + аспарт к концу 38 недели исследования по сравнению с применением иДегАсп. Относительно более низкая частота развития гипогликемических состояний, в том числе тяжелых, наблюдалась по завершении титрования дозы иДегАсп в течение 16 недель в сравнении с гларгин 100 ЕД/мл + аспарт. Данное преимущество иДегАсп сохранялось при достижении целей гликемического контроля (HbA1c <7 %): риск подтвержденных гипогликемий был ниже, чем на фоне гларгин 100 ЕД/мл + аспарт. В отношении влияния на массу тела и развития нежелательных явлений между иДегАсп и инсулином гларгин 100 ЕД/мл + аспарт через 26 и 38 недель не было выявлено различий.

Ведущий научный сотрудник, к.м.н. ЭНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, член Координационного Совета Европейской научной группы по обучению больных диабетом (DESG) О.Г. Мельникова представила обзор нескольких клинических случаев из реальной практики, освещавших перевод пациентов с другой сахароснижающей терапии на иДегАсп, а также показала результаты проводимой терапии в течение длительного времени. Мнения экспертов были единодушными в отношении выбора группы пациентов, которым необходимо лечение иДегАсп, и ожиданий от проводимой терапии.

Профессор кафедры внутренних болезней № 2 КазНМУ, д.м.н. А.А. Нурбекова и к.м.н., руководитель центра эндокринологии и трансплантологии ННМИЦ Ж.С. Таубал-

диева остановились на освещении весьма дискуссионной темы: применение иДегАсп у молодых пациентов СД1 и группы пациентов, соблюдающих регулярный ежегодный пост Рамадан, число которых растет во всем мире в различных возрастных группах.

Жаннат Сатыбаевна подробно остановилась на результатах многоцентрового, открытого исследования «лечение до цели» в параллельных группах по сравнению эффективности и безопасности иДегАсп при применении два раза в день у пациентов СД2 до, во время и после соблюдения поста Рамадан. Во время 4-недельного поста и после него были достигнуты целевые значения HbA1c менее 7,5 % у большинства пациентов СД2. Во время Рамадана отмечалось существенное снижение суточной дозы иДегАсп и значительно более низкие показатели СИГП до Ифтар (вечерний прием пищи) по окончании поста. В течение всего периода лечения частота возникновения всех эпизодов гипогликемии статистически была значимо ниже в группе с использованием иДегАсп по сравнению с группой, где использовали БиАсп30, расчетное отношение рисков (POR) 0,26 [0,16; 0,44] 95 % ДИ, $p < 0,0001$, следовательно, произошло снижение частоты развития эпизодов общих гипогликемий на 74 %. Частота ночной гипогликемии также статистически была значимо ниже в группе с использованием иДегАсп по сравнению с группой, где использовали БиАсп30 (POR 0,17 [0,08; 0,38] 95 % ДИ, $p < 0,0001$), что выражалось в снижении частоты возникновения приступов ночной гипогликемии у пациентов, получающих иДегАсп, на 83 %.

Таким образом, было доказано, что применение иДегАсп является безопасным и эффективным у пациентов с СД2 во время поста Рамадан.

Акмарал Асылевна поделилась результатами исследования BOOST, изучавшего пациентов с СД1 в возрасте 1-17 лет, которые получали инсулинотерапию в течение более 3 месяцев, где общая суточная доза инсулина составила ≤ 2 ЕД/кг, а уровень HbA1c менее 11 %. В обеих группах иДегАсп 1 раз/сутки + иАсп (1-3

раза в сутки) и ИДег (1 раз или 2 раза/сут) + ИАсп (2 раза в сутки) наблюдалось аналогичное снижение уровня Нb1Ac и ГПН, не было статистически значимых различий в эпизодах подтвержденных и гипогликемий в ночное время.

Магистр медицинских наук, начальник отдела стратегического и инновационного развития РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» А.В. Авдеев поделился результатами фармакоэкономического исследования целесообразности использования фиксированной комбинации инсулина деглудек и инсулина аспарт (ИДегАсп) для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых в условиях системы здравоохранения Республики Казахстан. Установлено, что использование ИДегАсп было связано с большими затратами собственно на приобретение лекарственных средств (около 500 тыс. тенге на пациента в год), но это было частично компенсировано меньшими затратами на коррекцию эпизодов гипогликемии и снижением стоимости менеджмента. В то же время, применение ИДегАсп ассоциируется с более высоким значением QALY по сравнению с применением бифазного инсулина аспарт 30 на 0,05 QALY в год. Значение ICER в базовом анализе составила 5 706 303,41 тенге. Величина ICER, связанного с ИДегАсп в терапии пациентов с

сахарным диабетом 2 типа, вдвое меньше порога готовности платить, что позволяет сделать заключение, что дополнительные затраты при использовании фиксированной комбинации инсулина деглудек и инсулина аспарт являются целесообразными и рентабельными.

Далее к.м.н. Ж.А. Аканов, главный врач МК ААА Центр Диабета Алматы, главный внештатный эндокринолог г. Алматы; Л.Б. Даньярова, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Медицинского университета Астана (МУА), Л.Г. Макалкина обсудили перспективы развития диабетической службы в Республике Казахстан, основные стратегии лечения и предотвращения развития осложнений при СД1 и СД2, необходимость в своевременном начале инициации инсулинотерапии при СД2 и доступности инновационных лекарственных средств в системе здравоохранения.

Во время дискуссии эксперты пришли к выводу, что наступает новая эра лечения СД, когда кроме эффективного достижения адекватного контроля гликемии, должны быть учтены безопасность и фармакоэкономика применения лекарственного средства на примере ИДегАсп.

На основании результатов обсуждения клинических исследований эксперты пришли к выводу, что ИДегАсп:

- может быть логичным и обоснованным выбором для начала и интенсификации инсулинотерапии при СД 1 и 2 типа у пациентов, не достигших адекватного гликемического контроля при использовании максимально допустимых доз пероральных сахароснижающих препаратов,
- а также простой альтернативой базис-болюсной терапии у пациентов, нуждающихся в интенсификации инсулинотерапии, особенно, когда соблюдение более сложного режима является трудновыполнимой задачей:
 - риски гипогликемии,
 - возраст,
 - дистанционное обучение и/или лечение (например, в сельской местности),
 - когнитивная дисфункция,
 - соблюдение поста Рамадан,
 - пациенты с наличием почечной и печеночной недостаточности (частые осложнения СД).

Материал подготовлен в рамках осуществления научной/педагогической деятельности при поддержке компании Ново Нордиск.

Информация предназначена исключительно для медицинских работников.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов, связанных с написанием данной статьи.

Список литературы:

1. Havelund et al. Pharm Res 2015; 32:2250–8
2. Philis-Tsimikas et al. Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2019 Jan; 147:157-165. doi: 10.1016/j.diabres.2018.10.024. Epub 2018 Nov 16.
3. Rodbard HW et al. Treatment intensification with an insulin degludec (IDeg)/insulin aspart (IAsp) co-formulation twice daily compared with basal IDeg and prandial IAsp in type 2 diabetes: a randomized, controlled phase III trial. Diabetes Obes Metab. 2016 Mar;18(3):274-80. doi: 10.1111/dom.12609. Epub 2016 Jan 11.
4. Hassanein M et al. Original paper: Efficacy and safety analysis of insulin degludec/insulin aspart compared with biphasic insulin aspart 30: A phase 3, multicentre, international, open-label, randomised, treat-to-target trial in patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Jan; 135:218-226. doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.027. Epub 2017 Nov 26.
5. Battelino T Et al. Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes: A randomized trial. Pediatr Diabetes. 2018 Nov;19(7):1263-1270. doi: 10.1111/pedi.12724. Epub 2018 Aug 16.
6. Christiansen et al. Presented at JDS 2016, Kyoto, Japan, Oral presentation; Christiansen et al. Diabetologia 2015;58(Suppl. 1): S450; Haluzik et al. Diabetologia 2015;58(Suppl. 1): S463;
7. Marc Evans et al. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec/Insulin Aspart Versus Biphasic Insulin Aspart in Patients with Type 2 Diabetes from a Danish Health-Care Perspective. Diabetes Ther. 2016 Dec; 7(4): 809–823. Published online 2016 Aug 23. doi: 10.1007/s13300-016-0195-6

Место современных ингибиторов ДПП-4 в диабетологической практике

Резюме: данная статья основана на докладе XIII Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» д.м.н., профессора, зав. кафедрой эндокринологии КазМУНО, председателя Ассоциации врачей-эндокринологов Казахстана Р.Б. Базарбековой, где была показана измененная с 2018 года тактика лечения сахарного диабета, разработанная Американской Диабетической Ассоциацией совместно с Европейским Обществом по изучению Диабета (ADA-EASD).

Ключевые слова: сахарный диабет, ингибиторы дипептидилпептидазы-4.

Place of DPP-4 inhibitors in diabetological practice

Summary: this work is based on the report of the XIII International Congress “Man and medicine – Kazakhstan”, doctor of medical Sciences, Professor, head.the Department of endocrinology of KazMUNO, Chairman of the Association of endocrinologists of Kazakhstan Bazarbekova R.B., has been changed from 2018 tactic of treatment of diabetes, developed by the American Diabetes Association in cooperation with the European Society for the study of Diabetes (ADA-EASD).

Key words: diabetes mellitus, dipeptidylpeptidase-4 inhibitors.

Ингибиторы ДПП-4 – это относительно новый класс сахароснижающих препаратов, применяемых при сахарном диабете 2 типа с 2006 года.

Механизм действия данной группы препаратов заключается в том, что в стенке кишечника во время приема пищи вырабатываются желудочно-кишечные гормоны (инкретины): глюкозозависимый инсулиноотропный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный полипептид 1 (ГПП-1), которые повышают секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, исключая тем самым явление постпрандиальной гипергликемии. Инкретины снижают секрецию глюкагона, гормона, повышающего уровень глюкозы в крови, и уменьшают интенсивность перистальтики желудочно-кишечного тракта, создавая ощущение сытости.

ГИП и ГПП-1 действуют в организме короткое время (2-3 мин), так как разрушаются ферментом дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4).

Под действием иДПП-4 инкретины стимулируют выработку инсулина и подавляют выработку глюкагона, который тормозит действие инсулина. Все это обуславливает сахароснижающий эффект иДПП-4. При этом данная группа препаратов не вызывает набор массы тела и не провоцирует гипогликемию, так как при нормализации уровня глюкозы в крови перестает действовать.

ИДПП-4 выводятся в неизменном виде через кишечник, что дает возможность применять их у пациентов с почечной недостаточностью, не корректируя дозы. [1–5]

В докладе доктора медицинских наук, профессора, зав. кафедрой эндокринологии КазМУНО Риммы Базарбековой была продемонстрирована тактика лечения сахарного диабета, разработанная Американской Диабетической Ассоциацией совместно с Европейским Обществом по изучению Диабета (ADA-EASD), которые начиная с 2018 года претерпели определенные изменения. И большую роль в этом сыграло применение иДПП-4 в терапии.

В данной тактике подразумевалась последовательность терапии сахарного диабета. Первым этапом является прием препарата из группы бигуанидов – мет-



формина и изменение образа жизни. Подбирается оптимальная доза метформина, целью которого является снижение гликированного гемоглобина до его целевого уровня.

Если в течение 3-6 месяцев терапии метформином гликированный гемоглобин оставался выше целевого, то возникла необходимость в назначении дополнительных сахароснижающих препаратов, то есть перехода ко второму этапу, в котором и появились в 2018 г. изменения. Здесь пациенты делятся на две группы: пациенты с доказанным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием и/или с хронической болезнью почек, и/или хронической сердечной недостаточностью и пациенты без перечисленных заболеваний.

На данном этапе обеим группам пациентов наиболее часто назначались препараты сульфанилмочевины, ввиду их доступности и низкой цены. Возникли даже комбинированные препараты, включающие в себя метформин и препарат сульфанилмочевины. Не-

Авторы: д.м.н., доцент Скворцов В.В., Байманкулов С.С., к.м.н.Тумаренко А.В., Скворцова Е.М.

смотря на положительные свойства этой группы сахароснижающих препаратов: хороший гликемический контроль, снижение риска развития микрососудистых осложнений, большой опыт применения и низкую себестоимость, имеются ограничения для их приема: риск гипогликемии, увеличение веса, сахароснижающий эффект имеет ограниченный срок, недостаточно данных о сердечно-сосудистой безопасности в долгосрочной перспективе.

Ингибиторы ДПП-4 становятся наиболее распространенной группой препаратов на втором этапе лечения сахарного диабета 2 типа, так как они не влияют на массу тела, редко вызывают гипогликемию, хорошая переносимость, имеют большой опыт применения.

Представитель группы иДПП-4 – Линаглиптин в дозировке 5 мг выводится через кишечник с желчью и лишь на 5 % выводится через почки. Это позволяет принимать его пациентам с хроническими заболеваниями почек, печени, не учитывая их возраст и массу тела.

Долгосрочное исследование CAROLINA по сердечно-сосудистой безопасности

В этом исследовании сравнивали Линаглиптин и Глимепирид, препарат из группы сульфонилмочевины, на протяжении 8 лет. Выяснилось следующее: сахароснижающая активность этих препаратов одинаковая по уровню контроля HbA1C, но по частоте развития гипогликемии, снижению массы тела, снижению событий и госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий Линаглиптин продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности по сравнению с Глимепиридом. Поэтому Линаглиптин был одобрен FDA в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа, учитывая его сердечно-сосудистую безопасность.

Список литературы:

1. Аметов А. С. Избранные лекции по эндокринологии/А.С. Аметов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2016. – 496 с.
2. Вопросы эндокринологии. – М.: Научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, 2016. – 224 с.
3. Гарднер Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1/Д. Гарднер. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2016. – 301 с.
4. Гарднер Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2/Дэвид Гарднер, Долорес Шобек. – М.: Бином, 2014. – 696 с.
5. Гариба Х. Доказательная эндокринология/Под редакцией П. Камачо, Х. Гариба, Г. Сайзмора. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 640 с.
6. Гитун Т. В. Диагностический справочник эндокринолога/Т.В. Гитун. – М.: АСТ, 2017. – 608 с.
7. Гроллман А. Клиническая эндокринология и ее физиологические основы/Артур Гроллман. – М.: Медицина, 2015. – 512 с.
8. Каменский А.А. Гормоны правят миром. Популярная эндокринология/А.А. Каменский. – М.: АСТ-Пресс, 2016. – 132 с.
9. Кеннеди Ли. Диагностика и лечение в эндокринологии. Проблемный подход/Ли Кеннеди, Ансу Басу. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 304 с.
10. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике/Под редакцией Брюса Д. Вайнтрауба. – М.: Медицина, 2013. – 512 с.
11. Скворцов В.В. Клиническая эндокринология. Диагностика и лечение/В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко. – М.: Феникс, 2009. – 128 с.
12. Ткачук В.А. Введение в молекулярную эндокринологию: моногр./В.А. Ткачук. – М.: Издательство МГУ, 2015. – 256 с.
13. Шерешевский Н.А. Клиническая эндокринология/Н.А. Шерешевский. – М.: Государственное издательство медицинской литературы, 2014. – 308 с.
14. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Клиническая эндокринология: краткий курс: учебно-методическое пособие. 2-е изд., стереотип./Скворцов В.В., А.В.Тумаренко. – Санкт-Петербург: Спецлит, 2015. – 186 с.

Исследование CARMELINA – сердечно-сосудистая безопасность и функция почек

В исследование были включены пациенты с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической болезнью почек. При приеме Линаглиптина не отмечался повышенный риск в госпитализации от сердечной недостаточности. Препарат показал положительное влияние на микрососудистые осложнения. Таким образом, в данном исследовании препарат продемонстрировал долгосрочный благоприятный профиль сердечно-сосудистой и почечной безопасности в сравнении с плацебо и отсутствие повышения риска госпитализаций в категории пациентов с очень высоким риском. С учетом требований FDA, исследование CARMELINA подтверждает приоритет применения Линаглиптина.

Выводы

- В исследовании CARMELINA препарат Линаглиптин показал долгосрочный профиль сердечно-сосудистой и почечной недостаточности в сравнении с плацебо и отсутствие риска повышения госпитализации по причине сердечной недостаточности.
- В исследовании CAROLINA Линаглиптин подтвердил долгосрочный профиль сердечно-сосудистой безопасности в сравнении с Глимепиридом у пациентов с ранним сахарным диабетом 2 типа и повышенным сердечно-сосудистым риском в долгосрочном исследовании.
- Риск гипогликемии значительно ниже при приеме Линаглиптина по сравнению с Глимепиридом.
- Линаглиптин снижает массу тела в отличие от Глимепирида.

Перспективы терапии сахарного диабета: фокус на инновационный инсулин сверхдлительного действия деглудек

Сахарный диабет (СД) является медико-социальной проблемой современного общества, наиболее распространенной неинфекционной эпидемией – он затрагивает лиц любого возраста и пола, приводит к длительной утрате здоровья, ранней инвалидизации, преждевременной смерти и, как следствие, к значимым экономическим потерям. По данным Международной федерации диабета – IDF (The International Diabetes Federation), число больных СД среди взрослого населения (20–79 лет) в мире к 2040 г. может достигнуть 700 млн, но реальные темпы прироста заболеваемости значительно опережают прогнозы. Поэтому ранняя диагностика, профилактика и лечение СД являются одной из важнейших задач, стоящих перед системами здравоохранения во всем мире [1].

Инсулинотерапия является единственным патогенетическим методом лечения сахарного диабета 1 типа (СД1), а также наиболее эффективным способом достижения целей гликемического контроля по мере прогрессирования сахарного диабета 2 типа (СД2) при невозможности их достижения на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами и/или агонистами глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). Обоснованное и своевременное начало инсулинотерапии с достижением индивидуальных целей гликемического контроля предупреждает развитие осложнений [2]. Однако назначение инсулина часто сопряжено с увеличением риска гипогликемий, а также снижением качества жизни пациентов из-за сложности режима инсулинотерапии. [3]. Использование инсулинов новой генерации, к которым относится инсулин деглудек (ИДег), позволяет значительно снизить риск гипогликемий, улучшить гликемический контроль, предупредить развитие осложнений СД.

Двадцать третьего сентября 2020 г. в режиме онлайн прошел Международный Совет Экспертов региона стран развивающихся рынков СНГ, Грузии и Монголии (СЕМ) «Инновационная инсулинотерапия в современных реалиях» под председательством академика РАН М.В. Шестаковой. Инициатором проведения экспертного совета выступила компания Ново Нордиск (Дания).

Открыла Совет Экспертов Н.Е. Коваленко, генеральный директор и вице-президент компании в странах СНГ, Монголии и Грузии, отметив, что Ново Нордиск – глобальная фармацевтическая компания с 95-летней историей инноваций и лидерства в области лечения СД и иных заболеваний. Ежедневно для лечения диабета практически каждый второй пациент использует препараты компании Ново Нордиск, и это более 30 млн пациентов в 170 странах. Компания неизменно прилагает всесторонние усилия для того, чтобы победить диабет – это не только открытие, разработка и производство более совершенных биофармацевтических лекарственных препаратов, но и обеспечение их доступности для паци-

ентов по всему миру, обеспечение их правильного применения в медицинской практике и улучшения качества лечения пациентов [4].

В странах региона СНГ, Грузии и Монголии компания работает более 25 лет, предоставляя возможность пациентам и врачам использовать самые эффективные препараты, улучшая качество и продолжительность жизни пациентов с тяжелыми заболеваниями. При этом неотъемлемой частью стратегии компании Ново Нордиск в мире является деятельность в соответствии с принципом «тройного результата» и принятие ответственных решений с учетом трех составляющих:

- **финансовой ответственности** перед обществом – в виде разумного вложения денег, инвестирования в научные и социальные проекты, дальнейшего развития компании;
- **социальной ответственности** перед пациентами и обществом – в виде предоставления возможности использования высококачественных продуктов компании;
- **экологической ответственности**, которая подразумевает минимизирование отрицательного влияния производства и жизнедеятельности компании на окружающую среду.

Для повышения эффективности деятельности и увеличения вклада в развитие общества все заводы компании работают по замкнутому безотходному циклу.

Компания уделяет большое внимание инновационным продуктам, развивая линейку препаратов для лечения СД. Так, успешно завершена 2-я фаза исследований по новому высокоэффективному инсулину с кратностью введения 1 раз/неделю. Помимо СД, компания производит оригинальные препараты для лечения заболеваний нарушения роста, ожирения, гемофилии, заместительной гормональной терапии. Н.Е. Коваленко обратила внимание членов экспертного Совета на тот факт, что инновационный инсулин сверхдлительного действия ИДег зарегистрирован во всех странах региона, но возможность лечиться этим инсулином имеет относительно не-

большое количество пациентов. Именно поэтому членам Совета было предложено обсудить возможности и пути улучшения доступа к инновационной инсулинотерапии, а также способы оценки эффективности препаратов.

Председатель Международного Совета Экспертов д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института диабета НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ Марина Владимировна Шестакова (г. Москва, Россия) представила членов совета: Мирзаде Валеха, профессора, зав. кафедрой внутренних болезней Института последипломного образования, президента Ассоциации эндокринологов Азербайджана (г. Баку, Азербайджан); Макалкину Ларису Геннадиевну, к.м.н., доцента, и.о. зав. кафедрой клинической фармакологии АО «МУА» (г. Нур-Султан, Казахстан); Мустафаеву Севиль, магистра медицины, главу Азербайджанской ассоциации диabetологов, эндокринологов, зав. отделением эндокринологии в клинике Медицинского университета (г. Баку, Азербайджан); Курашвили Рамаза Борисовича, профессора, директора Института клинической эндокринологии (г. Тбилиси, Грузия); Гиоргадзе Елену Романовну, профессора, директора Института эндокринологии (г. Тбилиси, Грузия); Базарбекову Римму Базарбековну, профессора, зав. кафедрой эндокринологии Института последипломного образования (г. Алматы, Казахстан); Аканова Жаная Акановича, к.м.н., главного врача клиники «Medical clinic», президента Казахстанского общества по изучению сахарного диабета (г. Алматы, Казахстан); Хасаг Алтайсайхан, профессора Национального медицинского университета, директора Университетской клиники, президента Монгольской диабетологической ассоциации (г. Улан-Батор, Монголия); Хайдарову Ферузу Алимовну, д.м.н., заместителя директора по лечебной работе и главного врача Республиканского специализированного научно-практического центра эндокринологии (г. Ташкент, Узбекистан); Рахимову Гульнару Нишановну, профессора, зав. кафедрой эндокринологии Ташкентского института усовершенствования врачей (г. Ташкент, Узбекистан); Султаналиеву Розу Бакаевну, профессора, зав. кафедрой эндокринологии Медицинского университета (г. Бишкек, Киргизстан); Салека Бабек, заместителя директора Республиканского эндокринологического центра (г. Баку, Азербайджан); Алимову Насибу Усмановну, к.м.н., главного внештатного детского эндокринолога МЗ РУЗ (г. Ташкент, Узбекистан).

Академик М.В. Шестакова озвучила цель настоящего Совета как определение места ИДег в клинической практике с учетом клинических преимуществ и влияния на бюджет в странах региона с развивающейся экономикой. На обсуждение Совета были вынесены следующие вопросы:

1. Как оптимизировать доступ инновационных инсулинов к пациентам?
2. Как оценивать эффективность инновационных инсулинов в реальной практике?
3. Как получить максимальный клинический и фармако-экономический эффект от внедрения инновационных препаратов?

Профессор **Валех Мирзаде** в своем докладе «Инсулин деглудек: клинические преимущества против экономических сложностей современных реалий» отметил, что высокая стоимость аналогов инсулина в условиях недостаточного финансирования здравоохранения в странах СНГ значительно ограничивает их использование в рутинной практике. В то же время В. Мирзаде представил данные о важности гликемического контроля, отметив, что каждый год декомпенсированного СД с уровнем HbA1c более 7,5 % (58 ммоль/л) сокращает жизнь пациентов на 100 дней [5]. Особое внимание при обсуждении компенсации углеводного обмена уделяется вариативности гликемии в течение суток с использованием показателя TIR, времени нахождения в целевом диапазоне гликемии в интервале от 3,9 до 10 ммоль/л не менее 70 % времени. Уменьшение времени пребывания в целевом диапазоне на 10 %, что составит 2-3 часа в день, приводит к увеличению риска ретинопатии на 64 %, а микроальбуминурии на 40 % [6]. Многочисленные исследования в разных странах мира показали, что при ухудшении гликемического контроля и развитии осложнений затраты на лечение СД увеличиваются в несколько раз, что оказывает существенное влияние на бюджет. В то же время как на сахароснижающие препараты тратится менее 1 % средств, выделяемых на здравоохранение [7]. Сочетанный клинико-экономический анализ стратегий с использованием различных аналогов инсулина – необходимый компонент оценки при принятии решения в отношении лекарственного обеспечения в условиях существующего финансирования здравоохранения. Отметив инновационный механизм пролонгации действия ИДег [8] и связанную с этим стабильную сахароснижающую активность более 42 часов с низкой вариативностью действия [9], автор привел результаты мета-анализа исследований программы BEGIN [10], а также исследований SWITCH при СД1 и СД2 по сравнению ИДег и инсулина гларгин 100ЕД (ИГлар 100ЕД), которые продемонстрировали существенное снижение риска гипогликемий на ИДег [11, 12]. Было отмечено, что гипогликемии являются критической проблемой при лечении СД, оказывают влияние на качество жизни больных [13, 14], способствуют развитию сердечно-сосудистых осложнений и увеличивают риск смертности в течение года после перенесенной гипогликемии [15]

Большое внимание было уделено проблеме кетоацидоза как частого и не всегда адекватно учитываемого фактора, влияющего на прогноз и качество жизни пациента и требующего значительных финансовых затрат как со стороны пациента, его семьи, так и государства [16, 17, 18]. В исследовании по оценке эффективности и безопасности ИДег у детей было показано снижение риска кетоацидозов на 41 %, что свидетельствует о дополнительных преимуществах ИДег [19]. В заключение проф. В. Мирзаде отметил, что для эффективной коммуникации и обоснования внедрения инновационных препаратов стоит опираться на клинические преимущества и их влияние на факторы, определяющие экономическое бремя сахарного диабета.

Основные клинические преимущества ИДег в виде

существенного снижения риска гипогликемий у пациентов с СД1 и СД2, у пациентов с высоким риском гипогликемий, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХБП, а также снижения почти на 41% риска кетоацидоза у детей и подростков делают данный препарат привлекательным не только для клиницистов, но и для организаторов здравоохранения.

Доцент, к.м.н. **Л.Г. Макалкина** в своем выступлении подчеркнула, что регистрацию лекарственных средств в Республике Казахстан (РК) осуществляет Казахстанский Национальный Центр Экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий. Если лекарственное средство не зарегистрировано, но имеется потребность, то существует практика разового ввоза и определен перечень препаратов для лечения орфанных заболеваний. В республике регламентирована процедура ценообразования, осуществляется фармако-экономический анализ, планирование потребности по регионам страны. Ключевым является Казахстанский Национальный Лекарственный Формуляр (КНЛФ), на основе которого производится закуп лекарственных средств, необходимых для стационара, амбулаторного звена или страховой медицины. Цели КНЛФ – обеспечить не только новый ресурс знаний, но и укрепить всю формулярную систему, а также содействовать использованию лекарственных средств с доказанной эффективностью и безопасностью. Структура КНЛФ основана на системе АТХ классификации ВОЗ. Сайт www.knf.kz является бесплатным ресурсом. Регулярное обновление КНЛФ позволяет врачам не только получить актуальные данные о лекарственном препарате и его использовании в реальной клинической практике, но и совершенствовать знания в области эффективной фармакотерапии. В системе общественного здравоохранения Казахстана практически все лекарственные препараты закупаются Единым дистрибьютером. Для того чтобы лекарство попало в перечень закупок, важное значение имеют протоколы лечения, которые проходят многоуровневые утверждения с позиций обязательных принципов доказательной медицины. В настоящий момент действует новый приказ Министерства здравоохранения РК от 02.04.2020 г. об утверждении правил КНЛФ, перечня лекарств для бесплатного и/или льготного амбулаторного обеспечения отдельных категорий граждан с определенными заболеваниями. В пункт 6 прежнего приказа внесены изменения – для включения лекарства в КНЛФ по МНН формулярная комиссия производит оценку соответствия представленных данных на:

- наличие результатов исследования высокого методологического качества;
- наличие в клинических протоколах РК и/или международных клинических руководствах;
- наличие в списке основных лекарственных препаратов ВОЗ и/или в Британском Национальном Формуляре (в том числе для детей);
- наличие одобрения Управления по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США и/или Европейского агентства по лекарственным средствам.

Согласно существующим требованиям оценку фармако-экономической эффективности ИДег проводил Республиканский Центр Развития Здравоохранения. Был получен положительный результат, что позволило обсуждать возможность внесения препарата в КНЛФ.

Докладчиком была представлена Британская фармако-экономическая модель по оценке влияния ИДег в сравнении с ИГлар 100ЕД на 8 клинически и фармако-экономически значимых факторов: развитие микро- и макрососудистых осложнений, сердечно-сосудистой смертности и смерти от всех причин, дозы инсулина и QALY в перспективе 3, 5, 10 и 40 лет. Анализ результатов сравнительной характеристики ИДег и ИГлар 100ЕД, проведенный в исследовании британских коллег, подтвердил фармако-экономическую эффективность ИДег в сравнении с ИГлар 100ЕД как в ближайший период, так и в долгосрочной перспективе [20, 21].

Далее слово взяла академик М.В. Шестакова и представила презентацию о пути ИДег в России, где были указаны основные этапы внедрения ИДег в реальную клиническую практику, оценка эффективности препарата на основании данных Федерального регистра, проанализирован клинический потенциал ИДег с учетом доказанных преимуществ по влиянию на гипогликемию, кетоацидоз и ХБП и распространенности данной патологии на основании данных Федерального регистра [22]. Было продемонстрировано, что при переводе на ИДег происходит улучшение гликемического контроля и снижение дозы инсулина. В заключение были сделаны выводы, что ИДег имеет преимущества перед другими базальными аналогами инсулина при таких клинических ситуациях, как гипогликемия, кетоацидоз и ХБП.

Для обеспечения доступности препарата необходима поддержка государства в виде финансирования закупок.

В России снятие ограничений на выписку ИДег привело к увеличению его назначений, улучшению контроля гликемии при СД1 и СД2, особенно у детей с СД1.

Опыт внедрения и применения инновационной инсулинотерапии в странах-участниках представляет большой интерес и требует пристального внимания для оценки ситуации и возможных перспектив.

Участникам совета было предложено поделиться собственным опытом внедрения ИДег в реальную клиническую практику.

Открыла обсуждение доктор **С. Мустафаева** из Азербайджана, представив Программу обеспечения ИДег детей с СД1 в возрасте до 18 лет. Программа была реализована в 2019 г. Азербайджанской ассоциацией эндокринологии, диабетологии и терапевтического обучения, Азербайджанским диабетологическим обществом при поддержке Фонда Г. Алиева. При переводе детей на ИДег проводилось обучение медицинских работников, детей и членов их семей. В результате перевода было отмечено улучшение гликемического контроля; уменьшение доз инсулина (в том числе и прандиальных); повышение комплаентности пациентов и осведомленности родителей; улучшение качества жизни детей и их родителей; снижение/отсутствие гипогликемий; удовлетворенность проводимым лечением.

Проф. **Р.Б. Курашвили** рассказал о системе здравоохранения в Грузии, которая позволяет обеспечивать детей и взрослых с СД 1 типа человеческими инсулинами за счет государства. Поделится опытом применения ИДег у онкологических больных с разной локализацией и выраженностью процесса, получающих химиотерапию (n = 50), отметив благоприятный клинический эффект и меньшую вариабельность гликемии, улучшение самочувствия и качества жизни пациентов. У пациентов, получающих химиотерапию, уменьшились гипогликемии при улучшении гликемического контроля. Снижение HbA1c составило более 2% с 9,3 до 7,1 % в течение трех месяцев.

Проф. **Е. Гиоргадзе** поделилась принципом формирования списка препаратов, закупаемых государством по принципу лекарственной группы, а не МНН. Выделение ИДег в группу сверхдлительных аналогов, как это сделано во многих странах, дает возможность идентификации препарата. С точки зрения эксперта, первой целевой группой для ИДег в Грузии являются дети и подростки с СД1, учитывая трудности ведения этой категории и неоспоримые преимущества ИДег.

Проф. **Р.Б. Базарбекова** отметила, что достижение стойкой компенсации диабета и сегодня представляет значительные трудности. В своем выступлении она провела собственную оценку эффективности и безопасности лечения СД2 с использованием нового базального аналога инсулина сверхдлительного действия ИДег в условиях повседневной клинической практики эндокринологического отделения. В анализ были включены 10 пациентов с СД2 и ожирением 1 степени, не достигшие индивидуальных целей гликемического контроля на фоне ранее назначенной комбинированной терапии, которым был назначен базальный инсулин сверхдлительного действия ИДег. Анализ полученных результатов позволил профессору Р.Б. Базарбековой сделать выводы о том, что ИДег эффективно снижает гликемию и при правильно подобранной дозе не вызывает гипогликемий, не приводит к прибавке веса. Также докладчик отметила, что для достижения терапевтического эффекта необходимо повышение образовательного уровня врачей-эндокринологов, для этого в РК регулярно проводится просветительская работа. В РК применение ИДег не финансируется из средств государства, однако, ориентируясь на благоприятный прогноз развития СД при лечении ИДег и учитывая фармако-экономическую целесообразность его применения, ИДег должен быть включен в список жизненно важных препаратов.

К.м.н. **Ж.А. Аканов** в своем выступлении отметил возможность повышения комплаентности и достижения компенсации на ИДег на примерах из своей клинической практики. Так, он привел результаты клинического применения ИДег у 18-летнего больного с СД1 и диабетической нефропатией 3 стадии единственной почки, которые наглядно показали, что ИДег открывает новые возможности в лечении СД1, в т.ч. при хронической почечной недостаточности. Как доказано в проведенных РКИ, фармакокинетика и фармакодинамика ИДег не зависят от возраста и функции печени и почек [23, 24], а значит, может применяться при нарушении функции

печени и почек. Препарат приводит к более низким рискам гипогликемии в сравнении с другими инсулинами пролонгированного действия и повышает приверженность к лечению со стороны пациентов.

Проф. **А. Хасаг** отметил, что ИДег был зарегистрирован в Монголии в 2017 г. и в настоящее время частично закупается государством. В настоящее время 130 детей в возрасте до 18 лет с СД1, зарегистрированные в стране, получают ИДег за счет государства. В этом году произошел пересмотр Национальных алгоритмов лечения пациентов с СД 2 типа с учетом современных подходов. ИДег вошел в алгоритмы как инсулин, назначение которого предпочтительно для пациентов с СД2 и гипогликемиями, а также с высоким риском сердечно-сосудистых событий.

Д.м.н. **Ф.А. Хайдарова** представила ситуацию в Узбекистане, отметив готовность к внедрению ИДег в клиническую практику и пути коммуникации с медицинским сообществом. Благодаря постановлению президента Республики Узбекистан (апрель 2019 г.) обеспеченность детей и подростков аналогами инсулина в настоящий момент составляет 100 %. Следующий этап – внедрение ИДег в практику лечения пациентов, у которых наиболее доказаны клинические преимущества ИДег. Эксперт подчеркнула, что без государственной поддержки внедрение инновационных инсулинов невозможно. Доступ к современным методам лечения и эффективным препаратам является одним из основных показателей развития и устойчивости системы здравоохранения любой страны. Для повышения доступности инноваций важно не только увеличение финансирования, но и устранение регуляторных барьеров. Инновационное лекарственное средство представляет ценность как для отдельного пациента, так и для системы здравоохранения государства.

Как отметила проф. **Г.Н. Рахимова**, в приоритете находятся дети и подростки с СД1, как наиболее сложная клиническая группа. Несмотря на то что в Узбекистане все дети получают инсулиновые аналоги за счет государства, остаются дети с некомпенсированным СД, лабильным течением, частым развитием кетоацидозов. Именно эти дети, по мнению эксперта, являются целевой группой для ИДег в первую очередь. К.м.н. **Н.У. Алимова** поддержала коллегу, отметив, что в настоящее время в Узбекистане начат пилотный проект по внедрению регистра СД с оценкой частоты гипогликемий и кетоацидозов, степени компенсации углеводного обмена, а также вида терапии. Проектом охвачены дети и подростки с СД1. После получения первого среза данных будет возможность оценить частоту гипогликемий и кетоацидозов, количество декомпенсированных детей, которым в первую очередь будет показан ИДег.

В ходе дискуссии доктор **Салек Бабек** обратил внимание членов Совета экспертов на необходимость обучения детей с СД1 и их родителей в «Школе диабета» для повышения эффективности использования ИДег. Также, по мнению выступающего, совместно с экспертами Совета следует обратиться в компанию Ново Нордиск с вопросом о возможном снижении стоимости ИДег, что крайне важно в условиях ограниченных бюджетов. Далее

С. Бабек поднял тему биосимиляров, отметив важность применения оригинальных инсулинов в педиатрии и необходимость поиска поддержки этой позиции в государственных органах. Гибкая ценовая политика компании и активная позиция медицинского сообщества позволит гарантировать эффективное внедрение инновационных препаратов в клиническую практику.

Профессор **Р.Б. Султаналиева** в своем выступлении отметила, что больные с сахарным диабетом в Киргизии, нуждающиеся в инсулинотерапии, обеспечиваются инсулинами за счет государства. Все дети и подростки с СД1 обеспечены инсулиновыми аналогами. Внедрение новых препаратов обосновывается международными данными и собственным опытом, отметив заинтересованность медицинского сообщества в инновационных препаратах.

В ходе дискуссии эксперты неоднократно подчеркивали клиническую ценность ИДег и важность повсеместного внедрения препарата в реальную практику за счет средств государства.

В заключение Международный Совет экспертов стран СНГ, Грузии и Монголии принял резолюцию:

1. Инсулин деглудек является инновационным инсулином сверхдлительного действия с доказанными клиническими преимуществами в виде снижения вариабельности гликемии, гипогликемий, улучшения гликемического контроля, снижения частоты кетоацидозов как в клинических исследованиях, так в исследованиях реальной клинической практики.
2. Проведенные многочисленные фармако-экономические исследования в разных странах доказывают экономическую эффективность ИДег как в краткосрочной, 3-5 лет, так и в долгосрочной, до 40 лет, перспективе.

Список литературы:

1. IDF Diabetes Atlas, 2019.
2. Ceriello et al. J Clin Endocrinol Metabol 2009;94:410–15.
3. Gaede P et al. N Engl J Med 2003;348:383–93.
4. Годовой отчет компании «Ново Нордиск» (Novo Nordisk) за 2019 год.
5. A. Heald et al. Cardiovasc. Endo and Metabolism (2020): vol XXX, № XXX.
6. Roy W. Beck et al. Dia Care 2019;42:400-405.
7. IMS Data. 'Total diabetes drugs market value excluding refillable pen data.' 2015.
8. Jonassen et al. Pharm Res. 2012;29(8):2104-2114.
9. Heise et al. Diabetes Obes Metab 2012;14:859-64.
10. Zinman et al. Diabetes Care 2012;35(12):2464-2471.
11. Wendy Lane et al. JAMA. 2017;318(1):33-44. doi:10.1001/jama.2017.7115.
12. Carol Wysham et al. JAMA. 2017;318(1):45-56. doi:10.1001/jama.2017.7117.
13. Frier BM. Nat Rev Endocrinol. 2014 Dec;10(12):711-22.
14. Lawton J et al. Diabetes Care. 2014;37(1):109-15.
15. Pieber T et al. Diabetologia. 2017; doi: 10.1007/s00125-017-4422-0.
16. Weinstock RS et al. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:3411-3419.
17. Cengiz E et al. Pediatr Diabetes 2013;14:447–454.
18. Thalange N et al. Poster presented at Diabetes UK Professional Conference; 8–10 March 2017; Manchester, United Kingdom.
19. Thalange N et al. Pediatr Diabetes 2015;16:164–76.
20. Pollock et al. Diabetes Ther 2018;9:1217–32.
21. Marso et al. N Engl J Med 2017; 377:723–32.
22. Шестакова М.В. с соавт. Терапевтический архив. 2019; 10: 4-13.
23. Kiss et al. Diabetes 2012;61(Suppl 1):1151-P.
24. Arold et al. Diabetes 2012;61(Suppl. 1):A289.

3. Внедрение инновационных препаратов в странах с развивающейся экономикой является важной задачей медицинского сообщества при поддержке фармацевтических компаний в виде развития образовательных программ и гибкой ценовой политики.
4. Для оптимизации доступа к инновационным препаратам необходимо формирование правильного мнения у медицинского сообщества, органов здравоохранения о необходимости инновационной терапии.
5. Необходимость проведения своевременной фармако-экономической оценки инновационных препаратов для их обоснованного внедрения в реальную клиническую практику.
6. Для достижения максимальной эффективности препаратов необходимо внедрение качественного и постоянно действующего обучения как самих пациентов, так и медицинского персонала (разработка и внедрение методологии).
7. Создание в странах рабочего регистра больных сахарным диабетом, позволяющего мониторировать состояние пациентов на той или иной терапии.
8. Обеспечить в странах качественный мониторинг гликемии в виде регулярного исследования HbA1c и проведения самоконтроля за счет средств государства у детей и взрослых с СД1, пациентов с СД2, находящихся на инсулинотерапии.
9. Активизировать совместную работу эндокринологических ассоциаций и обществ больных сахарным диабетом с ответственными организациями системы здравоохранения и парламентом страны по актуализации проблемы сахарного диабета и необходимости качественного лечения.

doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-90-97

Современные принципы кардиотокографии в родах



ФГБУ «НМИЦ АГП
ИМ. В.И.КУЛАКОВА»

А.М. Приходько¹, к.м.н., А.Ю. Романов¹,
О.В. Тысячный¹, к.м.н., М.Д. Гапаева¹, О.Р. Баев^{1,2}, д.м.н., профессор,
¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. академика В.И. Кулакова;
²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

Резюме. Кардиотокография (КТГ) является основным методом оценки состояния плода, который благодаря своей информативности и стабильности получаемой информации практически полностью вытеснил из клинической практики фоно- и электрокардиографию плода. КТГ может быть использована для наблюдения за состоянием плода как во время беременности, так и в процессе родов. В зависимости от наличия или отсутствия факторов риска сегодня применяют прямую или непрямую КТГ.

Знание основных принципов, определений и понятий КТГ, ее классификации, а также накопленный клинический опыт помогают в интерпретации полученных результатов и улучшают исходы родов. Данные КТГ следует рассматривать вместе с клинической ситуацией для выбора верной тактики ведения родов и принятия решения о методе родоразрешения. Запись, проведенная на протяжении родов, является медицинским документом, который может быть использован при комплексной оценке течения родов, а также с целью юридической защиты врача в сложных ситуациях.

Однако метод обладает недостаточной специфичностью относительно диагностики острой гипоксии. В настоящее время отсутствуют методы точного прогнозирования гипоксии плода, в связи с чем для решения этой задачи КТГ следует проводить рутинно всем роженицам.

Увеличение опыта применения КТГ помогает в интерпретации полученных результатов и улучшает исходы родов. При этом метод родоразрешения всегда определяется клинической ситуацией. Несмотря на широкое практическое применение КТГ, остается ряд нерешенных вопросов, что диктует необходимость дальнейшего развития методов фетального мониторинга.

Ключевые слова: кардиотокография, гипоксия, акцелерации, децелерация, брадикардия.

Modern principles of cardiotocography in childbirth

Andrey M. Prikhodko¹, Andrey Yu. Romanov¹, Oleg V. Tsyachnyy¹, Masara D. Gapaeva¹, Oleg R. Baev^{1,2},
¹National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov
²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University).

Abstract. Cardiotocography (CTG) is the main method of assessment of the fetus, which due to its informativeness and stability of the information obtained has almost completely replaced the phono- and electrocardiography of the fetus from the clinical practice. A CTG can be used to monitor the fetus during both pregnancy and delivery. Depending on the presence or absence of risk factors, internal or external CTGs are now used.

Knowledge of the basic principles, definitions and concepts of CTG, its classification, as well as accumulated clinical experience, helps to interpret the results obtained and improve the outcomes of childbirth. CTG data should be considered in combination with the clinical situation in order to select the correct management of birth tactics and decide on the method of delivery. A recording made during delivery is a medical document that can be used for a comprehensive assessment of the course of delivery, as well as for legal protection of the clinician in complex situations.

However, the method has insufficient specificity regarding the diagnosis of acute hypoxia. At present, there are no methods to accurately predict fetal hypoxia, and therefore, to solve this problem, CTG should be routinely performed on all new mothers. Increased experience with CTG helps to interpret the results and improves the outcome of childbirth. However, the method of delivery is always determined by the clinical situation. Despite the wide practical application of CTG, a number of unresolved issues remain, which requires further development of fetal monitoring methods.

Keywords: cardiotocography, hypoxia, accelerations, deceleration, bradycardia.

Введение

Кардиотокографический мониторинг в настоящее время является «золотым стандартом» для оценки состояния плода и обязательной частью комплексного обследования беременных и рожениц. Выслушивание сердцебиения плода в акушерскую практику ввел Мауер, который в 1818 г. сообщил, что «прикладывая ухо к животу беременной женщины незадолго перед родами, с уверенностью можно узнать, жив плод или нет». В 1906 г. была опубликована первая статья, в которой сообщалось о возможности регистрации электрокардиограммы плода с помощью как абдоминального, так и влагалищного электродов. Этот метод имел существенный недостаток, поскольку позволял регистрировать только желудочковый комплекс плода, в то время как остальные элементы электрокардиограммы не определялись. В начале 1960-х гг. Л.С. Персианинов и сотрудники показали, что метод электрокардиографии может применяться для выявления нарушений сердечного ритма плода, а также диагностики острой гипоксии во время родов.

Кардиотокография (КТГ) является методом оценки состояния плода в родах путем регистрации частоты сердечных сокращений и их изменений в зависимости от наличия схватки, состояния матери, действия внешних факторов или активности самого плода. Однако КТГ обладает недостаточной специфичностью относительно диагностики острой гипоксии плода. Этот метод предоставляет надежную информацию о насыщении крови плода кислородом в том случае, если гипоксия плода отсутствует, однако патологический характер кривой не всегда указывает на гипоксию [1, 2]. Длительный мониторинг может приводить к повышению частоты оперативного родоразрешения без снижения уровня перинатальной смертности [3], что иногда требует применения дополнительных методов диагностики состояния плода. Это позволяет повысить частоту благоприятных исходов, снижая

риск неоправданного оперативного родоразрешения [4–6].

Особенности проведения КТГ

В зависимости от наличия факторов риска может быть использована периодическая или непрерывная регистрация КТГ. Периодическую применяют у здоровых женщин при отсутствии факторов риска нарушений состояния плода. Список факторов риска, при которых рекомендуется непрерывная запись КТГ, включает, но не ограничивается следующими [7]: исходные нарушения состояния плода по данным антенатальной кардиотокографии, многоплодная беременность, тазовое предлежание плода, запоздалые или преждевременные роды, рубец на матке, сахарный диабет, в том числе гестационный, изосенсибилизация по резус-фактору или системе АВ0, родостимуляция окситоцином, проведение обезболивания в родах, преэклампсия, много- или маловодие, задержка роста плода, нарушение кровотока в системе «мать – плацента – плод», аномалии родовой деятельности, в том числе затяжные роды, гипертермия в родах, мекониальная окраска околоплодных вод, сомнительные результаты аускультации сердечного ритма плода.

Начинать запись КТГ рекомендуется после поступления роженицы в родильное отделение для оценки исходного состояния плода. Запись кардиотокографических кривых традиционно считалось целесообразным проводить не ранее чем с 32-й недели беременности. К этому времени уже формируется миокардиальный рефлекс, который отражает функциональные возможности центральной нервной, мышечной и сердечно-сосудистой систем. Кроме того, к этому сроку более отчетливой становится смена циклов активности плода, отражающая его поведенческие реакции, обусловленные созреванием нервной системы. Средняя продолжительность активного состояния составляет 50–60 мин, а периода

«покоя» в среднем – 20–30 мин. При записи КТГ следует учитывать, что продолжительность периода спокойного состояния плода может достигать 50 мин.

Запись КТГ можно проводить и с 23-й недели беременности, однако необходимо помнить, что интерпретацию в эти сроки следует проводить с учетом характерных особенностей, таких как высокий базальный уровень частоты сердечных сокращений (верхняя граница нормы), низкая вариабельность, отсутствие акцелераций или их низкая амплитуда – 10 уд/мин, частые децелерации, которые в сроке до 25–26 недель при отсутствии других признаков неблагополучия не являются убедительным предиктором гипоксии. Кроме того, с увеличением срока беременности снижается количество децелераций, вариабельность устанавливается в пределах нормальных значений и увеличивается частота акцелераций, хотя до 28 недель их амплитуда по-прежнему низкая. Между 28-й и 32-й неделями беременности, по мере созревания нервной и сердечно-сосудистой системы базальная частота сердечных сокращений устанавливается в пределах нормальных значений. После 30 недель вариабельность выше 5 уд/мин сочетается с появлением цикличности, децелерации значительно уменьшаются по частоте, продолжительности и исчезают. Как отмечалось выше, после 32–33-й недель беременности степень зрелости регуляторных механизмов сердечного ритма плода практически соответствует таковой у доношенного плода.

Регистрация КТГ

Говоря о времени начала регистрации КТГ и продолжительности ее записи, следует отметить, что всем пациенткам после 23 недель беременности, поступающим со схватками, излитием околоплодных вод или осложнениями данной беременности, требующим наблюдения в условиях палаты интенсивной терапии или родильного отделения, необходима регистра-

ция КТГ в течение временного интервала, необходимого для формирования четкого представления о характере КТГ и состоянии плода. Если на кардиотокографической кривой имеются отчетливые признаки реактивного состояния плода (нормальная кардиотокограмма), то продолжительность записи может составлять 20–30 мин. При отсутствии убедительных признаков нормального состояния плода запись должна быть продолжена до 40–60 мин для исключения ошибки, связанной с периодом спокойного состояния плода (сна).

С началом регистрации КТГ необходимо определить пульс роженицы для подтверждения регистрации сердечных сокращений плода, а не пульса женщины. Данную процедуру следует выполнять при возобновлении записи КТГ, регистрации урежений сердечных сокращений плода или сомнений в достоверности записи. Пульс пациентки необходимо отмечать на пленке КТГ. При этом желательно использование пальцевого пульсоксиметрического датчика или специального комбинированного токографического датчика, регистрирующего частоту сердечных сокращений (ЧСС) матери на кардиотокографической ленте рядом с ЧСС плода.

Для правильной интерпретации кардиотокографических характеристик всегда следует использовать оба датчика (ультразвуковой тахографический и электромеханический токографический). С началом первого периода родов при отсутствии осложнений у здоровых женщин без исходных факторов риска нарушений состояния плода КТГ-контроль в активную фазу родов осуществляют минимум в течение 20 мин каждый второй час. В промежутках между регистрацией КТГ частоту сердечных сокращений плода следует выслушивать стетоскопом каждые 15–30 мин в течение 30–60 с. Дополнительно регистрацию КТГ следует производить при спонтанном отхождении околоплодных вод, после проведения амниотомии, перед началом и

после применении эпидуральной анальгезии, в том числе при каждом последующем введении анестетика. При открытии шейки матки, близком к полному, рекомендуется перейти на непрерывную регистрацию.

С началом второго периода родов регистрацию КТГ следует производить непрерывно. В редких случаях, когда при нормальном течении родов и исходно реактивном характере кардиотокографической кривой ожидается короткий период изгнания (около 10 мин), возможен аускультативный контроль ЧСС плода стетоскопом после каждой схватки-потуги. При наличии исходных факторов риска (см. выше), присоединении осложнений (гипогликемия, гипертензия, меконияльная примесь в околоплодных водах и др.) или отклонений от нормального течения родов необходимо использовать непрерывную регистрацию КТГ.

Положение женщины при записи КТГ также имеет важное значение. Положение «лежа на спине» может привести к синдрому аортокавальной компрессии в результате сдавления нижней полой вены беременной маткой, что сопровождается снижением венозного возврата с рефлекторным учащением частоты сердечных сокращений для поддержания минутного объема сердца. На следующем этапе развивается периферический вазоспазм с централизацией кровообращения, увеличением пост-нагрузки, артериальной гипотензией и резким ухудшением маточно-плацентарного кровотока. В зависимости от срока беременности и анатомических особенностей аортокавальная компрессия может развиваться стремительно или постепенно. В связи с этим не рекомендуется использовать длительный мониторинг в данной позиции, предпочтительным является положение лежа на боку, полулежа, сидя или даже стоя. Использование беспроводных датчиков для регистрации сигнала КТГ является предпочтительным, поскольку обеспечивает свободное положение женщины, не ограни-

чивая ее перемещение, и повышает удовлетворенность пациентки.

Мониторинг ЧСС

В процессе записи КТГ возможно использовать наружный и внутренний мониторинг ЧСС плода. Наружный кардиографический датчик фиксируется на передней брюшной стенке в области наилучшего выслушивания сердечных тонов плода, а наружный тензодатчик, который используется для записи сократительной деятельности матки – в области ее дна. Регистрирующийся кардиографический сигнал требует модуляции и автокорреляции для обеспечения хорошего качества записи [8]. Недостатки наружного мониторинга – возможность потери сигнала, регистрация ЧСС матери от ее брюшной аорты, наличие аритмии у плода, а также появление артефактов (двойной счет или полусчет во втором периоде родов), что приводит к нежелательным ошибкам при анализе результатов [9]. Если приемлемый уровень записи не может быть получен или у плода диагностирована аритмия, то следует использовать внутренний мониторинг.

Внутренний мониторинг проводят с использованием разработанного в конце 1960-х годов скальп-электрода, накладываемого на кожу предлежащей головки плода. Метод основан на принципе регистрации электрокардиограммы и имеет важное преимущество – предоставляет матери большую свободу движений. При этом фетальный монитор оценивает временные интервалы между последовательными сердечными сокращениями, идентифицируя R-волны комплекса QRS электрокардиограммы плода. Использование этого метода позволяет проводить более точную оценку интервалов между сердечными циклами, однако с экономической точки зрения он является менее эффективным, поскольку требует использования одноразового электрода [10]. Внутренний мониторинг требует вскрытия плодного пузыря и может быть использован

при открытии маточного зева три и более сантиметров. Противопоказаниями для внутреннего мониторинга являются состояния, связанные с риском вертикальной передачи инфекций, и гематологические нарушения у плода [11]. Следует отметить, что проведенные исследования не выявили различий в перинатальных исходах при применении не прямой КТГ или прямой ЭКГ плода [10].

Мониторинг сокращений матки следует проводить с использованием токографического датчика, который оценивает повышение напряжения миометрия, измеряемое через переднюю брюшную стенку. Неправильное расположение датчика, недостаточное натяжение фиксирующего ремня, избыточная масса тела могут привести к неправильной регистрации сокращений матки. С помощью токографии оценивается частота сокращений матки в 10-минутном интервале. При анализе данных следует помнить, что данная методика не дает информации о силе схватки, ее болезненности или продолжительности, а также о величине базального тонуса. Проводить анализ КТГ без регистрации маточных сокращений невозможно, поскольку не представляется возможным установить связь изменений ЧСС (акцелерация, децелерация) с сокращениями матки. Следовательно, необходимо одновременное использование доплеровского и токографического датчиков для интерпретации результатов КТГ [12].

Одновременный мониторинг ЧСС матери и плода необходимо проводить в тех случаях, когда имеются показания со стороны роженицы. Следует учитывать, что при гипертермии, во время схватки или потуги происходит ускорение ЧСС женщины, которое может имитировать ЧСС плода. Напротив, при аритмии у плода его ЧСС может приближаться к материнской [13]. Для мониторинга ЧСС матери используют электрокардиографию или пульсоксиметрию. Существуют модели комбинированных датчиков, позволяющие одновремен-

но регистрировать сократительную активность матки и материнскую ЧСС без использования дополнительного оборудования [13].

При регистрации КТГ на ленте особое внимание следует уделять скорости лентопротяжки, которая обычно составляет 1, 2 или 3 см/мин. Использование скорости 1 см/мин является наиболее приемлемым, поскольку обеспечивает хорошую детализацию записи в масштабе 1:1 (на 1 минуту времени приходится 1 см пленки), что важно для клинического анализа и кратно сокращает количество используемой термобумаги. Использование больших скоростей улучшает детализацию КТГ, но не результат ее интерпретации. Вертикальная шкала используется для регистрации амплитуды частоты сердечных сокращений плода в зависимости от типа и настройки прибора и составляет 20 или 30 уд/см. Информация о скорости лентопротяжки и амплитуде всегда доступна для анализа в корне пленки. При отсутствии этой информации возможна ошибочная интерпретация результатов КТГ.

Учитывая, что КТГ является юридическим документом, на всех пленках КТГ должны быть указаны фамилия и инициалы пациента, номер истории родов, дата и время начала и окончания записи, скорость лентопротяжки. Также необходимо регистрировать материнское ЧСС, если регистрация не поддерживается аппаратом, то указывать каждые 15–30 мин на пленке. Кроме того, необходимо отражать в режиме реального времени введение лекарственных препаратов, проведение влагалищного исследования, проведение обезболивания, а при изменении характера записи – положение женщины, которое могло спровоцировать данную ситуацию [14].

Выбор классификации КТГ является основополагающим, поскольку от ее критериев зависит дальнейшая тактика. Несмотря на существование множества классификаций КТГ, на сегодняшний день отсутствует единое мнение

относительно ее интерпретации, поскольку в разных медицинских сообществах имеют место отличающиеся подходы к определению типа кардиотокограммы. В современном акушерстве наиболее часто используются следующие классификации КТГ: Американского общества акушеров-гинекологов (ACOG) [15], Королевского колледжа акушеров-гинекологов (RCOG) и Всемирной федерации акушерства и гинекологии (FIGO) [16]. Все три классификации КТГ объединяет разделение КТГ-кривых на нормальный тип, сомнительный и патологический. Интерпретации мониторинговых кривых во время беременности, проведенные различными исследователями, показали, что расхождения при анализе варьируют от 37 до 75 %, а различие в трактовке результатов при первой и второй расшифровке тем же экспертом достигает 28 %. При анализе сомнительных кривых расхождения достигали 60 %, а общая частота ошибочного диагноза – до 75 % [17].

В связи с этим в 2015 г. Всемирной федерацией акушерства и гинекологии была усовершенствована классификация КТГ. Анализ данной классификации КТГ начинается с базовых определений (базальная линия, вариабельность, акцелерации, децелерации и маточные сокращения), на основе этого анализа кардиотокографическую кривую относят к одному из трех типов в соответствии с классификацией. Анализ КТГ следует начинать с определения базальной частоты сердечных сокращений.

Базальная частота – средний уровень ЧСС на горизонтальных участках КТГ-кривой с наименее выраженными колебаниями. Базальная частота рассчитывается за 10-минутный период, выражается в уд/мин [18]. Прямая базальной линии проводится на среднем уровне горизонтальных невысоких осцилляций в отсутствие маточных сокращений и шевелений плода, при амплитуде колебаний осцилляций ниже 15 уд/мин не менее 2 мин [19]. Нормальная ба-

зальная ЧСС составляет от 110 до 160 уд/мин. Эпидуральная анальгезия может сопровождаться повышением температуры тела роженицы и, следовательно, тахикардией у плода [20]. Другие частые причины тахикардии: введение бета-адреномиметиков (сальбутамол, тербуталин, ритодрин, гексопреналин, фенотерол) [21], м-холинолитиков (атропин, скополамин), нарушение сердечного ритма у плода (суправентрикулярная тахикардия или трепетание предсердий).

Брадикардия – базальная ЧСС ниже 110 уд/мин в промежутке времени более 10 мин. Материнская гипотермия, введение бета-блокаторов и нарушение ритма у плода (атриовентрикулярная блокада) – частые причины брадикардии у плода [22].

Вариабельность – это колебания ЧСС плода в минутном отрезке времени, определяемые изменением амплитуды осцилляций (разница между самым высоким и низким пиком – ширина полосы). Нормальная вариабельность – амплитуда 5–25 уд/мин. Сниженная вариабельность – снижение амплитуды ниже 5 уд/мин в промежутке времени более 50 мин [23] или децелерации с потерей внутренней вариабельности более 3 минут [24]. Повышенная вариабельность (сальтаторный ритм) – амплитуда превышает 25 уд/мин в промежутке времени более 30 минут. Патофизиология сальтаторного ритма не полностью изучена, но он может быть связан с повторяющимися децелерациями, когда гипоксия/ацидоз развиваются очень быстро или вызваны нестабильностью автономной вегетативной системы плода.

Акцелерации – резкое увеличение (начало пика менее 30 с) ЧСС плода на 15 уд/мин и более, в течение 15 с и более, продолжительность не больше 10 мин. Запись акцелераций, совпадающих с сокращениями матки, особенно во втором периоде родов, наиболее вероятно указывает на запись сердечного ритма женщины, так как у плода в этот момент более характерно снижение ЧСС [9].

Децелерации – снижение ЧСС плода на 15 уд/мин и более, в течение 15 с и более, продолжительностью не больше 10 мин. Подразделяются на ранние, вариабельные и поздние. Децелерации делятся в зависимости от взаимосвязи со схваткой и времени возникновения на ранние, поздние или вариабельные, от количества – на повторные (более 50% маточных сокращений) или неповторные.

Ранние децелерации – это одинаковые по размеру и форме урежения сердцбиения плода, начало и окончание которых совпадают с сокращениями матки. Они возникают в конце 1-го, начале 2-го периодов родов, связаны со сдавлением головки плода во время схватки. Ранние децелерации не указывают на гипоксию/ацидоз плода [25].

Вариабельные децелерации (V-образные) – децелерации различного размера, формы и отношения к сокращению матки, которые проявляются быстрым падением (начало пика менее 30 с) и быстрым восстановлением до базальной линии, с хорошей вариабельностью вне децелерации. Хорошая вариабельность между децелерациями говорит о восстановлении оксигенации плода [16]. Вариабельные децелерации редко связаны с выраженной степенью гипоксии/ацидоза плода, если не развивается U-образный компонент, нет снижения вариабельности в пределах децелерации и/или их продолжительность превышает 3 мин (продолжительные децелерации) [26, 27].

Поздние децелерации (U-образные, с/без снижения вариабельности) – децелерации с постепенным началом и/или постепенным возвращением к базальной линии (между началом и пиком или пиком и окончанием децелерации проходит более 30 с) с/без снижения вариабельности в пределах децелерации. Характерным признаком поздней децелерации является ее начало не ранее 20 с от начала схватки. Поздние децелерации возникают в результате снижения маточно-плацентарного кровотока,

низкие концентрации кислорода активируют хеморецепторы дуги аорты, вследствие чего повышается парасимпатическая активность и активность блуждающего нерва. Если вне схватки не происходит восстановления оксигенации крови, развивается ишемия миокарда и стимуляция блуждающего нерва. На КТГ это проявляется снижением вариабельности и тахикардией [1].

Пролонгированные децелерации – децелерации продолжительностью более 3 мин. Причина пролонгированных децелераций – снижение доставки кислорода от плаценты к плоду. Пролонгированным децелерациям зачастую предшествуют вариабельные децелерации. Децелерации более 5 мин, с базальной частотой <80 уд/мин и сниженной вариабельностью в пределах децелерации связаны с острой гипоксией/ацидозом и требуют экстренного родоразрешения [28]. Также встречаются повторные децелерации – сочетающиеся с более чем 50 % маточных сокращений [29].

Синусоидальный тип КТГ-кривой – регулярный, гладкий, волнистый сигнал, напоминающий синусоидную волну, амплитудой 5–15 уд/мин и частотой 3–5 циклов в минуту, продолжительностью более 30 мин и отсутствием акцелераций. Синусоидальной тип связан с тяжелой анемией у плода, отслойкой плаценты, фето-фетальным трансфузионным синдромом при двойне или разрывом vasa praevia [30]. Он также встречается при острой гипоксии плода, инфекционных поражениях, пороках развития сердца плода, гидроцефалии и гастрошизиса.

В зависимости от изменений функционального состояния нервной системы плода выделяют особенности кардиоотографических кривых: глубокий сон, активный сон, активное бодрствование. Глубокий сон (без движения глаз) характеризуется стабильной базальной частотой, очень редкими невыраженными акцелерациями и пограничной вариабельностью.

Глубокий сон может длиться до 50 мин [31]. Для активного сна (сопровождается быстрыми движениями глаз), который является наиболее частым поведенческим состоянием плода, характерно умеренное количество акцелераций на фоне нормальной variability. Самым редким проявлением функционального состояния плода является активное бодрствование, при котором количество акцелераций значительно увеличено, что иногда затрудняет определение базальной частоты [29]. Переходы между разными поведенческими состояниями становятся заметнее после 32–34 недель беременности, по мере созревания нервной системы [1].

Регистрация сократительной активности матки или токография – вторая линия на ленте КТГ. Токографическая линия описывает сократительную активность матки. Общая продолжительность схватки обычно составляет от 45 до 120 с. С помощью токографии оценивается только частота сокращений в интервале времени, но не их сила, поэтому по амплитуде изменения сигнала нельзя оценивать степень сокращения маточной стенки. Увеличение частоты и продолжительности сокращений может быть причиной изменений ЧСС плода. Тахисистолия – это чрезмерно активная родовая деятельность, когда частота сокращений превышает 5 сокращений за 10 мин – в двух последовательных 10-минутных периодах или усредненная (за 30 мин).

Учитывая недостаточную эффективность кардиотокографии в снижении перинатальной смертности, а также значительную разнородность и противоречия существующих классификаций КТГ, в 2013–2015 гг. интернациональная группа исследователей в рамках FIGO разработала новую классификацию [16]. Разработанная классификация КТГ FIGO (2015) опирается на анализ достаточно четко определяемых показателей. В ней уменьшено число оцениваемых параметров и ужесточены

критерии патологического типа КТГ, что должно снизить частоту ложноположительных диагнозов дистресса плода в родах. По данным критериям все КТГ-кривые можно разделить на три типа: нормальный, сомнительный и патологический.

Нормальный тип КТГ характеризуется базальным ритмом 110–160 уд/мин, variability 5–25 уд/мин, отсутствием повторных децелераций.

Сомнительный тип характеризуется отсутствием хотя бы одной из характеристик нормального типа кривой, но также отсутствием патологических.

Патологический тип характеризуется базальным ритмом <100 уд/мин, снижением variability >50 мин и/или повышением variability >30 мин и/или синусоидальным ритмом >30 мин, повторными поздними или пролонгированными децелерациями >30 мин или 20 мин, если снижена variability, или наличием одной пролонгированной децелерации >5 мин.

На начальном этапе при «прочтении» кардиотокографической кривой необходимо провести ее оценку по пяти показателям (базальная частота, variability, акцелерации, децелерации и сокращения матки). Полученный результат следует соотнести с критериями, позволяющими классифицировать ее как нормальный, сомнительный или патологический тип. Тактика ведения зависит от типа кардиотокографической кривой. Во время родов повторная оценка записи должна проводиться не реже одного раза в 30 мин.

Следует учитывать, что интерпретацию кардиотокографических кривых следует осуществлять в комплексе с клинической оценкой таких факторов, как срок беременности, положение матери, показатели состояния ее гемодинамики, температура тела, особенности течения беременности, родов, проведенное медикаментозное лечение и др. Сложно интерпретируемая КТГ подлежит оценке ответственным

врачом родильного отделения.

При выявлении сомнительного или патологического типа кардиотокографической кривой в родах на первом этапе необходимо оценить клиническую ситуацию для выяснения возможной причины и попытаться ее устранить. С этой целью необходимо прекратить родостимуляцию (если она проводится), оценить общее состояние матери (жалобы, общее обследование, температура тела, пульс, давление и др.), провести специальное акушерское обследование, включая влагалищное, оценить характер родовой деятельности, положение плода, характер выделений из половых путей. Учитывая выраженность нарушений ЧСС плода, следует вызвать помощь, проинформировать ответственного дежурного врача и отдать команду персоналу о подготовке к срочному родоразрешению (при патологическом типе КТГ).

Одновременно следует предпринять меры по стабилизации состояния плода: инфузионная терапия; коррекция выявленных причин нарушения состояния плода, например, токолитическая терапия при тахисистолии (2 мл гексопреналина + 8 мл физиологического раствора); нормализация уровня АД при гипотензии или гипертензии; позиционная терапия для исключения сдавления пуповины или аорто-кавальной компрессии. Во втором периоде родов целесообразно прекратить на время потуги для восстановления кислородного питания плода и др.

Мероприятия первого этапа для более легкого запоминания можно представить в виде термина «ПОМОГИ»:

- Причина/поворот – выяснить причину нарушения состояния плода, повернуть женщину в положение «на боку» для исключения сдавления пуповины или аорто-кавальной компрессии;
- Окситоцин – отключить родостимуляцию;
- Мать – оценить общее состояние матери, провести

специальное акушерское обследование, оценить характер родовой деятельности, положение плода, характер выделений из половых путей;

- Ответственность – проинформировать ответственного дежурного врача и отдать команду персоналу о подготовке к срочному родоразрешению;
- Гипо-/гипертензия – нормализация уровня АД при гипотензии или гипертензии;
- Инфузия/исключение потуг – инфузия солевых растворов, гинипрала (острый токолиз), временное исключение потуг во 2-м периоде.

На втором этапе или при выявлении некорректируемых причин (например, выпадение петли пуповины, преждевременная отслойка плаценты, угроза разрыва матки и др.), а также при отсутствии эф-

фекта проводимой терапии или при наличии быстро прогрессирующих нарушений патологического типа КТГ показано экстренное родоразрешение. Метод родоразрешения определяется клинической ситуацией. Интервал времени от принятия решения до родоразрешения также зависит от выраженности нарушений и клинической ситуации и обычно колеблется от незамедлительного до 20–30 мин. Также в зависимости от клинической ситуации и прогноза дальнейшего течения родов (отягощенный анамнез, затяжные роды со слабостью родовой деятельности, анатомическое сужение таза и др.) вопрос о родоразрешении может быть рассмотрен при отсутствии выраженных нарушений (при сомнительном или начальных, не прогрессирующих проявлениях патологического типа КТГ). При отсутствии клинических факторов, определяющих

показания к экстренному родоразрешению, при сомнительном типе КТГ или начальных, не прогрессирующих проявлениях патологического типа КТГ, после осуществления мероприятий первого этапа и при отсутствии улучшения показателей возможно применение пробы скальп-лактата [11] для уточнения состояния плода и выбора дальнейшей тактики ведения.

Заключение

Таким образом, несмотря на широкую распространенность применения КТГ в акушерской практике, остается ряд нерешенных вопросов. Каждый из описанных методов фетального мониторинга не обеспечивает в отдельности адекватной оценки состояния плода в родах, что диктует необходимость дальнейшего изучения и развития новых методов фетального мониторинга.

Список литературы

1. Martin A. Rythme cardiaque foetal pendant le travail: définitions et interpretation Fetal heart rate during labour. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008;37(1):34–45. doi: 10.1016/j.jgyn.2007.11.009.
2. Grivell R.M., Alfirevic Z., Gyte G.M.L., Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Systematic Review*. 2015;(9):CD007863. doi: 10.1002/14651858.CD007863.pub4.
3. Carbonne B., Nguyen A. Fetal scalp blood sampling for pH and lactate measurement during labour. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008;37(Suppl 1):65–71. doi: 10.1016/j.jgyn.2007.11.012.
4. Демидов В.Н., Воронкова М.А., Вахтеркина К.Г., Демидов А.В. Новые диагностические возможности антенатального фетального монитора отечественного производства. *Акушерство и гинекология*. 2018;(8):143–150. doi: 10.18565/aig.2018.8.143-150.
5. Еремина О.В., Долгушина Н.В., Баев О.Р. Клинико-экономическая эффективность прямой электрокардиографии с ST-анализом в оценке состояния плода. *Акушерство и гинекология*. 2016;(4):49–55. doi: 10.18565/aig.2016.4.49-55
6. Еремина О.В., Баев О.Р., Приходько А.М., Шифман Е.М. Использование комбинации кардиотокографии и автоматического анализа сегмента ST электрокардиограммы плода для мониторинга его состояния в родах. *Акушерство и гинекология*. 2014;(11):49–56. Режим доступа: <https://aigjournal.ru/articles/Ispolzovanie-kombinacii-kardiotokografii-iavtomaticheskogo-analiza-segmenta-ST-elektrokardiogrammy-ploda-dlyamonitoringa-ego-sostoyaniya-v-rodah.html>.
7. Crovetto F., Fumagalli M., De Carli A., Baffero G.M., Nozza S., Dessimone F. et al. Obstetric risk factors for poor neonatal adaptation at birth. *The Journal of MaternalFetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(18):2429–2435. doi: 10.1080/14767058.2017.1344635.
8. Ashwal E., Shinar S., Aviram A., Orbach S., Yogev Y., Hiersch L. A novel modality for intrapartum fetal heart rate monitoring. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(6):889–895. doi: 10.1080/14767058.2017.1395010.
9. Nurani R., Chandharan E., Lowe V., Ugwumadu A., Arulkumaran S. Misidentification of maternal heart rate as fetal on cardiotocography during the second stage of labor: the role of the fetal electrocardiograph. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica*. 2012;91(12):1428–1432. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01511.x.
10. Neilson J.P. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Systematic Review*. 2015;(12):CD000116. doi: 10.1002/14651858.CD000116.pub5.
11. East C.E., Kane S.C., Davey M.-A., Kamlin C.O., Brennecke S.P., Flamingo Study Group. Protocol for a randomised controlled trial of fetal scalp blood lactate measurement to reduce caesarean sections during labour: the Flamingo trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:285. doi: 10.1186/s12884-015-0709-7.
12. Bakker P.C.A.M., Van Rijswijk S., Van Rijswijk S., van Geijn H.P. Uterine activity monitoring during labor. *J Perinat Med*. 2007;35(6):468–477. doi: 10.1515/JPM.2007.116.
13. Kisilevsky B.S., Brown C.A. Comparison of fetal and maternal heart rate measures using electrocardiographic and car-

- diotocographic methods. *Infant Behav Dev.* 2016;42:142–151. doi: 10.1016/j.infbeh.2015.12.004.
14. Nunes I., Ayres-de-Campos D., Figueiredo C., Bernardes J. An overview of central fetal monitoring systems in labour. *J Perinat Med.* 2013;41(1):93–99. doi: 10.1515/jpm-2012-0067.
 15. Macones G.A., Hankins G.D., Spong C.Y., Hauth J., Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *J Obstet Gynecol neonatal Nurs JOGNN.* 2008;37(5):510–515. doi: 10.1111/j.1552-6909.2008.00284.x.
 16. Ayres-de-Campos D., Spong C.Y., Chandrharan E., FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(1):13–24. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.020.
 17. Reinhard J., Hayes-Gill B.R., Yi Q., Hatzmann H., Schiermeier S. Comparison of non-invasive fetal electrocardiogram to Doppler cardiotocogram during the 1st stage of labor. *J Perinat Med.* 2010;38(2):179–185. doi: 10.1515/JPM.2010.025.
 18. Georgoulas G., Karvelis P., Spilka J., Chudáček V., Stylios C.D., Lhotská L. Investigating pH based evaluation of fetal heart rate (FHR) recordings. *Health Technol (Berl).* 2017;7(2):241–254. doi: 10.1007/s12553-017-0201-7.
 19. Ayres-de-Campos D., Bernardes J. Comparison of fetal heart rate baseline estimation by SisPorto 2.01 and a consensus of clinicians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;117(2):174–178. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.03.013.
 20. Sharpe E.E., Arendt K.W. Epidural Labor Analgesia and Maternal Fever. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(2):365–374. doi: 10.1097/GRF.0000000000000270.
 21. Neilson J.P., West H.M., Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;(2):CD004352. doi: 10.1002/14651858.CD004352.pub3.
 22. Mann D.G., Nassr A.A., Whitehead W.E., Espinoza J., Belfort M.A., Shamshirsaz A.A. Fetal bradycardia associated with maternal hypothermia after fetoscopic repair of neural tube defect. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(3):411–412. doi: 10.1002/uog.17501.
 23. Suwanrath C., Suntharasaj T. Sleep-wake cycles in normal fetuses. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(3):449–454. doi: 10.1007/s00404-009-1111-3.
 24. Hamilton E., Warrick P., O’Keeffe D. Variable decelerations: do size and shape matter? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):648–653. doi: 10.3109/14767058.2011.594118.
 25. Borruto F., Comparetto C., Treisser A. Prevention of cerebral palsy during labour: Role of foetal lactate. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278(1):17–22. doi: 10.1007/s00404-007-0531-1.
 26. Lyndon A., Ali L.U. (eds.). *Fetal Heart Monitoring Principles and Practices.* 4th ed. IA: Kendall Hunt Pub Co; 2009. 335 p. Available at :<https://www.abebooks.com/Fetal-Heart-Monitoring-Principles-Practices-4th/11797158341/bd>.
 27. Holzmann M., Wretler S., Cnattingius S., Nordström L. Cardiotocography patterns and risk of intrapartum fetal acidemia. *J Perinat Med.* 2015;43(4):473–479. doi: 10.1515/jpm-2014-0105.
 28. Takano Y., Furukawa S., Ohashi M., Michikata K., Sameshima H., Ikenoue T. Fetal heart rate patterns related to neonatal brain damage and neonatal death in placental abruption. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(1):61–66. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01945.x.
 29. Cahill A.G., Roehl K.A., Odibo A.O., Macones G.A. Association and prediction of neonatal acidemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(3):206.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.046.
 30. Strasser S.M., Kwee A., Visser G.H.A. Spontaneous tachysystole as sign of serious perinatal conditions. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(7):736–741. doi: 10.3109/14767050903300951.
 31. Chandrharan E. *Handbook of CTG Interpretation.* Cambridge University Press; 2017. doi: 10.1017/9781316161715.

DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-163-171

Перспективное мультицентровое исследование применения комбинированного гормонального контрацептива с дроспиреноном



О.А. Пустотина
Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель – определить удовлетворенность пациенток приемом препарата Делсия® с целью контрацепции в течение 6 мес.

Дизайн. Перспективная мультицентровая наблюдательная программа: применение в условиях реальной клинической практики комбинированного контрацептивного средства Делсия® у пациенток репродуктивного возраста с целью контрацепции.

Результаты. Из 207 женщин, принявших участие в программе, завершили исследование 204 (98,56 %). У женщин, не нарушавших режим приема, беременностей не было, что свидетельствует о высокой контрацептивной надежности препарата Делсия. При включении в программу менструации были обильными у 30 % женщин, болезненными – у 37,3 % и нерегулярными – у 31,9 %, тогда как к концу 6-го месяца использования показатели снизились до 0,5, 2,0 и 1,5 % соответственно ($p < 0,001$). Средняя длительность менструального кровотечения уменьшилась с $5,62 \pm 1,09$ до $3,13 \pm 1,37$ дней ($p < 0,001$). Частота побочных эффектов составила 23,7 % в первые 3 мес. и 12,7 % – в конце исследования, при этом 98,0 % женщин оценивали их как легкие или умеренные, не требующие медикаментозного лечения. Абсолютное большинство (95,5 %) женщин показали высокую удовлетворенность применением препарата, оценив ее на 4–5 баллов по шкале Лайкерта, и средний балл составил 4,48.

Заключение. Полученные в исследовании данные применения низкодозированного комбинированного орального контрацептива Делсия в условиях реальной отечественной клинической практики показали благоприятное действие на характеристику менструального цикла, высокие показатели удовлетворенности приемом, высокую надежность, безопасность и комплаентность.

Ключевые слова: Делсия*, дроспиренон, комбинированные оральные контрацептивы, контрацепция, этинилэстрадиол.

A prospective multicenter study of the use of a combined hormonal contraceptive with drospirenone

O.A. Pustotina, F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint-Petersburg, Russian Federation

Objective – to determine the satisfaction of patients with the drug DELSIA® used as a contraceptive for 6 months.

Design. A prospective multicenter observational programme: the actual clinical practice of using a combined contraceptive Delsia® in female patients of reproductive age for the purposes of contraception.

Results. Of 207 women who took part in the programme 204 (98.56 %) completed the study. Women who adhered to the drug intake regimen had no pregnancies, which is demonstrative of a high contraceptive reliability of Delsia. Among the women included in the programme, 30 % had profuse menstruation, 37.3 % had painful and 31.9% irregular menstruation, whereas by the end of the 6th month of drug intake these parameters decreased to 0.5, 2.0 and 1.5 % respectively ($p < 0.001$). The average duration of menstrual bleeding decreased from 5.62 ± 1.09 to 3.13 ± 1.37 days ($p < 0.001$). The frequency of side effects was 23.7 % during the first 3 months and 12.7 % at the end of the study, and 98.0 % of women assessed them as mild or moderate, not necessitating the use of medications. The absolute majority (95.5 %) of women expressed a high satisfaction with the drug, assessing it as 4-5 scores on a Likert, the average score being 4.48.

Conclusion. The results of studying the administration of the low-dose combined oral contraceptive Delsia in actual clinical practice in Russia have shown a beneficial effect on the characteristics of the menstrual cycle, high scores of drug intake satisfaction, high reliability, safety and compliance.

Key words: Delsia, drospirenone, combined oral contraceptives, contraception, ethinylestradiol.

* в РК препарат Делсия зарегистрирован под торговой маркой ДЭЛСИЯ

Одним из важнейших факторов снижения материнской и младенческой смертности, сохранения здоровья женщин являются рациональное планирование семьи и профилактика аборт. Планирование семьи, по определению ВОЗ, включает в себя предупреждение нежелательной беременности, выбор времени деторождения в зависимости от возраста и состояния здоровья родителей, регулирование интервала между родами (не менее 2 лет) и обеспечение рождения только желанных детей [1]. Несмотря на усилия медицинского сообщества, ежегодно в мире регистрируется около 85 млн незапланированных беременностей, из которых 38 % завершается unplanned родами, 13 % – самопроизвольным выкидышем и почти 50 % – искусственным аборт [2]. Немалый вклад в этот показатель вносит наша страна, где аборт выполняется в 2-5 раз больше, чем в странах Западной Европы и США [3, 4]. Анализ факторов, влияющих на распространение аборт, показал высокую приверженность традиционным малоэффективным методам контрацепции, негативное отношение населения и некоторых медицинских работников к современным методам предупреждения нежелательной беременности, отсутствие налаженной системы полового воспитания и сексуального образования подростков, несовершенство информационного обеспечения населения в области планирования семьи [5]. При этом аборт был и остается главным методом регулирования рождаемости в нашей стране [3, 4].

В настоящее время в России доступно большинство существующих методов гормональной контрацепции, наиболее популярны из которых комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [6]. Но, несмотря на высокую противозачаточную эффективность КОК (индекс Перля при правильном приеме составляет 0,3) и удобство применения, количество использующих их российских женщин остается в несколько раз ниже, чем в развитых странах [7].

Одними из препятствий к распространению КОК являются опасения женщин возможных побочных эффектов и широко распространенная в нашей стране гормонофобия, при которой любые неблагоприятные явления, возникающие во время приема КОК, трактуются пользователями как «осложнения гормональной терапии». Неправильное восприятие и озабоченность по поводу побочных эффектов при отсутствии профессионального консультирования нередко становятся причиной прекращения использования гормональных методов предохранения от нежелательной беременности. Негативное влияние психологического фактора наглядно продемонстрировано в одном из исследований, где частота побочных эффектов при приеме таблеток плацебо оказалась такой же, как и при приеме КОК [8]. Побочные эффекты не всегда ассоциированы с действием гормональной контрацепции, но влияют на качество жизни женщины и могут значительно снизить комплаентность использования КОК [9, 10]. Эксперты ВОЗ утверждают, что все низкодозированные КОК, содержащие в своем составе 20–30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ), имеют сходную эффективность, профиль метаболитических рисков и побочных эффектов, не оказывают клинически значимого влияния на различные параметры гомеостаза и являются безопасным методом предохранения от нежелательной беременности у здоровых некурящих женщин моложе 40 лет [10, 11].

Так как большинство исследований по эффективности, безопасности и комплаентности гормональной контрацепции проведено за пределами нашей страны, мы посчитали актуальным организовать мультицентровую наблюдательную программу по изучению удовлетворенности применением КОК в условиях реальной отечественной клинической практики. Для анализа мы использовали низкодозированный комбинированный монофазный пероральный

гормональный контрацептивный препарат Делсия®, содержащий широко назначаемую в нашей стране комбинацию 0,03 мг ЭЭ и 3 мг дроспиренона в каждой таблетке [12]. Дроспиренон – прогестаген четвертого поколения, является производным спиронолактона и по своим свойствам максимально приближен к эндогенному прогестерону. Он обладает выраженным антигонадотропным и антиандрогенным влиянием, прогестагенным и антиэстрогенным воздействием на эндометрий, при этом не взаимодействует с системными эстрогенными и глюкокортикоидными рецепторами. Благодаря своей антиминералокортикоидной активности этот гестаген способен контролировать активность ангиотензиногена, что особенно ценно при использовании КОК у женщин с лабильным артериальным давлением и тенденцией к артериальной гипертензии. Предотвращая трансактивацию минералокортикоидных рецепторов, сочетание дроспиренона и ЭЭ приводит к выведению воды и натрия и небольшому уменьшению массы тела. Антиандрогенная активность дроспиренона обеспечивается снижением секреции андрогенов в яичниках и надпочечниках, а также антагонистическим влиянием на андрогенные рецепторы кожи, сальных желез и волосяных фолликулов. Кроме того, КОК с дроспиреноном рекомендуются для лечения эмоциональных и физических симптомов предменструального синдрома [13, 14]. ЭЭ, входящий в состав препарата Делсия® в дозе 0,03 мг, обеспечивает надежный контроль цикла в течение использования КОК [11].

Цель – определение удовлетворенности пациенток приемом препарата Делсия® с целью контрацепции в течение 6 мес.

Пациенты и методы

Исследование выполнено с сентября 2018 г. по июнь 2019 г. в 10 городах России: Москве, Санкт-Петербурге, Краснодаре, Владивостоке, Казани, Екатеринбурге,

Красноярске, Нижнем Новгороде, Ярославле и Рыбинске (Ярославская область). В исследовании приняли участие 207 женщин 25-40 лет, не планирующих беременность, добровольно согласившихся на участие в наблюдательной программе, подписавших форму информированного согласия. У всех женщин отсутствовала гормональная контрацепция в течение как минимум 3 мес.

При включении в исследование оценивались жалобы, анамнестические и демографические данные, исключались противопоказания к приему КОК. Препарат Делсия® назначался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению с первого дня менструального цикла на 6 мес. в циклическом режиме 21 день, далее 7 дней перерыв. Через 3 мес. (визит 2) и 6 мес. (визит 3) оценивали общее состояние женщин, характер и выраженность нежелательных реакций (НР), эффективность и безопасность КОК. Проводилась динамическая оценка удовлетворенности применением препарата Делсия® путем заполнения опросника с использованием шкалы Лайкерта (Likert scale), где 1 балл соответствовал утверждению «полностью не удовлетворена», 2 балла – «не удовлетворена», 3 балла – «не полностью удовлетворена», 4 балла – «удовлетворена» и 5 баллов – «полностью удовлетворена».

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 10.0, StatSoft Inc. (США). Для количественных параметров были определены: среднее значение, среднеквадратическое отклонение, ошибка среднего, медиана, интерквартильный размах, 95 %-й доверительный интервал. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных значений (%). Перед проведением сравнительного анализа для количественных данных определяли вид распределения (тест Колмогорова–Смирнова). При нормальном виде распределения данных для оценки изменений, произошедших в ходе лечения, применялся парный критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения данных применялся парный критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных показателей между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовали метод Хи-квадрат (χ^2).

Таблица 1. Общая характеристика женщин, включенных в исследование (n = 207)

Соматический анамнез	Показатель
Возраст, годы	30,65 ± 5,49
Масса тела, кг	63,51 ± 9,43
Рост, см	166,21 ± 5,25
Индекс массы тела, кг/м ²	22,99 ± 3,29
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	110,94 ± 9,14
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	70,18 ± 7,32
Курение (2–5 сигарет в день) (n = 4), %	1,93
Ожирение (n = 14), %	6,76
Сахарный диабет (n = 1), %	0,48
Заболевания щитовидной железы (n = 15), %	7,25
Депрессия (n = 1), %	0,48
Головная боль/мигрень без ауры (n = 8), %	3,87
Доброкачественные заболевания молочных желез (n = 60), %	28,99
Масталгия (n = 6), %	2,90
Акне (n = 36), %	17,39
Гинекологический анамнез	
Синдром поликистозных яичников (n = 18), %	8,70
Бесплодие (n = 13), %	6,28
Нарушения менструального цикла (n = 66), %	31,88
ИППП/ВЗОМТ (n = 24), %	11,59
Миома матки (n = 21), %	10,14
Эндометриоз (n = 30), %	14,49
Гиперплазия эндометрия (n = 14), %	6,76
Хирургические операции (резекция яичников, миомэктомия, кесарево сечение) (n = 36), %	17,6
Акушерский анамнез	
Общее количество беременностей в анамнезе (n = 382) из них роды (n = 228), % аборт/выкидыши (n = 154), %	59,69
Количество беременностей у одной женщины	40,31
0	24,15
1	22,22
2	21,74
3	15,94
4	10,63
5	3,38
6	1,45
10	0,48
Количество женщин, имевших беременность в анамнезе (n = 157), %	75,85
Количество женщин, имевших роды в анамнезе (n = 146), %	70,53
1 роды (n = 75), %	36,23
2 родов (n = 63), %	30,44
3 и более родов (n = 8), %	3,87
Количество женщин, имевших аборт/выкидыши в анамнезе (n = 98), %	47,34

При невозможности применения критерия Хи-квадрат (все ожидаемые числа $| < 5$) использовался Z-критерий для долей, а для 0 % и 100 % – с поправкой для конечных точек. Оценка изменения дихотомических показателей в ходе лечения осуществлялась с помощью Z-критерия. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95 %-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99 %-й уровень значимости).

Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t .

Результаты исследования и их обсуждение

Общая характеристика принявших участие в исследовании женщин представлена в табл. 1.

Из 207 женщин, принявших участие в программе, завершили исследование 204 (98,56 %). Три женщины выбыли после второго визита: одна – в результате наступления беременности по причине нарушения режима приема препарата, две из-за «мажущих» кровяных выделений. Стоит отметить, что на фоне применения КОК могут отмечаться нерегулярные кровотечения, особенно в течение первых месяцев применения [10].

Эффективность. Фактический индекс Перля составил 0,97. У женщин, не нарушавших режим приема, беременностей не было (индекс Перля 0), что свидетельствует о высоком контрацептивном эффекте препарата Делсия®.

Характеристика менструального цикла. Средняя длительность менструального цикла до начала приема КОК составляла $5,62 \pm 1,09$ дня и прогрессивно уменьшилась до $4,05 \pm 1,29$ ($p < 0,001$) ко второму визиту и до $3,13 \pm 1,37$ ($p < 0,001$) – к третьему (табл. 2, рис. 1). При этом у 30 % женщин менструации были обильными, у 37,3 % – болезненными и у 31,9 % – нерегулярными, тогда как к концу 6-го месяца использова-

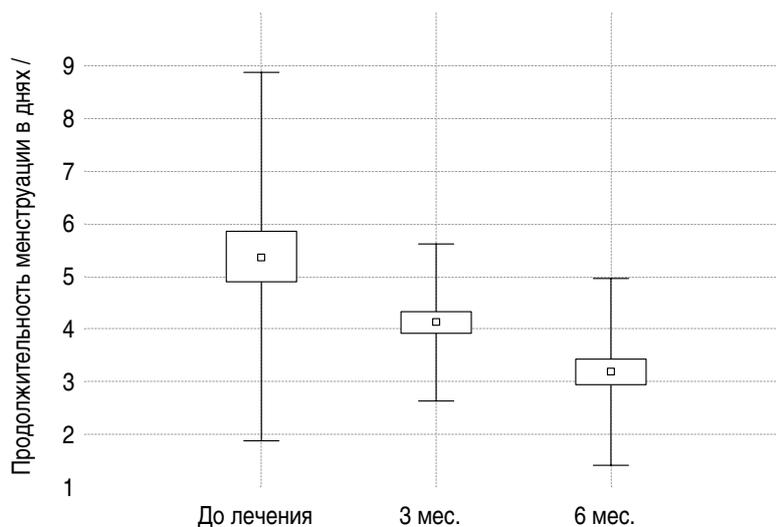


Рисунок 1. Продолжительность менструального кровотечения

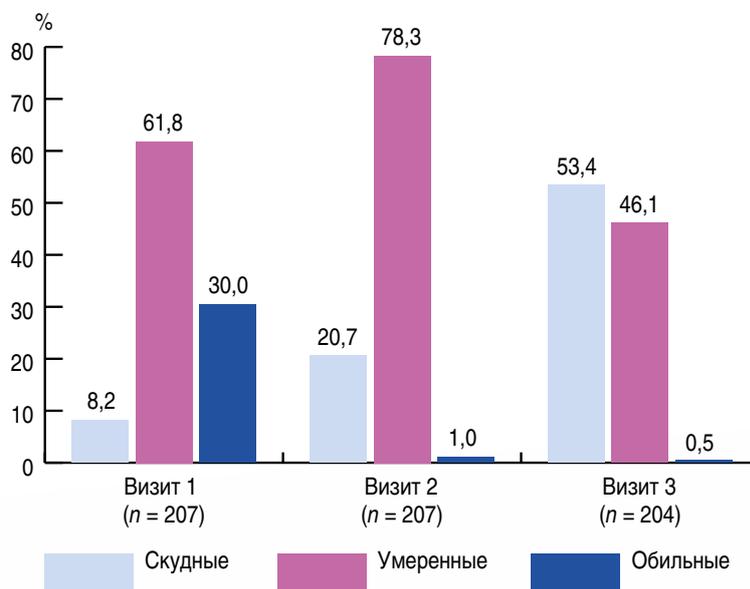


Рисунок 2. Обильность менструаций, %

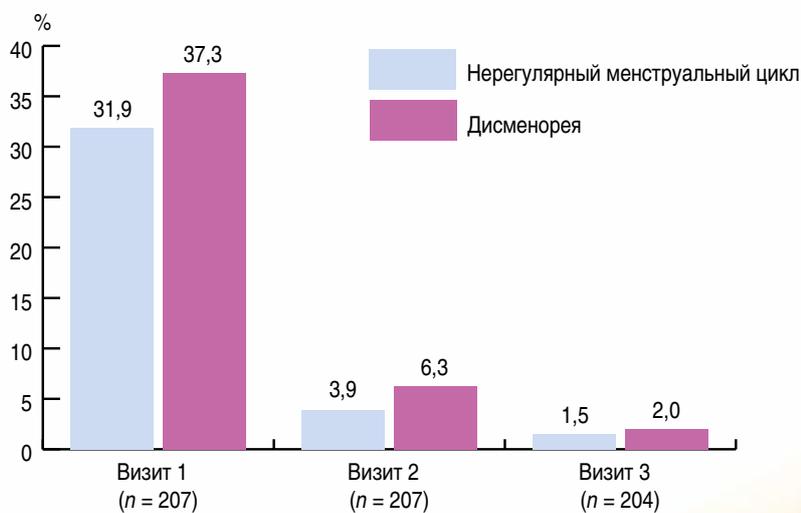


Рисунок 3. Частота нерегулярного менструального цикла и дисменореи, %

Таблица 2. Характеристика менструального цикла

Характеристика менструального цикла	Визит 1 (n = 207)	Визит 2 (n = 207)	p (визит 1–2)	Визит 3 (n = 204)	P (визит 1–3)
Продолжительность менструации, дни	5,62 ± 1,09	4,05 ± 1,29	<0,001	3,13 ± 1,37	<0,001
	n (%)	n (%)		n (%)	
Обильность менструального кровотечения					
скудные	17 (8,2)	43 (20,7)	0,003	109 (53,4)	<0,001
умеренные	128 (61,8)	162 (78,3)	<0,001	94 (46,1)	0,0013
обильные	62 (30)	2 (1,0)	<0,001	1 (0,5)	<0,001
Нерегулярный менструальный цикл	66 (31,9)	8 (3,9)	<0,001	3 (1,5)	<0,001
Дисменорея	78 (37,7)	13 (6,3)	<0,001	4 (2,0)	<0,001

ния КОК эти показатели снизились до 0,5, 2,0 и 1,5 % соответственно ($p < 0,001$) (рис. 2, 3). Таким образом, помимо контрацептивного эффекта, прием препарата Делсия® оказывает благоприятное действие на характеристику менструального цикла, что способствует повышению комплаентности к выбранному методу контрацепции и улучшению качества жизни пациенток.

Риск венозных и артериальных тромбозов. В течение 6 мес. приема Делсии серьезных венозных (тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии) и артериальных (инсульт, инфаркт) тромботических осложнений не зарегистрировано. У одной женщины на втором визите был выявлен тромбоз поверхностной вены левой голени, что не является осложнением или противопоказанием приема КОК [11], поэтому она продолжила участие в исследовании.

Нежелательные реакции при приеме Делсии. Большинство женщин (76,3 %) не отмечали НР во время применения препарата Делсия. Среди женщин, отметивших НР, 97,97% оценивали их как легкие или умеренные, не требующие медикаментозного лечения, и продолжили использование КОК Делсия®. В первые 3 мес приема НР отмечали 23,67% женщин, к третьему визиту их количество снизилось практически в 2 раза до 12,74 % ($p < 0,001$ между визитами 2 и 3) (табл. 3, рис. 4, 5). Частота отдельно по каждой НР не превышала 10 %.

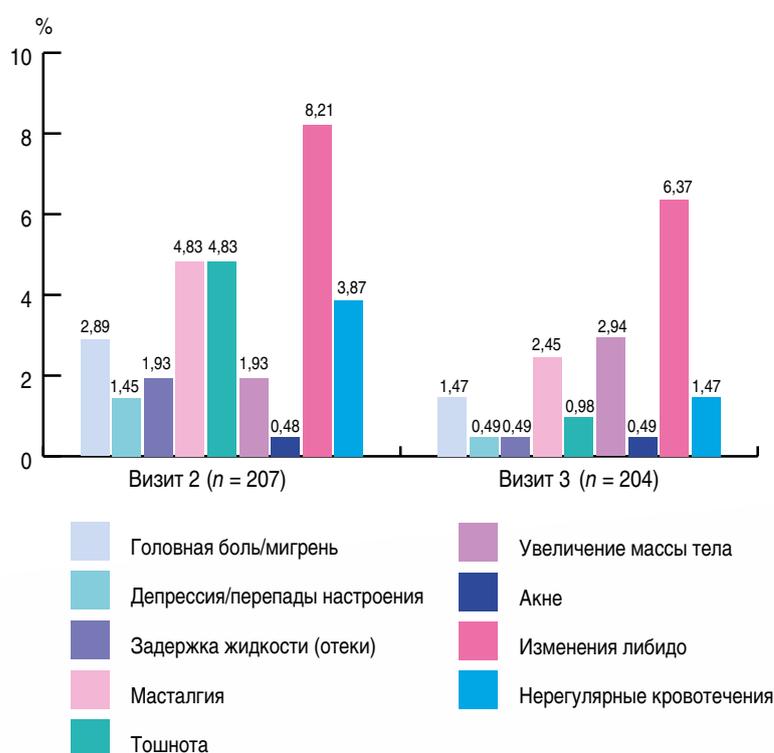


Рисунок 4. Частота нежелательных реакций при приеме препарата Делсия® на визитах 2 и 3, %

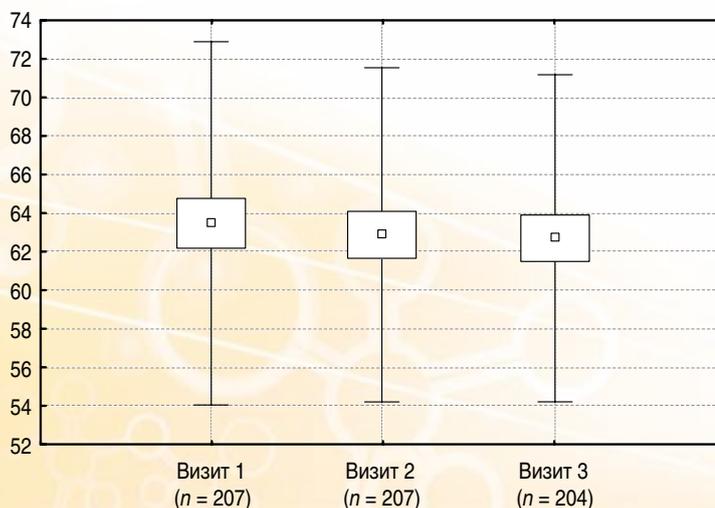


Рисунок 5. Динамика средней массы тела при приеме Делсии, кг

Таблица 3. Частота нежелательных реакций при приеме Делсии

Нежелательные реакции	Визит 2 (n = 207)		Визит 3 (n = 204)		p (визит 2-3)
	n	%	n	%	
Головная боль (мигрень без ауры)	6	2,89	3	1,47	0,3215
Депрессия (перепады настроения)	3	1,45	1	0,49	0,3203
Задержка жидкости (отеки)	3	1,45	1	0,49	0,3203
Масталгия	10	4,83	5	2,45	0,1971
Тошнота	10	4,83	2	0,98	0,0195
Увеличение массы тела (1,36 ± 1,42 кг)/	4	1,93	6	2,94	0,5077
Акне	1	0,48	1	0,49	0,9917
Изменение либидо	17	8,21	13	6,37	0,4731
Нерегулярные кровотечения	8	3,87	3	1,47	0,0563
Всего женщин с НР	49	23,67	26	12,74	0,0039

Таблица 4. Удовлетворенность приемом препарата Делсия® по шкале Лайкерта

Показатель удовлетворенности	Баллы	Визит 2 (n = 207)		Визит 3 (n = 204)		p	
		n	%	n	%		
Удобство применения препарата	3	2	1,0	1	0,5	0,5701	
	4	78	37,7	65	31,8	0,2154	
	5	127	61,4	138	67,7	0,2616	
Доступность стоимости препарата	2	3	1,4	0	0,0	0,4792	
	3	5	2,4	8	3,9	0,3839	
	4	71	34,3	59	28,9	0,2408	
	5	128	61,8	137	67,2	0,3593	
	Переносимость препарата	1	3	1,5	1	0,5	0,5701
		2	1	0,5	2	1,0	0,5549
3		13	6,3	8	3,9	0,2768	
4		63	30,4	41	20,1	0,0076	
5		127	61,4	152	74,5	0,0041	
Состояние кожи	1	1	0,5	2	1,0	0,5549	
	2	1	0,5	1	0,5	0,9917	
	3	9	4,3	4	2,0	0,1654	
	4	77	37,2	50	24,5	0,0052	
	5	119	57,5	147	72,0	0,0039	
Общее самочувствие	1	1	0,5	1	0,5	0,9917	
	2	1	0,5	2	1,0	0,5549	
	3	15	7,2	7	3,4	0,0847	
	4	71	34,3	48	23,5	0,0157	
	5	119	57,5	146	71,6	0,0055	
Уровень либидо	1	1	0,5	3	1,5	0,3097	
	2	1	0,5	3	1,5	0,3097	
	3	24	11,6	12	5,8	0,0397	
	4	106	51,2	100	49,0	0,6575	
	5	75	36,2	86	42,2	0,3035	

Изменение массы тела, состояния кожных покровов и либидо. В начале исследования 33 женщины (15,94 %) имели ИМТ <20 кг/м², 168 (81,16 %) – 20-30 кг/м² и 6 (2,90 %) – 30-34 кг/м². Средний показатель ИМТ при включении в программу

составил 22,99 ± 3,29 кг/м² и достоверно (p = 0,022) снизился к ее завершению до 22,77 ± 2,91 кг/м² (рис. 5). При этом у 27,5 % женщин, закончивших исследование, масса тела за 6 мес. приема Делсии не изменилась, у 28,4 % – увеличилась,

в среднем на 1,36 ± 1,42 кг (от 0,9 до 7,5 кг), и уменьшилась у 44,1 %, в среднем на 1,86 ± 1,56 кг (от 1 до 4 кг) (рис. 6). В целом показатель средней массы тела к концу исследования снизился на 0,43 ± 1,90 кг (p = 0,022).

Удовлетворенность состоянием кожных покровов была высокой и оценена на 4,54 балла по 5-балльной шкале Лайкерта.

Состояние либидо у большинства женщин ($n = 156, 75,36\%$) не изменилось и оценивалось в среднем на 4,22 балла на первом визите и 4,18 баллов – на втором ($p = 0,92$) (табл. 4, рис. 5, 6).

Удовлетворенность приемом препарата Делсия® по шкале Лайкерта представлена в табл. 4. При завершении исследования (рис. 7) удовлетворенность удобством применения препарата на 4-5 баллов оценили 99,5% женщин, стоимостью – 96,1%, переносимостью препарата – 94,6%, состоянием кожи – 96,5%, общим самочувствием – 95,1% и состоянием либидо – 91,2%. При этом средние баллы по шкале Лайкерта составили 4,6, 4,5, 4,6, 4,5, 4,5 и 4,2 соответственно. Следует отметить, что с длительностью приема КОК оценка переносимости препарата, состояния кожи и общего самочувствия значительно улучшилась ($p < 0,01$).

В целом высокую удовлетворенность (на 4-5 баллов) приемом препарата Делсия® на протяжении 6 мес. отметили 95,5% женщин, средний балл составил 4,48.

Результаты проведенного исследования показали, что комбинированный гормональный контрацептив Делсия®, содержащий в своем составе 0,03 мг ЭЭ и 3 мг дроспирена, является высоконадежным методом предохранения от нежелательной беременности при условии соблюдения режима применения таблеток. Фактический индекс Перля, достигающий по данным литературы 8, а в нашем исследовании 0,97, свидетельствует о необходимости повышать организованность пользователя при консультировании по приему КОК [7].

Одним из наиболее важных не-контрацептивных эффектов современных КОК является уменьшение длительности и обильности менструаций, предотвращение межменструальных кровяных выделений [10]. По данным нашего

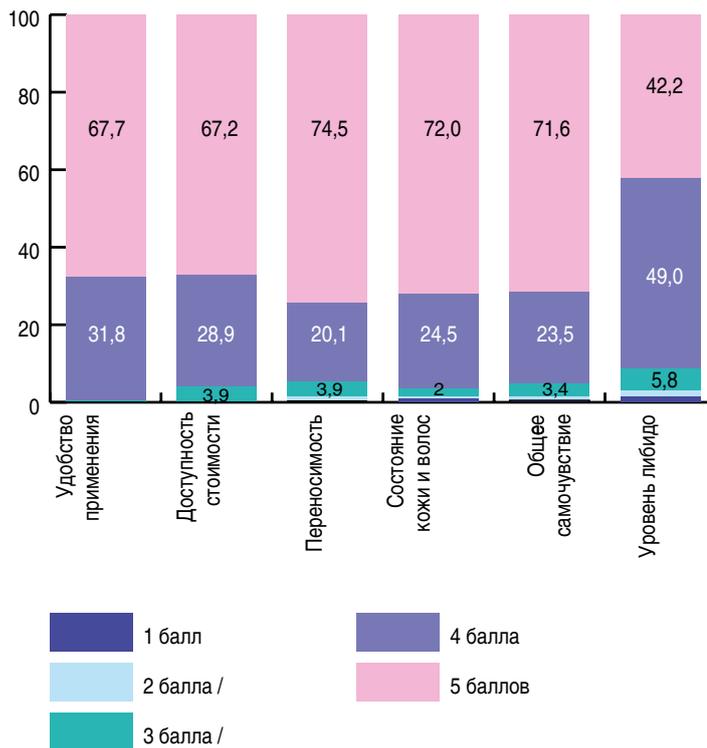


Рисунок 6. Удовлетворенность приемом препарата Делсия® по шкале Лайкерта ($n = 204$)

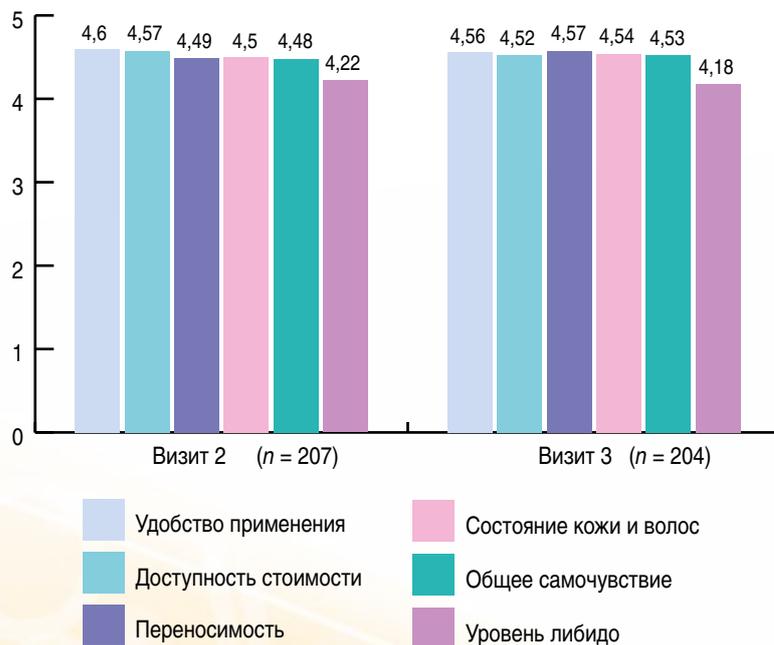


Рисунок 7. Средний балл удовлетворенности приемом препарата Делсия по шкале Лайкерта

исследования, средняя длительность менструации достоверно уменьшилась ($p < 0,001$) уже через 3 мес. приема Делсия® и к 6-му месяцу составила $3,13 \pm 1,37$ дней. При этом у 99,5% женщин они стали скудными или умеренными и у 98,5% – регулярными. Частота

дисменореи уменьшилась с 37,3 до 2,0% ($p < 0,001$).

В течение 6 мес. приема препарата Делсия® серьезных тромботических осложнений (артериальных или венозных) нами зафиксировано не было. Риск артериальных тромбозов (инсульт, инфаркт) при при-

менении современных низко дозированных препаратов, содержащих менее 40 мкг ЭЭ, не отличается от такового у женщин, не принимающих гормональные контрацептивы, и увеличивается только при наличии собственных факторов риска, таких как курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, тромбозы в анамнезе, дислипидемия, возраст >35 лет и др. [10, 16, 17]. По данным EURAS Study [18], включившего в исследование 58 674 женщины (142 475 женщин-лет), риск венозных тромбозов повышается в первые 3 мес использования КОК и затем снижается до общепопуляционного уровня независимо от состава препарата.

Наибольшее беспокойство женщин, принимающих КОК, вызывает прибавка массы тела. Клинические исследования, оценивающие влияние КОК на изменение массы тела, показывают, что большинство женщин не отмечают прибавки массы тела в этот период [19, 20]. В тех случаях, когда увеличение массы тела происходит, оно составляет в среднем 1 кг в год, что сопоставимо с ежегодной физиологической прибавкой массы тела у женщин, не использующих гормональных методов контрацепции, или влиянием иных факторов [21].

У принявших участие в нашем исследовании женщин показатель средней массы тела за 6 мес. снизился на $0,43 \pm 1,90$ кг ($p = 0,022$), что очевидно обусловлено дополнительным антиминералокортикоидным эффектом дроспиренона, входящего в состав Делсии.

Как известно, изменение секреции андрогенов является одним из факторов, влияющих на сексуальную

активность женщин. Влияние 6-месячного приема Делсии на сексуальную функцию оказалось в большей степени нейтральным, что согласуется с данными других исследований [22, 23], при этом 14,5 % женщин отметили улучшение либидо. Анализ популяционного исследования с участием 1466 женщин, использующих различные методы предохранения от нежелательной беременности (КОК, внутриматочная спираль, презерватив, естественные методы, хирургическая стерилизация), показал, что КОК оказывают наименьшее влияние на психологическое состояние и сексуальную активность женщин [24]. Кроме того, сексуальное поведение определяется не только уровнем половых гормонов, но и индивидуальной чувствительностью женщин к их изменениям. На женскую сексуальность влияет целый ряд других факторов, среди которых немаловажную роль играет характер сексуальных отношений, «качество» сексуального партнера, стресс, образ жизни, питание, нарушение менструального цикла, дискомфорт во влагалище, культурные традиции и др. Поэтому однозначного ответа на вопрос о влиянии гормональной контрацепции на сексуальную функцию женщины и универсальных рекомендаций для ее улучшения нет, так как она формируется под влиянием сложного комплекса биологических, психологических и социальных взаимодействий [25, 26].

В целом проведенное нами исследование показало высокую удовлетворенность женщин состоянием сексуальной функции при приеме Делсии, 91,2 % которых оценили ее на 4-5 баллов по шкале Лайкерта. Также высоко оценили большин-

ство женщин состояние кожи, общее самочувствие, переносимость и удобство применения препарата (96,5, 95,1, 94,6 и 99,5 % соответственно). Доступная стоимость препарата, высоко оцененная большинством женщин, также является не менее важным фактором, влияющим на комплаентность использования гормональной контрацепции [26].

Заключение

Таким образом, проспективная мультицентровая наблюдательная программа оценки применения низкодозированного КОК Делсия® в условиях реальной отечественной клинической практики у пациенток репродуктивного возраста показала высокую надежность, безопасность и комплаентность данного вида контрацепции. Большинство пациенток не отмечали НР во время применения препарата Делсия®. Среди женщин, отметивших НР, 97,97 % оценивали их как легкие или умеренные, не требующие медикаментозного лечения, и продолжили использование КОК Делсия®. Частота побочных эффектов, большинство из которых самостоятельно купировались к третьему месяцу приема КОК, соответствовала данным, приводимым в международных исследованиях. Высокие показатели удовлетворенности приемом препарата Делсия®, полученные в исследовании, дают надежду на более широкое распространение высоконадежных методов контрацепции в нашей стране, что является важным шагом в сохранении репродуктивного и общего здоровья российских женщин.

Список литературы:

1. Report of a WHO technical consultation on birth spacing: Geneva, Switzerland, 13–15 June 2005.
2. Sedgh G, Singh S, Hussain R. Intended and Unintended Pregnancies Worldwide in 2012 and Recent Trends. *Stud Fam Plann.* 2014;45(3):301-14. DOI: 10.1111/j.1728-4465.2014.00393.x
3. Здравоохранение в России. Статистический сборник. М.: Росстат, 2015.
4. Репродуктивное здоровье населения России 2011. Резюме отчета. 2012.
5. Радзинский ВЕ, Пустотина ОА. Планирование семьи в XXI веке. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2015.
6. Унанян АЛ, Сидорова ИС, Коган ЕА, Пивазян ЛГ, Ищенко АИ. Эстрогены и комбинированные оральные контрацептивы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(2):118-23. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-118-123
7. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception.* 2011;83(5): 397-404. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.01.021

8. Redmond G, Godwin AJ, Olson W, Lippman JS. Use of placebo controls in an oral contraceptive trial: methodological issues and adverse event incidence. *Contraception*. 1999;60(2):81-5. DOI: 10.1016/s0010-7824(99)00069-4
9. Coney P, Washenik K, Langley RG, DiGiovanna JJ, Harrison DD. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomized, placebo-controlled trials. *Contraception*. 2001;63(6):297-302. DOI: 10.1016/s0010-7824(01)00208-6
10. WHO/RHR. Family Planning: A Global Handbook for Providers. Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2017.
11. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. 2015.
12. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Делсия® ЛП-004240-120417 Изм. №1-3, фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген).
13. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Rasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008;61(1-2): 171-80. DOI: 10.1016/j.maturitas.2008.11.013
14. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of hormonal contraception. *Minerva Ginecol*. 2010;62(4):319-29.
15. ACOG Committee Opinion Number 540: Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone – containing oral contraceptive pills. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(5):1239-42. DOI: 10.1097/aog.0b013e318277c93b
16. Practice Committee of ASRM. Combined hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril*. 2017;107(1):43-51. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.027
17. Dinger J, Möhner S, Heinemann K. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016;93(5):378-85. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.01.012
18. Dinger JC, Heinemann LAJ, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone- containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75(5):344-54. DOI: 10.1016/j.contraception. 2006.12.019
19. Burkman RT, Fisher AC, LaGuardia KD. Effects of low-dose oral contraceptives on body weight: results of a randomized study of up to 13 cycles of use. *J Reprod Med*. 2007;52(11):1030-4.
20. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Carayon F, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1): CD003987. DOI: 10.1002/14651858.CD003987.pub5
21. Hassan DF, Petta CA, Aldrighi JM, Bahamondes L, Perrotti M. Weight variation in a cohort of women using copper IUD for contraception. *Contraception*. 2003; 68(1):27-30. DOI: 10.1016/s0010-7824(03)00079-9
22. Boozalis A, Tutlam NT, Chrisman Robbins C, Peipert JF. Sexual Desire and Hormonal Contraception. *Obstet Gynecol*. 2016;127(3):563-72. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001286
23. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2013;18(1):27-43. DOI: 10.3109/13625187.2012.728643
24. Oddens BJ. Women's satisfaction with birth control: a population survey of physical and psychological effects of oral contraceptives, intrauterine devices, condoms, natural family planning, and sterilization among 1466 women. *Contraception*. 1999;59(2):277-86. DOI: 10.1016/s0010-7824(99) 00034-7
25. Дубинская ЕД, Дутов АА, Барабанова ОЭ, Лукьянова ЯС, Колесникова СН. Качество жизни и сексуальная функция у пациенток с эндометриоидными кистами яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2016;15(4):24-30. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-4-24-30
26. Пустотина ОА, Герейбекова ЭР. Побочные эффекты современных комбинированных оральных контрацептивов. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016;(3):96-102.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Дэлсия

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0.03 мг

Показания к применению

-оральная контрацепция

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

Комбинированные пероральные контрацептивы не должны применяться при наличии какого-либо из состояний, перечисленных ниже. Если какие – либо из этих состояний развиваются впервые на фоне приема препарата, препарат должен быть немедленно отменен.

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата
- наличие или риск венозной тромбоэмболии
- венозная тромбоэмболия в настоящее время (на антикоагулянтной терапии) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии)
- наследственная или приобретенная предрасположенность к венозной тромбоэмболии (например, резистентность к активированному протеину С (включая V фактор Лейдена), дефицит антитромбина III, протеина С или протеина S)
- большие хирургические вмешательства с продолжительной иммобилизацией
- высокий риск венозной тромбоэмболии вследствие наличия множественных факторов риска
- наличие или риск артериальной тромбоэмболии
- артериальная тромбоэмболия в настоящее время или в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или состояния, предшествующие артериальной тромбоэмболии (например, стенокардия)
- цереброваскулярные нарушения – инсульт в настоящее время или в анамнезе, или состояния, предшествующие цереброваскулярным нарушениям (например, транзиторные ишемические атаки)
- наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальной тромбоэмболии (например, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела: антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт)
- мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в анамнезе
- высокий риск развития артериальной тромбоэмболии вследствие множественных факторов риска или одного серьезного фактора риска, такого как:
- сахарный диабет с сосудистыми осложнениями
- тяжелая артериальная гипертензия
- тяжелая дислипидемия
- тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных тестов)
- тяжелая почечная недостаточность или острая почечная недостаточность
- недостаточность надпочечников
- опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе
- выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания (например, половых органов или молочных желез) или подозрение на них
- вагинальное кровотечение неясного генеза, не диагностированные аномальные маточные кровотечения
- беременность или подозрение на нее
- лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lapp-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы
- сочетанное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир.

Специальные предупреждения

Депрессивное настроение (подавленное состояние) и депрессия являются известной нежелательной реакцией при применении гормональных контрацептивов. Депрессия может быть серьезным расстройством и является известным фактором риска суицидаль-

ного поведения и суицида. Женщинам следует посоветовать обратиться к своему врачу в случае появления изменений настроения и депрессивных симптомов, в том числе, вскоре после начала лечения.

Рекомендации по применению

Комбинированные оральные контрацептивы, в том числе и Дэлсия, отличаются высокой контрацептивной надежностью. Показатель «неудачи метода» составляет не более 1 % в год. Контрацептивная надежность может снижаться при пропуске таблеток или неправильном их приеме.

Режим дозирования

Принимают по одной таблетке в сутки непрерывно в течение 21 дня. Прием каждой следующей упаковки начинается после 7-дневного перерыва, во время которого наблюдается менструальноподобное кровотечение. Оно обычно начинается на 2-3 день от приема последней таблетки и может не закончиться до начала приема новой упаковки.

Метод и путь введения

Следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день примерно в одно и то же время с небольшим количеством воды.

Частота применения с указанием времени приема

Как начать прием Дэлсия

- при отсутствии приема каких-либо гормональных контрацептивов в предыдущем месяце

Прием Дэлсия начинается в первый день менструального цикла (т.е. в первый день менструального кровотечения). Допускается начало приема на 2-5 день менструального цикла, но в этом случае рекомендуется дополнительно использовать барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток из первой упаковки.

- при переходе с комбинированных гормональных контрацептивов (комбинированного орального контрацептива, вагинального кольца, трансдермального пластыря)

Предпочтительно начать прием Дэлсия на следующий день после приема последней гормонсодержащей таблетки из предыдущей упаковки, но ни в коем случае не позднее следующего дня после обычного 7-дневного перерыва в приеме (для препаратов, содержащих 21 таблетку) или после приема последней не содержащей гормона таблетки (для препаратов, содержащих 28 таблеток в упаковке). При переходе с вагинального кольца или трансдермального пластыря предпочтительно начать прием Дэлсия в день удаления кольца или пластыря, но ни в коем случае не позднее того дня, когда следующее кольцо или пластырь должны были быть применены.

- при переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены («мини-пили», инъекционные формы, имплантант)

Можно перейти на Дэлсия в любой день (без перерыва), с имплантанта – в день его удаления, с инъекционной формы – со дня, когда должна была бы быть сделана следующая инъекция. Во всех случаях необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток.

- после аборта в первом триместре беременности
- Можно начать прием немедленно, при соблюдении этого условия нет необходимости в дополнительной контрацептивной защите.
- после родов или аборта во втором триместре беременности

Рекомендовано начать прием препарата на 21-28 день после родов или аборта во втором триместре беременности. Если прием начат позднее, необходимо использовать дополнительно барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней приема таблеток. Однако если женщина уже жила половой жизнью, до начала приема Дэлсия должна быть исключена беременность или необходимо дождаться первой менструации.

Рекомендации в случае желудочно-кишечных расстройств

При тяжелых желудочно-кишечных расстройствах (например, рвота или диарея) всасывание препарата может быть неполным. В этом случае следует принять дополнительные меры контрацепции. Если у женщины в течение 3-4 часов после приема таблеток Дэлсия наблюдалась рвота, что может быть равносильным пропуску приема таблеток следует ориентироваться на советы, касающиеся пропуска таблеток. Если женщина не хочет изменять нормальный режим приема препарата, она должна принять при необходимости дополнительную таблетку (или несколько таблеток из другой упаковки).

Изменение дня начала менструального цикла

Для отсрочки дня начала менструации, необходимо продолжить прием таблетки из новой упаковки Дэлсия сразу после того, как приняты все таблетки из предыдущей, без перерыва в приеме. Таблетки из этой новой упаковки могут приниматься так долго, как желает женщина (можно до тех пор, пока упаковка не закончится). На фоне приема препарата из второй упаковки у женщины могут отмечаться мажущие выделения или прорывные маточные кровотечения. Возобновить прием Дэлсия из новой упаковки следует после обычного 7-дневного перерыва.

Для переноса дня начала менструации на другой день недели, следует укоротить ближайший перерыв в приеме таблеток на столько дней, на сколько необходимо перенести начало менструации. Чем короче интервал, тем выше риск отсутствия возникновения кровотечения отмены и, в дальнейшем, возникновения мажущих кровянистых выделений и прорывных кровотечений во время приема второй упаковки (так же как в случае, когда женщина желает отсрочить начало менструации).

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Передозировка

О серьезных побочных эффектах при передозировке не сообщалось.

Симптомы: тошнота, рвота и незначительное влагалищное кровотечение. Влагалищное кровотечение может произойти даже у девочек до их менархе, если они случайно приняли лекарственный препарат. **Лечение:** симптоматическое, специфического антидота нет.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Прием пропущенных таблеток

Если опоздание в приеме таблетки составило менее 12 часов, контрацептивная защита не снижается, необходимо принять таблетку как можно скорее, следующая принимается в обычное время.

Если опоздание в приеме таблеток составило более 12 часов, контрацептивная защита может быть снижена. При этом можно руководствоваться следующими двумя основными правилами:

- Прием препарата никогда не должен быть прерван, более чем на 7 дней.
- 7 дней непрерывного приема таблеток требуются для достижения адекватного подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Соответственно следующие советы могут быть даны, если опоздание в приеме таблеток составило более 12 часов (интервал с момента приема последней таблетки больше 36 часов):

Первая неделя приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже, если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время. Дополнительно должен быть использован барьерный метод контрацепции (например, презерватив) в течение следующих 7 дней. Если половой контакт имел место в течение недели перед пропуском таблеток, необходимо учитывать вероятность наступления беременности.

По мере увеличения количества пропущенных таблеток и приближения периода регулярного перерыва в приеме, возрастает вероятность наступления беременности.

Вторая неделя приема препарата

Женщина должна принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее, как только вспомнит (даже, если это означает прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время.

Если женщина принимала таблетки правильно в течение 7 дней, предшествующих первому пропуску таблеток, нет необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер. В противном случае, а также при пропуске двух и более таблеток необходимо дополнительно использовать барьерные методы контрацепции (например, презерватив) в течение 7 дней.

Третья неделя приема препарата

Риск снижения надежности неизбежен из-за предстоящего перерыва в приеме таблеток.

Женщина должна строго придерживаться одного из двух следующих вариантов.

1. Необходимо принять последнюю пропущенную таблетку как можно скорее (даже, если это означает, прием двух таблеток одновременно). Следующую таблетку принимают в обычное время, пока не закончатся таблетки из текущей упаковки. Следующую упаковку следует начать сразу же. Кровотечение отмены маловероятно, пока не закончится вторая упаковка, но могут отмечаться мажущие выделения и прорывные кровотечения во время приема таблеток.
2. Можно также прервать прием таблеток из текущей упаковки. Затем она должна сделать перерыв на 7 дней, включая день пропуска таблеток и затем начать прием новой упаковки.

Необходимости в использовании дополнительных контрацептивных мер нет, если в предыдущие 7 дней до пропуска таблеток прием препарата был правильным.

Если женщина пропустила прием таблеток, и затем во время 7-дневного перерыва в приеме таблеток не наблюдалось менструальное кровотечение, следует исключить наличие беременности.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Перед применением обязательно проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Сообщите лечащему врачу о том, что вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Часто (эмоциональная лабильность, депрессия, снижение настроения)

- тошнота
- головная боль
- мигрень
- боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неуточненного характера
- вульвовагинальный кандидоз

Нечасто (депрессия, нервозность, сонливость)

- головокружение, парестезия
- мигрень, варикозное расширение вен, артериальная гипертензия, гипотония
- боли в животе, рвота, диспепсия, метеоризм, гастрит, диарея
- акне, зуд, кожная сыпь, алопеция
- боли в спине, боли в конечностях, мышечные спазмы
- вагинальный кандидоз, тазовая боль, увеличение молочных желез, фиброзно-кистозная мастопатия, маточное/вагинальное кровотечение*, выделения из половых путей, приливы, вагинит, нарушение менструального цикла, дисменорея, гипоменоорея, меноррагия, сухость во влагалище, патологические изменения в мазке по Папаниколау, снижение либидо
- астения, повышенное потоотделение, отеки (генерализованные отеки, периферические отеки, отек лица)
- прибавка массы тела, уменьшение массы тела
- повышение или снижение либидо

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит:

активные вещества – дроспиренон микронизированный 3.00, этинилэстрадиол микронизированный 0.03,

вспомогательные вещества – лактозы моногидрат, крахмал, кремния диоксид коллоидный, гипромеллоза 2910, тальк очищенный, магния стеарат,

состав оболочки – *опадри II желтый 31F82689*: гипромеллоза 2910 (E 464), лактозы моногидрат, титана диоксид (E171), макрогол (ПЭГ) (E1521), тальк, железа оксид желтый (E172)

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «647» на одной стороне и гладкой поверхностью с другой стороны

Форма выпуска и упаковка

По 21 таблетке в контурной ячейковой упаковке из фольги алюминиевой и поливинилхлорида.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с картонным футляром для хранения и инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности!

Держатель регистрационного удостоверения

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации, принимающей претензии (предложения) по лекарственному средству от потребителей на территории Республики Казахстан

Представительство

«Компании Сан Фармасьютикал Индастриез Лимитед»

тел.: 8 (727) 237 84 51, 237 84 50,

эл. адрес: Pharmacovigilance.kz@sunpharma.com

Клинический случай искусственной гипогликемии



М.Ю. Юкина, к.м.н., Н.Ф. Нуралиева, Е.А. Трошина, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор,
В.А. Иоутси, к.х.н
Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии

Резюме. Гипогликемический синдром (ГГС) – это значительное снижение глюкозы в крови, проявляющееся неврологическими симптомами и купирующееся введением глюкозы. Среди многочисленных причин ГГС особое место занимает искусственный ГГС как один из вариантов синдрома Мюнхгаузена. Гипогликемия в таких случаях достигается намеренным введением сахароснижающих лекарственных средств. Наиболее часто используются производные сульфонилмочевины, которые являются доступными, недорогими и легальными медикаментами. Ключевую роль в диагностике искусственного ГГС играет тесное сотрудничество клиницистов с лабораторной службой. Так как результаты биохимического и гормонального анализов на фоне гипогликемии при приеме пероральных сахароснижающих препаратов и панкреатогенном ГГС идентичны, проведение дифференциальной диагностики данных состояний возможно только при обнаружении субстанций секреторного инсулина в крови (или моче).

В России исследование пероральных сахароснижающих лекарственных препаратов при подозрении на их искусственный прием не внедрено. Искусственный ГГС, как правило, является диагнозом исключения, и его подтверждение зачастую основано на обнаружении медикаментов среди личных вещей больного, что представляет значительную сложность с учетом норм этики. Однако с 2018 г. в нашем центре при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) проводится исследование субстанций 7 пероральных сахароснижающих препаратов в крови пациентов с гиперинсулинемическим ГГС: глибенкламида, гликвидона, гликлазида, глимепирида, глипизида, натеглинида и репаглинида. В данной статье представлен клинический случай приема пациентом без сахарного диабета глибенкламида и детектирование данного препарата с помощью ВЭЖХ-МС/МС.

Ключевые слова: синдром Мюнхгаузена, искусственная гипогликемия, высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией.

Clinical case of factitious hypoglycemia

Marina Yu. Yukina, Nurana F. Nurralieva, Ekaterina A. Troshina, Vitaliy A. Ioutsi,
National Medical Research Center of Endocrinology

Abstract. Hypoglycemic syndrome (HGS) is a significant decrease glucose in blood, manifested by neurological symptoms, and stopped by the introduction of glucose. Among the many causes of HGS the special place is taken by the factitious hypoglycemia, as one of the variants of Munchausen syndrome. Hypoglycemia in such cases is achieved by the intentional introduction of hypoglycemic drugs. The most commonly used medications are sulfonylurea derivatives, which are affordable, inexpensive and legal. The close collaboration of clinicians with the laboratory service plays a key role in the diagnosis of factitious hypoglycemia. Since the results of biochemical and hormonal analyzes in patients with hypoglycemia due to reception of oral hypoglycemic medications and pancreatogenous HGS are identical, the only way to differentiate these conditions is by detection of insulin secretagogue substances in the blood (or urine).

The determination of oral hypoglycemic medications in cases of suspicion of artificial reception is not implemented in Russia. Factitious hypoglycemia in most cases is the diagnosis of exclusion, and its confirmation is often based on detection of medications among the personal effects of patient. This is a significant difficulty given the ethical standards. However, since 2018 we conduct in our Centre the determination of 7 oral hypoglycemic medications (glibenclamide, gliquidone, gliclazide, glimepiride, glipizide, nateglinide and repaglinide) in patient's blood using the liquid chromatography – tandem mass-spectrometry (LC-MS). This article presents a clinical case of a patient without diabetes mellitus taking glibenclamide and detection of this drug using highly selective LC-MS.

Keywords: Munchausen syndrome, factitious hypoglycemia, highly selective liquid chromatography-tandem mass spectrometry.

Введение

Синдром Мюнхгаузена впервые упоминается в 1951 г. и является собирательным термином, объединяющим искусственные заболевания. Данный синдром диагностируют в случае, если пациент умышленно производит или симулирует симптомы определенной патологии с целью признания его больным окружающими.

Синдром Мюнхгаузена характеризуется высокой распространенностью (0,6–1,3 % случаев от общего числа госпитализаций), а обследование таких больных ассоциировано со значительными финансовыми затратами [1]. Искусственные заболевания встречаются в практике врача любой специальности, в том числе эндокринолога [1]. Так, одной из форм синдрома Мюнхгаузена является введение сахароснижающих лекарственных средств с целью симуляции гипогликемического синдрома (ГС) [2] – симптомокомплекса, развивающегося вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы крови с развитием гипогликемии и купирующегося введением глюкозы. Этиология ГС весьма многообразна. Наиболее частой причиной ГС, с которой сталкивается эндокринолог, – это инсулинпродуцирующая опухоль поджелудочной железы. Нередки случаи аутоиммунной и неостров-

ковой опухольной гипогликемии, а также у пациентов после хирургических вмешательств на желудке и двенадцатиперстной кишке [3].

По данным Nirantharakumar K. et al. [4], на долю искусственного ГС приходится 10,8 % от всех причин ГС. С целью симуляции заболевания могут применяться как пероральные сахароснижающие препараты (из группы сульфонилмочевины и глинидов), так и инсулин. Важно отметить, что случаи симуляции ГС описаны как у пациентов с сахарным диабетом (СД), так и у лиц без данного заболевания [2, 5, 6].

Как правило, искусственный ГС встречается в возрасте 20–60 лет, чаще у женщин [2]. При этом введение сахароснижающих препаратов производится не только с целью получения статуса больного и привлечения внимания, но и в связи с желанием испытать эйфорию (эйфорический «гипогликемический прилив») [7] или суицидальными намерениями [2]. Наиболее часто используются производные сульфонилмочевины, которые являются доступными, недорогими и легальными медикаментами. Показано, что искусственный ГС чаще встречается среди медицинских работников. Это обусловлено высоким уровнем эмоционального стресса, быстрым доступом к лекарственным средствам и уверен-

ностью в том, что могут быстро предотвратить негативные последствия для своего организма, связанные с острой интоксикацией сахароснижающими препаратами. Также к группе риска относятся члены семьи медицинского работника, подростки с СД 1-го типа, которые могут использовать препараты инсулина [7], и родственники больных с СД [2, 5].

Для искусственного ГС характерна атипичная клиническая картина: тяжелые эпизоды гипогликемии [8], развивающиеся в произвольное время вне зависимости от приема пищи (в отличие от эндогенного гиперинсулинизма) [1], и длительные периоды «ремиссии» без типичных приступов [8]. Ключевую роль в диагностике данного состояния играет тесное сотрудничество клиницистов с лабораторной службой [1]. Критерии диагностики, утвержденные Endocrine Society, представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, результаты биохимического и гормонального анализов на фоне гипогликемии при приеме пероральных сахароснижающих препаратов и панкреатогенном ГС идентичны (диагностика ГС вследствие экзогенного введения инсулина будет подробно обсуждена в отдельной публикации). В связи с чем проведение дифференциальной диагно-

Таблица 1. Критерии диагностики искусственного и панкреатогенного ГС (вследствие инсулиномы, нежидобластома, бариатрических операций) [9, адапт. авт.]

	Искусственный ГС		Панкреатогенный ГС
	прием пероральных сахароснижающих препаратов	экзогенное введение инсулина	
Глюкоза, ммоль/л	<3	<3	<3
Инсулин, мкЕ/мл	≥3	>>3*	≥3
С-пептид, нг/мл	≥0,6	<0,6	≥0,6
Проинсулин, пмоль/л	≥5	<5	≥5
β-гидроксипутират, ммоль/л	≤2,7	≤2,7	≤2,7
Изменение уровня глюкозы после введения глюкагона, ммоль/л	>1,4	>1,4	>1,4
Субстанции пероральных гипогликемических препаратов в крови	Да	Нет	Нет
Антитела к инсулину, Ед/мл	≤10	≤10 или >10	≤10

*Зависит от метода определения инсулина, в некоторых случаях фиксируется гипоинсулинемия.

стики данных состояний возможно только при обнаружении субстанций секретогогов инсулина в крови (или моче) [7, 10].

Лекарственные средства из класса производных сульфонилмочевины назначаются больным СД 2-го типа с 50-х годов прошлого столетия [11, 12]. К препаратам первого поколения относятся: толбутамид, хлорпропамид, ацетогексамид и толазамид [12], второго – гликвидон, гликлазид, глипизид, глибенкламид, третьего – глимепирид [13]. Лекарственные средства из класса глинидов вышли на фармацевтический рынок с 1997 г., когда для лечения СД2 был одобрен репаглинид (а в 2000 г. – натеглинид) [12].

По мере появления новых лекарственных средств совершенствовались и методы их скрининга, которые позволяют определять не только препараты сульфонилмочевины первого поколения, но и препараты второго поколения и глиниды [14]. Большинство методов основано на высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовым детектором, детектором с диодной матрицей или флуоресцентным детектором после дериватизации. Также была предложена мицеллярная электрокинетическая капиллярная хроматография для выявления препаратов сульфонилмочевины в моче. Перечисленные методы характеризуются низкой селективностью, что может приводить к ложноположительным результатам. Наиболее высокая селективность и чувствительность достигается при применении высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) [15], которая позволяет идентифицировать и количественно охарактеризовать все препараты сульфонилмочевины (как первого, так и второго поколения) и глинидов в биологической жидкости [10, 15–17].

Данный метод с применением масс-спектрометра с ионной ловушкой в комбинации с поиском в

библиотеке масс-спектров успешно применен у пациентов с синдромом Мюнхгаузена Hoizey G. et al. в 2005 г. [15]. Авторы определяли 8 препаратов (глибенкламид, глипизид, гликлазид, глиборнурид, глимепирид, карбутамид, хлорпропамид и толбутамид) у 134 пациентов с ГГС неясной этиологии, при этом положительный результат был выявлен у 9 больных. Также необходимо отметить, что ученые добились точного количественного определения препаратов сульфонилмочевины в плазме в режиме полного сканирования [15].

Порог обнаружения ВЭЖХ-МС/МС составляет ниже 1 нг/мл, что позволяет выявлять препараты и определять их концентрацию в диапазоне от суб- до супратерапевтических доз. Анализ должен включать как можно более широкий спектр секретогогов инсулина. Забор образцов крови для исследования желательно проводить на фоне гипогликемии или как можно раньше после очередного приступа, так как препараты быстро (в течение 12–24 часов) элиминируются из крови после однократного приема [10]. Исследование пероральных сахароснижающих препаратов также возможно проводить и в крови трупа, чтобы доказать их искусственный прием при жизни с суицидальными намерениями (исследование уровня глюкозы в таких случаях не проводится в связи с особенностями ее метаболизма после смерти) [2, 18].

При обнаружении субстанций лекарственных средств следует обсудить результат анализа с пациентом, а также обеспечить ему адекватную психиатрическую помощь [2]. Необходимо учитывать вероятность и так называемого делегированного синдрома Мюнхгаузена в педиатрической практике при симуляции заболевания у детей их попечителями, как правило, матерями [1]. По данным Giurgea I. et al. [8], подобные случаи встречаются менее чем в 1 % всех случаев гиперинсулинемической гипогликемии. Авторы сообщили о делегированном синдроме Мюнхгаузена у детей 8 и

3 лет, который был диагностирован только после выполнения им парциальной панкреатэктомии (предполагалось наличие инсулиномы неуточненной локализации у первого ребенка и врожденного гиперинсулинизма – у второго). Гистологическая картина удаленного материала у обоих детей соответствовала нормальной ткани поджелудочной железы. В обоих случаях после выполнения оперативного вмешательства отмечался период «ремиссии» длительностью в несколько дней с последующим «рецидивом».

В первом случае несвоевременная диагностика была обусловлена отсутствием скрининга на субстанции пероральных сахароснижающих препаратов (по данным авторов, метод выявления медикаментов еще не был внедрен в клиническую практику) [8]. Кроме того, важно отметить, что в настоящее время при подозрении на инсулиному, при отсутствии топического диагноза проведение «слепого» оперативного вмешательства не рекомендовано [19]. При обследовании второго ребенка также была допущена ошибка – забор крови на С-пептид выполнен только через 15 минут после эпизода гипогликемии, что не позволило своевременно заподозрить искусственное введение инсулина [8].

Делегированный синдром Мюнхгаузена может иметь место и у пожилых пациентов, за которыми ухаживают их дети [20]. О подобных случаях следует обязательно сообщать в правоохранительные органы [1].

Также необходимо помнить о возможном ошибочном приеме гипогликемических препаратов пожилыми пациентами, особенно с психическими нарушениями. Так, Yates C. et al. в 2009 г. сообщили о случайном приеме глимепирида мужчиной 82 лет, который предполагал, что принимает лоперамид по поводу диареи (сахароснижающий препарат был назначен супруге пациента, страдающей СД 2-го типа) [14].

В России исследование пероральных сахароснижающих ле-

карственных препаратов при подозрении на их искусственный прием не внедрено. Искусственный ГГС, как правило, является диагнозом исключения [5], и его подтверждение зачастую основано на обнаружении медикаментов среди личных вещей больного, что представляет значительную сложность с учетом норм этики. В исключительных случаях проводится проба с трехдневным голоданием в условиях круглосуточного наблюдения и полной изоляции пациента от контакта с медикаментами (например, в условиях реанимационного отделения), что значительно увеличивает стоимость обследования и доступно не в каждом медучреждении.

С 2018 г. в нашем центре при помощи метода ВЭЖХМС/МС проводится исследование субстанций 7 пероральных сахароснижающих препаратов в крови пациентов с гиперинсулинемическим ГГС: глибенкламида, гликвидона, гликлазида, глимепирида, глипизида, натеглинида и репаглинида. Представляем первый в России клинический случай успешного применения данного метода при синдроме Мюнхгаузена у взрослого пациента.

Клинический случай

Пациент П. 35 лет поступил в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» в сентябре 2019 г. с жалобами на эпизоды потливости, снижения зрения, сопровождающиеся снижением гликемии минимально до 1,2 ммоль/л, возникающие в днев-

ные часы вне зависимости от приема пищи и купирующиеся приемом углеводов.

Из анамнеза известно, что в первые приступ ухудшения самочувствия, сопровождающийся снижением гликемии до 2,5 ммоль/л, зафиксирован бригадой скорой медицинской помощи в сентябре 2017 г., состояние купировано внутривенным введением раствора глюкозы. В ходе госпитализации в стационар по месту жительства выполнена проба с голоданием, которая завершилась через 4 часа на фоне гликемии по глюкометру 1,8 ммоль/л, однако забор венозной крови при этом не проводился. При обследовании: кортизол крови 741 нмоль/л, АКТГ 36,9 пг/мл. Таким образом, надпочечниковая недостаточность, как одна из возможных причин гипогликемии, была исключена. Также пациенту неоднократно выполнялись компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением и ультразвуковое исследование органов брюшной полости – данных за объемное образование поджелудочной железы не получено. По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга клинически значимых изменений не выявлено. Больному рекомендовано частое дробное питание продуктами с высоким содержанием углеводов, на фоне чего эпизоды гипогликемии сохранялись, больной отметил прибавку массы тела на 17 кг.

Далее больной неоднократно госпитализировался по месту

жительства с рецидивирующими гипогликемиями. Пациент подчеркивал, что в течение длительного времени (нескольких месяцев) после появления приступов гипогликемии не мог выполнять свои профессиональные обязанности стропальщика, в связи с чем специалистами по месту жительства был признан временно нетрудоспособным. Вместе с тем больной отмечал наличие периода без гипогликемий длительностью 6 месяцев.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»: вес 87 кг, рост 182 см, ИМТ 26,3 кг/м². Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Сознание ясное. В контакт вступает легко. Эмоциональная лабильность не выражена. В пространстве и времени ориентирован. При осмотре по органам и системам без особенностей.

Из сопутствующих заболеваний: миопия, хронический гастрит. Прием или введение каких-либо лекарственных препаратов больной отрицал. Семейный анамнез больного отягощен – бабушка болеет сахарным диабетом 2-го типа.

В условиях отделения под контролем портативной системы непрерывного мониторинга гликемии в интерстициальной жидкости выполнены пробы со смешанной пищей, физической нагрузкой и длительным голоданием: начиная с 64-го часа голодания неоднократно зафиксирована гиперинсулинемическая гипогликемия (рис. 1). Для исключения аутоим-

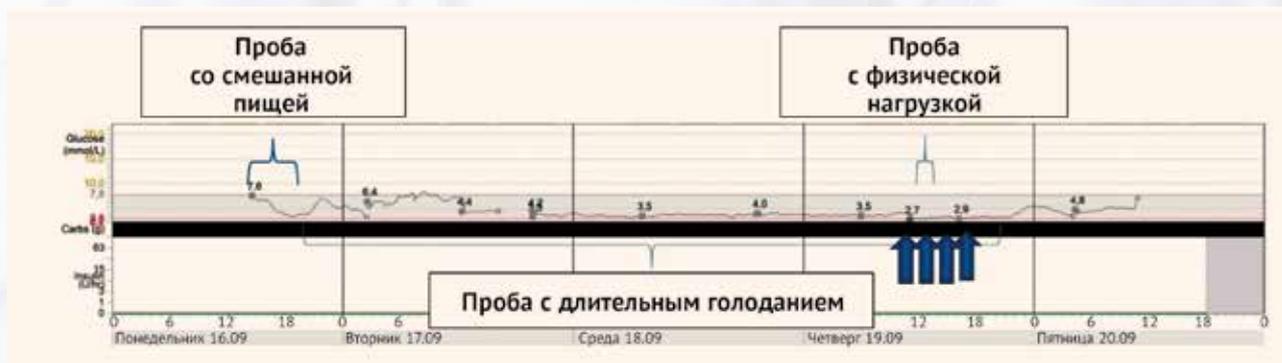


Рисунок 1. Непрерывное мониторирование гликемии в ходе пробы с длительным голоданием в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Минимальное значение гликемии – 2,7 ммоль/л, максимальное – 8,4 ммоль/л. Стрелками обозначены эпизоды гипогликемии

Таблица 2. Результаты обследования в начале пробы с длительным голоданием (сразу после приема пищи)

Показатель	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
Инсулин	33,3	мкЕ/мл	2,3–26,4
Глюкоза	7,6	ммоль/л	3,1–6,1
С-пептид	4,7	нг/мл	1,1–4,4
АТ-ИРИ	1,46	Ед/мл	<10
АТ-рИРИ	0,355	нг/мл	<3,65

Таблица 3. Результаты обследования во время одного из эпизодов гипогликемии

Показатель	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
Инсулин	6,05	мкЕ/мл	2,3–26,4
Глюкоза	2,61	ммоль/л	3,1–6,1
С-пептид	1,33	нг/мл	1,1–4,4

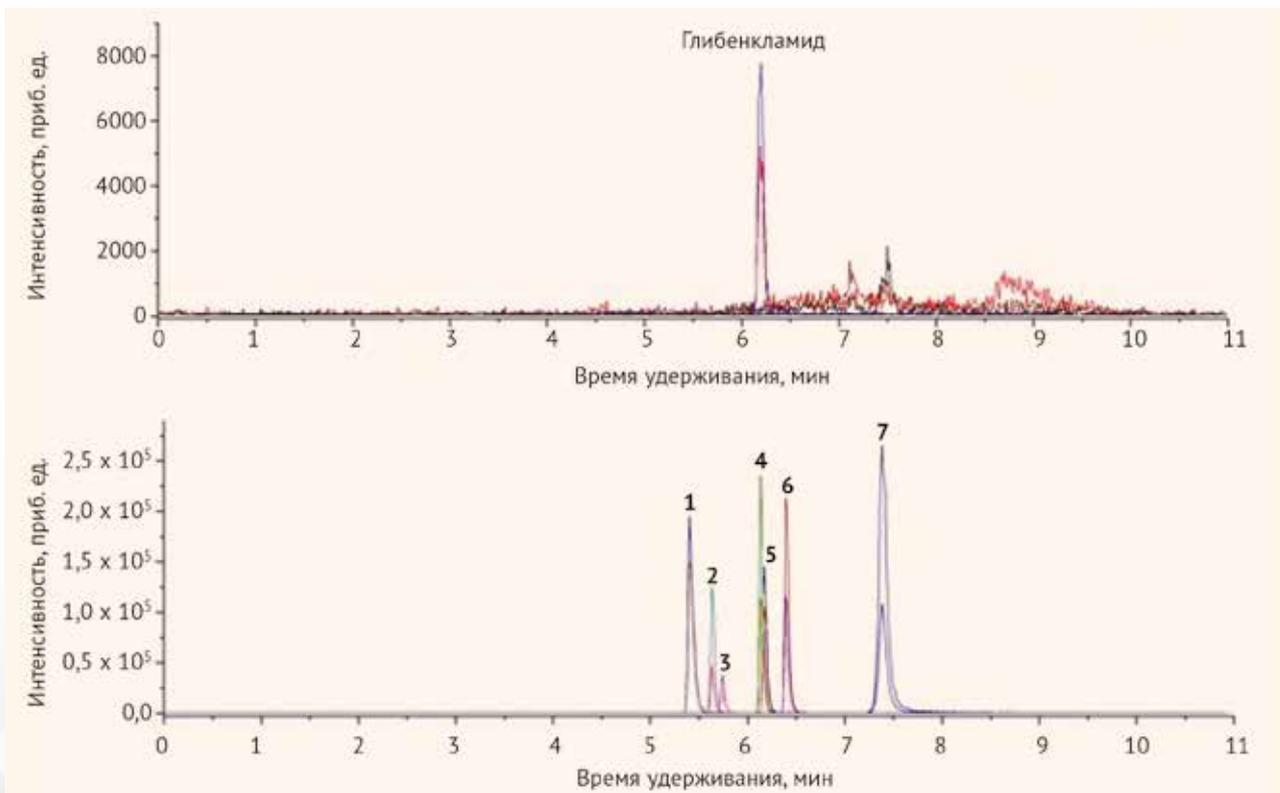


Рисунок 2. Хроматограммы образца крови пациента П. (вверху) и образца контроля (внизу).

Цифрами помечены: 1 – натеглинид, 2 – глиптизид, 3 – гликлазид, 4 – глиметирид, 5 – глибенкламид, 6 – гликвидон, 7 – репаглинид

мунного ГГС выполнен анализ крови на антитела к инсулину и к его рецептору – все показатели в пределах референсных значений. Результаты обследования на фоне пробы с длительным голоданием представлены в табл. 2–4.

Принимая во внимание неоднократное снижение глюкозы крови, длительные периоды нетрудоспособности, «ремиссию» приступов в течение нескольких месяцев в анам-

незе, а также наличие родственника с СД, предположено намеренное введение или прием сахароснижающих лекарственных препаратов, в связи с чем проведено исследование крови больного для определения субстанций пероральных сахароснижающих препаратов – выявлена субстанция глибенкламида. На рис. 2 представлены хроматограммы образца крови пациента и образца контроля, содержащего все

определяемые субстанции.

Критерием идентичности субстанции из образца пациента с субстанцией в образце контроля считается совпадение времен удерживания в пределах 0,2 мин и соотношение площадей под хроматографическими пиками по двум MRM-переходам для определяемой субстанции.

Таким образом, у пациента подтвержден синдром Мюнхгаузена. С

Таблица 4. Результаты обследования при завершении пробы с длительным голоданием

Показатель	Значение	Единицы измерения	Референсный интервал
Инсулин	2,2	мкЕ/мл	2,3–26,4
Глюкоза	3,3	ммоль/л	3,1–6,1
С-пептид	0,68	нг/мл	1,1–4,4
АТ-ИРИ	1,28	Ед/мл	<10
АТ-рИРИ	0,705	нг/мл	<3,65

больным многократно проводились разъяснительные беседы о потенциальной опасности его действий для жизни и здоровья. Однако пациент отрицал факт приема сахароснижающих препаратов. Рекомендована консультация психиатра (в условиях нашего центра больной категорически отказался), при выявлении повторных эпизодов – принудительное лечение в психиатрической клинике, так как действия пациента носят жизнеугрожающий характер.

Заключение

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует необходимость включения тестиро-

вания для определения пероральных сахароснижающих препаратов в крови в алгоритм обследования больных с ГГС с целью дифференциальной диагностики его причин. Своевременная диагностика предотвратит проведение многочисленных (в т.ч. дорогостоящих, инвазивных, с лучевой нагрузкой) исследований для поиска источника гиперсекреции инсулина.

Таким образом, ВЭЖХ-МС/МС является высокочувствительным и высокоспецифичным методом диагностики и может применяться для быстрого скрининга и точной идентификации секретогов

инсулина. По нашему мнению, с учетом высокой стоимости оборудования и редкостью данной патологии данный метод целесообразно внедрить в первую очередь в высокоспециализированных центрах федерального уровня. Первичное обследование пациента с гиперинсулинемической гипогликемией должно включать в себя проведение визуализирующих исследований поджелудочной железы первого ряда (МРТ и абдоминальное УЗИ), а при отрицательных результатах пациент должен направляться в соответствующее медучреждение для дополнительного обследования.

Список литературы:

1. Kinns H., Housley D., Freedman D.B. Review Article. Munchausen syndrome and factitious disorder: the role of the laboratory in its detection and diagnosis. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(3):194–203. doi: 10.1177/0004563212473280.
2. Ameh V., Speak N. Factitious hypoglycaemia in a nondiabetic patient. *European Journal of Emergency Medicine.* 2008;15(1):59–60. doi: 10.1097/MEJ.0b013e3282aa3f70.
3. Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Платонова Н.М. Гипогликемический синдром (инсулинома): патогенез, этиология, лабораторная диагностика. Обзор литературы (часть 1). *Проблемы эндокринологии.* 2017;63(4):245–256. doi: 10.14341/probl2017634245-256.
4. Nirantharakumar K., Marshall T., Hodson J. et al. Hypoglycemia in NonDiabetic In-Patients: Clinical or Criminal? *PLoS ONE.* 2012;7(7):e40384. doi: 10.1371/journal.pone.0040384.
5. Лукьянова И.Ю., Шишкин А.Н., Баранов Д.З. и др. Гипогликемия как проявление «синдрома Мюнхгаузена»: дифференциальная диагностика (клинический случай). *Juvenis scientia.* 2017;(1):11–15. Режим доступа: <https://www.jscientia.org/2017-1-003>.
6. Guedes B.V., Acosta C.S., Cabrera F. et al. Factitious Hypoglycemia in Pregnancy in a Patient With Type 2 Diabetes. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2):456–458. doi: 10.1097/AOG.0000000000000138.
7. Wazaify M., Abushams L., Van Hout M.C. Abuse of sulfonylureas: Is factitious hypoglycemia a cause for concern? *Int J Clin Pharm.* 2019;41(1):3–5. doi: 10.1007/s11096-018-0767-9.
8. Giurgea I., Ulinski T., Touati G. et al. Factitious Hyperinsulinism Leading to Pancreatectomy: Severe Forms of Munchausen Syndrome by Proxy. *Pediatrics.* 2005;116(1):e145–e148. doi: 10.1542/peds.2004-2331.
9. Cryer P.E., Axelrod L., Grossman A.B. et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709–728. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
10. Agin A., Charrie A., Chikh K. et al. Fast test: clinical practice and interpretation. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(3):174–184. doi: 10.1016/j.ando.2013.05.003.
11. Шестакова М.В. Реальная клиническая практика лечения сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации по данным открытой проспективной наблюдательной программы «ДИА-КОНТРОЛЬ». *Сахарный диабет.* 2011;14(4):75–80. doi: 10.14341/2072-0351-5822.
12. White J.R. A Brief History of the Development of Diabetes Medications. *Diabetes Spectrum.* 2014;27(2):82–86. doi: 10.2337/diaspect.27.2.82.
13. Глинкина И.В. Производные сульфонилмочевины в лечении сахарного диабета типа 2 на современном этапе. *Фарматека.* 2009;(12):35–40. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/apps/lib/assets/uploads/pharmateca/PDF/7561.pdf>.

14. Yates C., Neoh S., Konpa A., Fullinfaw R., Colman P. Factitious hypoglycaemia. *Internal Medicine Journal*. 2009;39(12):e15–e16. doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.02100.x.
15. Hoizey G., Lamiable D., Trenque T. et al. Identification and Quantification of 8 Sulfonylureas with Clinical Toxicology Interest by Liquid Chromatography – Ion-Trap Tandem Mass Spectrometry and Library Searching. *Clin Chem*. 2005;51(9):1666–1672. doi: 10.1373/clinchem.2005.050864.
16. Liang X.R., Dai X.J., Zhang Y.F., Ding J.F., Chen X.Y., Zhong D.F. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry simultaneous determination of repaglinide and metformin in human plasma and its application to bioequivalence study. *Yao Xue Xue Bao*. 2013;48(4):547–553. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23833944>.
17. Chunduri H.R.B., Dannana G.S. Development and validation of LC-MS/MS method for simultaneous quantification of metformin and nateglinide in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2016;5(2):651–667. Available at: https://storage.googleapis.com/journal-uploads/wjpps/article_issue/1454137119.pdf.
18. Gama R., Teale J.D., Marks V. Best practice No 173: clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. *J Clin Pathol*. 2003;56(9):641–646. doi: 10.1136/jcp.56.9.641.
19. Jensen R.T., Cadiot G., Brandi M.L. et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98–119. Available at: <https://www.enets.org/d.f.187.pdf>.
20. Bem-Chetrit E., Melmed R.N. Recurrent hypoglycaemia in multiple myeloma: a case of Munchausen syndrome by proxy in an elderly patient. *Journal of Internal Medicine*. 1998;244(2):175–178. doi: 10.1046/j.1365-2796.1998.00325.x.

*Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2020; № 7, стр. 130–136
По лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License*

<https://doi.org/10.14341/probl12458>

Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации



М.В. Шестакова, д.м.н., профессор, академик РАН; О.К. Викулова, к.м.н.,
М.А. Исаков, к.б.н., И.И. Дедов, д.м.н., профессор, академик РАН;
Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, РФ

Обоснование. Мировые и отечественные данные свидетельствуют о более высокой смертности пациентов с сахарным диабетом (СД) вследствие COVID-19, что определяет высокую актуальность анализа факторов риска неблагоприятных исходов заболевания при СД для обоснования тактики ведения данной категории пациентов. **Цель** – оценить влияние клинико-демографических параметров (возраста; пола; индекса массы тела, ИМТ; гликемического контроля, HbA1c), а также антидиабетических и антигипертензивных препаратов, в том числе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), на клинические исходы (выздоровление или смерть) у пациентов с СД 2-го типа (СД2).

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ базы данных Федерального регистра СД (ФРСД), включивший пациентов с СД2 (n – 309) с перенесенными в период с 01.02.2020 по 27.04.2020 пневмонией/COVID-19 и указанным исходом заболевания (выздоровление/смерть). **Результаты.** Летальность составила 15,2 % (47 из 309 человек). Установлено, что летальность достоверно выше у лиц мужского пола (OR – 2,08; 95 % ДИ 1,1–3,9; p – 0,022) и пациентов на инсулинотерапии (OR – 2,67; 95 % ДИ 1,42–5,02; p – 0,002). Летальность была достоверно ниже у пациентов в возрасте менее 65 лет (OR – 0,34; 95 % ДИ 0,18–0,67; p – 0,001); у лиц, получающих метформин (OR – 0,26; 95 % ДИ 0,14–0,5; p < 0,0001), антигипертензивную терапию в целом (OR – 0,43; 95 % ДИ 0,22–0,82; p – 0,009), бета-блокаторы (OR – 0,26; 95 % ДИ 0,08–0,86; p – 0,018), диуретики (OR – 0,4; 95 % ДИ 0,17–0,93; p – 0,028) и блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ или БРА) (OR – 0,36; 95 % ДИ 0,18–0,74; p – 0,004). Отмечалась тенденция к увеличению летальности при более высоких показателях HbA1c и ИМТ, не достигшая статистической значимости. Пациенты, получающие инсулинотерапию, отличались от лиц без терапии инсулином значимо большей длительностью СД2 (13,4 против 6,8 года, p < 0,0001) худшим контролем гликемии в целом (HbA1c 8,1 против 7,0 %, p < 0,0001) и в 3 раза более частым недостижением цели HbA1c более чем на 2,5 % (14,7 против 5,9%, p – 0,04). **Заключение.** Выявленные факторы риска летальности больных СД2 указывают на то, что хороший контроль гликемии, предшествующее лечение метформином и антигипертензивными препаратами (в том числе блокаторами ренин-ангиотензиновой системы) позволяют снизить частоту летальных исходов. Более высокая летальность на инсулинотерапии была связана с худшим гликемическим контролем данной группы пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, сахарный диабет 2-го типа, летальность, HbA1c, метформин, инсулин, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы.

Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the Russian diabetes registry

Marina V. Shestakova, Olga K. Vikulova, Michail A. Isakov, Ivan I. Dedov
Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Background: Data on the national level and worldwide show a higher rate of mortality in patients with diabetes mellitus (DM) due to COVID-19, which determines the high relevance of risk factor analysis for outcomes in DM patients to substantiate the strategy for this category of patients.

AIM: To assess the effect of clinical and demographic parameters (age, gender, body mass index (BMI), glycemic control (HbA1c), and antidiabetic and antihypertensive drugs, including ACE inhibitors and ARBs) on clinical outcomes (recovery or

death) in patients with type 2 DM. **Materials and methods:** A retrospective analysis of the Russian Register of Diabetes database was performed, including patients with type 2 DM (n = 309) who suffered pneumonia/COVID-19 in the period from 01.02.2020 to 27.04.2020 and the indicated outcome of the disease (recovery or death). **Results:** The percentage of lethality was determined to be 15.2 % (47 of 309 people). The degree of lethality was found to be significantly higher in males (OR = 2.08; 95 % CI 1.1–3.9; p = 0.022) and in patients on insulin therapy (OR = 2.67; 95 % CI; 1.42–5.02; p = 0.002), while it was significantly lower in patients with an age <65 years (OR = 0.34; 95 % CI 0.18–0.67; p = 0.001) and in patients receiving metformin (OR = 0.26; 95 % CI 0.14–0.5; p <0.0001), antihypertensive therapy (OR = 0.43; 95 % CI 0.22–0.82; p = 0.009), β -blockers (OR = 0.26; 95 % CI 0.08–0.86; p = 0.018), diuretics (OR = 0.4; 95 % CI 0.17–0.93; p = 0.028) and renin-angiotensin system blockers (ACE inhibitors or ARBs) (OR = 0.36; 95 % CI 0.18–0.74; p = 0.004). A tendency to an increase in lethality at higher rates of HbA1c and BMI was present, but it did not reach a statistical significance. Differences between patients receiving insulin therapy and those who were not receiving the insulin therapy were observed as follows: a significantly longer duration of type 2 DM (13.4 vs. 6.8 years, respectively; p <0.0001), worse overall glycemic control (HbA1c: 8.1 % vs. 7.0 %, resp.; p <0.0001), and three times more frequent failure to achieve the HbA1c goal by more than 2.5% (14.7% vs. 5.9%, resp.; p = 0.04).

Conclusion: The identified risk factors for lethality in patients with type 2 DM indicate that good glycemic control and previous treatment with metformin and antihypertensive drugs (including RAS blockers) could reduce the frequency of deaths. In patients on insulin therapy, a higher lethality degree was associated with worse glycemic control.

Keywords: COVID-19, type 2 diabetes mellitus, lethality, HbA1c, metformin, insulin, renin-angiotensin system blockers.

Обоснование

Мировые и отечественные данные свидетельствуют о более высокой смертности пациентов с сахарным диабетом (СД) вследствие COVID-19, что определяет высокую актуальность анализа факторов риска неблагоприятных исходов заболевания при СД для обоснования тактики ведения данной категории пациентов. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила глобальную пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19, охватившую к настоящему времени 187 стран мира. В Российской Федерации (РФ) на 08.06.2020 официально зафиксировано более 470 тыс. подтвержденных случаев COVID-19 в 85 регионах страны, из них 5971 закончились летальным исходом [1].

Сахарный диабет (СД) как сопутствующее заболевание при COVID-19 рассматривается в качестве одного из значимых факторов риска развития неблагоприятных исходов вследствие более тяжелого течения инфекции в условиях гипергликемии и других отягощающих факторов у данных пациентов, таких как пожилой возраст, ожирение, высокая частота сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания) [2]. Доля больных СД среди заболевших COVID-19 колеблется от 16,2 % в Китае – [3] до 25 % в РФ [4]. При этом, несмотря на неуклонный рост числа публикаций, посвященных анализу раз-

личных факторов риска тяжелого течения COVID-19 при СД и его осложнений, прогрессивно возрастает и количество противоречий в отношении тактики ведения данной категории пациентов, чему способствуют небольшой объем и разнородность выборок в исследованиях, а также высокая скорость анализа информации. Так, верифицированные данные о влиянии различных классов сахароснижающих препаратов на исходы COVID-19 при СД в настоящее время практически отсутствуют [5]. Нерешенным остается и принципиальный вопрос об отмене либо продолжении органопротективной терапии препаратами, блокирующими ренин-ангиотензиновую систему (РАС), а именно ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) [6].

В РФ в 1996 г. в рамках федеральной целевой программы «Сахарный диабет» был организован общенациональный Федеральный регистр пациентов с СД (ФРСД) [7]. С 2014 г. ФРСД был переведен в онлайн-формат ввода данных, что позволяет осуществлять клинико-эпидемиологический мониторинг ключевых показателей в режиме реального времени в масштабах всей страны. В связи с необходимостью контроля заболеваемости и исходов COVID-19 с 01.02.2020 в ФРСД были внесены дополнительные поля для регистрации случаев перенесенной пневмонии или COVID-19 с указанием подтверж-

дения положительного/отрицательного теста на COVID-19 и конкретизацией клинических исходов (выздоровление или смерть).

Цель

Целью настоящего анализа было оценить влияние клинико-демографических параметров (возраста; пола; индекса массы тела, ИМТ; гликемического контроля, HbA1c), антидиабетических и антигипертензивных препаратов, в том числе иАПФ и БРА, на клинические исходы (выздоровление или смерть) у пациентов с СД 2-го типа (СД2), имеющих сведения о перенесенных пневмониях/ COVID-19 из базы данных ФРСД.

Методы

Дизайн исследования

Выполнен ретроспективный анализ базы данных ФРСД за период с 01.02.2020 по 27.04.2020.

Критерии соответствия

Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2020 г., по данным ФРСД, составила 4 752 585 (3,23 % населения РФ), из них: СД1 – 5,5 % (261,2 тыс.), СД2 – 92,5 % (4,39 млн), другие типы СД – 2,0 % (96,5 тыс.). С 01.02.2020 в онлайн-карту регистра были добавлены новые поля.

- Перенесены ОРВИ/пневмония после 01.02.2020 г.: Да/Нет.
- Подтвержден COVID-19: Да/Нет/Диагностика не проводилась.

- Исход заболевания: выздоровление/смерть.

В перечень непосредственных причин смерти был добавлен вариант:

- Коронавирус/осложнения коронавируса.

27 апреля 2020 г. была произведена выгрузка данных. Критерии включения в анализ:

- указание на перенесенное заболевание – пневмония/COVID-19;
- указание на исход заболевания – выздоровление/смерть;
- наличие результатов клинического и лабораторного обследования, выполненных на визите в период с 01.01.2020 до момента выгрузки базы данных (27.04.2020).

Дизайн включения пациентов в анализ представлен на рис. 1.

На 27.04.2020 критериям включения соответствовали 444 пациента, из них вариант «Да» в поле «Перенесены ОРВИ/пневмония» был отмечен у 398, в поле «Подтвержден COVID-19» – у 46 человек. Из них исходы заболевания («Выздоровление» или «Смерть») были указаны у 357 пациентов: у 48 пациентов с СД1 и у 309 с СД2. В финальный анализ были включены только пациенты с СД2 как более однородная и многочисленная группа больных. Пациенты с СД1 не включались в данный анализ в связи с недостаточным количеством исходов для выполнения статистических расчетов. У всех включенных пациентов имелись результаты клинико-лабораторного обследования в период с 01.01.2020 г. до даты выгрузки базы данных. В анализ включались данные, полученные на последнем из визитов перед инфекционным заболеванием.

Статистический анализ

Статистический анализ осуществляли с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics версия 24.0.0.1. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась при помощи теста Колмогорова–Смирнова с коррекцией значимости Лиллиефорса. Для описания признаков

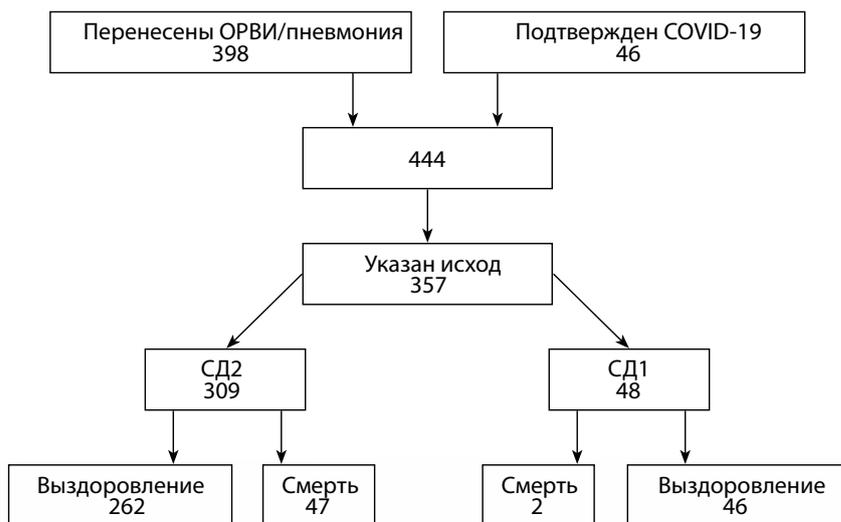


Рисунок 1. Дизайн включения пациентов в анализ

с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием 95 % доверительного интервала (ДИ), для признаков с отличным от нормального распределением – медиану с указанием межквартильного диапазона (25-й и 75-й процентиля). Данные из совокупностей с нормальным распределением сравнивались с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Сравнение данных из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, проводилось с применением критерия Манна–Уитни. Сравнение качественных параметров – с использованием таблиц сопряженности по критерию χ^2 Пирсона и точному критерию Фишера. Различия расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Показатель летальности был рассчитан как соотношение умерших к числу заболевших, выраженное в %.

В нашей работе показатели летальности в зависимости от различных демографических и клинических параметров, в том числе от получаемой пациентами терапии, представлены на рис. 2–5.

Результаты

Пациенты, вошедшие в анализ, представляли 51 регион России. Распределение пациентов из региональных сегментов ФРСД было следующим: Москва (13,9 %; $n = 43$), Ярославская область (12 %;

$n = 37$), Саратовская область (5,5 %; $n = 17$), Оренбургская область (5,2 %; $n = 16$), Приморский край (5,2 %; $n = 16$). В остальных регионах РФ численность включенных больных не превышала 5 %. Такое распределение не полностью совпадает с официальной частотой заболеваемости COVID-19 в регионах РФ, где первые три места по частоте инфицирования занимают Москва, Московская область и Санкт-Петербург, что в большей степени отражает локальную активность врачей регионов по заполнению базы данных ФРСД.

Летальность включенных в анализ больных СД2 составила 15,2 % (47 из 309), выздоровели 84,8 % пациентов (262 из 309).

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от исхода заболевания представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

По данным сравнительного анализа, группа больных с летальными исходами в отличие от группы выздоровевших была значимо чаще представлена мужчинами (46,8 против 29,8 %, $p = 0,022$), отличалась достоверно большей длительностью СД2 (12,8 против 9 лет, $p = 0,002$), старшим возрастом (68 против 63,8 года, $p = 0,024$), более частым применением инсулина (57,4 против 33,7 %, $p = 0,002$), более редким применением метформина

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от клинического исхода (выздоровление/смерть)

Признак	Число исходов выздоровление/ смерть n1/n2	Доля от исходов, % (n/N)		p
		выздоровление N1 = 262 (84,8 %)	смерть N2 = 47 (15,2 %)	
Пол: мужчины	78/22	29,8 %	46,8 %	0,022
Длительность СД, лет	262/47	9,0 (8,0; 9,9)	12,8 (10,2; 15,5)	0,002
<5	98/11	37,4 %	28,8 %	
5–9	57/7	21,8 %	20,3 %	
>10	107/29	40,8 %	61,7 %	0,008
Возраст, лет	262/47	63,8 (62,4; 65,3)	68 (65; 71)	0,024
<40	9/0	3,4 %	0	
40–59	72/8	27,5 %	17 %	
60–79	151/32	57,6 %	68,1 %	
≥80	30/7	11,5 %	14,9 %	
HbA1c, %	183/17	7,4 (7,2; 7,7)	7,7 (7,1; 8,4)	
<7%	84/5	45,9 %	29,4 %	
7–9%	75/9	41 %	52,9 %	
>9%	24/3	13,1 %	17,6 %	
Индекс массы тела, кг/м ²	187/16	32,1 (31,3; 32,9)	34,4 (28,4; 40,4)	
до 25	17/2	9,1 %	12,5 %	
25–29	58/4	31,0 %	25,0 %	
30–34	53/6	28,3 %	37,5 %	
35–39	44/1	23,5%	6,3%	
40 и более	15/3	8,0%	18,8%	
Артериальное давление диаст., мм рт. ст.	175/13	80 [80; 90]	80 [80; 90]	
Артериальное давление сист., мм рт. ст.	175/13	130 [130; 140]	140 [130; 150]	
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	132/12	71,8 (67,8; 75,8)	65,1 (50,8; 79,4)	
Общ. холестерин, ммоль/л	120/8	5 (4,8; 5,2)	5,3 (4,1; 6,5)	
ЛПВП, ммоль/л	40/3	1,2 [1; 1,5]	1,2 [1,1; 1,2]	
ЛПНП, ммоль/л	51/3	2,6 [2; 3]	3,4 [1,8; 4,6]	
Триглицериды, ммоль/л	63/3	1,6 [1,1; 2]	1,6 [1,3; 1,9]	
Сопутствующие заболевания				
Сердечно-сосудистые заболевания	73/16	27,9 %	34 %	
Хроническая болезнь почек	70/15	26,7 %	31,9 %	
Артериальная гипертензия	150/33	57,3 %	70,2 %	
Дислипидемия	78/13	29,8 %	27,7 %	
Сопутствующая терапия				
Антигипертензивная терапия	143/16	54,6%	34 %	0,009
Гиполипидемические препараты	67/7	25,6%	14,9 %	
Статины	64/6	24,4%	12,8 %	
Антиагреганты	45/4	17,2%	8,5 %	
Сахароснижающая терапия по классам				
Инсулинотерапия	87/27	33,7 %	57,4 %	0,002
Не инсулины	175/20	66,3 %	42,6 %	0,002
Метформин	179/17	69,4 %	41,5 %	0,001
Сульфонилмочевина	114/15	44,2 %	36,6 %	
иДПП4	22/4	8,5 %	9,8 %	
иНГЛТ2	13/0	5 %	0 %	
арГПП-1	1/0	0,4 %	0 %	

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения (95% ДИ) для показателей с нормальным распределением; в виде медианы [25; 75 процентиля] для показателей с распределением, отличным от нормального. ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации (согласно формуле СКД-EPI, 2009); иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4, иНГЛТ2 – ингибиторы натрий-глюкозных транспортеров 2, арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида.

(41,5 против 69,4 %, $p = 0,001$) и антигипертензивной терапии (34 против 54,6 %, $p = 0,009$) (см. табл. 1). Достоверных различий по уровню АД, показателям липидного обмена, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), частоте сопутствующих заболеваний и терапии статинами и антиагрегантами между группами умерших и выздоровевших не выявлено (см. табл. 1).

Анализ летальности в зависимости от половозрастных и клинико-лабораторных показателей

При анализе летальности было установлено, что мужчины умирали в 2 раза чаще, чем женщины (22,0 и 12,0 % соответственно, $p = 0,022$) (рис. 2). Летальность прогрессивно возрастала по мере увеличения возраста больных (недостаточно) и длительности СД2 (в 2 раза выше при длительности СД2 более 10 лет по сравнению с длительностью менее 5 лет; ($p = 0,018$) (рис. 2).

При анализе зависимости летальности от контроля гликемии было выявлено, что она была наименьшей у пациентов в подгруппе $HbA_{1c} < 7\%$, где этот показатель составлял 5,6 %, но возрастала в 2 раза у пациентов с уровнем $HbA_{1c} 7-9\%$ и $>9\%$ (10,7 и 11,1 % соответственно) (рис. 3). Однако зависимость не была достоверной вследствие малого количества наблюдений в группе умерших больных.

Анализ летальности в зависимости от величины ИМТ показал, что летальность в группе пациентов с $ИМТ > 40 \text{ кг/м}^2$ была в 1,5–2,5 раза выше по сравнению с группами с нормальной массой тела и $ИМТ 25-29 \text{ кг/м}^2$, однако различия не достигали статистической значимости вследствие малой выборки в группе умерших (рис. 4).

Анализ летальности в зависимости от получаемой антидиабетической терапии

Достоверные различия по уровню летальности обнаружены в от-

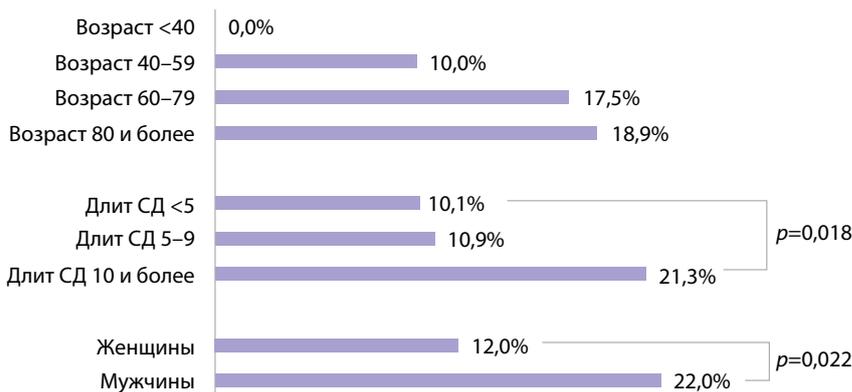


Рисунок 2. Уровень летальности в зависимости от возраста (лет), длительности сахарного диабета 2-го типа (лет) и пола

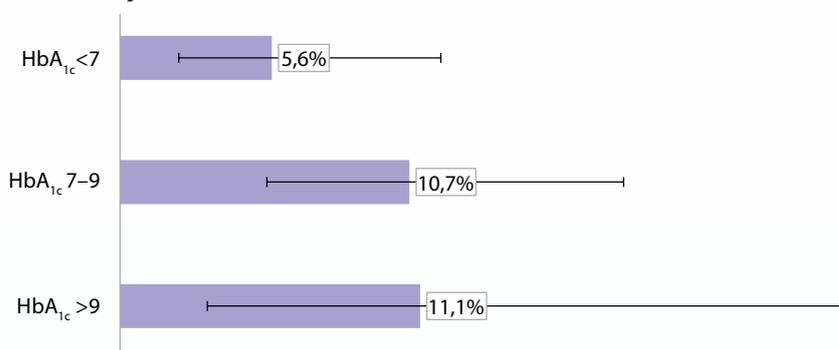


Рисунок 3. Уровень летальности в зависимости от показателей HbA_{1c} (%)

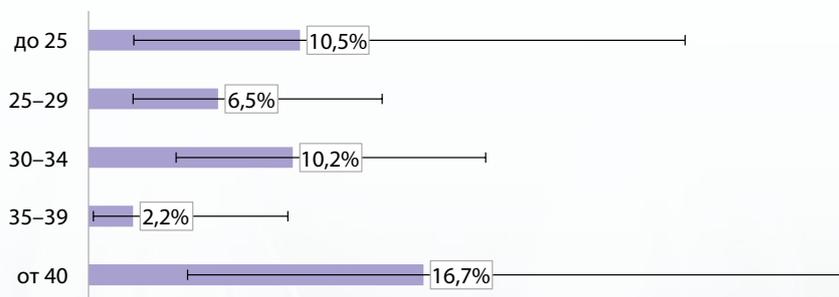


Рисунок 4. Уровень летальности в зависимости от показателей индекса массы тела (кг/м^2)

ношении только 2 антигипергликемических препаратов – метформина и инсулина (рис. 5). Летальность у пациентов на терапии метформином регистрировалась в 2,7 раза реже по сравнению с пациентами, не получающими метформин – 8,7 против 23,3 % ($p < 0,001$). Кроме того, летальность в подгруппе метформина была наименьшей среди других вариантов терапии: все не инсулины – 10,2 %, СМ – 11,6 %, иДПП-4 – 15,4 %, инсулины – 23,7 %.

Летальность пациентов на инсулинотерапии была в 2 раза выше по сравнению с не получающими инсулин – 23,7 против 10,3 % ($p = 0,002$). Напротив, если пациенты получали

любые неинсулиновые препараты, уровень летальности среди них был в 3 раза ниже по сравнению с инсулинотерапией – 10,2 против 34,4 % ($p < 0,001$) (см. рис. 5).

Получив более высокие показатели летальности среди пациентов на инсулинотерапии, мы провели более глубокий субанализ выявленных закономерностей. У пациентов, получающих инсулин, отмечались следующие достоверные различия, которые можно характеризовать как совокупность факторов неблагоприятного исхода (табл. 2):

1. большая длительность СД (13,4 против 6,8 года, $p < 0,0001$);

2. большее количество пациентов старшего возраста (65–79 лет; 45,2 против 31,4 %, $p = 0,015$) и меньшая доля пациентов более молодого возраста (45–64 года; 37,4 против 49,5 %, $p = 0,039$);
3. худший контроль гликемии в целом: средний HbA1c (8,1 против 7,0 %, $p < 0,0001$);
4. меньшая доля пациентов с HbA1c < 7 % (26,0 против 56,1 %, $p < 0,001$) и большее количество пациентов с недостижением цели HbA1c $\geq 2,5$ % (14,7 против 5,9 %, $p < 0,04$).

Следует отметить, что, вопреки ожиданиям, группа на инсулине не различалась по количеству пациентов с сопутствующей патологией (сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией, хронической болезнью почек, дислипидемией), а также по доле пациентов, получающих антигипертензивную и кардиопротективную терапию, т.е. пациенты на инсулинотерапии не были объективно тяжелее соматически, но имели значимо худший контроль гликемии.

Анализ летальности в зависимости от сопутствующей терапии

Мы проанализировали сопутствующую терапию для лечения артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний и дислипидемии. Установлено, что летальность была ниже в группах пациентов, получающих антиагреганты, гиполипидемические и антигипертензивные препараты, которые, согласно современным клиническим рекомендациям, позиционируются в качестве основных органопротективных препаратов.

Различия в показателях летальности достигали уровня статистической значимости у пациентов, получающих антигипертензивную терапию в целом, и АПФ или БРА, бета-блокаторы (ББ) и диуретики (рис. 5).

Анализ вероятности развития исходов «выздоровления» или «смерти»

Заключительным этапом исследования был расчет отношения шансов (odds ratio, OR), т.е. вероятности развития исходов выздоровления или смер-



Рисунок 5. Уровень летальности в зависимости от параметров терапии и сопутствующей патологии

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих/не получающих терапию инсулином

Параметр	Подгруппы	Есть инсулинотерапия n = 114	Нет инсулинотерапии n = 195	p
Длительность сахарного диабета, лет		13,4 (11,5; 15,4)	6,8 (5,8; 7,8)	<0,0001
HbA1c, %		8,1 (7,7; 8,5)	7,0 (6,7; 7,3)	<0,0001
Индекс массы тела, кг/м ²		31,8 (30,3; 33,3)	32,6 (31,5; 33,6)	
Возраст, лет		65,4 (63,3; 67,6)	63,9 (62,2; 65,5)	
Возрастные группы, лет	до 45	7,0 %	6,2 %	
	45–64	37,4 %	49,5 %	0,039
	65–79	45,2 %	31,4 %	0,015
	≥80	10,4 %	12,9 %	
Пол	Мужской	35,7 %	30,4 %	
	Женский	64,3 %	69,6 %	
	Достигнут целевой	26,7 %	57,1 %	<0,0001
Недостижение цели HbA1c, %	0,1–0,9 %	32,0 %	19,3 %	0,045
	1,0–2,4 %	26,7 %	17,6 %	
	≥2,5 %	14,7 %	5,9 %	0,040
	<7	26,0 %	56,1 %	<0,0001
Диапазон HbA1c, %	7–9	54,5 %	34,1 %	0,004
	>9	19,5 %	9,8 %	
Сердечно-сосудистые заболевания	Да	27,0 %	29,9 %	
Хроническая болезнь почек	Да	27,0 %	27,8 %	
Артериальная гипертензия	Да	64,3 %	56,2 %	
Дислипидемия	Да	33,9 %	26,8 %	

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения (95 % ДИ) для показателей с нормальным распределением или % пациентов в подгруппе.

ти в зависимости от демографических и клинических параметров.

Расчет OR показал, что факторами, достоверно повышающими риск смерти, являются (рис. 6):

1. мужской пол (OR = 2,08; (95 ДИ 1,1–3,9); p = 0,022);
2. терапия инсулином (OR = 2,67; (95 ДИ 1,42–5,02); p = 0,002).

Уровень HbA1c >7 % также оказывал влияние на повышение риска смерти (OR = 2,04; 95 % ДИ 0,69–6,01), однако его значения не были статистически значимы из-за малого числа наблюдений в группе со смертельным исходом. Факторами, которые ассоциировались с достоверным снижением риска смертности, были (см. рис. 6):

- возраст менее 65 лет: риск смерти на 66 % ниже, чем у лиц в возрасте старше 65 лет (OR = 0,34; 95 ДИ 0,18–0,67; p = 0,001);

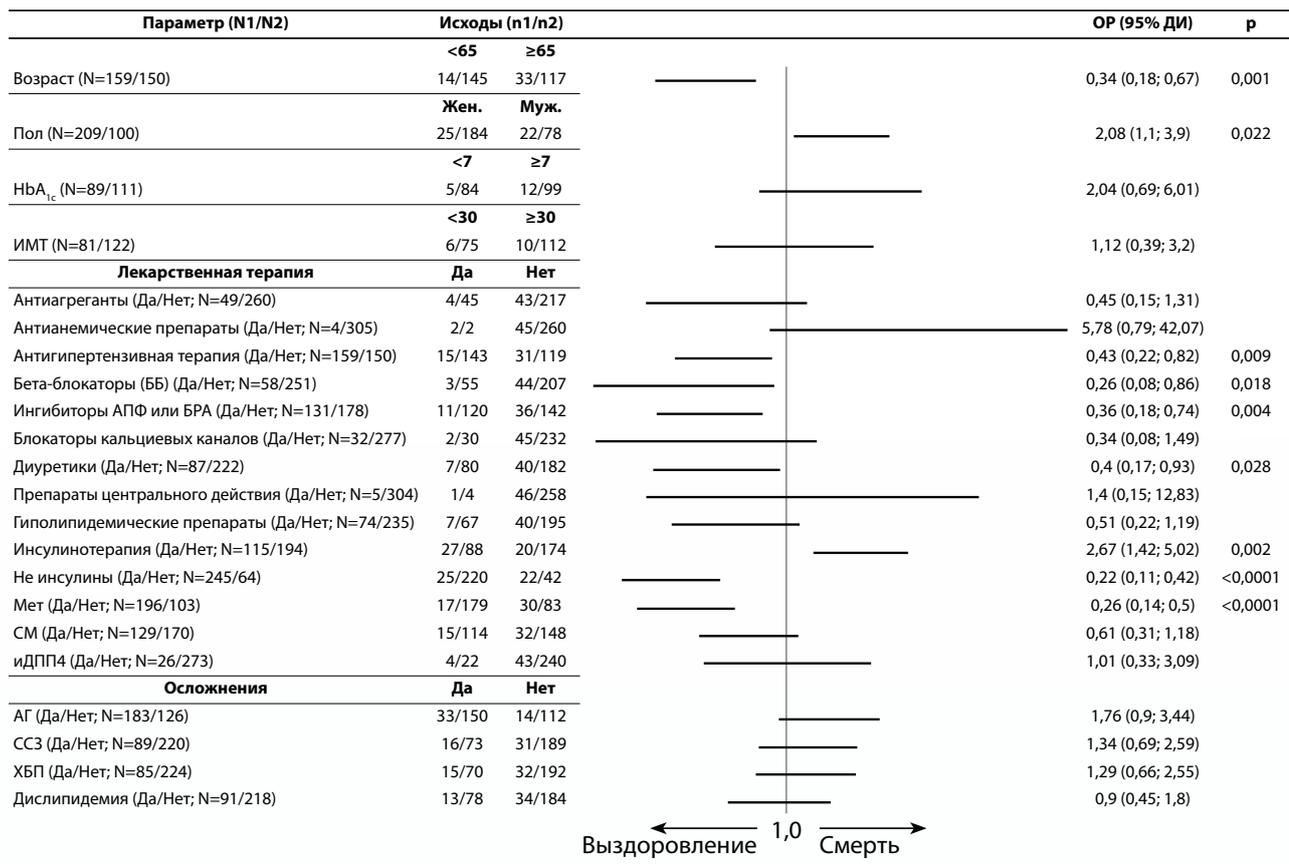
- терапия метформином: снижение риска смерти на 74 % (OR = 0,26; 95 ДИ 0,14–0,5; p <0,0001);
- антигипертензивная терапия: снижение риска смерти на 57 % (OR = 0,43; 95 ДИ 0,22–0,82; p = 0,009);
- терапия иАПФ или БРА: снижение риска смерти на 64 % (OR = 0,36; 95 ДИ 0,18–0,74; p = 0,004);
- терапия бета-блокаторами: снижение риска смерти на 74 % (OR = 0,26; 95 ДИ 0,08–0,86; p = 0,018);
- терапия диуретиками: снижение риска смерти на 60 % (OR = 0,4; 95 ДИ 0,17–0,33; p = 0,028).

Обсуждение

Больные СД относятся к наиболее уязвимой категории лиц, по-

страдавших от вирусной пандемии COVID-19. По предварительным оценкам, летальность больных СД от нового коронавируса значительно выше, чем лиц без СД: в Китае – 7,8 против 2,7 %, в США – 28,8 против 6,2 %, в Англии – 31,4 против 14,2 % соответственно [8–10]. В нашем исследовании летальность больных СД2 составила 15,2 %, что в 2 раза выше, чем в Китае, но в 2 раза ниже по сравнению с США и Англией.

По результатам нашего анализа, летальность у мужчин оказалась в 2 раза выше, чем у женщин (22 против 12 %, p = 0,022). Это совпадает с данными большинства других стран мира (Китай, США, страны Европы) – где также была зарегистрирована в 1,5–2,5 раза большая частота летальных исходов у мужчин по сравнению с женщинами [11–13]. При этом авторы



N1/N2 – общее количество пациентов в анализируемых подгруппах
n1 – количество исходов смерти в подгруппах
n2 – количество исходов выздоровления в подгруппах

Рисунок 6. Анализ вероятности развития исходов выздоровления и смерти у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от клинических параметров

указывают, что частота инфицирования и возраст были сопоставимы между полами [11]. Этот факт свидетельствует о том, что мужчины более склонны к тяжелому и даже летальному течению COVID-19. Причины этого неясны. Предполагают несколько гипотез: либо одна из двух X-хромосом у женщин может обеспечивать более сильный иммунитет, либо эстрогены женщин в большей степени защищают от вирусной инфекции, чем тестостерон у мужчин, либо рецепторы АПФ2 у мужчин более чувствительны к вирусу SARS-COV-2 [14]. Гипотез много, но ни одна из них пока не получила убедительного подтверждения.

В нашем исследовании, как и в большинстве других, умершие пациенты характеризовались значимо более старшим возрастом и большей длительностью заболе-

вания, худшим контролем гликемии (по HbA_{1c}) и большим ИМТ. Неудовлетворительный контроль гликемии в большинстве исследований указывается как один из самых сильных факторов риска тяжелого течения и высокой смертности инфицированных больных СД2. Так, в исследованиях китайских коллег продемонстрировано, что суточные колебания гликемии в пределах удовлетворительного контроля (от 3,9 до 10,0 ммоль/л) ассоциировались со значимо меньшей летальностью, чем при уровне гликемии, стабильно превышающем 10 ммоль/л [8]. По данным популяционного исследования в Англии, включившего 7466 больных СД2, инфицированных COVID-19, повышение HbA_{1c} >7,5% сопровождалось увеличением летальности в 1,23 раза, а HbA_{1c} >10% – в 1,62 раза [10]. В нашем исследовании

летальность больных при HbA_{1c} >9% была в 2 раза выше, чем при HbA_{1c} <7% (11,1 против 5,6% соответственно), однако статистической значимости эти данные не достигли (вероятно, по причине низкого числа больных в группе умерших) (см. рис. 3).

Интересным представляется анализ летальности больных СД2 в зависимости от получаемой антидиабетической терапии. Значимое влияние на летальность оказали только 2 вида терапии – метформин и инсулином. Летальность была достоверно ниже у лиц, получающих метформин (OR=0,26; 95% ДИ 0,14–0,5; $p < 0,0001$), и достоверно выше у лиц на инсулинотерапии (OR = 2,67; 95% ДИ 1,42–5,02; $p = 0,002$).

В доступной литературе удалось найти лишь одну статью, опубликованную китайскими

коллегами онлайн 21 мая 2020 г., подтверждающую значимо более низкую летальность у больных СД2, инфицированных COVID-19, получающих терапию метформином (104 человека) в сравнении с таковой у больных без терапии метформином (179 человек): 2,9 против 12,3 % соответственно, $p = 0,01$ [15]. Ранее были опубликованы масштабные исследования, подтверждающие, что длительное лечение метформином больных с хроническими респираторными заболеваниями (до эпидемии COVID-19) приводило к значимому снижению риска смертности по сравнению с больными, не получавшими этот препарат [16]. Также опубликованы результаты наблюдения за пациентами с СД2, находившимися в отделениях интенсивной терапии по разным причинам, в том числе с тяжелой пневмонией, у которых применение метформина за 3 мес до развития критически тяжелого состояния снижало летальность на 17–20 % по сравнению с больными, не получавшими метформин [17]. Наверное, все эти клинические находки, подтверждающие снижение смертности на метформине от респираторных заболеваний и от COVID-19 (как и в нашем исследовании), неслучайны. Имеется теоретическое обоснование защитных свойств метформина при коронавирусной инфекции. Известно, что метформин способен фосфорилировать АПФ2-рецептор вируса SARS-CoV-2, что приводит к изменению конформации рецептора и снижению его связывания с вирусом [18]. Возможно, именно этот механизм позволяет защитить клетки от избыточного вторжения коронавируса и обеспечивает протективное действие метформина. Однако важно обратить внимание, что во всех указанных исследованиях (как и в нашем) препарат метформина применялся заблаговременно, т.е. до развития острой респираторной инфек-

ции. Необходимо напомнить, что прием метформина противопоказан в случае тяжелой гипоксии и дыхательной недостаточности. В международных и российских рекомендациях по лечению COVID-19 содержится информация об отмене этого препарата при тяжелом течении коронавирусной инфекции при низкой сатурации кислорода [19, 20].

Относительно неожиданной находкой нашего исследования явилось увеличение летальности больных СД2, получающих инсулинотерапию. Этот факт был подтвержден как при сравнительном анализе (доля умерших против выздоровевших больных, получавших инсулинотерапию, – 57,4 против 33,7 %, $p = 0,002$; см. табл. 1), так и при оценке отношения шансов (риски летальности были в 2,67 раза выше у лиц на инсулинотерапии; см. рис. 6). В доступной литературе нам удалось найти лишь одно исследование, в котором был получен аналогичный результат [21]. В этом исследовании китайские коллеги провели ретроспективный анализ 904 больных, из которых 120 имели СД2. Пациенты с СД2 на инсулинотерапии имели значимо более тяжелое или критическое течение заболевания (81,7 против 44,9 %, $p < 0,001$) и значимо большую госпитальную летальность (22,5 против 6,1 %, $p = 0,021$). Авторы этой публикации не стали анализировать причины такого результата. В нашем анализе мы предприняли попытку исследовать возможные причины худшего прогноза больных СД2, получающих инсулинотерапию. Все больные, включенные в наш анализ, были распределены в группы с/без инсулинотерапии (см. табл. 2), затем было проведено их сравнение по основным клиническим параметрам. Как и ожидалось, пациенты на инсулинотерапии имели достоверно большую длительность СД2 (13,4 против 6,8 года, $p < 0,0001$), худший контроль гликемии по HbA1c (8,1 против 7,0 %,

$p < 0,0001$), реже достигали целевого HbA1c (26,7 против 57,1 %, $p < 0,0001$), причем достоверно чаще недостижение цели превышало 2,5 условных % по HbA1c (14,7 против 5,9 %, $p = 0,04$). Однако по частоте сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, дислипидемия) больные на инсулинотерапии и без нее были сопоставимы. Таким образом, мы вправе предполагать, что больные СД2 на инсулинотерапии имели худший прогноз не вследствие самой инсулинотерапии, а вследствие отсутствия должного контроля гликемии.

Мы также провели анализ летальности инфицированных больных СД2 в зависимости от терапии сопутствующих заболеваний. Достоверные различия были получены только в отношении доли пациентов, получающих антигипертензивную терапию, среди которых умерших было 34,0 %, а выздоровевших 54,6 %, $p = 0,009$ (см. табл. 1). Эти данные были подтверждены при анализе летальности, которая оказалась в 2 раза выше у лиц без антигипертензивной терапии – 20,7 против 10,1 % ($p = 0,009$) (см. рис. 5). При анализе летальности в зависимости от структуры антигипертензивной терапии достоверные различия были получены в отношении применения бета-блокаторов, диуретиков и блокаторов PAC (иАПФ и БРА). Применение этих групп препаратов ассоциировалось с меньшей летальностью (в 3,3; 2,3 и 2,4 раза соответственно), чем при их отсутствии в схемах лечения (см. рис. 5).

Наибольшие споры в литературе в отношении безопасности применения у больных, инфицированных новым коронавирусом, вызывала группа блокаторов PAC (иАПФ и БРА). Хорошо известно, что эти препараты значимо повышают экспрессию фермента АПФ2, который одновременно является рецептором

нового коронавируса SARS-COV-2 [6, 22]. В связи с этим возникли опасения, что более высокая экспрессия АПФ2-рецептора позволит коронавирусу активнее внедряться в клетки и вызывать более глубокое и тяжелое повреждение органов-мишеней и прежде всего – ткани легких, где этот рецептор находится в больших количествах. В то же время именно эти группы препаратов имеют наибольший пул доказательств по кардио- и нефропротективной активности у больных кардиоренальными заболеваниями в целом и у больных СД в частности. Именно поэтому прекращение применения этих препаратов в период коронавирусной инфекции может нанести урон здоровью больных СД2. Именно по этой причине анализ безопасности применения блокаторов РАС в данном исследовании был в особом фокусе нашего внимания.

При анализе вероятности развития исходов мы убедились, что применение блокаторов РАС (иАПФ или БРА) снижает риски развития летального исхода на 64 % (OR = 0,36; 95 % ДИ 0,18–0,74; $p = 0,004$; см. рис. 6). Наши данные нашли подтверждение в трех толь-

ко что опубликованных анализах. В исследовании М. Mehra и соавт. [23] был доказан протективный эффект применения иАПФ, подтвержденный высоким шансом выживания инфицированных больных (OR 0,33; 95 % ДИ 0,22–0,54). В двух других исследованиях [24, 25] показан нейтральный эффект блокаторов РАС на выживаемость больных COVID-19.

Полученные данные чрезвычайно важны для формирования обоснованных рекомендаций пациентам о продолжении приема данных препаратов, отказ от которых может привести к повышению смертности не только от сопутствующих заболеваний, но и от COVID-19.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести недостаточно полное заполнение полей регистра по клинико-лабораторным показателям, в связи с чем в ряде случаев анализ не достигал статистически значимого результата, а также включение в анализ пациентов с перенесенной пневмонией (в период, указанный в исследовании),

хотя не все из них имели подтвержденный диагноз COVID-19.

Заключение

Наше исследование представляет на сегодняшний день первый анализ факторов риска летальности больных СД2 с пневмонией/COVID-19, выполненный на основе базы данных ФРСД. Выявленные факторы риска летальности больных СД2 указывают на то, что хороший контроль гликемии, предшествующее лечение метформином и антигипертензивными препаратами (в том числе блокаторами РАС) позволяет снизить частоту летальных исходов. Больные СД2 на терапии инсулином имели худший прогноз из-за отсутствия должного контроля гликемии, а не вследствие самой инсулинотерапии.

Полученные результаты позволяют оценить высокую значимость достижения гликемического контроля для снижения летальных исходов COVID-19, а также ответить на ряд спорных вопросов в отношении безопасности и даже приоритетов в применении метформина и блокаторов РАС у пациентов с СД2, инфицированных коронавирусом.

Список литературы

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395–403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China medical treatment expert group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
4. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.В., и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-COV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке // *Клиническая фармакология и терапия.* – 2020. – Т. 29. – №2. – С. 21–29. [Glybochko P, Fomin V, Avdeev S, et al. Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clinical pharmacology and therapy.* 2020;29(2):21–29. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>
5. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):546–550. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
6. Mali SN, Thorat BR, Chopade AR. A viewpoint on angiotensin-converting enzyme 2, anti-hypertensives and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Infect Disord Drug Targets.* 2020. doi: <https://doi.org/10.2174/1871526520666200511005546>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И., и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» // *Сахарный диабет.* – 2013. – №25. – С. 2–46. [Dedov II, Shestakova MV, Suntsov YI, et al. Federal targeted programme «Prevention and Management of Socially Significant Diseases (2007–2012)»: results of the «Diabetes mellitus» sub-programme. *Diabetes mellitus.* 2013;(25):2–46. (In Russ).]

8. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020;S1550-4131(20)30238-2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021>
9. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;1932296820924469. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
10. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Type 1 and type 2 diabetes and COVID-19 related mortality in England: a whole population study. Available from: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/05/Valabhji-COVID-19-and-Diabetes-Paper-2-Full-Manuscript.pdf>
11. Jin JM, Bai P, He W, et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health.* 2020;8:152. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00152>
12. Roper W. More men dying of COVID-19 than women. [cited 2020 Apr 3] Available from: <https://www.statista.com/chart/21345/coronavirus-deaths-by-gender/>
13. Global Health 50/50 [Internet]. Why Global Health 50/50? Available from: <https://globalhealth5050.org/about-us/>
14. Walter LA, MacGregor AJ. Sex- and gender-specific observations and implications for COVID-19. *J West Emerg Med.* 2020;21(3)507–509. doi: <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.4.47536>
15. Luo P, Qiu L, Liu Y, et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375>
16. Mendy A, Gopal R, Alcorn JF, Forno E. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin. *Respirology.* 2019;24(7):646–651. doi: <https://doi.org/10.1111/resp.13486>
17. Ho T, Huang C, Tsai Y, et al. Metformin use mitigates the adverse prognostic effect of diabetes mellitus in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2019;20(1):69. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1035-9>
18. Sharma S, Ray A, Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diab Res Clin Pract.* 2020;164:108183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108183>
19. Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А., и др. Рекомендации для врачей по лечению эндокринных заболеваний в условиях пандемии COVID-19 [интернет]. – М.: НМИЦ эндокринологии, 2020. [Mokrysheva NG, Galstyan GR, Kirzhakov MA, et al. Rekomendatsii dlya vrachey po lecheniyu endokrinnykh zabolevaniy v usloviyakh pandemii COVID-19 [Internet]. Moscow: NMITS endokrinologii; 2020. (In Russ).] Доступно по: <https://www.endocrincentr.ru/rekomendacii-dlya-vrachey-po-lecheniyu-endokrinnyh-zabolevaniy-v-usloviyah>. Ссылка активна на 14.05.2020.
20. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, et al. Managing diabetes during the COVID-19 pandemic. [cited 2020 Apr 8] Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/managing-diabetes-during-the-covid-19-pandemic/>
21. Chen Y, Yang D, Cheng B, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes care.* 2020;dc200660. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0660>
22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
23. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2007621. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>
24. Mancía G, Rea F, Ludernani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2006923. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
25. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2008975. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>

Впервые опубликовано в журнале «Проблемы эндокринологии» 2020;66(1):35-46
По лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License

ГЛЮКОФАЖ® XR

Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Глюкофаж® XR

МНН: метформин

Действующее вещество: таблетки с пролонгированным высвобождением, 500 мг, 750 мг и 1000 мг.

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, снижающие уровень глюкозы в крови, исключая инсулины. Бигуаниды. Метформин.

Фармакологические свойства: Метформин – бигуанид с антигипергликемическим эффектом, снижающий как базальный, так и постпрандиальный уровни глюкозы в плазме крови. Он не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемию. Метформин имеет 3 механизма действия: 1) снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза; 2) улучшает захват и утилизацию периферической глюкозы в мышцах за счет повышения чувствительности к инсулину; 3) задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Показания к применению:

1) Снижение риска и профилактика сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточным весом с нарушением толерантности к глюкозе и/или нарушенной гликемией натощак, и/или повышенным уровнем гликированного гемоглобина, у которых: высокий риск развития сахарного диабета 2 типа, прогрессирует сахарный диабет 2 типа, несмотря на активное изменение образа жизни в течение 3-6 месяцев.

2) Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов, особенно у пациентов с избыточным весом, когда диетотерапия и физические нагрузки не приводят к надлежащему гликемическому контролю. Глюкофаж® XR может применяться в форме монотерапии, или в сочетании с другими оральными противодиабетическими средствами, или с

инсулином.

Способ применения и дозы: метформин должен назначаться только в случаях, когда модификация образа жизни в течение 3-6 месяцев не приводит к адекватному контролю гликемии. Лечение должно быть начато с дозы 500 мг 1 раз в сутки во время ужина, через 10-15 дней от начала терапии рекомендовано провести оценку уровня гликемии. Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 2000 мг в сутки во время ужина. Монотерапия и сочетание с другими оральными противодиабетическими средствами. Глюкофаж® XR 750 мг и 1000 мг следует принимать один раз в день с вечерним приемом пищи, при этом максимальная рекомендуемая доза составляет 2 таблетки в день.

Противопоказания: гиперчувствительность к метформину или любым вспомогательным веществам, любой вид метаболического ацидоза (лактоацидоз, диабетический кетоацидоз), почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин), почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), острые заболевания с потенциалом изменения функции почек, такие как: обезвоживание, тяжелая инфекция, шок, острое или хроническое заболевание, которое может приводить к гипоксии тканей, такое как: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок, печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм, беременность, лактоацидоз, применение метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования с применением йодсодержащих кон-

трастных средств и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после исследования и только после того, как функция почек была повторно проанализирована и не было выявлено последующих ухудшений.

Побочные действия: во время начала лечения наиболее частыми нежелательными реакциями является тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, которые в большинстве случаев проходят самопроизвольно.

Форма выпуска и упаковка: по 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги; по 2 или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель Мерк Сантэ с.а.с., Франция, 2 rue du Pressoir Vert, 45400 Semoy, France/2 rue дю Прессуар Вер 45400 Семуа, Франция.

Держатель регистрационного удостоверения: Мерк Сероно Лтд, Фелтем, Великобритания

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Ацино Каз» г. Алматы, ул. Бегалина, 136 «А», тел: 8 (727) 291 61 51, факс: 8 (727) 291 61 51, адрес электронной почты: PV-KAZ@acino.swiss

Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата.

Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской теме

Глюкофаж XR 500 мг № 30 РК-ЛС-5№ 014774 от 26.12.19

Глюкофаж XR 750 мг № 60 РК-ЛС-5№ 021100 от 22.01.20

Глюкофаж XR 1000 мг № 60 РК-ЛС-5№ 021101 от 22.01.20

Исследование в реальных условиях у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, гликлазид с модифицированным высвобождением во время голодания: DIA-RAMADAN

Мохамед Хассанейн^а, * Сауд аль-Сифри^б, Шехла Шейх^с, Сайед Аббас Раза^д, Джавед Акрам^е, Агунг Праното^ф, Ахмад Рудиджанто^г, Инас Шалтут^г, М.Д. Фаридуддин^и, Ван Мохд Изани Ван Мохамед дж, Фатейя Аль Авад^и, Тамер Алесса^к от имени исследователей DIA-RAMADAN¹

^аОтделение эндокринологии, Больница Дубая, Дубай, Объединенные Арабские Эмираты

^бВоенный госпиталь Аль-Хада, Таиф, Саудовская Аравия

^сОтделение эндокринологии, больница Сайфи, Мумбаи, Махараштра, Индия

^дМемориальная онкологическая больница и исследовательский центр имени Шауката Ханума, Лахор, Пакистан

^еУниверситет медицинских наук, Лахор, Пакистан

^фКафедра внутренней медицины медицинского факультета Университета Эрланга/д-р. Больница Соэтомо, Сурабая, Индонезия

^гКафедра внутренней медицины медицинского факультета Университета Бравиджая/д-р. Больница Сайфул Анвар, Маланг, Индонезия

^иКафедра внутренней медицины медицинского факультета Каирского университета, Каир, Египет

^иКафедра эндокринологии, Медицинский университет Бангабандху Шейха Муджиба, Дакка, Бангладеш

^кОтделение медицины, Госпиталь Университи Сайнс Малайзия, Келантан, Малайзия

¹Институт диабета Дасмана, Кувейт, Кувейт

Цели: Изучить реальную безопасность и эффективность гликлазида с модифицированным высвобождением (MR) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), соблюдающих пост во время Рамадана.

Методы: DIA-RAMADAN (NCT04132934) было проспективным международным наблюдательным исследованием, проведенным в девяти странах. Пациенты старше 18 лет с СД2 (N = 1244) были обследованы во время визита (V0) за 6–8 недель до начала Рамадана. Пациенты получали дневники, чтобы сообщать об изменениях в лечении, гипогликемических эпизодах (ГЭ) и других нежелательных явлениях. Гликлазид MR принимался один раз в день в течение 14–18 недель. Второй визит (V1) был проведен через 4–6 недель после окончания Рамадана. Первичной конечной точкой была доля пациентов, сообщивших о ≥ 1 симптоматическом ГЭ. Изменения HbA1c, глюкозы в плазме натощак (ГПН) и массы тела были вторичными конечными точками.

Полученные результаты: Доля пациентов, сообщивших о ≥ 1 симптоматическом ГЭ во время Рамадана, была низкой (2,2%), при этом не сообщалось о тяжелых ГЭ. Наблюдалось значительное снижение HbA1c (-0,3%), FPG (-9,7 мг/дл), массы тела (-0,5 кг) и индекса массы тела (-0,2 кг/м²) между V0 и V1 (p < 0,001).

Выводы: Пациенты с СД2, получавшие гликлазид MR во время Рамадана, имеют низкий риск гипогликемии и поддерживают гликемический контроль и вес во время голодания.

Ключевые слова: Рамадан, Сахарный диабет 2 типа, Гликлазид диамикрон натощак

1. Введение

Сахарный диабет (СД) – серьезная проблема глобального здравоохранения, и, согласно прогнозам, в ближайшие десятилетия число людей, страдающих СД, резко возрастет. В то время как в период с 2019 по 2045 год ожидается рост на 51% во всем мире, более высокий рост прогнозируется на Ближнем

Востоке/в Северной Африке (96%) и Юго-Восточной Азии (74%) [1]. Сахарный диабет 2 типа (СД2) – наиболее распространенная форма диабета, составляющая примерно 90% всех случаев [1]. Сообщается, что в мире насчитывается более 1 миллиарда мусульман [2], большинство из которых проживают в Азиатско-Тихоокеанском регионе,

странах Африки к югу от Сахары и на Ближнем Востоке/в Северной Африке [3]. Рамадан – период религиозного поста, который мусульмане соблюдают в течение девятого лунного месяца исламского календаря, и является одним из пяти столпов ислама. Поскольку прием пероральных противодиабетических препаратов (OAD) в дневное

время запрещен во время Рамадана, адекватный гликемический контроль может быть особенно затруднительным для пациентов с СД2. Многие мусульмане с диабетом оптимистично относятся к Рамадану и настаивают на посте, поскольку считают, что период поста благоприятен для их здоровья и благополучия [4]. Риски, связанные с голоданием, включая гипогликемию из-за уменьшения потребления пищи в дневное время суток и гипергликемию из-за снижения доз противодиабетических препаратов и изменения диеты, могут увеличить вероятность острых осложнений [5]. Таким образом, Международная Федерация Диабета (IDF) и Международный Альянс Диабет и Рамадан (DAR) разработали практические рекомендации по лечению сахарного диабета во время рамадана [6].

В настоящее время доступны многочисленные OAD, которые позволяют пациентам с СД2 эффективно достичь гликемического контроля, включая метформин, ингибиторы натрий-глюкозного транспортного белка 2 (например, канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин), ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (вилдаглиптин, ситаглиптин) и сульфонилмочевины (SU; глимепирид, гликлазид, глибенкламид, глипизид). Кроме того, также доступны инъекционные препараты, такие как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (например, лираглутид, ликсисенатид, эксенатид). Очень ценно лечение, которое позволяет пациентам с СД2 стабилизировать уровень глюкозы в крови при низком риске гипогликемии во время голодания. Несмотря на то, что высказывалась обеспокоенность по поводу риска гипогликемии, связанного с применением SU во время Рамадана [6], ряд исследований продемонстрировал, что большинство SU второго поколения можно безопасно использовать во время поста [7, 8, 9, 10, 11, 12]. В частности, было показано, что препараты гликлазида с немедленным (IR) и

модифицированным высвобождением (MR) демонстрируют низкий риск гипогликемии во время Рамадана по сравнению с другими SU [7, 9, 10]. Новый состав гликлазида MR позволяет постепенно высвобождать действующее вещество лекарства, используя режим приема один раз в день, с доказательствами более низкого риска гипогликемии по сравнению с глимепиридом. Контроль уровня глюкозы при диабете 2 типа: гликлазид MR по сравнению с глимепиридом (GUIDE) ранее сообщалось о 50 %-ном меньшем количестве подтвержденных гипогликемических эпизодов (ГЭ) при применении гликлазида, а также об улучшении гликемического контроля за период исследования [13]. Однако безопасность и эффективность лечения гликлазидом MR в период религиозного мусульманского поста еще не изучались в условиях клинической рутинной практики.

Здесь мы представляем результаты DIA-RAMADAN, исследования в реальных клинических условиях, проведенного в 2019 году для изучения безопасности и эффективности гликлазида MR у пациентов с СД2, соблюдающих пост во время Рамадана.

2. Методы

2.1 План клинического исследования

DIA-RAMADAN – это международное, проспективное наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики, проведенное в клинических центрах девяти азиатских и ближневосточных стран (Бангладеш, Египта, Индии, Индонезии, Кувейта, Малайзии, Пакистана, Саудовской Аравии и Объединенных Арабских Эмиратов). Согласно наблюдательному характеру исследования, врачи-исследователи были проинструктированы вести пациентов в соответствии с их стандартной клинической практикой, независимо от участия пациента в исследовании. Два визита были запланированы для пациентов в соответствии

с рекомендациями IDF-DAR [6], одно – до и одно после Рамадана (рис. 1А).

Первый визит (включения в исследование) (V0) был запланирован за 6-8 недель до начала Рамадана. После получения информированного согласия были оценены демографические данные пациентов и право на участие в исследовании, а также было проведено физическое обследование для сбора данных о росте, массе тела, артериальном давлении и частоте сердечных сокращений. Пациенты были проинформированы об изменении времени приема дозы гликлазида MR в течение месяца Рамадан в соответствии с действующими рекомендациями IDF-DAR по усмотрению лечащего врача [6]. Гликемический профиль пациента (HbA_{1c} и глюкозы в плазме натощак [ГПН]) исследовали на входе в исследование. Пациентам был предоставлен дневник в день V0, чтобы они могли сообщать о следующих моментах на протяжении всего исследования: (1) Любые изменения в рекомендованном ими противодиабетическом лечении (новое лечение, прекращение текущего лечения, изменение дозы, изменение времени приема, причина изменения); (2) Любые симптомы, указывающие на гипогликемию, возникшие во время исследования (время появления симптомов, описание симптомов, данные самостоятельного измерения уровня глюкозы в крови, триггерные факторы,

такие как тяжелая физическая активность или эмоциональный стресс, время с момента последнего приема пищи, время с момента последнего приема дозы лекарства, необходимость в помощи и нарушение голодания); (3) Любые другие нежелательные явления (НЯ), возникшие во время исследования. Во время визита V0 также были собраны следующие данные: образ жизни (потребление алкоголя и табака, рабочий статус), физическая активность (малоподвижный, умеренный, средний, интенсивный), классификация риска IDF-DAR, заболевание и исто-

рия лечения СД2, соответствующие медицинский/хирургический анамнез, сопутствующие методы лечения, лабораторные показатели (липидный профиль, печеночные ферменты, креатинин сыворотки), пищевые привычки вне Рамадана и голодание во время предыдущего Рамадана. Данные хранились конфиденциально и записывались исследователем в электронную историю болезни (ЭИРК).

Второй визит (в конце исследования) (V1) происходил через 4-6 недель после окончания Рамадана. Исследователю были представлены гликемический профиль и лабораторные показатели (липидный профиль, печеночные ферменты

и уровень сывороточного креатинина, которые должны были выполняться через месяц после Рамадана). Кроме того, были собраны следующие данные: результаты медицинского осмотра; использование сопутствующих методов лечения; соблюдение режима лечения гликлазидом MR, на основании опроса пациентов; оценки безопасности (НЯ и гипогликемия); пищевые привычки во время Рамадана и режим голодания. Исследователь записал все данные, включая данные дневника пациента, в ЭИРК. Пациенты имели возможность дополнительного (внепланового) визита и/или телефонной консультации во время исследования на

усмотрение врача-исследователя. Информация о типе визита, который инициировал визит (пациент или врач), причине (например, гипогликемия, НЯ, плановый визит), результатах медицинского осмотра и доступных оценках уровня глюкозы в крови регистрировались в ЭИРК. Все данные регулярно отслеживались во время проведения исследования.

2.2 Участники

В исследование были включены пациенты, которые соответствовали следующим критериям: пациенты старше 18 лет с СД2, который был диагностирован в соответствии с текущими рекомендациями

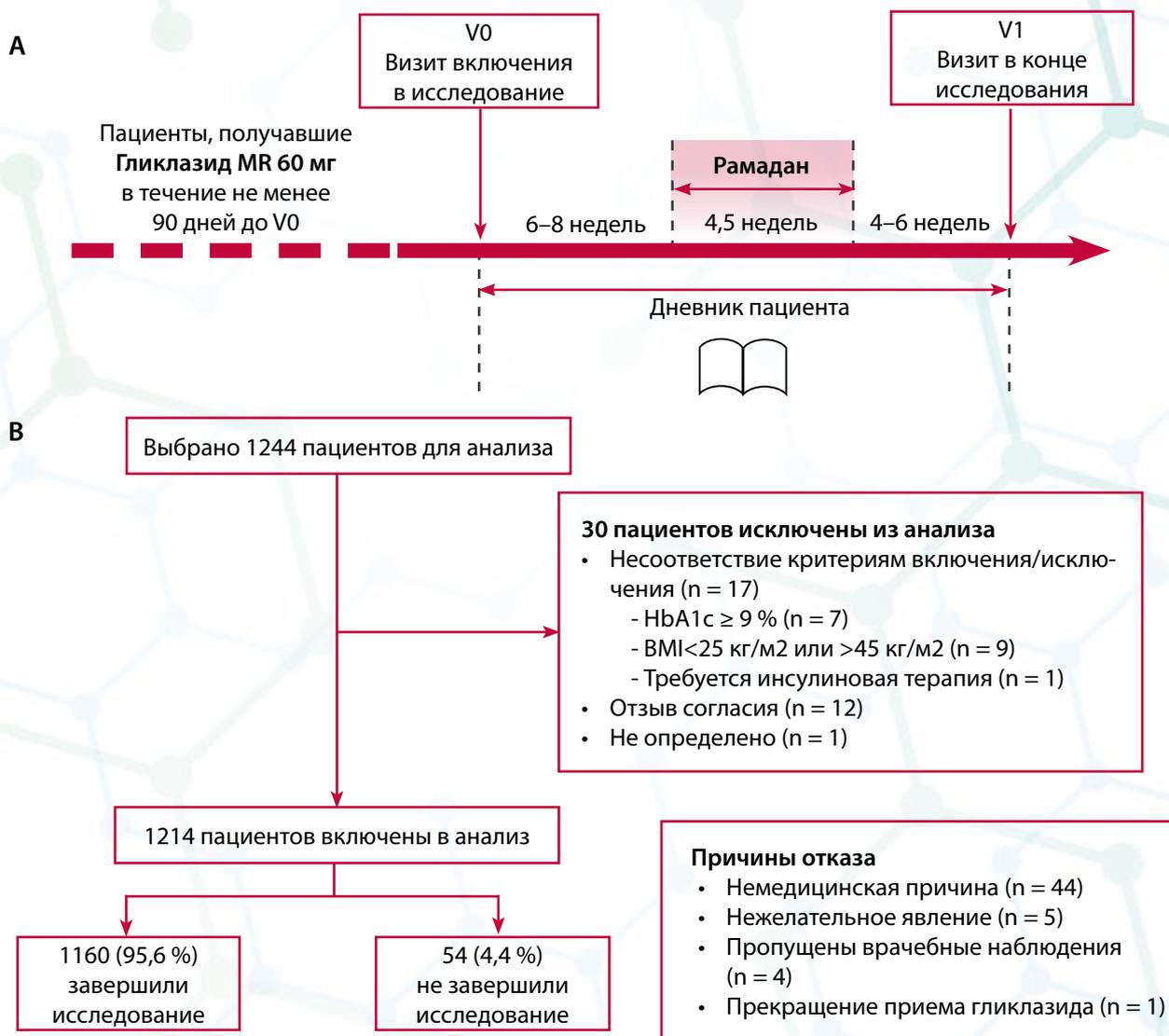


Рисунок 1. План клинического исследования DIA-RAMADAN (А) и распределение пациентов (В) *Решение пациентов придерживаться диеты, BMI – индекс массы тела, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, MR – модифицированное высвобождение.

Таблица 1. Базовые характеристики пациентов на входе в исследование.

Демографические характеристики	
Пол, n (%)	
мужчин	665 (54.8)
женщин	549 (45.2)
Возраст (лет)	
Среднее (СО)	54.1 (10.5)
Возрастная категория (лет), n (%)	
<50	408 (33.6)
≥50 и ≤65	637 (52.5)
> 65	169 (13.9)
Регион и страна, n (%)	
Азиатско-Тихоокеанский регион	860 (70.8)
Бангладеш	98 (8.1)
Индия	246 (20.3)
Индонезия	198 (16.3)
Малайзия	98 (8.1)
Пакистан	220 (18.1)
Ближний Восток / Северная Африка	354 (29.2)
Египет	193 (15.9)
Кувейт	14 (1.2)
Саудовская Аравия	130 (10.7)
Объединенные Арабские Эмираты	17 (1.4)
Рабочий статус, n (%)	
Активный штатный работник	424 (34.9)
Активный неполный рабочий день	143 (11.8)
Неактивный работник	200 (16.5)
Ученик	3 (0.2)
На пенсии	206 (17.0)
Другой	221 (18.2)
Отсутствующие данные	17 (1.4)
Физическая активность, n (%)	
Сидячий	427 (35.2)
Умеренный	669 (55.1)
Средний	90 (7.4)
Интенсивный	9 (0.7)
Отсутствующие данные	19 (1.6)
Анамнез, n (%) *	
Сосудистые расстройства	437 (36.0)
Гипертония	435 (35.8)
Нарушения обмена веществ и питания	374 (30.8)
Дислипидемия	350 (28.8)
Расстройства нервной системы	102 (8.4)
Диабетическая нейропатия	85 (7.0)
Сердечные расстройства	77 (6.3)
Инфаркт миокарда	28 (2.3)
Сопутствующие процедуры, n (%)	
Количество антидиабетических процедур	
1	495 (40.8)
2	362 (29.8)
≥3	357 (29.4)
Сердечно-сосудистая терапия, n (%)	
Статин или эзетимиб	413 (34.0)
ИАПФ или БРА	179 (14.7)
Бета-блокатор	121 (10.0)

Антиагреганты	110 (9.1)
БКК	110 (9.1)
Диуретики	42 (3.5)
История болезни	
Давность заболевания (лет)	
Среднее (СО)	5.4 (5.7)
Длительность заболевания в классах (лет), n (%)	
<5 лет	358 (29.5)
≥5 и ≤10 лет	131 (10.8)
> 10 лет	107 (8.8)
Отсутствующие данные	618 (50.9)
Категории риска IDF-DAR, n (%)	
Категория 1: очень высокий риск	47 (3.9)
Категория 2: высокий риск	155 (12.8)
Категория 3: умеренный / низкий риск	993 (81.8)
Отсутствующие данные	19 (1.6)
Пациентам не рекомендуется голодать, n (%)	
Нет	913 (75.2)
да	297 (24.5)
Отсутствующие данные	4 (0.3)

ИАПФ, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БРА, блокатор рецепторов ангиотензина; БКК, блокатор кальциевых каналов; IDF-DAR, Международная федерация диабета – диабет и Рамадан; СО – стандартное отклонение. * Категории с ≥50 событиями.

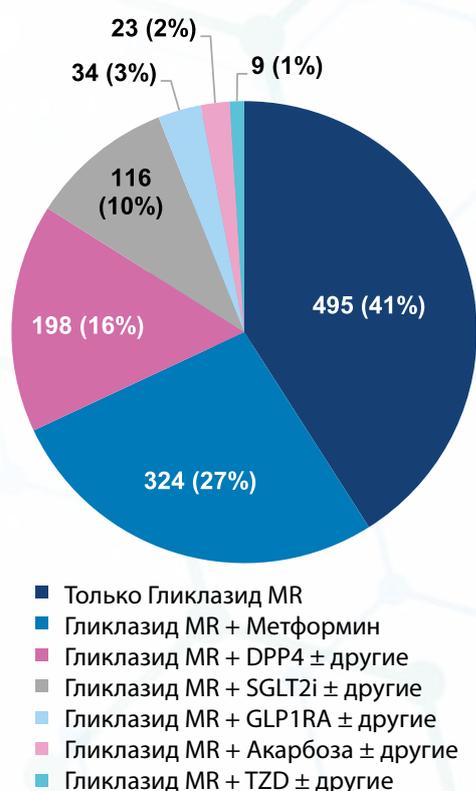


Рисунок 2. Антидиабетическое лечение на визите включения (V0). DPP4 – ингибитор дипептидил пептидазы, GLP1RA – агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1, MR – модифицированное высвобождение, SGLT2i – ингибитор натрий-глюкоза котранспортера 2, TZD – тиазолидиндион.

Американской диабетической ассоциации (ADA) (т.е. уровень глюкозы в плазме крови натощак (FPG) ≥ 126 мг/дл, уровень глюкозы в крови через 2 часа после нагрузки ≥ 200 мг/дл в тесте на толерантность к глюкозе или $HbA_{1c} \geq 6,5$ % [14]); контролируемый или неоптимально контролируемый СД2; лечение гликлазидом MR в течение не менее 90 дней до начала исследования (визит включения) либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с любым другим антидиабетическим препаратом, кроме инсулина; опыт самостоятельного контроля уровня глюкозы в крови; пациенты, желающие поститься во время Рамадана; индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м² и ≤ 45 кг/м².

Пациенты, которые соответствовали следующим критериям, исключались из исследования: необходимость в инсулинотерапии; тяжелая печеночная или почечная недостаточность; $HbA_{1c} \geq 9$ %; противопоказания к применению гликлазида согласно общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП), включая лечение миконазолом; беременность или кормление грудью; предыдущие тяжелые или повторные ГЭ без раздражающего фактора в течение года до начала исследования.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Было получено одобрение местных наблюдательных советов организаций, комитетов по этике и регулирующих органов (если применимо). Все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в исследовании. Исследование было зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov (NCT04132934).

2.3 Исследуемые методы лечения

Пациенты получали делимые таблетки гликлазида MR 60 мг в течение не менее 90 дней до начала исследования. Гликлазид MR принимался перорально один раз в день за завтраком в соответствии с ОХЛП до начала Рамадана. В соответствии с руководящими прин-

ципами, установленными IDF-DAR [6] для руководства стандартной клинической практикой во время Рамадана, пациенты получали от своего врача рекомендации принимать гликлазид MR во время иф-тара (после захода солнца). Исследователь определил суточную дозу гликлазида MR в соответствии с индивидуальными потребностями пациента и местными руководящими принципами (если таковые имеются). Коррекция дозы производилась на усмотрение исследователя в соответствии с обычной практикой и местными правилами, если применимо. После завершения Рамадана время приема гликлазида было возобновлено в соответствии с уровнями до Рамадана. Приверженность к лечению рассчитывалась с использованием следующего уравнения: (Сумма количества приемов, принятых во время Рамадана/Сумма количества приемов, которые необходимо было предпринять во время Рамадана) $\times 100$. Поскольку это было реальное исследование, пациенты продолжали получать сопутствующее лечение СД, гипертонии, дислипидемии и других сопутствующих заболеваний – на усмотрение исследователя и в соответствии с обычной клинической практикой. Любое лечение могло быть начато во время исследования, если признано полезным для пациента. Было задокументировано использование сопутствующих лекарств, включая дозу, частоту приема и продолжительность лечения. Сопутствующие препараты, противопоказанные в соответствии с ОХЛП гликлазида, были запрещены во время исследования. Пациенты, прекратившие лечение гликлазидом MR, были исключены из исследования.

2.4 Конечные точки

Первичной конечной точкой исследования была доля пациентов с ≥ 1 симптоматическим ГЭ (либо предполагаемой, либо подтвержденной измерением концентрацией глюкозы $\leq 3,9$ ммоль/л [14]). Вторичные конечные точки включали изменение HbA_{1c} , FPG и веса между

V0 и V1, а также долю пациентов с ≥ 1 подтвержденным ГЭ (бессимптомным или симптоматическим). Также была обследована доля пациентов с ГЭ ≥ 1 любого типа и ≥ 1 тяжелым ГЭ.

2.5 Нежелательные явления

Для всех НЯ, зарегистрированных во время исследования, лечащий врач оценивал потенциальную связь с исследуемым препаратом, серьезность НЯ и клинический результат. НЯ были зарегистрированы в ЭИРК до того, как были определены результаты любых дополнительных исследований или клинический исход. Любые серьезные НЯ немедленно вносились в ЭИРК, а результаты любых дополнительных исследований отправлялись спонсору. Серьезные НЯ были определены как события, которые соответствовали хотя бы одному из следующих критериев: смерть; госпитализация или продление госпитализации; важное медицинское событие; угроза для жизни; инвалидность/недееспособность; врожденная аномалия; НЯ, улучшенный спонсором. НЯ, о которых сообщалось в ходе исследования, были закодированы с помощью MedDRA версии 19.0.

ГЭ были определены в этом исследовании в соответствии со следующими критериями: Подтвержденные бессимптомные ГЭ – отсутствие типичных симптомов гипогликемии (например, потливость, бледность, тремор, сильный голод, учащенное сердцебиение, нарушение зрения, сонливость, слабость, головокружение, трудности с концентрацией внимания, трудности при разговоре или письме, нарушение координации движений, необъяснимое поведение или изменение настроения, спутанность сознания, тошнота или головная боль), но с измеренной концентрацией глюкозы < 70 мг/дл ($< 3,9$ ммоль/л); подтвержденные симптоматические ГЭ – наличие типичных симптомов гипогликемии и измеренная концентрация глюкозы ≤ 72 мг/дл (≤ 4 ммоль/л);

предполагаемая гипогликемия – наличие типичных гипогликемических симптомов без измерений концентрации глюкозы или уровень >72 мг/дл (>4 ммоль/л); тяжелая гипогликемия – симптомы тяжелого когнитивного нарушения и требующие помощи третьей стороны для восстановления при умеренной концентрации глюкозы <70 мг/дл ($<3,9$ ммоль/л).

2.6 Статистический анализ

Применяли двусторонние статистические тесты (парный t-критерий или ранговые критерии Уилкоксона) с ошибкой типа I (альфа), установленной на 5 %. Ранговый критерий Уилкоксона применялся в случаях сильного нарушения нормальности. Статистический анализ был выполнен компанией Aixial (Булонь-Бийанкур, Франция). Анализы проводились с использованием программного обеспечения SAS® версии 9.4 или выше (Институт SAS, Северная Каролина, США).

3. Результаты

3.1 Пациенты

Краткое описание пациентов представлено на рис. 1В. Из 1244 набранных пациентов 1214 были включены в группу окончательного анализа. Тридцать пациентов были исключены из окончательного анализа по причинам, включая несоблюдение критериев включения / исключения и отзыв согласия. Из 1214 пациентов, обследованных во время визита включения (V0), 1160 (95,6 %) завершили исследование, посетив визит в конце исследования (V1). Большинство пациентов вышли из исследования по немедицинским причинам ($n = 44/54$ пациента). Во время исследования 47 пациентов посетили внеплановые визиты. Среди этих пациентов только один посетил внеплановый визит из-за гипогликемии на протяжении всего исследования. Остальные визиты были классифицированы как регулярные (у 40 пациентов) или по другим причинам (7 пациентов).

Основные исходные характеристики представлены в таблице 1. Пациенты имели среднее значение HbA_{1c} (\pm стандартное отклонение [CO]) на исходном уровне $7,5 \pm 0,9\%$ и среднюю продолжительность заболевания (\pm CO) СД2 $5,4 \pm 5,7$ лет. Примерно половина пациентов (46,7 %) числились активными работниками (с полной или неполной занятостью). Согласно рекомендациям IDF-DAR, большинство включенных пациентов (81,8 %) относились к группе умеренного или низкого риска [6]. Около четверти пациентам (24,5 %) лечащие врачи посоветовали не голодать. Большая часть пациентов получала одно противодиабетическое лечение (гликлазид MR) на исходном уровне (40,8 %) (рис. 2). Среди них 2,8 % получали гликлазид MR 30 мг, 77,8 % гликлазид MR 60 мг, 3,7% гликлазид MR 90 мг и 15,8 % гликлазид MR 120 мг. Более 60 % пациентов сообщили о средней или средней физической активности.

3.2 Пищевые привычки и пост во время Рамадана

В зависимости от страны количество разгрузочных дней составляло от 29 до 30 дней, а количество разгрузочных часов – от 13,5 до 15,5 часов в день. Пациенты голодали в среднем (\pm стандартное отклонение) $28,7 \pm 3,5$ дней во время Рамадана со средней продолжительностью голодания $14,7 \pm 1,5$ часов в день (дополнительная таблица 1). Из 1214 пациентов примерно треть (375 пациентов) изменила тип питания по сравнению с периодом до Рамадана. В общей сложности 193 пациента, изменившие тип питания (51,5 % [15,9 % от общей популяции исследования]), сообщили, что ели больше углеводов во время Рамадана. В то время как 494 из 1214 пациентов (40,7 %) прервали голодание во время Рамадана, только 62 (5,1 %) прервали голодание более трех дней подряд. Из 62 пациентов, которые прерывали голодание в течение трех дней подряд, только трое прервали голодание из-за гипогликемии. Среди других причин, по которым пациенты на-

рушали пост, были «немедицинские причины» (45 пациентов) и «другие медицинские причины» (14 пациентов).

3.3 Воздействие исследуемого препарата

Пациенты получали гликлазид MR в течение не менее 90 дней до периода наблюдения в исследовании. Средний период наблюдения в рамках исследования составил 104,8 дня (3,5 месяца), в среднем 35,5 дней до Рамадана, 28,7 дней голодания во время Рамадана и 40,6 дней после Рамадана. Хотя в ходе исследования не наблюдалось изменений дозировки гликлазида MR, один пациент сообщил об изменении своего лечения диабета (за исключением гликлазида MR) во время Рамадана (добавление инсулина детемир), а четыре пациента сообщили об изменениях после Рамадана (один пациент прекратил прием метформина, один пациент добавил, а затем исключил инсулин, а два пациента добавили линаглиптин). Средняя доза гликлазида MR (\pm SD) в исследовании составила $74,0 \pm 26,8$ мг. В целом 94,9 % пациентов получали гликлазид MR ≥ 60 мг (65,7 % – гликлазид MR 60 мг, 6,9 % – гликлазид MR 90 мг и 22,3 % – гликлазид MR 120 мг). Приверженность к лечению во время Рамадана была высокой (99,5 %) (дополнительная таблица 2).

3.4 Гипогликемия

Сводная информация обо всех ГЭ, о которых сообщалось в исследовании, представлена в таблице 2. Доля пациентов, сообщивших о ≥ 1 эпизоде гипогликемии во время Рамадана (подтвержденной или предполагаемой), была низкой (2,2 %). Доля пациентов, сообщивших о ≥ 1 симптоматическом ГЭ (подтвержденном или предполагаемом) до и после Рамадана, была очень низкой (0,2 % до Рамадана и 0,3 % после Рамадана). Доля пациентов, сообщивших о ≥ 1 подтвержденном ГЭ (симптоматической или бессимптомной) во время Рамадана, также была низкой (1,6 %). Подтвержденные ГЭ во время Рамада-

Таблица 2. ГЭ у пациентов, получающих лечение MR гликлазидом.

	До Рамадана (N = 1214)	Во время Рамадана	После Рамадана	Общее
Пациенты с ≥ 1 эпизодом симптоматической гипергликемии (ГЭ) (подтвержденной или предполагаемой)	2 (0.2)	27 (2.2)	4 (0.3)	32 (2.6)
Пациенты с ≥ 1 подтвержденной ГЭ (бессимптомной или симптоматической)	2 (0.2)	19 (1.6)	1 (<0.1)	21 (1.7)
Пациенты с ГЭ ≥ 1 любого типа	2 (0.2)	28 (2.3)	4 (0.3)	33 (2.7)
Пациенты с тяжелой ГЭ ≥ 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Пациенты с ≥ 1 симптоматической ГЭ (подтвержденной или предполагающей)	2 (0.2)	27 (2.2)	4 (0.3)	32 (2.6)

Данные, относящиеся к первичной конечной точке, выделены жирным шрифтом. Определения ГЭ приведены в разделе методов. ГЭ, гипогликемический эпизод; MR, модифицированное высвобождение (лекарственного вещества).

на продолжались в среднем (\pm CO) 8,3 (\pm 4,7) ч после последнего приема пищи и 10,5 (\pm 6,0) ч после последнего приема гликлазида MR.

В целом, 2,3 % пациентов испытали во время Рамадана ≥ 1 ГЭ любого типа. Подавляющее большинство пациентов с ГЭ сообщили, что ели ≤ 2 раз в день (дополнительная таблица 3). Ни один из пациентов не сообщил о каких-либо тяжелых ГЭ на протяжении всего исследования. Пациенты, получавшие гликлазид MR 90 мг или 120 мг на исходном уровне, не имели более высоких показателей гипогликемии по сравнению с пациентами, получавшими дозу 60 мг (дополнительная таблица 4).

3.5 HbA_{1c} и ГПН

Значения HbA_{1c} и ГПН были исследованы при визитах V0 и V1 (рис. 3A). Между обоими визитами в рамках исследования наблюдалось значимое снижение HbA_{1c} на -0,3% ($p < 0,001$). Кроме того, также наблюдалось достоверное снижение ГПН на -9,7 мг/дл ($p < 0,001$). Более высокая доля пациентов имела значение HbA_{1c} $< 7,5\%$ при V1 по сравнению с V0 (рис. 3B).

3.6 Другие результаты с точки зрения безопасности

3.6.1 Медицинский осмотр

Значительное снижение массы тела (-0,5 кг) и ИМТ (-0,2 кг/

м²) было зарегистрировано между визитами V0 и V1 ($p < 0,001$) (рис. 3C). Средние значения (\pm стандартное отклонение) систолического артериального давления (V0: 131, \pm 14,0 мм рт. ст.; V1: 129,9 \pm 13,0 мм рт. ст.), диастолического артериального давления (V0: 80,3 \pm 8,5 мм рт. ст.; V1: 79,5 \pm 8,0 мм рт. ст.) и частота сердечных сокращений (V0: 80,3 \pm 9,8 ударов в минуту; V1: 79,3 \pm 9,7 ударов в минуту) были сопоставимы между визитами до и после Рамадана.

3.6.2 Нежелательные явления (НЯ, кроме гипогликемии)

Всего за все исследование было зарегистрировано 47 НЯ у 34 пациентов, из них 35 НЯ возникли у 24 пациентов во время Рамадана (дополнительная таблица 5). В основном это головокружение, желудочно-кишечные расстройства, инфекции, расстройства нервной системы и сердечные заболевания. Наблюдалась низкая частота серьезных НЯ. В ходе исследования было зарегистрировано одиннадцать серьезных НЯ у 11 (0,9 %) пациентов, шесть из которых возникли во время Рамадана. Во время испытания ни у одного пациента не было НЯ, связанных с приемом препарата. Во время исследования было зарегистрировано три

смертельных случая. Один пациент умер от сердечно-сосудистого заболевания, один от рака тонкой кишки и один от лейкемии. Эти события произошли вне периода Рамадана и не были связаны с лечением гликлазидом.

4. Обсуждение

DIA-RAMADAN было наблюдательным исследованием в условиях реальной клинической практики, в котором изучалась безопасность и эффективность лечения гликлазидом MR во время поста, связанного с Рамаданом. Первичной конечной точкой была доля пациентов с ≥ 1 симптоматическим эпизодом гипогликемии (предполагаемом или подтвержденным), а вторичными конечными точками были возникновение гипогликемии любого типа, а также тяжелые эпизоды гипогликемии. В этом исследовании частота ГЭ считалась низкой, что согласуется с другими исследованиями о лечении гликлазидом (IR или MR) во время Рамадана. Предыдущее исследование гипогликемии у мусульман с СД2, получающих ситаглиптин или SU во время Рамадана, показало, что только 6,6 % пациентов, получавших гликлазид (IR или MR), сообщили о симптоматических ГЭ по сравнению с 12,4 % для глимепераида и 19,7 % для глибенкламида [7].

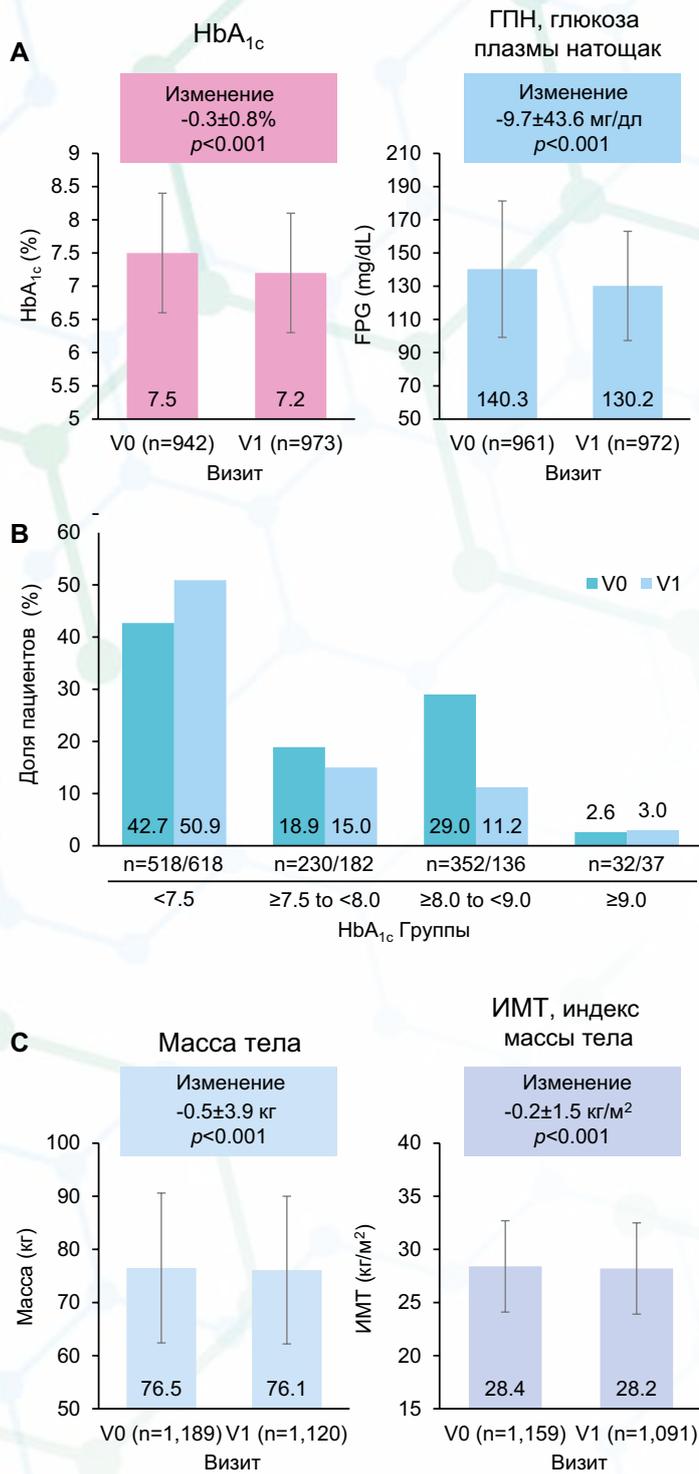


Рисунок 3. Значения HbA_{1c}, ГПН (глюкоза плазмы натощак), массы тела и ИМТ в точках V0 и V1. (А) Средние значения HbA_{1c} и ГПН при V0 и V1. (В) Доля пациентов в пределах указанного диапазона HbA_{1c} при V0 и V1. (С) Средняя масса тела и значения ИМТ при V0 и V1. Планки погрешностей показывают \pm CO. Значения значимости изменений между V0 и V1 были рассчитаны с использованием t-критерия Стьюдента для HbA_{1c} и ГПН и рангового знакового критерия для массы тела и ИМТ. Среднее изменение было рассчитано для пациентов со значениями, доступными в V0 и V1 (HbA_{1c} [n = 942], ГПН [n = 845], масса тела [n = 1115] и BMI [n = 1089]); SD-CO, стандартное отклонение.

Другое крупное наблюдательное исследование, в котором анализировалась частота ГЭ у пациентов с СД2, получавших глимепирид, гликлазид (IR или MR) или глибенкламид, показало, что 14,0 % тех, кто получал гликлазид, испытали ≥ 1 эпизода симптоматической гипогликемии во время Рамадана, что значительно ниже, чем сообщалось для других препаратов сульфамочевины (глибенкламид [25,6 %] и глимепирид [16,8 %]) [9]. Кроме того, в одном исследовании доля пациентов, получавших гликлазид (IR или MR) с ≥ 1 эпизодами симптоматической гипогликемии во время Рамадана, составляла всего 1,8 % (по сравнению с глибенкламидом [5,2 %] и глимепиридом [9,1 %]) [10]. Переход пациентов с СД2, принимающих гликлазид MR в качестве монотерапии утром на вечернюю терапию во время Рамадана, привел к низкому проценту пациентов, сообщающих о ГЭ (2,2 %) [15]. Таким образом, представленные здесь результаты подтверждают данные предыдущих исследований, показывающие, что пациенты, получавшие гликлазид во время Рамадана, имеют низкий риск гипогликемии. Интересно, что процент пациентов, сообщающих о ГЭ в исследованиях с гликлазидом MR (то есть в этом исследовании и [15]), ниже, чем в исследованиях, где пациенты получали гликлазид IR или MR.

Снижение частоты ГЭ с гликлазидом по сравнению с другими препаратами SU можно объяснить различиями в его фармакокинетических и фармакодинамических свойствах, механизме действия и профиле экскреции инсулина [13]. Препараты SU стимулируют секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы посредством блокады АТФ-чувствительных K-каналов (K_{ATP}), что приводит к деполяризации мембраны, притоку кальция и высвобождению инсулина [16]. В то время как глибенкламид обеспечивает необратимое ингибирование канала Kir6.2/SUR1K_{ATP} ингибирование гликлазидом быстро обратимо [17].

Также важно отметить, что сезонное время Рамадана и пищевые привычки пациентов, предпочитающих поститься, потенциально могут влиять на риск гипогликемии. Поскольку Рамадан наступает на каждый девятый месяц по лунному календарю, период поста проходит через все сезоны в течение примерно 35 лет. В то время как зимой ожидается более короткий период голодания, более длительное голодание в летние месяцы, вероятно, будет способствовать повышенному риску гипогликемии и обезвоживания [18]. В 2019 году количество часов поста во

время Рамадана в девяти странах составляло от 13,5 до 15,5 часов в день. Еще одно важное наблюдение заключалось в том, что большинство пациентов, страдающих ГЭ, в среднем ели не более 2 раз в день во время Рамадана. ГЭ произошли в среднем (\pm стандартное отклонение) $8,3 \pm 4,7$ часов после последнего приема пищи, что подчеркивает важность приема пищи перед рассветом (сухур). Таким образом, питание имеет решающее значение во время оценки состояния до Рамадана.

В то время как большинство пациентов (примерно 60 %) смогли завершить голодание без перерыва, незначительное меньшинство (62/1214 пациентов [5,1 %]) прерывали голодание более трех дней подряд. Большинство пациентов прерывали голодание более трех дней по немедицинским причинам (45/1214 [3,7 %]). Немедицинские причины, которые могут включать путешествия, менструацию и беременность/кормление грудью, могут освободить последователей от поста во время Рамадана. Лишь небольшое количество пациентов (3/1214 [0,25 %]) прервали голодание из-за гипогликемии. Согласно рекомендациям IDF-DAR, пациентов из группы высокого риска следует поощрять к прекращению голодания, если уровень глюкозы в крови, измеренный самостоятельно, упадет ниже 70 мг/дл или поднимется выше 300 мг/дл [6]. Однако дополнительные медицинские причины также могут побудить пациента прекратить голодание. Например, симптомы чрезмерного обезвоживания и усталости/головкружения ранее указывались как частые причины в исследовании CRATOS [19].

Изменения HbA_{1c} , ГПН и массы тела между V0 и V1 в этом исследовании оценивались как вторичные критерии исхода. Пациенты, включенные в исследование, обычно имели хорошо контролируемые уровни глюкозы в крови при визите, и большая часть пациентов получала монотерапию гликлазидом MR на исходном уровне.

Хотя общая цель лечения во время Рамадана состоит в том, чтобы позволить пациентам с СД2 поддерживать гликемический контроль и вес в течение периода голодания, результаты, представленные здесь, показывают, что у пациентов, получавших гликлазид, наблюдалось значительное снижение HbA_{1c} , ГПН и веса тела между визитами исследования. Поскольку в ходе исследования не сообщалось об изменении дозировки, пациенты, получавшие гликлазид MR, могли продолжать прием доз до Рамадана во время голодания. Наблюдаемое снижение HbA_{1c} , FPG и массы тела также согласуется с другими сообщениями в литературе. Пациенты, получавшие метформин и гликлазид в исследовании STEADFAST, имели скорректированное среднее снижение HbA_{1c} (0,03 %) и массы тела (1,1 кг) [12]. В исследовании VIRTUE у пациентов, получавших производные SU, уровень HbA_{1c} увеличился на 0,02 %, но вес снизился на 0,13 кг [8]. При переходе на вечерний режим дозирования во время Рамадана Zargar et al. показали, что средний HbA_{1c} снизился на 0,8%, а средняя масса тела увеличилась на 0,4 кг у пациентов, получавших гликлазид MR [15]. Таким образом, пациенты, получающие лечение гликлазидом MR во время Рамадана, могут поддерживать значения HbA_{1c} и массы тела при низком риске ГЭ. Собранные здесь данные имеют значение и в других областях, таких как периодическое голодание у пациентов с СД. Прерывистое голодание было предложено в качестве альтернативы ограничению калорий в качестве средства контроля массы тела и улучшения кардиометаболического здоровья [20]. В недавнем систематическом обзоре и мета-анализе был сделан вывод, что прерывистое голодание приводит к улучшению уровня сахара в крови натощак и устойчивости к инсулину у пациентов с СД [21]. Пациенты с преддиабетом натощак в соответствии с ограниченным по времени графиком питания демонстрируют улучшенную

чувствительность к инсулину и функцию β -клеток, а также более низкие уровни артериального давления, аппетита и окислительного стресса [22]. Поэтому OAD, которые подходят для использования в периоды голодания с низким риском гипогликемии, ценны для лечения СД2. Это исследование подтверждает безопасность гликлазида MR даже во время периодов экстремального голодания, таких как Рамадан, когда частота ГЭ часто выше, чем в общей популяции.

У исследования есть несколько ограничений, включая систематические ошибки, которые обычно связаны с планом наблюдательного исследования. Кроме того, в исследование были включены пациенты, которые уже получали гликлазид MR в стабильных дозах в течение 90 дней до визита включения. Это говорит о том, что исследуемый препарат хорошо переносился этими пациентами. Другие относящиеся к делу систематические ошибки включают занижение сведений о побочных эффектах и эпизодах гипогликемии, особенно тех, о которых сообщалось в дневниках пациентов, а также систематическая ошибка воспоминаний.

Одним из ключевых преимуществ настоящего исследования является то, что оно предоставляет реальные доказательства, собранные врачами, которые лечат широкую популяцию пациентов с СД2 в соответствии со своей стандартной клинической практикой. Было набрано большое количество пациентов из различных учреждений в девяти странах из разных регионов, с различными режимами питания и поста во время Рамадана. Приверженность к лечению была высокой (99,5 %). Кроме того, большинство пациентов (95,6 %), которые выполнили визит включения (V0), также выполнили визит в конце исследования (V1), и только несколько данных отсутствовали, учитывая наблюдательный характер исследования.

5. Вывод

Это первое реальное исследование, показывающее, что пациенты с СД2, получавшие гликлазид MR без корректировки дозы во время Рамадана, могут безопасно голодать с низким риском гипогликемии и отсутствием риска тяжелой гипогликемии, даже в течение длительного периода голодания, при сохранении гликемического контроля и веса.

6. Заявление о вкладе в подготовку публикации

Мохамед Хассанейн выступал в качестве международного координатора исследования. Все остальные авторы выполняли функции координаторов на национальном уровне. Все авторы участвовали в подготовке рукописи и одобрили окончательный вариант к публикации.

Благодарности

Медицинскую письменную поддержку оказывала компания Physician World Europe GmbH, Мангейм, Германия, при финансовой поддержке Servier.

Финансирование

Это исследование спонсиро-

валось Servier (Servier Affaires Médicales).

Заявление о совместном использовании данных

Первичные данные, использованные и/или проанализированные в ходе текущего исследования, доступны у соответствующего автора по обоснованному запросу.

Объявление о конфликте интересов

Ахмад Рудиджанто получил исследовательские гранты от Novo Nordisk, Sanofi-Aventis и Servier; гонорары за консультации от Sanofi-Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Ely Lilly и Novartis. Мохамед Хассанейн посещал консультативные советы или получал гонорары за докладчиков от Servier, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Astra Zeneca и Eli Lilly. Сайед Аббас Раза участвовал в консультациях Novo Nordisk, Sanofi-Aventis, Servier и Eli Lilly. Тамер Алесса получил гранты на исследования от Servier; гонорары консультативного совета от Sanofi-Aventis, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Eli Lilly и Novartis; гонорары от Sanofi-Aventis, Astra Zeneca, Servier, Novo Nordisk, Ely Lilly и

Novartis. Ван Мохд Изани Ван Мохамед получил исследовательские гранты Sanofi Aventis, Novartis, GSK, Novo Nordisk, Lilly, Servier, Astra Zeneca, BI, Takeda, MSD, Bayer и J&J; гонорары докладчиков от компаний Novo Nordisk, Lilly, GSK, Sanofi, Novartis, MSD, Astra Zeneca, Servier, Merck, BioRad и Chemopharm. Шехла Шейх получил гонорары консультативного совета и гонорары докладчиков от Novo Nordisk, Eli Lilly, Novartis, Sanofi-Aventis, MSD и Servier. Инас Шалтут был спикером и советником компаний Sanofi, Novartis, MSD, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Lilly, Servier, Takeda и Hekma. Агунг Праното получил исследовательские гранты от Novo Nordisk и Servier; гонорары консультативного совета от Sanofi-Aventis, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Ely Lilly и Novartis. Фатейя аль-Авади, Джавед Акрам, Сауд аль-Сифри и МД Фаридуддин заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительные данные к этой статье можно найти по ссылке: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108154>.

Список литературы:

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas – 9th ed.; 2019. <https://www.diabetesatlas.org/en/> [accessed 03 Dec 2019].
2. Salti I, Benard E, Detournay B, Bianchi-Biscay M, Le Brigand C, Voinet C, et al. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: Results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care* 2004;27:2306–11.
3. Pew Research Center. The changing global religious landscape; 2017. <https://www.pewforum.org/wp-content/uploads/sites/7/2017/04/FULL-REPORT-WITH-APPENDIXESA-AND-B-APRIL-3.pdf> [accessed 04 Dec 2019].
4. Lee JY, Wong CP, Tan CSS, Nasir NH, Lee SWH. Type 2 diabetes patient's perspective on Ramadan fasting: A qualitative study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000365.
5. Al-Arouj M, Assaad-Khalil S, Buse J, Fahdil I, Fahmy M, Hafez S, et al. Recommendations for management of diabetes during Ramadan: Update 2010. *Diabetes Care* 2010;33:1895–902.
6. Hassanein M, Al-Arouj M, Hamdy O, Bebakar WMW, Jabbar A, Al-Madani A, et al. Diabetes and Ramadan: practical guidelines. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;126:303–16.
7. Al Sifri S, Basiounny A, Ehtay A, Al Omari M, Harman-Boehm I, Kaddaha G, et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: A randomised trial. *Int J Clin Pract* 2011;65:1132–40.
8. Al-Arouj M, Hassoun AA, Medlej R, Pathan MF, Shaltout I, Chawla MS, et al. The effect of vildagliptin relative to sulphonylureas in Muslim patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: The VIRTUE study. *Int J Clin Pract* 2013;67:957–63.
9. Aravind SR, Al Tayeb K, Ismail SB, Shehadeh N, Kaddaha G, Liu R, et al. Hypoglycaemia in sulphonylurea-treated subjects with type 2 diabetes undergoing Ramadan fasting: A fivecountry observational study. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1237–42.
10. Aravind SR, Ismail SB, Balamurugan R, Gupta JB, Wadhwa T, Loh SM, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: A randomized, pragmatic study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1289–96.

11. Glimepiride in Ramadan Study Group. The efficacy and safety of glimepiride in the management of type 2 diabetes in Muslim patients during Ramadan. *Diabetes Care* 2005;28:421–2.
12. Hassanein M, Abdallah K, Schweizer A. A double-blind, randomized trial, including frequent patient-physician contacts and Ramadan-focused advice, assessing vildagliptin and gliclazide in patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: The STEADFAST study. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:319–26.
13. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: Double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535–42.
14. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S13–28.
15. Zargar AH, Siraj M, Jawa AA, Hasan M, Mahtab H. Maintenance of glycaemic control with the evening
16. administration of a long acting sulphonylurea in male type 2 diabetic patients undertaking the Ramadan fast. *Int J Clin Pract* 2010;64:1090–4.
17. Kalra S, Aamir AH, Raza A, Das AK, Azad Khan AK, Shrestha D, et al. Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: A consensus statement. *Indian J Endocrinol Metab* 2015;19:577–96.
19. Gribble FM, Ashcroft FM. Differential sensitivity of beta-cell and extrapancreatic KATP channels to gliclazide. *Diabetologia* 1999;42:845–8.
20. Ghouri N, Gatrad R, Sattar N, Dhami S, Sheikh A. Summerwinter switching of the Ramadan fasts in people with diabetes living in temperate regions. *Diabet Med* 2012;29:696–7.
21. Hassanein M, Echtay A, Hassoun A, Alarouj M, Afandi B, Poladian R, et al. Tolerability of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: Results of the Canagliflozin in Ramadan Tolerance Observational Study (CRATOS). *Int J Clin Pract* 2017;71.
22. Anton SD, Moehl K, Donahoo WT, Marosi K, Lee SA, Mainous 3rd AG, et al. Flipping the metabolic switch: Understanding and applying the health benefits of fasting. *Obesity (Silver Spring)* 2018;26:254–68.
23. Cho Y, Hong N, Kim KW, Cho SJ, Lee M, Lee YH, et al. The effectiveness of intermittent fasting to reduce body mass index and glucose metabolism: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8.
24. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. *Cell Metab* 2018;27:1212–1221 e3.

О противовирусных эффектах витамина D



О.А. Громова^{1,2}, д.м.н., И.Ю. Торшин¹, к.ф-м.н., к.х.н.,
Д.Е. Фролова³, Н.П. Лапочкина³, д.м.н., О.А. Лиманова³, к.м.н.,
¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН;
²Центр хранения и анализа больших данных Московского государственного
университета им. М.В. Ломоносова
³Ивановская государственная медицинская академия

Резюме. Противодействие инфекционным заболеваниям весьма важно в акушерско-гинекологической практике. Витамин D – комплексный регулятор врожденного и приобретенного иммунитета. Известно, что недостаточная обеспеченность витамином D снижает антибактериальный и противовирусный иммунитет, стимулирует развитие патологий, ассоциированных с хроническим системным воспалением. Данные доказательной медицины указывают на важность использования препаратов витамина D для поддержки иммунитета. Результаты фундаментальных и клинических исследований показали, что возникающие на фоне недостаточности витамина D хроническое воспаление и нарушения врожденного иммунитета существенно снижают резистентность организма не только к туберкулезу, но и к вирусному гепатиту, ОРЗ, вирусам папилломы и герпеса. Помимо ярко выраженного антибактериального эффекта, витамин D также характеризуется противовирусным действием. Увеличивая экспрессию интерферона-альфа, кателецидина, дефенсина и противовирусных микроРНК, витамин D активировал различные механизмы врожденного противовирусного иммунитета. Результаты исследований показывают необходимость компенсации дефицита витамина D для успешной терапии вирусного гепатита, респираторных инфекций, вируса папилломы человека (ВПЧ) и герпесвируса.

В настоящей статье последовательно рассмотрены молекулярные основы противовирусного действия витамина D, результаты фундаментальных и клинических исследований, указывающие на действие витамина D против вирусов гепатита, герпеса, RSV, Эпштейна – Барра, вируса папилломы человека, рассмотрена возможность применения витамина D в составе терапии этих и других вирусных патологий. Авторы проанализировали данные о влиянии витамина D на функции иммунитета и противовирусную защиту организма человека.

Ключевые слова: витамин D, иммунитет, папилломавирус, герпесвирус, вирус гепатита С.

About antiviral effects of vitamin D

Olga A. Gromova^{1,2}, Ivan Yu. Torshin^{1,2}, Darya E. Frolova³, Nina P. Lapochkina³, Olga A. Limanova³

¹Informatics and Management;

²Centre for Big Data Storage and Analysis Technologies (Lomonosov Moscow State University);

³Ivanovo State Medical Academy

Abstract. Preventing infectious diseases is very important in obstetric and gynaecological practice. Vitamin D is a complex regulator of innate and adaptive immunity. It is known that lack of vitamin D reduces antibacterial and antiviral immunity, stimulates the development of pathologies associated with chronic systemic inflammation. Evidence from evidence-based medicine indicates the importance of using vitamin D preparations to support immunity. The results of fundamental and clinical studies have shown that chronic inflammation and congenital immunity disorders resulting from vitamin D deficiency significantly reduce the body's resistance not only to tuberculosis, but also to viral hepatitis, acute respiratory infections, papillomavirus and herpesvirus.

In addition to a pronounced antibacterial effect, vitamin D is also characterized by its antiviral action. By increasing the expression of interferon-alpha, cathelicidin, defensin and antiviral microRNA, vitamin D activates various mechanisms of congenital antiviral immunity. Studies show the need to compensate for vitamin D deficiency for successful therapy of viral hepatitis, respiratory infections, human papillomavirus (HPV) and herpesvirus.

In the present article the molecular fundamentals of antiviral action of vitamin D are sequentially considered, as well as the results of fundamental and clinical studies indicating the action of vitamin D against the viruses of hepatitis, herpes, RSV, Epstein-Barr, human papillomavirus, the possibility of using vitamin D in the treatment of these and other viral pathologies is considered. The authors analyzed data on the effect of vitamin D on immunity functions and antiviral protection of the human body.

Keywords: vitamin D, immunity, papillomavirus, herpesvirus, hepatitis C virus.

Введение

Известно комплексное влияние витамина D на функции иммунитета. Данные доказательной медицины указывают на важность использования препаратов витамина D для поддержки иммунитета [1–3]. Витамин D также известен противовирусным действием.

Например, уровни витамина D в сыворотке и адекватные дозы витамина D являются факторами, влияющими на противовирусную терапию герпесвируса и ветряной оспы [4]. Курение уменьшает эффективность витамина D при лечении бородавок, снижая уровни 25(OH)D в крови и биологическую активность витамина [5]. У пациентов с рецидивирующим герпесом губ (n = 50) установлены сниженные уровни 25(OH)D в крови ($9,9 \pm 6,2$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев (n = 51, $16,8 \pm 10,2$ нг/мл). При этом у 96 % пациентов установлен выраженный дефицит витамина D (<20 нг/мл) [6]. Таким образом, обеспеченность витамином D может существенно влиять на противовирусную защиту организма.

В частности, вирусные и бактериальные заболевания, включая вирус папилломы человека (ВПЧ), повышают риск развития опухолей эндометрия, яичников и шейки матки, особенно на фоне недостаточного уровня витамина D. Недостаточность 25(OH)D стимулирует персистенцию ВПЧ-инфекции в предраковых поражениях шейки матки. В группе пациенток, инфицированных ВПЧ, по сравнению с

контролем установлено достоверное снижение уровней 25(OH)D3 (в среднем на 3,1 нг/мл, $p = 0,009$). Вследствие противовоспалительных ролей витамина D недостаточность витаминеров D будет содействовать персистенции ВПЧ и связанной с ней цервикальной интраэпителиальной неоплазии [7].

О молекулярных механизмах противовирусного действия витамина D

Витамин-D-индуцированные механизмы, связанные с противовирусной активностью, включают коррекцию врожденного иммунного ответа (интерфероны), повышение уровней кателицидина (LL-37) и дефенсина и активацию специфических противовирусных микроРНК.

Витамин D усиливает эффект интерферона, уменьшая синтез вирусных белков в зараженных вирусами клетках. Например, при инфицировании клеток гепатитом C в культуре под воздействием витамина D активируются гены, связанные с аутофагией вирусных частиц (GPR37, рецептор 37 G-белков, HIF1a – фактор, индуцируемый гипоксией и CCL20, хемокиновый лиганд-20), на фоне подавления интенсивности репликации вируса [8].

Одной из основ антимикробного и противовирусного действия витамина D является повышение экспрессии антимикробных пептидов LL-37 (кателицидин) и бетаде-

фенсина-2 [9], которые проявляют не только микробицидную, но также противогрибковую и противовирусную активность [10].

Пептид кателицидин является неотъемлемым компонентом витамин-D-зависимого врожденного антимикробного иммунитета. Антимикробные пептиды встраиваются в цитоплазматическую мембрану бактерий и в белковые оболочки вирусов и, приводя к образованию пор, нарушают целостность бактерий и вирусов. Кроме того, проникая внутрь бактерий и вирусов, положительно заряженные антимикробные пептиды связываются с отрицательно заряженными ДНК и РНК, что также стимулирует гибель и бактерий, и вирусов.

Обработка моноцитов в культуре посредством биологически активной формы витамина D (1,25-дигидроксивитамин-D3) дозозависимо повышала экспрессию мРНК антимикробного пептида кателицидина в 48-140 раз, причем повышение экспрессии гена кателицидина коррелировало с повышенной экспрессией белка кателицидина [11].

В клиническом исследовании пациентов в отделениях интенсивной терапии была установлена корреляция между концентрацией 25-гидроксивитамина D в плазме крови с уровнями кателицидина. Этот эффект был установлен как у пациентов с сепсисом, так и у пациентов без сепсиса. Уровни кателицидина и витамин-D-

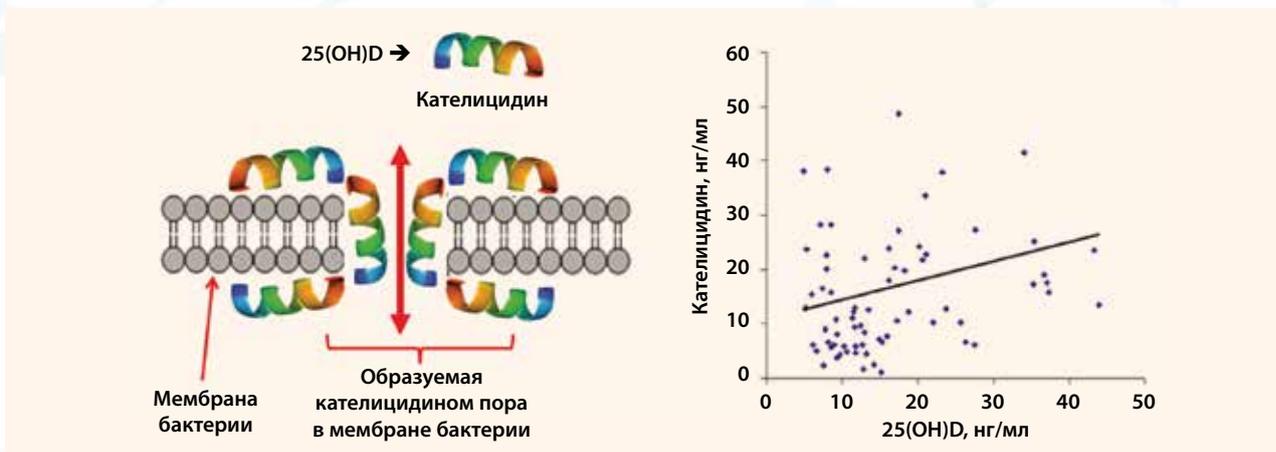


Рисунок 1. Молекулярный механизм действия кателицидина и эффект витамина D

связывающего белка были значительно снижены у пациентов с сепсисом в критическом состоянии по сравнению со здоровыми добровольцами [12] (рис. 1). Более высокие уровни кателицидина в плазме существенно (в 3,7 раза) снижают риск смерти от инфекции у пациентов с диализом [13].

Кателицидин – молекулярный механизм действия (слева) и эффект витамина D (справа) – представлен на рис. 1. Схема действия антимикробных и противовирусных пептидов, буквально «протыкающих» мембраны бактерий и оболочки вирусов. В клиническом исследовании установлена корреляция между уровнем 25-гидроксивитамина D и уровнями кателицидина в плазме крови (фактор корреляции 0,45, $p = 0,05$).

Витамин D повышает экспрессию определенных микроРНК, которые проявляют противовирусные и онкопротекторные свойства. МикроРНК представляют собой короткие специфические фрагменты РНК, которые ассоциируются с матричной РНК и осуществляют тонкую настройку экспрессии белков. Витамин D и активированные им микроРНК (miR155, miR146) тормозят экспрессию целевых специфических белков, ассоциированных с формированием избыточного воспаления (толл-рецепторы TLR2/4, ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, NF- κ B, IKK, SOCS1) [14]. В частности, 1,25(OH)D потенцирует ингибирующее действие микроРНК-130a при репликации вируса гепатита

C [15]. Фундаментальные исследования показали, что воздействие витамина D на иммунитет также осуществляется посредством регуляции деления Т-хелперных лимфоцитов, дифференцирования В-клеток, секреции интерферона и других цитокинов [1], что способствует снижению избыточного воспаления.

Витамин D и его эффекты на функционирование иммунной системы (рис. 2). Витамин D ингибирует деление Т-хелпер-лимфоцитов Th1 и Th0 путем ингибирования IL-2, IFN γ и TNF α и стимулирует деление регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg), облегчая синтез IL-10 (Г). В дыхательных эпителиальных клетках витамин D способствует синтезу ингибитора белка NF- κ B, что содействует противовирусным и иммуномодулирующим эффектам γ -интерферона.

Витамин D важен для поддержания не только первичного, но и вторичного иммунитета. Эти эффекты витамина D обусловлены его воздействием на Т-лимфоциты памяти. В клинко-эпидемиологическом исследовании было показано, что уровни 25(OH)D влияют на Т-лимфоциты памяти ($n = 3189$), причем более высокий уровень 25(OH)D соответствует большему количеству Т-лимфоцитов памяти. Повышение уровней 25(OH)D в крови на каждые 4 нг/мл было ассоциировано с повышением маркера Т-лимфоцитом памяти CD4TemRA на 2,2 % (95 % ДИ 0,54–3,89; $p = 0,009$), маркера CD4TemRO – на

1,50 % (95 % ДИ 0,38–2,62; $p = 0,008$) и маркера CD8TemRA – на 1,82 % (95 % ДИ 0,11–3,56; $p = 0,037$) [16].

Действие витамина D против вирусного гепатита

25-гидроксивитамин D подавляет продукцию вируса гепатита C (HCV). Клетки HuH-7 в культуре были инфицированы HCV в присутствии или при отсутствии витамина D. 25-гидроксивитамин D дозозависимо уменьшал вне- и внутриклеточный уровни основного антигена HCV. Ингибирующее действие 25(OH)D осуществлялось на стадии сборки инфицирующего вирусного комплекса [17].

Молекулы 25-гидроксивитамина D подавляют репликацию вируса гепатита C и способствуют более быстрому вирусологическому ответу организма. Выживаемость клеток и нагрузка вирусом наблюдались в линиях клеток Con1-1b и J6/JFH-2a в культуре, обработанных различными дозами 25(OH)D. Вирусная нагрузка клеток Con1-1b дозозависимо снижалась на 69 %, 80 % и 86 % после обработки 1 μ M, 5 μ M и 10 μ M 25(OH)D соответственно ($p < 0,0001$). В клетках линии J6/JFH-2a были получены схожие результаты: нагрузка вирусом снижалась на 12, 55 и 80,5 % после обработки 1 μ M, 5 μ M и 10 μ M 25(OH)D соответственно ($p < 0,0001$) [18].

При хроническом гепатите C 1-го генотипа низкие уровни витамина D в сыворотке крови ассоциированы с выраженным фиброзом

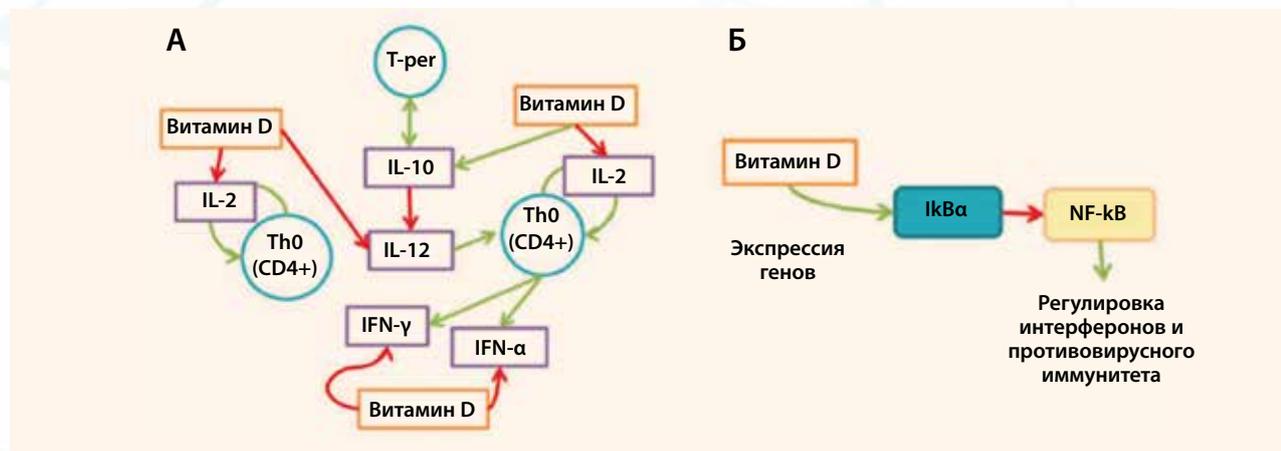


Рисунок 2. Витамин D и его эффекты на функционирование иммунной системы

печени и ухудшением отклика на стандартную терапию интерфероном и рибавирином. В группе (n = 167) прошедших противовирусную терапию пегилированным интерфероном с рибавирином более низкие уровни 25(OH)D были независимо связаны с повышенным риском некроза печени (p = 0,04) и с тяжелой формой фиброза (стадии F3, F4) [19].

Дефицит витамина D ассоциирован с повышенным риском хронического гепатита С и ухудшением отклика на терапию α -интерфероном (p = 0,04) [20]. Мета-анализ 11 клинических исследований с участием пациентов с вирусным гепатитом С (n = 1575, 1117 случаев гепатита) показал наличие у пациентов достоверно более низких уровней гидроксивитамина D в сыворотке по сравнению с контролем. Среди пациентов с уровнями гидроксивитамина сыворотки более 30 нг/мл в 1,57 раза чаще отмечалось более интенсивное выведение вирусных частиц по сравнению с контролем (ОР 1,57, 95 % ДИ 1,12–2,2) [21].

Мета-анализ 14 клинических исследований (n = 3755) подтвердил, что низкий уровень витамина D у пациентов с хроническим гепатитом С связан с более высокой вероятностью наличия тяжелого фиброза печени и более низких шансов на достижение устойчивого вирусологического ответа (при котором вирусная РНК не обнаруживается в крови через 6 месяцев после завершения противовирусной терапии) при совместном использовании с пегилированным интерфероном и рибавирином. При недостаточности витамина D (25(OH)D <30 нг/мл) в 2 раза чаще встречался тяжелый фиброз печени (ОР 2,22, 95 % ДИ 1,24–3,97). Уровни 25(OH)D <20 нг/мл снижали шансы устойчивого вирусологического ответа на 47 % (ОР 0,53, 95 % ДИ 0,31–0,91, p <0,001) [22].

В мета-анализе 11 клинических исследований (n = 1117) у большинства инфицированных вирусом гепатита С отмечался генотип HCV-1 (1068/1575). Высокая частота

устойчивого вирусологического ответа наблюдалась у лиц с 25(OH)D >30 нг/мл (ОР 1,57, 95 % ДИ 1,12–2,2), особенно у пациентов, получавших препарат витамина D (ОР 4,59, 95 % ДИ 1,67–12,63). Важно отметить, что противовирусный эффект витамина D осуществлялся независимо от генотипа вируса гепатита С [22].

Мета-анализ 7 рандомизированных контролируемых исследований (n = 548) показал, что адъювантная противовирусная терапия гепатита С более эффективна при использовании витамина D. Использование витамина D в сочетании с инъекциями пегилированного α -интерферона и рибавирином *per os* в течение 24 недель увеличило успех терапии на 30 % (ОР 1,30, 95 % ДИ 1,04–1,62) по сравнению с терапией без использования витамина D. В частности, отмечена эффективность адъювантной терапии у пациентов с гепатитом С генотипа 1, который, как известно, проявляет резистентность к противовирусной терапии [23].

Противовирусное действие витамина D против RSV-инфекции

Витамин D модулирует врожденные иммунные реакции при ответе организма на респираторные вирусные инфекции [24]. Витамин D способствует усилению противовирусной защиты бронхиальных эпителиальных клеток, инфицированных риновирусами и респираторно-синцитиальным вирусом. Защитный эффект осуществляется при участии противовирусного/антибактериального пептида кателицидина и стимулирует активацию сигнальных путей интерферона. Более высокие уровни витамина D тормозили процессы репликации и секреции риновируса из зараженных клеток и также усиливали активность экспрессии индуцированных интерфероном противовирусных генов. Интересно отметить, что при заражении клетки вирусы уменьшают экспрессию рецептора витамина D и увеличивают экспрессию фермента

1 β -гидроксилазы, которая участвует в инактивации витамина D [25].

Дефицит витамина D (25(OH)D <20 нг/мл) ассоциирован с более тяжелым состоянием госпитализированных с инфекцией нижних дыхательных путей и респираторно-синцитиальным вирусом. Дефицит витамина установлен у 50 % обследованных и был ассоциирован со значительно повышенным риском необходимости приема блока интенсивной терапии (ОР 3,29, 95 % ДИ 1,20–9,02, p = 0,018) и инвазивной механической вентиляции (ОР 11,20, 95 % ДИ 2,27–55,25, p <0,001) [26].

Поддерживая противовирусный иммунитет, витамин D также снижает вызываемую RS-вирусом активацию провоспалительного фактора NF κ B и соответствующих цитокинов в эпителии дыхательных путей. Витамин D индуцирует белок I κ B α , ингибитор фактора NF- κ B, и снижает вызываемую RSV активацию провоспалительных генов, управляемых NF- κ B (IFN-бета, CXCL10 и др.). Ингибирование NF- κ B посредством аденовирусных частиц, содержащих I κ B α , имитировало эффекты витамина D. Таким образом, витамин D уменьшает воспалительную реакцию на вирусные инфекции в эпителии дыхательных путей, не снижая противовирусного действия [27].

Возникающее на фоне недостаточности витамина D хроническое воспаление нарушает врожденный иммунитет и снижает резистентность организма к ОРЗ [28], хроническому бронхиту, также повышая риск хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Мета-анализ 21 исследования (n = 11993) показал, что дефицит витамина D ассоциирован с повышенным риском ХОБЛ (ОР: 1,77, 95 % ДИ: 1,18, 2,64, p = 0,006) и тяжести ХОБЛ (ОР: 2,83, 95 % ДИ: 2,00, 4,00, p <0,001) [29].

Мета-анализ 25 рандомизированных исследований (n = 10933), проведенный с использованием данных об индивидуальных пациентах, показал, что дотации витамина D способствовали снижению

риска инфицирования ОРЗ в среднем на 12 % (ОР 0,88, 95 % ДИ 0,81–0,96, $p < 0,001$). При проведении анализа подгрупп пациентов было установлено, что среди пациентов, имевших более одного эпизода ОРЗ в год, риск повторного заболевания ОРЗ снижался на 20 % при приеме витамина D (ОР 0,80, 95 % ДИ 0,69 to 0,93, $p = 0,004$) [28].

Действие витамина D против вируса папилломы

Кожные и генитальные папилломы – общие дерматологические состояния, вызываемые вирусом папилломы человека. Кроме того, многие штаммы ВПЧ способствуют повышению риска неоплазии шейки матки. Иммуноterapia, включающая вакцины против ВПЧ, циметидин, левамизол, препараты цинка и витамина D, в настоящее время занимает значительное место в лечении ВПЧ из-за низкой встречаемости побочных эффектов, простоты использования и достаточной эффективности [30].

В клиническом исследовании ВПЧ-инфекция и цервикальная интраэпителиальная неоплазия ассоциированы с недостаточностью витамина D3 ($p = 0,009$). Учитывая доказанные противовоспалительные функции витамина D3, недостаточность витамина D3 и его метаболитов может быть возможной причиной персистенции ВПЧ-инфекции [7]. Титры антител для разных штаммов HPV были значительно выше среди пациентов с более низким уровнем 25(OH)D в крови (< 30 нг/мл) [31].

Цервикальная ВПЧ была ассоциирована с недостаточным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови в рамках крупномасштабного клинико-эпидемиологического исследования ($n = 2353$). После коррективы на возраст, этническую принадлежность, пол и т.д. риск инфицирования ВПЧ увеличивался на 14 % при снижении уровня сыворотки 25(OH)D на каждые 10 нг/мл (ОР 1,14, 95 % ДИ 1,02–1,27).

Риск инфицирования ВПЧ был повышен у женщин с глубоким дефицитом витамина D (25(OH)

D < 12 нг/мл, ОР 2,90, 95 % ДИ 1,32–6,38), с дефицитом витамина D (12–19 нг/мл, ОР 2,19, 95 % ДИ 1,08–4,45) и с недостаточностью витамина D (20–29 нг/мл, ОР 2,19, 95 % ДИ 1,22–3,93) при сравнении с пациентами, у которых был установлен достаточный уровень 25(OH)D (> 30 нг/мл) [32].

Противовирусное и противоопухолевое действие витамина D позволяет предположить, что повышение обеспеченности витамином D будет повышать успешность терапии опухолевых заболеваний шейки матки. Действительно, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании долгосрочные дотации витамина D индуцировали регрессию цервикальной интраэпителиальной неоплазии [33]. В клинико-эпидемиологическом исследовании более высокое потребление кальция и витамина D ассоциировано с уменьшением риска развития неоплазии шейки матки ($n = 2430$, в т.ч. 405 случаев цервикальной неоплазии). По сравнению с самым низким квартилем потребления кальция риск заболевания дозозависимо снижался в двух верхних квартилях на 14 % (ОШ 0,86, 95 % ДИ 0,63–1,17) и на 50 % (ОШ 0,50, 95 % ДИ 0,34–0,73) соответственно ($p = 0,004$). Более высокое потребление витамина D также снижало риск заболевания на 20% (3-й квартиль, ОР 0,80, 95 % ДИ 0,56–1,15) и на 36 % (4-й квартиль, ОР 0,64, 95 % ДИ 0,43–0,94, $p = 0,013$) [34].

Действие витамина D против других вирусов

Биологически активные витаминеры витамина D, 25(OH)D3 и 1,25(OH)2D3, проявляют противовирусные свойства по отношению к вирусу простого герпеса 1 (ВПГ-1), выращиваемого в культуре клеток HeLa. Эти витаминеры D добавлялись к клеткам до инфицирования ВПГ-1. Культуры клеток исследовали через 6, 12 и 24 ч после инфицирования. Добавление витамина значительно снижало уровни мРНК провоспалительных толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR9

и стимулировало значительное подавление титра ВПГ-1 в клеточной среде ($p < 0,0001$). При этом эффекты 25(OH)D3 продолжались дольше, чем эффекты 1,25(OH)2D3 [35]. Витамин D в биологически активной форме (1,25(OH)2D3) подавляет активность сигнального каскада PI3K/Akt/mTOR, тем самым запуская аутофагию клеток саркомы Капоши, которая развивается под действием герпесвируса G [36]. При этом воздействие витамина D на клетки, инфицированные ВПГ-1 и претерпевшие онкотрансформацию, осуществляется при участии рецептора для белка герпесвируса G [37].

Активность ретровируса Эпштейна – Барра взаимосвязана с обеспеченностью витамином D пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом [38]. Изучение взаимосвязи концентрации 25(OH)D3 в крови с вирусом Эпштейна – Барра и вирусом герпеса у пациентов с рассеянным склерозом ($n = 482$) показало, что вирусная нагрузка была достоверно выше при более низких уровнях 25(OH)D (в среднем на 6 нг/мл, $p = 0,007$) [39]. Интеграционный анализ транскриптомных данных по микроРНК показал, что недостаточность витамина D стимулирует рост вируса Эпштейна – Барра (который, в свою очередь, способствует развитию рассеянного склероза через нарушение регуляции экспрессии микроРНК mir15a, mir-48d, mir-30d, mir-145, mir-363, has-let-7e, mir-30a, let-7b и mir-146a) [40]. Отметим, что инфицирование беременных вирусом Эпштейна – Барра стимулирует формирование антифосфолипидных антител [41], патологии плаценты [42], преэклампсии и несовместимых с жизнью неврологических отклонений у плода [43].

Для коррекции витамина D необходимы: 1) оптимизация питания (включить в рацион свежие орехи, молочные продукты, печень, рыбу, яйца и др.); 2) достаточное пребывание на свежем воздухе, соблюдение адекватного двигательного режима (10000 шагов в день, плавание, воздушные и солнечные

ванны), а также прием профилактических доз (1000–4000 МЕ/сут) витамина D [1]. В клинические рекомендации и стандарты терапии входят лекарственные формы препаратов витамина D, имеющие разрешение к применению у беременных и кормящих. Вариантом врачебного назначения витамина D для адъювантной терапии является использование лекарственного отечественного препарата Компливит Аква Д3, представляющего собой мицеллированную форму витамина в водном растворе, в 1 капле

которого содержится 500 МЕ витамина D3.

Заключение

Положительное влияние достаточной обеспеченности витамином D на первичный и вторичный иммунитет способствует формированию эффективной противовирусной защиты. Увеличивая экспрессию интерферона-альфа, кателецидина, дефенсина и противовирусных микроРНК, витамин D активирует различные механизмы врожденного противовирусного иммунитета.

Цитируемые в настоящей статье результаты фундаментальных и клинических исследований указывают на необходимость компенсации дефицита витамина D для повышения эффективности и безопасности терапии вирусного гепатита С, герпесвирусной инфекции, вирусов папилломы человека, Эпштейна – Барра и др. Поэтому компенсация установленной недостаточности витамина D и профилактический прием витамина D имеют исключительно важное значение в репродуктивном возрасте, особенно при беременности.

Список литературы

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 568 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
2. Sundaram M.E., Coleman L.A. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr.* 2012;3(4):517–525. doi: 10.3945/an.112.002162.
3. Khoo A.L., Chai L.Y., Koenen H.J.P.M., Oosting M., Steinmeyer A., Zuegel U. et al. Vitamin D (3) down-regulates proinflammatory cytokine response to Mycobacterium tuberculosis through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine.* 2011;55(2):294–300. doi: 10.1016/j.cyto.2011.04.016.
4. Lin Y.T., Wang L.K., Hung K.C., Wu Z.F., Chang C.Y., Chen J.Y. Patient characteristics and analgesic efficacy of antiviral therapy in postherpetic neuralgia. *Med Hypotheses.* 2019; 131:109323. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109323.
5. El-Taweel A.E., Salem R.M., Allam A.H. Cigarette smoking reduces the efficacy of intralesional vitamin D in the treatment of warts. *Dermatol Ther.* 2019;32(2): e12816. doi: 10.1111/dth.12816.
6. Oztekin A., Oztekin C. Vitamin D Levels in Patients with Recurrent Herpes Labialis. *Viral Immunol.* 2019;32(6):258–262. doi: 10.1089/vim.2019.0013.
7. Ozgu E., Yilmaz N., Baser E., Gungor T., Erkaya S., Yakut H.I. Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions? *J Exp Ther Oncol.* 2016;11(3):177–180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28471122>.
8. Gutierrez J.A., Jones K.A., Flores R., Singhanian A., Woelk C.H., Schooley R.T., Wyles D.L. Vitamin D Metabolites Inhibit Hepatitis C Virus and Modulate Cellular Gene Expression. *J Virol Antivir Res.* 2014;3(3). doi: 10.4172/23248955.1000129.
9. Beard J.A., Bearden A., Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* 2011;50(3):194–200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006.
10. Kamen D.L., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med.* 2010;88(5):441–450. doi: 10.1007/s00109-010-0590-9.
11. Korucu E., Pur Ozyigit L., Ortakoylu M.G., Bahadir A., Akalin E.S., Kara A. et al. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2015;32(3):222–227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26422567>.
12. Jeng L., Yamshchikov A.V., Judd S.E., Blumberg H.M., Martin G.S., Ziegler T.R., Tangpricha V. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med.* 2009; 7:28. doi: 10.1186/1479-5876-7-28.
13. Gombart A.F., Bhan I., Borregaard N., Tamez H., Camargo C.A. Jr, Koeffler H.P., Thadhani R. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis.* 2009;48(4):418–424. doi: 10.1086/596314.
14. Arboleda J.F., Urcuqui-Inchima S. Vitamin D-Regulated MicroRNAs: Are They Protective Factors against Dengue Virus Infection? *Adv Virol.* 2016; 2016:1016840. doi: 10.1155/2016/1016840.
15. Duan X., Guan Y., Li Y., Chen S., Li S., Chen L. Vitamin D Potentiates the Inhibitory Effect of MicroRNA-130a in Hepatitis C Virus Replication Independent of Type I Interferon Signaling Pathway. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015:508989. doi: 10.1155/2015/508989.
16. Looman K.I.M., Jansen M.A.E., Voortman T., van den Heuvel D., Jaddoe V.W.V., Franco O.H. et al. The role of vitamin D on circulating memory T cells in children: The Generation R study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(6):579–587. doi: 10.1111/pai.12754.
17. Matsumura T., Kato T., Sugiyama N., Tasaka-Fujita M., Murayama A., Masaki T. et al. 25-Hydroxyvitamin D3 suppresses hepatitis C virus production. *Hepatology.* 2012;56(4):1231–1239. doi: 10.1002/hep.25763.
18. Huang J.F., Ko Y.M., Huang C.F., Yeh M.L., Dai C.Y., Hsieh M.H. et al. 25-Hydroxy vitamin D suppresses hepatitis C virus replication and contributes to rapid virological response of treatment efficacy. *Hepatology Res.* 2017;47(13):1383–1389. doi: 10.1111/hepr.12878.
19. Petta S., Camma C., Scazzone C., Tripodo C., Di Marco V., Bono A. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2010;51(4):1158–1167. doi: 10.1002/hep.23489.

20. Lange C.M., Bojunga J., Ramos-Lopez E., von Wagner M., Hassler A., Vermehren J. et al. Vitamin D deficiency and a CY-P27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol.* 2011;54(5):887–889. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.036.
21. Villar L.M., Del Campo J.A., Ranchal I., Lampe E., Romero-Gomez M. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a metaanalysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(35):5917–5924. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5917.
22. Garcia-Alvarez M., Pineda-Tenor D., Jimenez-Sousa M.A., FernandezRodriguez A., Guzman-Fulgencio M., Resino S. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: a meta-analysis. *Hepatology.* 2014;60(5):1541–1550. doi: 10.1002/hep.27281.
23. Kim H.B., Myung S.K., Lee Y.J., Park B.J. Efficacy of vitamin D supplementation in combination with conventional antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Human Nutrition and Dietetics.* 2018;31(2):168–177. doi: 10.1111/jhn.12503.
24. Zdrenghea M.T., Makrinioti H., Bagacean C., Bush A., Johnston S.L., Stanciu L.A. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol.* 2017;27(1): e1909. doi: 10.1002/rmv.1909.
25. Telcian A.G., Zdrenghea M.T., Edwards M.R., Laza-Stanca V., Mallia P., Johnston S.L., Stanciu L.A. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res.* 2017; 137:93–101. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.11.004.
26. Hurwitz J.L., Jones B.G., Penkert R.R., Ganseboom S., Sun Y., Tang L. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection. *J Pediatr.* 2017; 187:323–327. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.
27. Hansdottir S., Monick M.M., Lovan N., Powers L., Gerke A., Hunninghake G.W. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol.* 2010;184(2):965–974. doi: 10.4049/jimmunol.0902840.
28. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
29. Zhu M., Wang T., Wang C., Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11(1):2597–2607. doi: 10.2147/COPD.S101382.
30. Thappa D.M., Chiramel M.J. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(5):364–370. doi: 10.4103/2229-5178.190487.
31. Zimmerman R.K., Lin C.J., Raviotta J.M., Nowalk M.P. Do vitamin D levels affect antibody titers produced in response to HPV vaccine? *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(10):2345–2349. doi: 10.1080/21645515.2015.1062955.
32. Shim J., Perez A., Symanski E., Nyitray A.G. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Human Papillomavirus Cervicovaginal Infection in Women in the United States. *J Infect Dis.* 2016;213(12):1886– 1892. doi: 10.1093/infdis/jiw065.
33. Vahedpoor Z., Jamilian M., Bahmani F., Aghadavod E., Karamali M., Kashanian M., Asemi Z. Effects of Long-Term Vitamin D Supplementation on Regression and Metabolic Status of Cervical Intraepithelial Neoplasia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Cancer.* 2017;8(1):58–67. doi: 10.1007/s12672-016-0278-x.
34. Hosono S., Matsuo K., Kajiyama H., Hirose K., Suzuki T., Kawase T. et al. Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(4):400– 409. doi: 10.1038/ejcn.2010.28.
35. Kumar A., Singh M.P., Kumar R.S., Ratho R.K. 25-Hydroxyvitamin D3 and 1,25 Dihydroxyvitamin D3 as an Antiviral and Immunomodulator Against Herpes Simplex Virus-1 Infection in HeLa Cells. *Viral Immunol.* 2018;31(8):589–593. doi: 10.1089/vim.2018.0026.
36. Soares A., Tapia C., Gonzalez-Pardo V. VDR agonists down regulate PI3K/Akt/mTOR axis and trigger autophagy in Kaposi's sarcoma cells. *Heliyon.* 2019;5(8):e02367. doi: 10.1016/j.heliyon. 2019.e02367.
37. Soares A., Tapia C., Gonzalez-Pardo V. Antineoplastic effect of 1alpha, 25(OH)2D3 in spheroids from endothelial cells transformed by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus G protein coupled receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019; 186:122–129. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.10.004.
38. Mostafa A., Jalilvand S., Shoja Z., Nejati A., Shahmahmoodi S., Sahraian M.A., Marashi S.M. Multiple sclerosis-associated retrovirus, Epstein-Barr virus, and vitamin D status in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Med Virol.* 2017;89(7):1309–1313. doi: 10.1002/jmv.24774.
39. Perez-Perez S., Dominguez-Mozo M.I., Garcia-Martinez M.A., Aladro Y., Martinez-Gines M., Garcia-Dominguez J.M. et al. Study of the possible link of 25-hydroxyvitamin D with Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25(12):1446–1453. doi: 10.1111/ene.13749.
40. Teymoori-Rad M., Mozghani S.H., Zarei-Ghobadi M., Sahraian M.A., Nejati A., Amiri M.M. et al. Integrational analysis of miRNAs data sets as a plausible missing linker between Epstein-Barr virus and vitamin D in relapsing remitting MS patients. *Gene.* 2019; 689:1–10. doi: 10.1016/j.gene.2018.12.004.
41. Abdel-Wahab N., Talathi S., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2018;27(4):572–583. doi: 10.1177/0961203317731532.
42. Kim Y., Kim H.S., Park J.S., Kim C.J., Kim W.H. Identification of Epstein-Barr Virus in the Human Placenta and Its Pathologic Characteristics. *J Korean Med Sci.* 2017;32(12):1959–1966. doi: 10.3346/jkms.2017.32.12.1959.
43. Elliott S.E., Parchim N.F., Kellems R.E., Xia Y., Soffici A.R., Daugherty P.S. A pre-eclampsia-associated Epstein-Barr virus antibody cross-reacts with placental GPR50. *Clin Immunol.* 2016; 168:64–71. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.002.

*Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет» 2020, № 3, стр. 152-158
Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License*

УДК 615.356:618.2

Применение современных витаминно–минеральных комплексов при физиологически протекающей беременности



В.В. Скворцов, М.В. Луньков, А.А. Касабян, Л.А. Омелянюк, Ю.В. Скворцов
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

Эта статья посвящена вопросам особенностей питания и нутритивной поддержки матери и плода при физиологически протекающей беременности и необходимости приема витаминно–минеральных комплексов.

Ключевые слова: диета, вегетарианство, анемия, кальций, пищевая добавка, сульфат железа, фолиевая кислота, беременность, витамин А, витамин D, Витрум Пренатал Плюс.

V.V. Skvortsov, M.V. Lunkov, A.A. Kasabyan, L.A. Omelyanyuk, Yu.V. Skvortsov
VSMU

The use of modern vitamin and mineral complexes during physiological pregnancy

Abstract: This article is devoted to the issues of nutritional characteristics and nutritional support of the mother and fetus during physiological pregnancy and the need to take vitamin-mineral complexes.

Key words: diet, vegetarianism, anemia, calcium, food supplement, ferrous sulfate, folic acid, pregnancy, vitamin A, vitamin D, Vitrum Prenatal Plus.

Введение

Беременность представляет собой особое состояние с точки зрения питания, поскольку потребление микронутриентов во время беременности влияет на рост и развитие органов плода и здоровье матери. Диета или ограничение питания во время беременности может привести к многочисленным дефицитам микроэлементов, что может ухудшить функции плаценты, и играет большую роль в выкидышах, задержке внутриутробного развития, преждевременных родах и преэклампсии. Выявление факторов риска, включая режим питания и сопутствующие заболевания, имеет первостепенное значение для оптимального ведения беременности. Дородовой уход должен быть индивидуальным, с учетом этнической принадлежно-

сти, культуры, образования, уровня информированности о беременности, диетических и физических привычек. Клиницисты должны составить план соответствующих добавок для корректировки потребностей и определения адекватного потребления кальция, йода, витамина D, фолиевой кислоты, железа и других микроэлементов.

В этой статье рассматриваются риски, связанные с дефицитом питательных веществ у беременных, и представлен обзор по введению пищевых добавок во время беременности с упором на пероральные формы лекарств.

Беременность с точки зрения питания

Существует множество мифов и неоднозначных сообщений о беременности, особенно касаю-

щихся диеты и пищевых добавок. Это происходит из-за культурных различий (внутри и между странами) и внутри общества из-за социально-экономических и образовательных аспектов [1]. Хотя большинство женщин обращаются к медицинским источникам, чтобы узнать, чего ожидать во время беременности, даже образованные женщины могут оказаться под влиянием предубеждений. Исследование, проведенное среди беременных женщин в столичном районе Нью-Йорка, показало, что женщины сильно подвержены слухам в социальных кругах и в средствах массовой информации [2]. Этот феномен называют «мифологией беременности» – фрагментарные, противоречивые и неуловимые формы знания. Существуют также исторические мифы,

касающиеся приема отдельных пищевых компонентов. Например, в 1990-е годы Датский национальный совет здравоохранения выступил за увеличение потребления железа во время беременности, за изменение диеты, порекомендовав более высокое потребление, например, печени, шпината и петрушки [3]. Однако беременные женщины, похоже, не меняют своих диетических привычек, и последующие исследования выявили потребность в пероральных добавках во время беременности. Хотя многие мифы о диетических привычках во время беременности носят культурный или традиционный характер, некоторые (например, беременная женщина должна «есть за двоих») могут представлять опасность для беременных. Между 2010 и 2012 гг. почти 30 % всех прямых и косвенных смертей, связанных с беременностью, в Великобритании приходится на женщин с индексом массы тела (ИМТ) выше 30 [4]. Множество распространенных осложнений и неблагоприятных исходов на всех сроках беременности и в послеродовой период связаны с материнским ожирением. К ним относятся материнская заболеваемость (выкидыш, легочная эмболия, венозная тромбоз, гестационный сахарный диабет, дисфункциональные роды, послеродовые кровотечения, раневые инфекции, дефицит железа и анемия), а также заболеваемость плода (врожденные аномалии, проблемы с плацентой, недоношенность, большие для гестационного возраста дети и мертворождение) и проблемы послеродового периода (здоровье новорожденных, более низкий уровень грудного вскармливания и ожирение среди потомства) [5]. Эти перинатальные риски можно свести к минимуму путем выявления женщин из группы риска и оказания специальной и индивидуальной дородовой помощи. Тем не менее, несмотря на наличие конкретных рекомендаций по увеличению веса во время беременности, от 30 до 60 % беременных женщин не получают рекомендаций по

увеличению веса. Вегетарианство становится все более распространенным диетическим выбором для многих женщин детородного возраста. Хотя последствия вегетарианской диеты во время беременности и потенциальное влияние на исходы для матери и плода остаются неясными, важно, чтобы гинекологи и акушеры рассматривали этот аспект во время беременности [6]. В недавнем систематическом обзоре были оценены 22 исследования вегетарианских (веганских) диет во время беременности [7]. Хотя ни одно из исследований не сообщало об увеличении числа тяжелых неблагоприятных исходов, девять гетерогенных исследований микроэлементов и витаминов показали, что женщины-веганы-вегетарианцы могут подвергаться риску дефицита витамина B12 и железа. Железо, фолиевая кислота, витамин D и, в меньшей степени, кальций и йод являются наиболее распространенными недостатками в рационе, которые имеют наибольшее клиническое значение у беременных [8].

С точки зрения питания беременность – это проблема, потому что материнский организм должен справляться с потребностями питательных веществ плаценты и плода. Питательные вещества, необходимые для плода, проходят отдельный метаболизм в организме матери, плаценте и у плода. Потребление микронутриентов в пренатальном периоде, периоде беременности влияют на развитие эмбриона, органов плода и, следовательно, могут иметь потенциальные последствия с точки зрения тератогенности. Питание во время беременности может влиять на функцию плаценты и на фертильность, частоту выкидышей, задержку внутриутробного развития, преждевременные роды и преэклампсию. Особенность питания в послеродовом периоде может повлиять на здоровье матери и ухудшить питание новорожденных. Как следствие, дефицит во время беременности и в период кормления грудью может иметь долгосрочные последствия как для

матери (например, остеопороз), так и на здоровье новорожденного [9].

Беременность требует лишь умеренного увеличения потребления энергии по сравнению с потребностями до беременности (примерно на 100 и 300 ккал/сут больше в I и II/III триместрах соответственно), с повышенной потребностью при грудном вскармливании 450 ккал/сут. Однако очень важным вопросом является то, что рекомендуемое потребление некоторых питательных веществ значительно превышает рекомендуемое потребление энергии. Помимо сложности самой беременности, необходимо учитывать географические и социально-демографические различия [10]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признает, что Дефицит витамина А, йода, витамина D и кальция у беременных чаще встречается у женщин с низким, нежели у женщин в странах с высоким уровнем доходов, тогда как дефицит железа и фолиевой кислоты во время беременности распространен во всем мире [11].

Микроэлементы

Фолиевая кислота. На основании средних уровней фолиевой кислоты, представленных в систематическом обзоре 62 исследований с участием беременных женщин в развитых странах, потребление фолиевой кислоты во всех регионах было на 13-63 % ниже рекомендаций в беременность. Исследование плазмы здоровых беременных женщин и клеточного фолата продемонстрировало постепенное, значительное снижение с 18 недель беременности до 8 недель после родов и одновременно наблюдалось постепенное значительное увеличение гомоцистеина в плазме [12]. Распространенность очень низкого плазменного уровня фолиевой кислоты в эритроцитах увеличилась с 0,6 % во время беременности до 18 % через 8 недель после родов [13]. Помимо хорошо документально подтвержденной связи между добавлением фолиевой кислоты и профилактикой дефектов нерв-

ной трубки, периконцептивное употребление фолиевой кислоты связано с эпигенетическими изменениями инсулиноподобного фактора роста 2 у ребенка, которые могут повлиять на внутриутробное программирование роста и развития с последствиями для здоровья на протяжении всей жизни. Дополнительный прием фолиевой кислоты был также связан с более высоким уровнем живорождения после оказания помощи в виде репродуктивных технологий и снижением риска самопроизвольного аборта и врожденной патологии сердца [14].

Добавки витамина А. Европейское управление по безопасности пищевых продуктов рекомендовало диетические добавки для приема витамина А во время беременности и лактации, содержащие 700 мг эквивалента ретинола в сутки и 1300 мг ретинола в сутки соответственно [15]. ВОЗ не рекомендует прием витамина А во время беременности как часть обычного дородового ведения для предотвращения материнской и младенческой заболеваемости и смертности. Однако в районах с серьезными проблемами общественного здравоохранения при дефиците витамина А настоятельно рекомендуется принимать добавки витамина А во время беременности для профилактики гемералопии (куриной слепоты) [16].

Дефицит йода у матери во время беременности может отрицательно влиять на когнитивные функции потомства. Хотя рекомендуемая средняя концентрация йода в моче у беременных составляет 150 мг/л, есть сообщения о вариациях в разных странах мира, причем во многих исследованиях сообщается о медиане значения 150 мг/л. Диетические источники йода включают йодированную поваренную соль, молоко и минеральную воду [17]. В руководстве ВОЗ/ЮНИСЕФ признается важность доступа к йодированной поваренной соли как одного из лучших и наименее дорогих способов коррекции недостаточности йода [18].

Добавки витамина D. Витамин D поддерживает здоровье костей

матери и плода, а высокий статус витамина D во время беременности может улучшить минерализацию костей у потомства. Витамин D также способствует иммунологической адаптации матери, необходимой для поддержания нормального протекания беременности и снижает вероятность развития преэклампсии. Действительно, повышенный уровень витамина D связан с долгосрочной защитой против иммунологических заболеваний (например, аллергии, диабета 1 типа и астмы) [19].

Добавки кальция. В группах населения с низким уровнем потребления кальция ВОЗ рекомендует всем беременным женщинам, особенно беременным с высоким риском гестационной гипертензии, получать 1,5-2,0 г элементарного кальция в день, разделенных на три приема и предпочтительно принимать во время еды, с 20 недели гестации и до конца беременности [20].

Добавки железа. По сравнению с уровнями до беременности, во время беременности потребности в железе удваиваются. Недостаточные запасы железа приводят к ЖДА (определяется как уровень гемоглобина 110 г/л (1-й и 3-й триместры) или 105 г/л (2-й триместр)). Примерно у 45 миллионов беременных женщин во всем мире (и 2,5 миллиона женщин в Европе) есть ЖДА. Более того, женщины не вносят существенных изменений в свои привычки питания, когда становятся беременными, и более высокое потребление пищи с высокой биодоступностью железа будет означать фундаментальные изменения в схемы питания, которые нереальны для беременных [21]. Для общей профилактики анемии Международная консультативная группа по пищевой анемии рекомендует, чтобы в районах с распространенностью анемии во время беременности (например, в большинстве промышленно развитых стран) следует назначать пероральное двухвалентное железо 60 мг в сутки во время беременности [22]. В регионах с более высокой распространенностью анемии

также ежедневный прием (60 мг железа) следует назначать на протяжении всей беременности и продолжать в течение 3 месяцев после родов. В зависимости от анемии и степени ее тяжести, международные руководства рекомендуют элементарное двухвалентное железо 100-200 мг в день или по 60 мг два раза в день в качестве первой линии лечения ЖДА. Действительно, миф о диете с высоким содержанием железа для предотвращения и лечения ЖДА неверен, поскольку высокие физиологические потребности в железе во время беременности трудно удовлетворить большинством диет. Таким образом, беременные женщины должны регулярно получать добавки железа, желательно с учетом их статуса по железу (необходим контроль ферритина сыворотки) [23].

Коррекция недостаточности микроэлементов

Исходя из вышесказанного, становится понятно, насколько важно правильное и сбалансированное питание женщин не только во время беременности, но и в рамках предгравидарной подготовки и в период лактации и кормления грудью [24]. Пища должна отличаться качеством и полноценным составом микронутриентов. Однако в современных реалиях развития общества, его гетерогенности по уровню социально-экономического развития получить необходимый объем витаминов в сутки при правильно составленном рационе питания, при соблюдении баланса между потребляемой и затрачиваемой энергией практически невозможно. В любом случае будет перекоп чаши весов либо в сторону переедания и сдвига ИМТ, либо в сторону поддержания оптимального веса, но недополучать столь важные и необходимые организму в период беременности микроэлементы [25].

В такой ситуации на помощь специалистам приходят современные и безопасные специальные поливитаминно-мультиминеральные

комплексы, которые не только идеально сбалансированы по своему составу и учитывают потребности матери и ребенка в каждом из триместров беременности, но еще и очень удобны в приеме. Примером одного из таких витаминных комплексов является Витрум Пренатал Плюс. Биологически активная добавка к пище – дополнительный источник витаминов и минералов, состоящий из 12 витаминов + бета-каротина и 8 минералов, а также дополнительно содержит кальций и магний. Производится в США с соблюдением правильности всех технологий и имеет доказанную безопасность. Фармакологическое действие определяется свойствами комплекса витаминов и минералов, входящих в состав препарата среди которых: кальция карбонат, витамин С (аскорбиновая кислота), железа fumarat, витамин Е (dl-альфа токоферола ацетат), кальция-Д-пантотенат, бета-каротин, витамин А (ретинол ацетат), фолиевая кислота, витамин D3 (холекальциферол), витамин B6 (пиридоксина гидрохлорид), витамин B1 (тиамина нитрат), витамин B2 (рибофлавин), D-биотин, хлорид хрома, оксид меди, калия йодид, натрия селенат, витамин B12 (цианокобаламин). Весь этот состав удовлетворяет су-

точную потребность в витаминах и минералах беременной женщины во всех триместрах беременности и в период кормления грудью. Удобен в применении – 1 раз в день. Показаниями к назначению этого комплекса является восполнение недостатка витаминов и минералов во время беременности, снижение риска развития гиповитаминозов и недостатка минеральных веществ в послеродовой период и в период кормления; снижение риска развития железодефицитной анемии у беременных и дефицита йода в организме матери и плода. Среди противопоказаний стоит отметить индивидуальную непереносимость компонентов продукта.

Заключение

Пищевые привычки представляют собой важные факторы риска возникновения потенциально опасных пищевых дефицитов (например, железа, фолиевой кислоты, йода, кальция и витамина D) у беременных. Вопросы диетического анамнеза, менструального цикла и измерение ИМТ должны рассматриваться как неотъемлемая часть предгравидарного консультирования и во время всех визитов в женскую консультацию. Особое внимание необходимо

уделять беременным женщинам, подверженным высокому риску развития дефицитов. Изменения в рационе могут быть достаточными для удовлетворения потребностей в йоде и витамине D. Однако добавление железа и фолиевой кислоты является медицинской проблемой, и должны быть назначены полноценные витаминно-минеральные комплексы. Фолиевую кислоту следует давать до зачатия и в течение 1-го триместра беременности, чтобы предупредить патологию закладки нервной трубки. Во 2-м и 3-м триместрах необходимо принимать добавки фолиевой кислоты, чтобы компенсировать недостаточное потребление фолиевой кислоты с пищей. Прием добавок железа должен быть адаптирован в соответствии с уровнем ферритина сыворотки крови для профилактики или лечения ЖДА. Врачи, оказывающие помощь беременным женщинам, должны помнить о поливитаминно-мультиминеральных комплексах, признавая, что не все добавки одинаковы, особенно в отношении микроэлементов и восполнения необходимой суточной дозы, и одним из лучших препаратов данной группы, представленных на рынке, является Витрум Пренатал Плюс.

Список литературы:

1. March of Dimes Foundation. Vitamins and minerals during pregnancy. Available from: <http://www.marchofdimes.org/pregnancy/vitamins-and-minerals-during-pregnancy.aspx> [last accessed 18 Oct 2015].
2. U.S. Food and Drug Administration. Fortify your knowledge about vitamins. Available from: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm118079.htm> [last accessed 19 Oct 2015].
3. Bessett D. Expecting embodiment: pregnancy symptoms and the cultural mythologies of pregnancy (oral presentation). American Sociological Association Annual Meeting, New York, NY: August 2013. Available from: <http://www.sciencedaily.com/releases/2013/08/130810063014.htm> [last accessed 18 Aug 2015].
4. Nature World Report. 80% Americans need to eat more for optimum health. Available from: <http://www.natureworldreport.com/2015/07/80-americans-need-to-eat-more-did-you-know-that/> [last accessed 18 Oct 2015].
5. Garcia-Valdes L, Campoy C, Hayes H, et al. The impact of maternal obesity on iron status, placental transferrin receptor expression and hepcidin expression in human pregnancy. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39:571–8.
6. Bitzer J, Sultan C, Creatas G, Palacios S. Gynecological care in young women: a high-risk period of life. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30:542–8.
7. Harper A. Reducing morbidity and mortality among pregnant obese. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29:427–37.
8. Piccoli GB, Clari R, Vigotti FN, et al. Vegan–vegetarian diets in pregnancy: danger or panacea? A systematic narrative review. *BJOG* 2015; 122:623–33.
9. Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; 23:422–6.
10. Flood-Nichols SK, Tinnemore D, Huang RR, et al. Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PLoS One* 2015;10: e0123763.
11. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R, et al. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstet Gynecol* 2014b; 124:23–31.

12. Gernand AD, Simhan HN, Klebanoff MA, Bodnar LM. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:398–404.
13. Blumfield ML, Hure AJ, Macdonald-Wicks L, et al. A systematic review and meta-analysis of micronutrient intakes during pregnancy in developed countries. *Nutr Rev* 2013; 71:118–32.
14. Peake JN, Copp AJ, Shawe J. Knowledge and periconceptional use of folic acid for the prevention of neural tube defects in ethnic communities in the United Kingdom: systematic review and meta-analysis. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 2013;97: 444–51.
15. Czeizel AE, Vereczkey A, Szabo I. Folic acid in pregnant women associated with reduced prevalence of severe congenital heart defects in their children: a national population-based case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 193:34–9.
16. Mei Z, Cogswell ME, Looker AC, et al. Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999–2006. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:1312–20.
17. Gaskins AJ, Afeiche MC, Wright DL, et al. Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction. *Obstet Gynecol* 2014a; 124:801–9.
18. Hyppönen E. Preventing vitamin D deficiency in pregnancy: importance for the mother and child. *Ann Nutr Metab* 2011;59: 28–31.
19. Kirschner W, Dudenhausen JW, Henrich W. Are there anamnestic risk factors for iron deficiency in pregnancy? Results from a feasibility study. *J Perinat Med* 2015. [Epub ahead of print]. doi:10.1515/jpm-2014-0308.
20. Alwan NA, Cade JE, McArdle HJ, et al. Maternal iron status in early pregnancy and birth outcomes: insights from the Baby's Vascular health and Iron in Pregnancy study. *Br J Nutr* 2015; 113:1985–92.
21. Pearce EN, Lazarus JH, Smyth PP, et al. Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3207–15.
22. Bischoff-Ferrari HA. Vitamin D: role in pregnancy and early childhood. *Ann Nutr Metab* 2011; 59:17–21.
23. World Health Organization. 2011. Vitamin A supplementation in pregnant women. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44625/1/9789241501781_eng.pdf?ua¼1 [last accessed 17 Aug 2015].
24. Pearce EN, Spencer CA, Mestman JH, et al. Effect of environmental perchlorate on thyroid function in pregnant women from Córdoba, Argentina, and Los Angeles, California. *Endocr Pract* 2011;17: 412–17.
25. Pearce EN, Alexiou M, Koukkou E, et al. Perchlorate and thiocyanate exposure and thyroid function in first-trimester pregnant women from Greece. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77:471–4.

VITRUM[®] Prenatal *Plus*

Здоровье
МАЛЫША
и МАМЫ
в плюс!



13
витаминов

+

8
минералов



1 таблетка
в день

- ♥ для правильного развития плода
- ♥ для профилактики железодефицитной анемии
- ♥ для снижения риска развития дефицита йода
- ♥ для хорошего самочувствия мам (планирующих беременность, беременных и кормящих)

Рекомендации по применению ВИТРУМ ПРЕНАТАЛ ПЛЮС: беременным и кормящим женщинам принимать по 1 таблетке в день во время еды. **Противопоказания:** индивидуальная непереносимость компонентов. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Женщинам с заболеваниями щитовидной железы проконсультироваться с врачом-эндокринологом. **Изготовитель:** «Eagle Nutritionals, Inc.», 111 Commerce Road, Carlstadt, NJ 07072, USA (США).

www.vitrum-plus.kz

RU.77.99.11.003.E.003856.08.17 от 31.08.2017 г.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.



Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей:
ТОО «Такеда Казахстан», г. Алматы, ул. Шашкина 44, тел: +7 (727) 244-40-04, E-mail: DSO-KZ@taketa.com



Диабетическая нейропатия – диагностика, профилактика и принципы патогенетической и симптоматической терапии (клиническая лекция)



Б.Н. Маньковский,

член-корреспондент Национальной Академии медицинских наук Украины, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой диабетологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика

Диабетическая нейропатия – это собирательный термин, объединяющий поражения различных отделов нервной системы, как центральной, так и периферической (соматической и вегетативной). Диабетическая нейропатия представляет собой самое часто встречающееся осложнение сахарного диабета, отмечающееся у половины пациентов, страдающих как диабетом 1-го, так и 2-го типов. Вследствие гетерогенности данного осложнения клинические проявления могут быть весьма разнообразными и характеризоваться разной выраженностью.

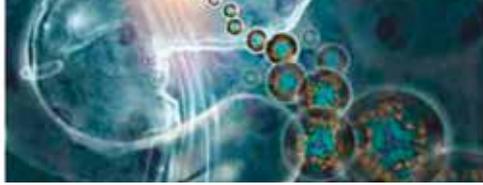
Как подчеркивается в недавно опубликованном документе Американской диабетической ассоциации, в составлении которого принимали участие ведущие клиницисты – диабетологи и неврологи, специализирующиеся именно в области изучения диабетической нейропатии, ранняя диагностика, профилактика и лечение данного осложнения сахарного диабета являются особенно актуальными, принимая во внимание тот факт, что примерно в 50 % случаев диабетическая нейропатия протекает бессимптомно [1]. При этом отсутствие жалоб пациентов не только не препятствует, а, наоборот, предрасполагает к развитию и прогрессированию третичных осложнений, таких как синдром «диабетической стопы», сустав Шарко, падения и переломы конечностей вследствие атаксии, что, в свою очередь, ведет к возрастанию риска ампутаций нижних конечностей, инвалидизации и смертности пациентов. Важно также подчеркнуть, что у

больных с сахарным диабетом поражение различных отделов нервной системы может развиваться в результате других, не связанных с основным заболеванием причин, поэтому диагноз диабетической нейропатии – это всегда диагноз исключения.

Поражение нервной системы у больных сахарным диабетом можно разделить на диффузную нейропатию, мононейропатию и радикулопатию. В клинической практике наиболее часто встречаются диффузная дистальная симметричная полинейропатия и кардиоваскулярная форма автономной (вегетативной) нейропатии. В свою очередь, дистальная полинейропатия разделяется на формы с преобладающим поражением мелких или крупных нервных волокон и смешанную форму с соответствующими клиническими проявлениями. Следует, однако, подчеркнуть, что в клинической практике подобное разделение носит во многом условный характер, так как в основном у

пациентов с диабетом отмечается смешанное поражение нервов различного калибра и не существует дифференцированных подходов к терапии диабетической полинейропатии в зависимости от размера пораженного нерва. Вместе с тем, на наш взгляд, очень важно помнить о том, что диабетическая полинейропатия на определенных этапах может затрагивать только мелкие нервные окончания и, соответственно, не может быть выявлена с помощью ряда традиционных диагностических подходов (таких как оценка рефлексов или определение скорости нервной проводимости, отражающих, как известно, функцию крупных нервных волокон).

К диффузным формам диабетической нейропатии относят также автономную нейропатию, разделяющуюся на кардиоваскулярную форму (проявлениями которой являются уменьшение variability интервала R-R на электрокардиограмме, тахикардия



покоя, ортостатическая гипотензия и такая драматичная форма, как внезапная смерть в результате злокачественной аритмии), гастроинтестинальную форму (диабетические гастропарез, энтеропатия и замедление моторики кишечника, запоры), урогенитальную (нейрогенный мочевой пузырь, эректильная дисфункция и женская сексуальная дисфункция), вазомоторную дисфункцию (дистальный гипогидроз или повышенное потоотделение после приема пищи), синдром нечувствительности (нераспознавания) к гипогликемиям, дисфункция зрачка [1-4].

Мононейропатии включают изолированные поражения периферических или краниальных нервов (например, лучевого, радиального, перинеального, III пары черепных нервов). В ряде случаев возможно одновременное развитие нескольких мононейропатий.

К другим атипичным формам также относятся радикулопатия или полирадикулопатия, проксимальная моторная нейропатия.

Также часто выделяют формы нейропатии, этиологически не обусловленные сахарным диабетом, но весьма часто отмечающиеся у таких больных – синдромы сдавления, хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия, острая болевая нейропатия мелких нервов, обусловленная лечением (например, «инсулиновый неврит», иногда развивающийся при инициации инсулинотерапии).

Диабетическая нейропатия развивается на фоне и в результате длительно существующей гипергликемии, декомпенсации сахарного диабета. В свою очередь, хроническая гипергликемия «запускает» целый ряд патогенетических механизмов, приводящих к формированию функциональных и структурных поражений нервного волокна, таких как активация полиолового пути обмена глюкозы с накоплением в нервной оболочке осмотически активного сорбитола, накопление продуктов неэнзиматического гликозилирования, нарушения липидного обмена и дру-

гих [5-7]. Показано, что у больных с диабетической полинейропатией имеется поражение микрососудов нервов, схожее с такими типичными микроангиопатиями, как диабетические ретинопатия и нефропатия [8]. Частое сочетанное развитие диабетической полинейропатии и ретино- и нефропатии позволяет говорить об этой форме нейропатии как о типичном микрососудистом осложнении сахарного диабета. В крупном эпидемиологическом исследовании Eurodiab, проведенном во многих европейских странах, было выявлено, что факторами риска развития диабетической полинейропатии, наряду с гипергликемией и длительностью течения сахарного диабета, являются также «классические» кардиоваскулярные факторы – артериальная гипертензия, повышение содержания триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности в плазме крови, курение, повышенный индекс массы тела [6].

Представляется важным подчеркнуть, что в последние годы показано, что поражение нервной системы может развиваться на самых ранних стадиях течения сахарного диабета и даже на этапе так называемого предиабета, то есть при незначительном повышении показателей гликемии и гликозилированного гемоглобина, не превышающем пороговых значений, позволяющих поставить диагноз явного сахарного диабета. В настоящее время ведутся активные дискуссии о факторах, ведущих к формированию нейропатии у лиц с предиабетом. По всей видимости, комплекс метаболических, сосудистых нарушений, свойственных лицам с предиабетом (часто объединяемых под термином «метаболический синдром») и лежит в основе поражения нервной системы в таких случаях.

В 2009 г. на специально организованном в г. Торонто (Канада) совещании экспертов в области диабетической нейропатии было принято современное определение диабетической полинейропатии,

согласно которому – это «симметричная, сенсорно-моторная, дистальная полинейропатия, обусловленная метаболическими и микрососудистыми нарушениями в результате воздействия хронической гипергликемии и кардиоваскулярных факторов риска» [9].

Диабетическая полинейропатия обычно развивается постепенно с нарастанием клинической симптоматики и характеризуется появлением сенсорных (чувствительных) нарушений вначале в области больших пальцев ног с последующим вовлечением в процесс более проксимальных отделов стоп и ног, то есть формируется поражение по типу «носков». В достаточно далеко зашедших случаях на фоне выраженного поражения нижних конечностей в патологический процесс могут вовлекаться и верхние конечности с первичным поражением пальцев рук (по типу «перчаток») и дальнейшим прогрессированием на более проксимальные отделы рук. Дальнейшее прогрессирование диабетической полинейропатии может приводить к развитию моторных (двигательных) нарушений, таких как потеря мелких мышц рук, слабость нижних конечностей. Нарастающий нейропатический дефицит и выраженное снижение чувствительности приводят к повышенному риску развития язвы стопы, которая в ряде случаев может быть первичной манифестацией диабетической полинейропатии.

У половины пациентов с диабетической полинейропатией отмечают так называемые «позитивные» симптомы в виде характерных жалоб на жгучую, пекущую, стреляющую боль, парестезии, появления необычных ощущений – отечности ног, чувство холода в ногах (при этом при объективном осмотре эти жалобы не соответствуют данным обследования), чувство онемения ног, гиперстезии (усиленная болевая реакция на болевой раздражитель), аллодинии (появление выраженных болевых ощущений при предъявлении неболевого раздра-

жителя). Характерным признаком диабетической полинейропатии является усиление болевого синдрома в ночное время и вызванное этим расстройство сна.

Кроме «позитивных» симптомов при диабетической полинейропатии часто отмечаются так называемые «негативные» симптомы, на которые пациент обычно активно не жалуется. К таким симптомам относятся снижение болевой (гипо- и аналгезия), тактильной (гипо- и анестезия), вибрационной, температурной, прессорной чувствительности, снижение (вплоть до выпадения) рефлексов. Эти «негативные» симптомы формируют нейропатический дефицит, прогрессирование которого и лежит в основе резкого возрастания риска развития язвенно-некротического поражения нижних конечностей, то есть синдрома «диабетической стопы».

Снижение скорости проведения импульса по нервному волокну обычно является первым проявлением развивающейся диабетической полинейропатии, часто субклинической, то есть без характерных симптомов и признаков этого осложнения. Вместе с тем, в реальной клинической практике электрофизиологическое обследование пациентов с сахарным диабетом проводится весьма редко и диагноз диабетической полинейропатии обычно ставится на основании клинических данных.

На совещании в Торонто были предложены новые подходы к диагностике диабетической полинейропатии. Согласно этим предложениям, диагноз диабетической полинейропатии может быть следующим: «возможная» диабетическая полинейропатия – при наличии у больного симптомов или объективных проявлений этого осложнения; «вероятная» – при наличии симптомов и объективных проявлений; «подтвержденная» – при наличии симптомов или объективных проявлений и снижения скорости проведения нервного импульса при электрофизиологическом обследовании и «субклини-

ческая» форма – при отсутствии субъективных и объективных проявлений, но при наличии электрофизиологических нарушений [9].

Таким образом, нельзя ставить диагноз «подтвержденной» диабетической полинейропатии без проведения электрофизиологического обследования больного. Вместе с тем, эксперты, разработавшие приведенные диагностические подходы, подчеркивают, что диагнозы «подтвержденной» и «субклинической» диабетической полинейропатии в настоящее время в основном используются в научных исследованиях.

В консенсусном документе Американской диабетической ассоциации предлагаются следующие подходы к диагностике диабетической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом [1]. Диагностика диабетической дистальной симметричной полинейропатии должна проводиться больным с диабетом 1 типа через 5 лет после начала заболевания, пациентам с диабетом 2 типа – сразу при выявлении болезни, затем – ежегодно. Следует рассматривать необходимость скрининга на нейропатию и лиц с предиабетом, у которых имеются симптомы, указывающие на возможность развития такого осложнения. Обследование больных, кроме тщательного сбора анамнеза и жалоб, должно включать оценку функции мелких нервных волокон (исследование температурной или болевой чувствительности) и крупных нервных волокон (путем определения порога вибрационной чувствительности с помощью камертона). Отдельно подчеркивается, что каждому больному следует провести определение тактильной чувствительности с помощью монофиламента, поскольку в настоящее время имеются очень убедительные доказательства высокого прогностического значения сниженной тактильной чувствительности в плане возрастания риска развития синдрома «диабетической стопы» и ампутаций нижних конечностей. Конечно, в нынешних условиях оказания ме-

дицинской помощи пациентам с сахарным диабетом, мы не можем требовать от всех докторов проводить подобное обследование каждому больному с сахарным диабетом на регулярной основе, однако развитие сети кабинетов диабетической стопы и диагностики нейропатии открывает более широкие возможности в плане проведения подобного обследования. Следует сказать, что проведение электрофизиологического исследования (определение скорости нервной проводимости) или направление на консультацию к специалисту-неврологу обычно не требуется для скрининга на наличие нейропатии и рекомендуется только в случаях, когда постановка диагноза диабетической нейропатии затруднительна, предполагается возможность других этиологических факторов поражения нервной системы у пациентов или отмечаются атипичные клинические проявления (например, быстрое развитие и нарастание симптомов нейропатии, асимметричный характер поражения нервов, преобладание поражения двигательной функции над нарушениями чувствительности).

Таким образом, диагноз диабетической нейропатии – это клинический диагноз, который должен ставиться при сочетании типичных симптомов и выявления симметричного снижения чувствительности. Поскольку у половины пациентов с нейропатией нет каких-либо жалоб, диагностика проводится путем осмотра и определения порогов чувствительности, описанного выше.

Поскольку диагноз диабетической нейропатии – это диагноз исключения, следует учитывать возможность поражения нервной системы при таких заболеваниях, как нарушения функции щитовидной железы, поражении почек, васкулитах, амилоидозе, инфекционных болезнях (СПИД, гепатит В, болезнь Лайма), нарушения всасывания и обмена витаминов (В₁₂, пиридоксина, тиамина, токоферола), отравления солями тя-



желых металлов (ртуть, свинец), злоупотребление алкоголем, прием ряда лекарственных препаратов (амиодарон, колхицин, препараты платины, таксол). Следует также учитывать и возможность наличия у пациента хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии, а также наследственных форм поражения нервной системы.

Принимая во внимание высокую частоту встречаемости диабетической полинейропатии, значительное снижение качества жизни пациентов с сахарным диабетом при развитии у них этого осложнения, опасность так называемых «третичных» осложнений (синдром «диабетической стопы», сустав Шарко) разработка эффективных методов профилактики и лечения диабетической полинейропатии представляют собой одну из наиболее актуальных задач современной диабетологии.

Естественно, учитывая ключевую патогенетическую роль гипергликемии в формировании микрососудистых осложнений сахарного диабета и полинейропатии, следует подчеркнуть важность достижения и поддержания компенсации диабета, целевых значений уровня гликемии и гликозилированного гемоглобина для предупреждения развития диабетической полинейропатии. Действительно, в классическом исследовании DCCT, включавшем более 1400 больных с сахарным диабетом 1 типа, было показано, что интенсивная инсулинотерапия приводила к снижению риска развития диабетической полинейропатии на 78 % по сравнению с группой лиц, получавших стандартную инсулинотерапию [10]. При этом этот протективный эффект лучшего гликемического контроля сохранялся в течение многих лет после окончания рандомизированного исследования – в последующем эпидемиологическом исследовании EDIC было выявлено, что через 13-14 лет после окончания DCCT у больных, которые исходно получали интенсивную инсулинотерапию, отмечалась значительно меньшая частота

диабетической полинейропатии по сравнению со сравнимой группой [11].

Вместе с тем, в настоящее время не получено убедительных данных о возможности снижения риска развития диабетической полинейропатии только за счет лучшего контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа [12]. Так, в крупных исследованиях поддержание удовлетворительных показателей гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа снижало риск развития диабетической полинейропатии на 5-9 %. Возможно, отсутствие таких результатов объясняется тем фактом, что ни в одном из недавно завершенных крупных интервенционных исследований, в которых изучалась эффективность интенсивной сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, не ставилась цель провести детальное изучение воздействия такой терапии на риск развития именно нейропатии, а частота встречаемости диабетической полинейропатии или кардиоваскулярной автономной нейропатии выступали в качестве вторичных точек исследований. Конечно, нельзя забывать и о фундаментальных различиях в патогенезе и клинических проявлениях, подходах к терапии между сахарным диабетом 1 и 2 типов, что, несомненно, может обуславливать подобные различия в профилактической эффективности нормогликемии как метода профилактики поражения нервной системы у больных с разными типами заболевания. В пользу такого предположения свидетельствуют и очень важные, на наш взгляд, результаты исследования STENO-2, в котором было показано, что лечение, направленное на одновременную коррекцию гипергликемии, повышенного артериального давления, прием статинов, модификация образа жизни приводили к снижению риска развития кардиоваскулярной формы диабетической нейропатии на 60 % [13].

С другой стороны, в настоящее время практически не имеется дан-

ных о том, что интенсификация сахароснижающей терапии способна улучшить течение уже имеющейся у пациентов диабетической полинейропатии.

Таким образом, несмотря на то, что достижение целевых значений гликемии является обязательным условием успешного лечения больных, страдающих сахарным диабетом, для эффективного лечения больных с диабетической полинейропатией следует применять и другие лечебные подходы.

В лечении больных с диабетической полинейропатией обычно разделяют 2 направления – патогенетическая и симптоматическая терапия. Патогенетическое лечение направлено на коррекцию факторов патогенеза диабетической полинейропатии, способно замедлить или даже остановить дальнейшее развитие полинейропатии, то есть оказывает так называемое «болезнь-модифицирующее» воздействие. Патогенетическая терапия потенциально способна повлиять на выраженность как нейропатического дефицита, так и симптомов полинейропатии. Симптоматическое лечение воздействует преимущественно на болевой синдром и не оказывает воздействия на патогенетические звенья развития полинейропатии, не модифицирует течение этого осложнения диабета и не корригирует имеющийся нейропатический дефицит. Вместе с тем, следует отметить, что болевой синдром не развивается без наличия поражения нерва (хотя, выраженность болевого синдрома и неврологического дефицита не всегда коррелируют между собой), поэтому при необходимости назначения противоболевого симптоматического лечения патогенетическая терапия тоже является оправданной. С другой стороны, ряд препаратов, обладающих патогенетическим действием, способны в некоторой степени уменьшить и выраженность болевого синдрома.

В недавнем обзоре методов лечения диабетической полинейропатии Varkonyi et al. [14] предложили общую характеристику и

показания к применению патогенетических и симптоматических препаратов для лечения диабетической полинейропатии (табл. 1).

В настоящее время не существует какого-либо одного препарата или группы препаратов симптоматического действия, которые могли бы оказать выраженный противоболевой эффект у большинства больных с диабетической полинейропатией. Реалистичной целью симптоматической терапии считается уменьшение выраженности болевого синдрома на 50 % от исходной. Поскольку такая эффективность не достигается у каждого пациента с диабетической полинейропатией, достаточно часто требуется замена одного препарата на другой. Кроме этого, каждый из используемых в настоящее время симптоматических препаратов имеет целый ряд побочных эффектов. Поэтому, подбор симптоматических препаратов должен производиться индивидуально с учетом особенностей каждого пациента и возможности развития побочных эффектов назначаемых препаратов.

На совещании экспертов по диабетической полинейропатии в Торонто был предложен достаточно простой и удобный для применения в клинической практике алгоритм симптоматической противоболевой терапии у пациентов с диабетической полинейропатией. Так, соглас-

но этому алгоритму, вначале следует оценить наличие у больного сопутствующих заболеваний и оценить риск побочных действий назначаемых симптоматических препаратов. Рекомендованными препаратами первого ряда для симптоматического лечения предлагаются следующие: антидепрессанты (трициклические или дулоксетин) или антиконвульсанты (габапентин или прегабалин) [2]. Для всех этих препаратов имеется убедительная доказательная база их эффективности (уровень доказательности А) и четкое понимание дальнейших действий при отсутствии эффекта от назначенной начальной дозы. В случае неэффективности назначенных препаратов и с учетом противопоказаний производится замена – антидепрессанты на антиконвульсанты и наоборот. При резистентном болевом синдроме следует рассмотреть возможность назначения опиоидов, хотя их назначение крайне затруднительно в связи с регуляторными ограничениями.

Обычно симптоматические препараты назначаются в следующих дозировках:

Габапентин – 900-3600 мг в день с обязательной постепенной титрацией дозы (обычно по 300 мг в день) и распределением суточной дозы на 3 приема;

Прегабалин – 25-75 мг 1-3 раза в день (начальная доза), 300-600 мг в день (эффективная доза);

Дулоксетин – 20-30 мг в день (начальная доза), 60-120 мг в день (эффективная доза).

Естественно, наиболее перспективными препаратами в лечении диабетической полинейропатии представляются средства, воздействующие на патогенез полинейропатии. Следует отметить, что, к сожалению, целый ряд лекарственных препаратов, которые оказывали выраженное положительное воздействие на патогенез и течение диабетической полинейропатии в эксперименте, не показали своей эффективности при их назначении в клинических исследованиях у больных с диабетической полинейропатией (блокаторы альдозоредуктазы, факторы роста нервов, ингибиторы РКСbeta и ряд других). Вместе с тем, в настоящее время в терапевтическом арсенале врачей имеется ряд препаратов патогенетического действия, эффективность которых подтверждена в крупных многоцентровых клинических исследованиях.

В качестве средств патогенетической терапии диабетической полинейропатии используются 3 препарата: альфа-липоевая кислота, бенфотиамин и актовегин.

Альфа-липоевая кислота, механизм действия которой заключается в блокировании оксидативного стресса, используется для лечения больных с диабетической полинейропатией более 40 лет. В мета-анализе данных исследований, включавших 1258 больных с диабетической полинейропатией, получавших внутривенные инфузии альфа-липоевой кислоты в течение 3 недель, было показано существенное уменьшение выраженности симптомов диабетической полинейропатии и нейропатического дефицита в результате проведенного лечения [15]. В недавнем Кохрейновском анализе также была подтверждена эффективность альфа-липоевой кислоты в качестве патогенетического лечения диабетической полинейропатии [16]. Принимая во внимание возможность модифицирующего воздействия альфа-липоевой кислоты на течение диабе-

Таблица 1. Патогенетическая и симптоматическая терапия при различных проявлениях диабетической полинейропатии (по Varkonyi et al. [14] с модификациями)

Показание	Лечение
Нейропатический дефицит (снижение чувствительности, снижение/выпадение рефлексов), отсутствие клинических проявлений диабетической полинейропатии	Патогенетическое лечение
Болевая полинейропатия, наличие и выраженность нейропатического дефицита не могут быть определены обычными клиническими методами (в основном, нейропатия мелких нервных волокон)	Патогенетическое лечение (можно назначить) + симптоматическое лечение
Одновременное наличие у больного нейропатического дефицита и болевой нейропатии	Патогенетическое лечение + симптоматическое лечение



ческой полинейропатии, большой интерес представляют результаты самого длительного исследования в области диабетической полинейропатии – NATHAN-1, в которое были включены 460 больных с полинейропатией легкой и умеренной выраженности, получавшие терапию альфа-липоевой кислотой или плацебо в течение 4 лет. Лечение хорошо переносилось пациентами и у них не отмечались выраженные побочные эффекты. Хотя в этом исследовании не было отмечено статистически достоверного влияния на первичную конечную точку (совокупность ряда проявлений полинейропатии и электрофизиологических характеристик), было выявлено достоверное замедление прогрессирования нейропатического дефицита под влиянием терапии альфа-липоевой кислотой [17].

Принимая во внимание данные клинических исследований и многолетний опыт использования альфа-липоевой кислоты, рекомендуются следующие дозы и схемы назначения препарата для лечения диабетической полинейропатии. При выраженной диабетической полинейропатии рекомендовано начинать лечение с введения препарата внутривенно в дозе 600 мг однократно в сутки в течение 5-15 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 600 мг в день в течение 2-3 месяцев с повторными курсами терапии при необходимости. При выраженной диабетической полинейропатии и невозможности начального внутривенного введения

препарата возможен пероральный прием в большей дозе – по 600 мг 2-3 раза в день. Альфа-липоевая кислота принимается за 30-60 минут до или через 120 минут после приема пищи.

Бенфотиамин – жирорастворимый дериват витамина тиамин также используется в качестве патогенетической терапии диабетической полинейропатии. Механизм действия данного препарата заключается в блокировании 3 основных биохимических путей, активируемых в результате хронической гипергликемии, и предотвращении тем самым гипергликемического повреждения органов-мишеней. В ряде относительно коротких клинических исследований было показано дозозависимое положительное воздействие бенфотиамина на проявления диабетической полинейропатии [18]. Препарат назначается в дозе 150-600 мг в сутки в виде монотерапии или в комбинации с другими средствами патогенетического и симптоматического действия.

К патогенетическим препаратам для лечения диабетической полинейропатии в последние годы относится и актовегин. В крупном многоцентровом клиническом исследовании, включавшем 567 больных с диабетической полинейропатией, разделенных на 2 группы – получавших актовегин (вначале парентерально в дозе 2000 мг в сутки в течение 20 дней, затем по 600 мг 3 раза в день в течение 140 дней) или плацебо, было показано, что актовегин приводил к статистически достоверному умень-

шению показателя TSS (общий симптоматический счет) и порога вибрационной чувствительности, что являлось первичными конечными точками исследования [19].

Возникает вопрос о целесообразности профилактического применения препаратов патогенетического действия для предупреждения развития полинейропатии у больных сахарным диабетом. Хотя, теоретически такое предположение выглядит обоснованным, в настоящее время нет данных, которые бы подтверждали возможность профилактического назначения препаратов. Кроме этого, мы не можем предсказать, у кого из пациентов с диабетом разовьется полинейропатия и кто, соответственно, нуждается в проведении длительного профилактического лечения. Поэтому, в настоящее время основными подходами к профилактике диабетической полинейропатии, равно как и других осложнений сахарного диабета, являются поддержание нормогликемии и коррекция кардиоваскулярных факторов риска.

Таким образом, диабетическая полинейропатия является не только самым частым осложнением сахарного диабета, но и представляет большие сложности в плане ее диагностики и лечения. При выборе методов терапии больных с диабетической полинейропатией следует учитывать имеющиеся данные крупных клинических исследований и отдавать предпочтение препаратам, воздействующим на патогенез развития этого осложнения сахарного диабета.

Список литературы:

1. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Brill V, Freeman R, Malik RA, Sosenko JM, Ziegler D. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40:136–154
2. Tesfaye S., Boulton AJM, Dickenson AH. Mechanisms and Management of Diabetic Painful Distal Symmetrical Polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013; 36: 2456–2465
3. Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997; 46(Suppl. 2): S54–S57.
4. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D, American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–962.
5. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 1999; 22: 1479–1486.
6. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341–350

7. Dyck PJ, Davies JL, Clark VM, Litchy WJ, Dyck PJ, Klein CJ, Rizza RA, Pach JM, Klein R, Larson TS, Melton LJ, O'Brien PC. Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2282–2288
8. Giannini C, Dyck PJ. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus. *Ann Neurol* 1994; 36: 408–415
9. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–2293
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med.* 1993; 329: 977–86.
11. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, Waberski BH, Lachin JM; Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care.* 2010; 33:1090-1096
12. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011; 343: d4169.doi: 10.1136/bmj.d4169
13. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393
14. Várkonyi T, Putz Z, Keresztes K, Martos T, Lengyel C, Stirban A, Jermendy G, Kempler P. Current Options and Perspectives in the Treatment of Diabetic Neuropathy. *Current Pharmaceutical Design,* 2013; 19: 4981-5007
15. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med.* 2004; 21:114-121
16. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:456279
17. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, Samigullin R, Tritschler H, Munzel U, Maus J, Schütte K, Dyck PJ. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care.* 2011; 34:2054-2060
18. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2005; 43:71-77
19. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, Gurieva I, Abylaiuly Z, Stokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2009; 32:1479-1484



ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ

Показания	Начальная доза (1-7-й день)	Доза титрования (8-14-й день)	Максимальная доза
■ Нейропатическая боль	75 мг 2 раза в день	150 мг 2 раза в день	300 мг 2 раза в день



Торговое название. Прегабин. Международное непатентованное название. Прегабалин. **Состав.** 1 капсула содержит 75 мг или 150 мг прегабалина. **Показания к применению.** Для лечения нейропатической боли у взрослых при повреждении периферической и центральной нервной системы. *Для дополнительной терапии парциальных судорожных приступов с вторичной генерализацией или без нее у взрослых.* Для лечения генерализованного тревожного расстройства у взрослых. **Способ применения и дозы.** Препарат назначают в дозе от 150 до 600 мг в сутки, разделенной на 2 или 3 приема. Препарат можно применять независимо от приема пищи. Данное лекарственное средство предназначено исключительно для перорального применения. Начальная доза прегабалина составляет 150 мг в сутки, разделенная на 2 или 3 приема. В зависимости от индивидуальной реакции пациента и переносимости препарата дозу можно повысить через 3-7 дней до 300 мг в сутки и, если необходимо, повысить до максимальной дозы 600 мг в сутки еще через 7 дней. **Отмена препарата.** Если прегабин следует отменить, рекомендовано постепенно прекращать прием препарата на протяжении, по меньшей мере, 1 недели. **Пациенты с нарушением функции почек.** Уменьшение дозы у пациентов с нарушением функции почек необходимо проводить индивидуально, согласно показателю клиренса креатинина (СКр). Прегабин эффективно выводится из плазмы крови с помощью гемодиализа (50% препарата в течение 4 часов). Для пациентов, которым проводят гемодиализ, суточную дозу прегабалина необходимо откорректировать соответственно функции почек. Пациенты с нарушением функции печени. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов с нарушениями функции печени. **Применение у пациентов пожилого возраста (свыше 65 лет).** Для пациентов пожилого возраста может быть необходимым снизить дозу прегабалина по причине сниженной функции почек. **Побочные действия.** Частые - головокружение и сонливость, назофарингит, усиление аппетита, помутнение сознания, дезориентация, раздражительность, эйфорическое расстройство духа, снижение либидо, бессонница, атаксия, нарушение координации, нарушение равновесия, расстройство внимания, ухудшение памяти, тремор, диаррhea, парестезия, гипестезия, седация, вялость, летаргия, нечеткость зрения, диплопия, рвота, тошнота, запор, диарея, сухость во рту, метеоризм, гастроинтерит; нечастые - нейтропения, повышенная чувствительность, анорексия, гипотония, гиперакузия, тахикардия, синусовая брадикардия, артериальная гипотензия/гипертензия, приливы, гиперемия, ощущение холода и конечностях. После прекращения краткосрочного и долгосрочного лечения прегабином, у некоторых пациентов наблюдались симптомы отмены. Дети. Известно, что профиль безопасности прегабалина был подобным к профилю безопасности у взрослых. **Противопоказания.** - гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ; - детский и подростковый возраст до 18 лет; - женщины в период беременности и лактации. **Лекарственные взаимодействия.** Поскольку прегабин преимущественно экскретируется в неизменном состоянии с мочой, испытывает незначительный метаболизм в организме человека (меньше 2 % дозы выделяется с мочой в виде метаболитов), не ингибирует *in vitro* метаболизм других препаратов и не связывается с белками крови, то маловероятно, что прегабин может вызвать фармакокинетическое медикаментозное взаимодействие или быть объектом подобного взаимодействия. **Лечебные средства, которые влияют на ЦНС.** Прегабин может потенцировать эффект этанола и лоразепема. **Взаимодействие у пациентов пожилого возраста.** Специальные исследования фармакодинамических взаимодействий при участии пациентов пожилого возраста не проводились. **Особые указания.** **Беременность.** Поэтому прегабин не следует применять в период беременности, за исключением отдельных случаев, когда польза для матери явно выраженным образом превышает возможный риск для плода. **Период лактации.** Известно, что небольшое количество прегабалина было обнаружено в молоке женщин, которые кормят грудью. Поэтому кормление грудью в период лечения прегабином не рекомендовано. **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом, или другими механизмами.** Прегабин может провоцировать головокружение и сонливость и может влиять на способность управлять автомобилем или механизмами. Поэтому пациентам следует рекомендовать воздерживаться от управления автомобилем или от работ со сложной техникой до тех пор, пока не станет известно, как именно препарат Прегабин влияет на способность к такой деятельности. **Условия отпуска из аптек.** По рецепту. **Производитель/Держатель регистрационного удостоверения.** ООО «Фарма Старт», Украина, г. Киев, бул. И. Пелле, 8.

Адрес организации, принимающей претензии по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства на территории Республики Казахстан: ТОО «Ацино Каз», Республика Казахстан, 050010, г. Алматы, ул. Бегалина, 135 А, Телефон: 8 (717-2) 91-61-51, факс: 8 (717-2) 91-61-51, E-mail: PV-KAZ@acino.swiss

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

«САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.»

№2464 от 02.08.2019 г.

УДК 616.379-008.64:616.833

Современная медикаментозная терапия диабетической полинейропатии (ДПН)



В.В. Скворцов, д.м.н., доцент, Е.М. Скворцова, С.С. Байманкулов
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

Распространенность сахарного диабета в Российской Федерации и в мире имеет тенденцию к росту среди взрослого населения за последние годы. Сахарный диабет является причиной ранней инвалидизации и высокой смертности среди трудоспособного населения, а также является независимым фактором риска при различных заболеваниях, особенно при онкологических и сердечно-сосудистых. Одним из серьезных осложнений сахарного диабета 1 и 2 типов является диабетическая полинейропатия (ДПН). Подходам к терапии данного состояния с учетом современных фармакоэкономических исследований посвящена данная статья.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, диагностика, лечение, актовегин.

Modern drug therapy for diabetic polyneuropathy (DPN)

V.V. Skvortsov, E.M. Skvortsova, S.S. Baymankulov, VSMU

Summary: the prevalence of diabetes in the Russian Federation and in the world tends to increase among the adult population in recent years. Diabetes mellitus is a cause of early disability and high mortality among the working-age population, as well as an independent risk factor for various diseases, especially cancer and cardiovascular diseases. One of the serious complications of type 1 and type 2 diabetes is diabetic polyneuropathy (DPN). This article is devoted to approaches to the treatment of this condition, taking into account modern pharmaco-economical research.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, diagnosis, treatment, actovegin.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – это совокупность поражения сенсомоторных и автономных отделов периферической нервной системы с разной степенью распространенности [1, 4, 5].

Одной из причин развития ДПН является повышенное накопление свободных радикалов на фоне декомпенсации сахарного диабета (СД) и сниженная активность антиоксидантной системы организма. В результате процессов, обусловленных высоким содержанием глюкозы в крови (аутоокисление, конечные продукты гликозилирования белков), начинается избыточное накопление свободных радикалов, в связи с чем в крови уменьшается количество естественных антиоксидантов и снижается активность ферментов антиоксидантной защиты (глутатионпероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза) [1,2].

Классификация и стадии ДПН.

1. Субклиническая стадия нейропатии.

А. Нарушенные электродиагностические тесты; снижение проводимости нервного импульса чувствительных и двигательных периферических нервов, снижение амплитуды нервно-мышечных индуцированных потенциалов.

Б. Нарушенные чувствительные тесты: вибрационный, тактильный, тепловая и холодовая пробы.

В. Нарушенные функциональные тесты автономной нервной системы: нарушение функции синусового узла и нарушение ритма сердца, изменение потоотделения и зрачкового рефлекса.

2. Клиническая стадия нейропатии.

А. Центральная: энцефалопатия, миелопатия.

Б. Периферическая диффузная нейропатия.

- Дистальная симметричная сенсорно-двигательная полинейропатия.

- Первичная нейропатия мелких нервных волокон.

- Первичная нейропатия крупных нервных стволов (больших волокон).

- Смешанная.

- Проксимальная амиотрофия.

В. Диффузная автономная нейропатия.

- Нарушенный зрачковый рефлекс.

- Нарушение потоотделения.

3. Автономная нейропатия мочеполовой системы: «нервный мочевой пузырь» – дисфункция мочевого пузыря и половая дисфункция.

4. Автономная нейропатия желудочно-кишечного тракта: атония желудка, атония желчного пузыря, диарея.

5. Автономная нейропатия сердечно-сосудистой системы.

6. Бессимптомная гипогликемия.

7. Локальная нейропатия.

- Мононейропатия.

- Множественная мононейропатия.



- Плексопатия.
- Радикулопатия.
- Нейропатия черепных (краниальных) нервов [2, 5, 6, 8, 10].

Клиническая картина ДПН развивается на фоне неудовлетворительной компенсации сахарного диабета очень быстро, спустя 1,5-2 года от начала заболевания [8, 10].

Первоначально поражаются дистальные отделы ног, а затем неврологические нарушения распространяются более проксимально. Степень расстройства отдельных видов чувствительности, как правило, не совпадает.

Имеющийся симптомокомплекс зависит от типа преимущественно пораженных нервных волокон: при поражении больших волокон наблюдается нарушение вибрационной и тактильной чувствительности, а малых волокон – болевой и температурной. Двигательные расстройства (слабость, атрофия мышц стопы и кисти) наблюдаются на более поздних стадиях заболевания [9, 12].

При болевой форме ДПН ведущим симптомом является боль различного характера (острая – «режущая», «разрывающая», или тупая – «ноющая», «давящая»). Боль часто имеет приступообразный характер и сопровождается парестезиями («покалывание булавкой», «жжение», «бегание мурашек»).

Чаще всего болят ноги, а боль значительно усиливаются вечером и ночью. Боль усиливается даже при незначительном прикосновении к месту болезненности, что затрудняет одевание и ходьбу. Эта форма нейропатии характерна для дебюта заболевания, однако она может развиваться и на более поздних сроках сахарного диабета [11, 13, 16].

Иногда болевая нейропатия сочетается с резкой потерей массы тела (как правило, предшествует появлению болей) и депрессией, приводящими к развитию диабетической кахексии [15, 17].

Моторная нейропатия характеризуется потерей мышечной массы стоп, нарушением баланса между флексорами и экстензорами, характерной деформацией пальцев, а также характерным изменением формы стопы с выпячиванием головок плюсневых костей стопы [8, 18, 20].

Критериями диагностики проксимальной диабетической нейропатии (ранее эта форма называлась «диабетической амиотрофией») является наличие как минимум двух из следующих признаков: наличия патологической симптоматики, типичной для диабетической нейропатии, нарушение нервной проводимости, сенсорные и автономные расстройства [19, 21].

Клиническая картина характеризуется триадой симптомов: атрофия, боль и фасцикуляции в мышцах тазового пояса (в наибольшей степени страдает четырехглавая мышца бедра). Развивается чаще у лиц старшего возраста и начинается с потери массы, не зависящей от компенсации и тяжести сахарного диабета.

Последовательность появления патологической симптоматики выглядит следующим образом: боли, прогрессирующая слабость, атрофия мышц, снижение коленного рефлекса, появление фасцикуляций в мышцах ног.

Через достаточно короткий промежуток времени больные становятся не способны опираться на ноги, вставать из положения сидя или лежа и оказываются прикован-

ными к постели. Мышцы поражаются асимметрично, и только при далеко зашедшем процессе наблюдается поражение мышц другой стороны. Слабость и атрофия мышц плечевого пояса развиваются достаточно редко [18, 20].

В клинической практике необходимо проводить дифференциальную диагностику между периферической диабетической полинейропатией и периферической ангиопатией, которая часто возникает у пациентов с сахарным диабетом (табл. 1) [1, 19, 21].

Диагностика диабетической полинейропатии включает осмотр невролога, определение сухожильных рефлексов. Затем – определение чувствительности: температурной, тактильной, вибрационной.

Необходимо инструментальное обследование: стимуляционная электромиография – определение скорости проведения импульса по чувствительным и двигательным волокнам периферических нервов (она снижена у больных сахарным диабетом до 35-40 м/сек при норме 50-65 м/сек).

Наиболее грубое снижение скорости проведения импульса определяется в дистальных отделах нижних конечностей. Проведение данного исследования является обязательным для всех больных, поскольку позволяет при динамическом наблюдении судить о прогрессе или регрессе нейропатии и оценить эффективность проводимой терапии. Этот метод является самым объективным при диагностике полинейропатии [7, 11, 21].

Определение вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона: легким ударом

Таблица 1. Отличия между диабетической ангиопатией и нейропатией

	Периферическая диабетическая полинейропатия	Окклюзия периферических сосудов
Боли	В покое и ночью	При движениях
Стопы	Теплые и сухие	Холодные
Цвет кожных покровов	Нормальный, розовый	Бледные
Пульс на стопе	Нормальный	Слабый либо отсутствует
Допплерография	Кровоток нормальный	Кровоток снижен
Неврологический статус	Рефлексы снижены, снижение либо нарушение чувствительности	Рефлексы нормальные, чувствительность не изменена

камертон приводится в состояние вибрации. Основание камертона прикладывается к участкам выступа костей. Это кончик большого пальца, основание первой плюсневой кости, латеральная и медиальная лодыжка, передняя поверхность голени. Больного просят закрыть глаза и указать момент, когда ощущение вибрации камертона исчезает. Одновременно с этим исследователь смотрит на шкалу и фиксирует уровень, которому соответствует окончание ощущений вибрации камертона. Уровень вибрации соответствует точке схождения треугольников, удвоенных во время движения дужек камертона [5, 19, 20].

Чем меньше интенсивность колебаний камертона и соответственно вибрации, тем выше порог вибрационной чувствительности и тем больше показатель по шкале 0-8. Сниженными считаются показатели ниже 6,0 условных единиц [20].

Диагностика автономной нейропатии (поражение вегетативной нервной системы). Применяются оценка реакции сужения зрачка на свет и ортостатическая проба. В горизонтальном положении больному измеряют систолическое артериальное давление (3 раза в течение одной минуты). После быстрого подъема в положении стоя снова измеряют систолическое давление (3 раза в течение одной минуты). Падение давления в пределах 10 мм рт. ст. считают нормальным.

Проба с динамометром. В положении сидя больной с силой сжимает динамометр, на котором фиксируется максимальный показатель. Затем он снова сжимает динамометр с силой, которая соответствует 30 % от максимальной, и удерживает состояние напряжения как можно дольше. Измеряется диастолическое давление до тестирования и в конце пробы на максимальном напряжении руки. Разница давлений в 16 мм рт. ст. и более считается нормальной, все более низкие показатели – патологическими [17, 19, 20].

Тест Вальсальвы. Больной в положении сидя дует в мундштук, соединенный с манометром, поддерживая в нем давление 40 мм рт. ст. в течение 15 сек. (в это время у больного снимают ЭКГ). После прекращения

тестирования также снимают ЭКГ на протяжении 15-20 сек. Наиболее длинный интервал R-R после нагрузки делят на самый короткий R-R интервал во время нагрузки, и высчитывается коэффициент Вальсальвы: патологический – 1,20 и менее, нормальный – 1,21 и более. У больных с тяжелыми проявлениями диабетической ретинопатии этот тест необходимо проводить осторожно или совсем не проводить, чтобы избежать кровоизлияний в сетчатку и стекловидное тело [11,12].

Изменение частоты сердечных сокращений во время глубокого дыхания. В положении сидя пациент глубоко и ритмично делает 6 вдохов и выдохов за 1 минуту (интервалы равны соответственно 6 сек. и 4 сек.). Разницу между самым коротким и самым длинным R-R интервалами во время дыхания находят после перевода R-R интервалов в частоту сердечных сокращений. Разница в 14 ударов за 1 минуту и меньше – патологическая, 15 ударов за 1 минуту и более – нормальная [5, 6, 7].

Определение температурной чувствительности. Используется прибор, представляющий собой цилиндрический предмет, одна сторона которого имеет металлическую площадку, а другая сторона – пластмассовую. Путем соприкосновения с кожными покровами пациента определяют нарушения температурной чувствительности.

Определение тактильной чувствительности. Используется микрофиламент, представляющий собой прибор типа авторучки, имеющий тонкий металлический волосок. Для определения тактильной чувствительности в исследуемой области производят давление этим металлическим волоском (сила давления – 10 грамм). Отсутствие чувствительности при проведении этой пробы у пациента свидетельствует о патологии.

Согласно консенсусу, принятому в Сан-Антонио (1988, 1992), для диагноза диабетической полинейропатии необходимы как минимум наличие одного симптома и одного изменения, выявленного при электродиагностических исследованиях. Для диагностики диабетической ав-

тономной нейропатии рекомендовано использовать от 3 до 5 тестов [15, 17].

По мнению В.В. Ряженова, С.Г. Гороховой (2017), у пациентов, страдающих сахарным диабетом с установленной диабетической полинейропатией, риск возникновения синдрома диабетической стопы (СДС) повышен в 12 раз, риск ампутации нижних конечностей – в 1,7 раза. СДС – это главная причина 1/3 всех госпитализаций пациентов, что является причиной повышения финансовых затрат на терапию, длительности пребывания в стационарных условиях, вовлечения реабилитационных мероприятий. Частота возникновения СДС прямо зависит от своевременной диагностики и эффективной терапии сахарного диабета и ДПН [1, 6].

В российской медицинской практике широко применяют препарат Актовегин, эффективность которого подтверждается клиническими рандомизированными исследованиями.

Актовегин является антигипоксантом, который проявляет метаболический, нейропротекторный и микроциркуляторный эффекты.

Данный препарат повышает устойчивость клеток к гипоксии путем усиления синтеза аденозинтрифосфата, усиливает транспорт глюкозы в клетки, не затрагивая инсулиновые рецепторы, нейтрализует активные формы кислорода, угнетает образование каспаз, улучшает микроциркуляцию в тканях, обеспечивает реваскуляризацию зон ишемии [2, 3, 4, 6].

Так, на фоне применения Актовегина в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании D. Ziegler и соавт. наблюдалась положительная динамика симптомов ДПН. В этом исследовании применялась оценка порога вибрационной чувствительности с помощью биотензиометра и шкалы NIS-LL (Neuropathy Impairment Score – Lower Limbs).

По данным работы D. Ziegler и соавт., эффективность лечения Актовегином ДПН без развития СДС у пациентов, страдающим сахарным диабетом, равнялась 70,0 %, что является очень хорошим показателем.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА АКТОВЕГИН®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации
Министерства Здравоохранения
Республики Казахстан
№014324, 014325, 014326 от 4 апреля 2018
14956 от 11 мая 2018

Торговое название. Актовегин®.

Международное непатентованное название. Нет.

Лекарственная форма (инъекции). Раствор для инъекций 40 мг/мл – 2 мл, 5 мл и 10 мл.

Состав. 1 мл содержит, *активное вещество* – депротенинизированный гемодериват крови телят (в пересчете на сухое вещество)* 40,0 мг. *вспомогательное вещество:* вода для инъекций. *содержит около 26,8 мг натрия хлорида.

Описание. Прозрачный раствор желтоватого цвета

Лекарственная форма (таблетки). Таблетки, покрытые оболочкой 200 мг.

Состав. Одна таблетка покрытая оболочкой содержит: *активное вещество:* депротенинизированный гемодериват крови телят - 200,00 мг. *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, повидон – (К 90), магния стеарат, тальк. *состав оболочки:* сахараза, титана диоксид (Е 171), краситель хинолиновый желтый лак алюминийевый (Е 104), воск горный гликолевый, повидон (К-30), макрогол-6000, акации камедь, гипромеллозы фталат, диэтилфталат, тальк.

Описание. Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой зеленовато-желтого цвета, блестящие.

Фармакотерапевтическая группа. Прочие гематологические препараты.

Код АТХ В06АВ.

Фармакологические свойства. Фармакокинетика (Инъекции).

Изучить фармакокинетические характеристики (абсорбция, распределение, выведение) препарата Актовегин® невозможно, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме. Актовегин® обладает антигипоксическим действием, которое начинает проявляться самое позднее через 30 мин после парентерального введения. Максимальный эффект отмечается через 3 часа после парентерального и через 2–6 часов после перорального применения.

Фармакокинетика (Таблетки). Изучить фармакокинетические характеристики (абсорбция, распределение, выведение) препарата Актовегин® невозможно, поскольку он состоит только из физиологических компонентов, которые обычно присутствуют в организме. До настоящего времени не обнаружено снижение фармакологического эффекта гемодериватов у больных с измененной фармакокинетикой (например, печеночная или почечная недостаточность, изменения метаболизма, связанные с преклонным возрастом, а также особенности метаболизма у новорожденных).

Фармакодинамика. Актовегин® является гемодериватом, который получают посредством диализа и ультрафильтрации (проходят соединения с молекулярной массой менее 5000 дальтон). Актовегин® – антигипоксант, оказывающий три вида эффектов: метаболический, нейропротективный и микроциркуляторный. Актовегин® повышает поглощение и утилизацию кислорода; входящие в состав препарата инозитол фосфо-олигосахариды положительно влияют на транспорт и утилизацию глюкозы, что приводит к улучшению энергетического метаболизма клеток и снижению образования лактата в условиях ишемии. Активность препарата Актовегин® подтверждена путем измерения увеличенного поглощения и повышенной утилизации глюкозы и кислорода. Рассматривается несколько путей реализации нейропротективного механизма действия препарата. Актовегин® препятствует развитию апоптоза, индуцированного пептидом бета-амилоида (Aβ25-35).

Актовегин® модулирует активность ядерного фактора каппа В (NF-κB), играющего важную роль в регуляции процессов апоптоза и воспаления в центральной и периферической нервной системе. Другой механизм действия связан с ядерным ферментом поли(АДФ-рибоза)-полимеразой (PARP). PARP играет важную роль в выявлении и репарации поврежденных одноцепочечной ДНК, однако чрезмерная активация фермента может запускать процессы клеточной гибели при таких состояниях, как цереброваскулярные заболевания и диабетическая полинейропатия. Актовегин® ингибирует активность PARP, что приводит к функциональному и морфологическому улучшению состояния центральной и периферической нервной системы. Положительными эффектами препарата Актовегин®, влияющими на процессы микроциркуляции и на эндотелий, являются увеличение скорости капиллярного кровотока, уменьшение перикапиллярной зоны, снижение миогенного тонуса прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров, снижение степени артериоловеноулярного шунтирующего кровотока с преимущественной циркуляцией крови в капиллярном русле и стимуляция функции эндотелиальной синтазы оксида азота, влияющей на микроциркуляторное русло. Влияние препарата Актовегин® на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии (ДПН). У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией Актовегин® достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющая боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях). Объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов. В ходе различных исследований было установлено, что эффект препарата Актовегин® наступает не позднее, чем через 30 минут после его приема. Максимальный эффект отмечается через 3 часа после парентерального и через 2–6 часов после перорального применения. Влияние препарата Актовегин® на усвоение и утилизацию кислорода, а также инсулиноподобная активность со стимуляцией транспорта и окисления глюкозы являются значимыми в лечении диабетической полинейропатии (ДПН). У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией Актовегин® достоверно уменьшает симптомы полинейропатии (колющая боль, чувство жжения, парестезии, онемение в нижних конечностях). Объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие пациентов.

Показания к применению. В составе комплексной терапии:

-симптоматическое лечение когнитивных нарушений, включая постинсультные когнитивные нарушения и деменцию; -симптоматическое лечение нарушений периферического кровообращения и их последствий; -симптоматическое лечение диабетической полинейропатии (ДПН).

Способ применения и дозы (инъекции). Актовегин®, раствор для инъекций, применяется внутримышечно, внутривенно (в том числе в виде инфузий) или внутриаартериально. Инструкция по использованию ампул с одной точкой излома:



возьмите ампулу так, чтобы верхушка, содержащая метку, находилась вверх. Осторожно постукивая пальцем и встряхивая ампулу, дать раствору из кончика ампулы стечь вниз. Отломать верхушку ампулы, надавливая на метку. В зависимости от степени тяжести клинической картины, сначала следует вводить по 10–20 мл препарата внутривенно или внутриаартериально ежедневно; для дальнейшего лечения по 5 мл внутривенно или внутримышечно медленно, ежедневно или несколько раз в неделю. Для инфузионного введения от 10 до 50 мл препарата следует добавить к 200–300 мл основного раствора (изотонического раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы). Скорость инфузии около 2 мл/мин. Для внутримышечных инъекций используют не более 5 мл препарата, который следует вводить медленно, поскольку раствор является гипертоническим. *Постинсультные когнитивные нарушения.* В остром периоде ишемического инсульта, начиная с 5–7 дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения 6 месяцев. *Деменция.* По 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 4 недель. *Нарушения периферического кровообращения и их последствия.* По 800–2000 мг в сутки внутриаартериально или внутривенно капельно. Продолжительность лечения до 4 недель. *Диабетическая полинейропатия.* По 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день) продолжительность от 4 до 5 месяцев.

Способ применения и дозы (таблетки)

Дозы и способ применения зависят от нозологической формы и тяжести течения заболевания. Таблетки не разжевывают и запивают небольшим количеством воды перед едой. *Постинсультные когнитивные нарушения.* В остром периоде ишемического инсульта, начиная с 5–7 дня, по 2000 мг в сутки внутривенно капельно до 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения 6 месяцев. *Деменция.* По 2 таблетки 3 раза в день (1200 мг/день). Общая продолжительность лечения 20 недель. *Нарушения периферического кровообращения и их последствия.* По 1–2 таблетки 3 раза в день (600–1200 мг/день). Продолжительность лечения от 4 до 6 недель. *Диабетическая полинейропатия.* По 2000 мг в сутки внутривенно капельно 20 инфузий с переходом на таблетированную форму по 3 таблетки 3 раза в день (1800 мг/день) продолжительность от 4 до 5 месяцев.

Побочные действия. Частота побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Совета международных медицинских научных организаций (CIOMS): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); очень редко ($<1/10000$); не известно (не может быть оценена по имеющимся данным). *Нарушения со стороны иммунной системы.* Редко: аллергические реакции (лекарственная лихорадка, симптомы шока). *Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки.* Редко: крапивница, внезапное покраснение.

Противопоказания: - гиперчувствительность к компонентам препарата Актовегин®; - общие противопоказания к инфузионной терапии: декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; - детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия. Не установлены.

Особые указания (Инъекции). Парентеральное введение препарата следует проводить в стерильных условиях. Из-за возможности возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить пробную инъекцию (тест на гиперчувствительность). Особые указания (Общие). *Клинические данные.* В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ARTEMIDA (NCT01582854), целью которого было изучение терапевтического эффекта препарата Актовегин® в отношении когнитивных нарушений у 503 пациентов с ишемическим

инсультом, общая частота серьезных нежелательных явлений и смерти была одинаковой в обеих группах лечения. Хотя частота повторных ишемических инсультов была в пределах ожидаемой в данной популяции пациентов, было зафиксировано большее число случаев в группе, принимавшей препарат Актовегин®, по сравнению с группой плацебо, однако данное различие было статистически незначимо. Взаимосвязи между случаями повторного инсульта и исследуемым препаратом установлено не было. *Применение у пациентов детского возраста.* В настоящее время данные о применении препарата Актовегин® у лиц детского возраста отсутствуют, поэтому его применение у данной группы лиц не рекомендуется. *С осторожностью.* Беременность и период грудного вскармливания. *Применение при беременности и в период лактации.* Актовегин® следует применять только в тех случаях, когда терапевтическая польза превышает потенциальный риск для плода или ребенка. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.* Не установлено.

Передозировка. Нет данных по возможности передозировки препаратом Актовегин®. На основе фармакологических данных никакие дополнительные нежелательные эффекты не ожидаются.

Форма выпуска и упаковка (Инъекции). По 2, 5 или 10 мл препарата в бесцветные стеклянные ампулы с точкой разлома. По 5 ампул вкладывают в пластиковую контурную ячейковую упаковку. По 1 (для 5 мл и 10 мл) или 5 (для 2 мл) контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку. На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия. Для ампул объемом 2 мл и 5 мл маркировка наносится на поверхность стекла ампулы или на этикетку, наклеивающуюся на ампулу. Для ампул объемом 10 мл маркировка наносится на этикетку, наклеивающуюся на ампулу.

Форма выпуска и упаковка (Таблетки). По 50 таблеток помещают во флаконы темного стекла, завинчивающиеся крышками, снабженные контролем первого вскрытия. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную. На пачку наклеивают прозрачные защитные наклейки круглой формы с голографическими надписями и контролем первого вскрытия.

Условия хранения. Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения. 3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Производитель и упаковщик (Инъекции). Такеда Австрия ГмбХ., Австрия. Ст. Питер штрассе 25, 4020 Линц, Австрия/ St. Peter-Strasse 25, 4020 Linz, Austria.

Производитель (Таблетки). «Такеда ГмбХ», Леницштрассе 70-98, 16515 Ораниенбург, Германия. «Takeda GmbH», Lehnitzstrasse 70-98, 16515 Oranienburg, Germany

Владелец регистрационного удостоверения. ООО «Такеда Фармасьютикалс», Россия, 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1. «Takeda Pharmaceuticals» LLC, 2, Bl.1, Usacheva street, Moscow, 119048, Russia.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара): Представительство компании «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрия) в Казахстане

ТОО «Такеда Казахстан»
г. Алматы, ул. Шашкина 44
Номер телефона (727) 2444004
Номер факса (727) 2444005
Адрес электронной почты DSO-KZ@takeda.com





По результатам исследования С.А. Аббот и соавт., препарат Актовегин снижал риск возникновения трофических язв нижних конечностей на 19,6 %. Учитывая вероятность ампутации нижних конечностей в результате прогрессирования СДС, равную 17 %, количество ампутаций в группе препарата Актовегин – не более 56 случаев [6, 7].

В соответствии с исследованием В.В. Ряженова, С.Г. Гороховой, препарат Актовегин является эффективным препаратом для терапии ДПН у пациентов с сахарным диабетом, исходя из количества пациентов без развития СДС [6].

В условиях фармакоэкономической модели учитывали финансовые затраты держателя бюджета на лечение ДПН.

Использовался анализ «затраты – эффективность», где показатель «затраты – эффективность» (Cost -Effectiveness Ratio – CER) рассчитывался по формуле: $CER = C/Ef$, где C – стоимость терапии всех пациентов

в группе (в рублях); Ef – эффективность терапии.

Анализ чувствительности результатов. В рамках анализа чувствительности планировали клинические исходы (риск развития СДС) при применении рассматриваемых в модели стратегий лечения с учетом изменения числа пациентов от 100 до 1000 человек (шаг 100 человек).

В связи с единым тарифом обязательного медицинского страхования на лечение больного в условиях стационара затраты на первый этап лечения с парентеральным введением лекарств одинаковы и составляют 40 331,73 руб. На этапе амбулаторного лечения затраты в группе препарата Актовегин – 24 024,00 руб. на одного пациента. Данные о затратах, а также эффективности применения препарата Актовегин при ДПН у пациентов с СД 2 типа по показателю доли пациентов с ДПН без развития СДС (62,7 и 70,0 % соответственно) позволили рассчитать значения CER. Они составили для препарата альфа-

липоевой кислоты – 103 556,19 руб.

Данный факт говорит не только об улучшении клинических исходов при использовании препарата Актовегин, но и о клинико-экономической целесообразности его применения [6, 7].

Таким образом, правильно начатая патогенетическая терапия препаратом Актовегин позволяет избежать инвалидизации и смерти трудоспособного населения на фоне заболевания сахарным диабетом. Это обусловлено лучшими показателями эффективности (в данном случае это количество пациентов без развития СДС) и меньшими суммарными затратами на курс терапии препаратом Актовегин, что выражается предпочтительным значением CER. Данные выводы базируются на основе работы В.В. Ряженова, С.Г. Гороховой (2017) и данных исследований Ziegler D. и соавт., в которых соблюдаются все требования при проведении клинического исследования лекарственных средств.

Список литературы:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. N 2. С. 104–112.
2. Консенсус по диабетической стопе, 2017.
3. Кисляков В.А., Оболенский В.Н., Юсупов И.А. Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению // Русский медицинский журнал. 2016. No 12. С. 768–770.
4. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1994.
5. Бринк С. Эндокринология (пер. с англ.). – М., 1999. – С. 777–802.
6. Ряженов В.В., Горохова С.Г. Различные стратегии ведения пациентов с диабетической полинейропатией: моделирование клинических исходов и фармакоэкономический анализ // Эффективная фармакотерапия. 8/2017.
7. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. No 8. P. 1479–1484.
8. Скворцов В.В. Клиническая эндокринология. Диагностика и лечение / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко. – М.: Феникс, 2009. – 128 с.
9. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Клиническая эндокринология: краткий курс: учебно-методическое пособие. 2-е изд., стереотип. / Скворцов В.В., А.В. Тумаренко. – Санкт-Петербург: Спецлит, 2015. – 186 с.
10. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. – М.: Медицинское информационное агентство, 2016. – 496 с.
11. Гарднер Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 1 / Д. Гарднер. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2016. – 301 с.
12. Гариба Х. Доказательная эндокринология / Под редакцией П. Камачо, Х. Гариба, Г. Сайзмора. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 640 с.
13. Скворцов В.В. Проблемы диагностики и лечения сахарного диабета //Медлайн-Экспресс. – 2007. – N 2. – С. 42–46.
14. Скворцов В.В., Зайцев В.Г., Скворцов К.Ю., Тумаренко А.В. Современные клинико-биохимические аспекты медленно прогрессирующего диабета 1 типа (LADA) //Поликлиника. – 2009. – N 3. – С. 68–72.
15. Скворцов К.Ю., Скворцов В.В. К вопросу о диагностике и лечении диабетической автономной нейропатии //Поликлиника. – 2009. – N 5. – С. 16–20.
16. Скворцов В.В. Проблемы лечения хронических осложнений сахарного диабета //Поликлиника. – 2010. – N 2. – С. 40–43.
17. Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Белякова Е.В., Зотова А.А., Скворцова Е.М. Диагностика и лечение диабетической полинейропатии //Поликлиника. – 2012. – N 1. – С. 35–38.
18. Скворцов К.Ю., Головачева Т.В., Скворцов В.В. О синдроме диабетической вегетативной сердечно-сосудистой нейропатии //Терапевт. – 2017. – N 1 (120). – С. 4–18.
19. Скворцов В.В., Борисова А.В. Особенности диагностики и лечения диабетической кардиомиопатии // Врач скорой помощи. – 2020. – N 6. – С. 55–62.
20. Мирзоян С.К., Скворцов В.В., Кулинич А.В., Кулинич А.А. Диагностика и лечение дистальной симметричной полинейропатии // Главврач. – 2018. – N 1. – С.37–47.
21. Скворцов В.В., Молчанова И.В. Современные подходы в лечении дистальных полинейропатий // Человек и лекарство – Казахстан. – 2018. – N 9 (104). – С. 72–77.

<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.1.24-32>

Профилактика потерь беременности ранних сроков



Самарский
государственный
медицинский
университет

И.С. Липатов¹ – д.м.н., проф, Ю.В. Тезиков¹ – д.м.н., В.Л. Тютюнник² – д.м.н.,
Н.Е. Кан² – д.м.н., А.Д. Протасов¹ – к.м.н., Н.В. Мартынова¹, Е.В. Жернакова¹, А.А. Букреева¹
¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России,
Самара;
²ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. Академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

Цель исследования. Разработка комплексной программы профилактики потери беременности ранних сроков у женщин на основе выявленных патогенетических особенностей развития данной патологии.

Материал и методы. Проведено обследование и лечение 170 женщин с самопроизвольным прерыванием беременности в I триместре гестации. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных женщин. Применялись иммуноферментный анализ, иммунолюминесцентный, гемостазиологические, гистологические методы исследования. Эффективность комплексной программы лечебно-оздоровительных мероприятий после неразвивающейся беременности оценивалась стандартами доказательной медицины.

Результаты. За последние 25 лет отмечается рост частоты неразвивающейся беременности в 3,5 раза. В генезе данной патологии выделены ведущие синдромы – системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, функциональной недостаточности эндометрия. Трехэтапная комплексная программа профилактики рецидива ранних репродуктивных потерь, разработанная с учетом выявленных патогенетических особенностей, включающая восстановительное лечение в послеабортном периоде, прегравидарные мероприятия и ведение на ранних сроках беременности, показала высокую результативность: снижение частоты ранних репродуктивных потерь в 3,3 раза, увеличение частоты благоприятных перинатальных исходов в 2,3 раза (ЧБНЛ 1,6 (95 % ДИ 1,1–2,2); ОШ 9,8 (95 % ДИ 6,4–12,5)).

Заключение. Полученные данные позволили разработать патогенетически обоснованную комплексную программу ведения женщин с невынашиванием беременности.

Каждая прервавшаяся беременность оказывает негативное влияние на состояние репродуктивной системы, что приводит к повторяющимся ранним репродуктивным потерям. Кроме того, неуклонный рост частоты ранних потерь беременности ставит данную медицинскую проблему в разряд социальных [1, 2]. Риск развития самопроизвольного состоявшегося выкидыша (СВ) и неразвивающейся беременности (НБ) значительно повышается при активации инфекционного процесса у беременной женщины, наличии иммунодефицитных состояний, генетически детерминированных тромбофилиях, развитии ауто- и аллоиммунных процессов, нарушениях иммунобиологической гестационной толерантности, эндокринопатиях и др. [3, 4].

Согласно Международной статистической классификации болезней 10-го пересмотра (1995), под НБ понимают гибель эмбриона или раннего плода с длительной задержкой его в полости матки (шифр O02.1). В структуре репродуктивных потерь доля НБ составляет 10-20 %, а среди самопроизвольного прерывания беременности на ранних стадиях – 30-50 % [5, 6].

Некоторыми авторами СВ и НБ объединяются понятием эмбриоплацентарная недостаточность [7, 8].

По мнению других исследователей, общий данный термин трактуется более широко и включает в себя, помимо СВ и НБ, патологические состояния, связанные с пролонгированием беременности (плацентарная недостаточность,

преэклампсия) [9, 10]. Учитывая связь нарушений процессов имплантации с большими акушерскими синдромами, уместно было бы выделить этап, предшествующий клинической реализации СВ, НБ, плацентарной недостаточности и другим осложнениям, и определить его как «эмбриоплацентарная дисфункция» (ЭПД). Различные клинические варианты эмбриоплацентарной недостаточности обусловлены генетическим кодом, характером повреждающих эндогенных и экзогенных факторов. В общем виде проявления нарушений процессов эмбриогенеза в виде ЭПД можно рассматривать как донозологический этап, предшествующий клинической реализации эмбриоплацентарной недостаточности, включающей СВ и НБ.

* Материал подготовлен по заказу ТОО «Абботт Казахстан».



Зная причины и патогенез ЭПД, можно целенаправленно проводить патогенетическое лечение и реабилитацию пациенток группы высокого риска по эмбриоплацентарным потерям в догестационном периоде. Низкая эффективность восстановительного лечения после НБ обусловлена отсутствием информативной диагностики причины НБ и поздним началом реабилитационных мероприятий без учета единых патогенетических механизмов нарушения гомеостаза [11, 12]. Поиск эффективных и патогенетически обоснованных программ восстановления репродуктивного здоровья в послеперинатальном периоде может стать одним из резервов снижения материнской заболеваемости и благоприятного вынашивания следующей беременности [13, 14].

Цель исследования: разработка комплексной программы профилактики потери беременности ранних сроков у женщин на основе выявленных патогенетических особенностей развития данной патологии.

Материал и методы исследования

На первом этапе исследования для выявления патогенетических особенностей потери беременности ранних сроков обследованы 170 беременных женщин в сроке 7-12 недель гестации, которые были разделены на две группы в зависимости от исхода беременности: I группу составили 138 женщин с НБ, которым произведено инструментальное удаление частей плодного

яйца (диагноз НБ подтверждали результатами ультразвукового исследования); II группу – 32 женщины с клинической картиной начавшегося СВ, которым не удалось сохранить беременность. Критерии отбора: срок беременности 7-12 недель, первичное невынашивание беременности, отсутствие анатомических причин невынашивания беременности, тяжелой соматической и генетической патологии. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин, прервавших беременность путем медицинского аборта в сроке от 7 до 12 недель.

Клиническое и лабораторное обследование проводили до начала терапии и инструментального удаления НБ или изгнания плодного яйца при СВ. Всем женщинам проведено определение в крови содержания маркеров воспалительной реакции – интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , интерферона (ИФН)- γ , С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-4 и ИЛ-10 (противовоспалительные цитокины); маркеров функциональной активности эндометрия – α 2-микроглобулина фертильности (АМГФ, гликоделин), лептин (синтезируется адипозитами, плацентой, желудком, мышцами и влияет на секреторную трансформацию эндометрия, функциональное состояние плодовой и материнской частей плаценты, энергетический баланс репродуктивной системы); маркеров сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений – фактора роста плаценты (ФРП), лимфоцитов с фено-

типом CD95+ (Л CD95+), общего IgE (маркер эндотелиальной дисфункции, фактор регуляции сосудисто-эндотелиальной проницаемости, универсальный эффектор иммунного ответа), фибронектина (ФН), Д-димера, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-4, ИЛ-10, СРБ, лептина, общего IgE, ФРП, АМГФ в сыворотке крови, плазменную концентрацию ФН определяли методом ИФА с применением наборов реагентов (ООО «Протеиновый контур»; «Вектор-Бест»; DSL (USA); «Диатех-Э»; «P/D systems»; «Pharmacia diagnostika»; «АМГФ-Фертитест», ИФА-ФН, ЗАО «НВО-Иммунотех»). Для иммунофенотипирования Л CD95+ использовался метод лазерной проточной цитометрии (цитометр Becton Dickinson FACS Calibur, компьютерная программа Cell Quest Pro). Уровень Д-димера определяли методом ELISA (ЗАО «Биохиммак»), РФМК – с применением РФМК-теста (ООО «Технология-Стандарт»). Для верификации диагноза проводилось гистологическое исследование abortивного материала.

На втором этапе исследования проведена клиническая апробация комплексной программы ведения женщин с НБ, включающей реабилитационные мероприятия после несостоявшегося выкидыша и догестационную подготовку. Обследованы и пролечены 138 женщин после прерывания НБ, которые были разделены на две группы в зависимости от характера про-



Рисунок. Частота НБ и СВ в динамике с 1990 по 2015 гг. (%)

димых реабилитационных мероприятий в послеабортном периоде. I группу составили 88 женщин с НБ в анамнезе, которым сразу после прерывания беременности и обследования проводилось восстановительное лечение по индивидуальной программе реабилитационных мероприятий с учетом этиологического фактора, включающее антибактериальную терапию с учетом чувствительности выделенного микробного агента, восстановление биоценоза, иммуномодулирующие средства (виферон, неовир) в течение 10 дней, энзимотерапию (вобэнзим) в течение 1 месяца, гормонотерапию (дюфастон) в течение 3 месяцев, исключение медико-социальных факторов риска НБ, индивидуальное лечение экстрагенитальной патологии. Общая продолжительность восстановительного лечения составляла 3 месяца. II группу составили 50 женщин с НБ в анамнезе, получавших традиционное послеабортное лечение, включающее антибактериальные и противовоспалительные средства. Лабораторное обследование проводилось в динамике восстановительного лечения через 14 дней и 3 месяца после прерывания беременности.

За 3 месяца до планируемой беременности подготовка к последующей с учетом индивидуальных особенностей репродуктивного статуса проведена у женщин I группы (n = 88). Комбинация лекарственных средств подбиралась с учетом выявленных этиологических факторов НБ, результатов восстановительного лечения, а также включала препараты, улучшающие метаболизм (актовегин по 1 драже 3 раза в сутки, витамин Е по 400 МЕ в сутки в течение 1 месяца), гормонотерапию (дюфастон по 10 мг 2 раза в сутки во вторую фазу менструального цикла**). Всем беременным групп сравнения назначался витаминно-минеральный комплекс, содержащий фолиевую кислоту.

Третий этап исследования, проведенный с целью оценки те-

чения и исходов беременности у женщин второго этапа, включал обследование 128 беременных женщин с высоким риском невынашивания, имеющих в анамнезе одну НБ. 10 женщин (7,2 %) из 138 наблюдаемых на втором этапе были из дальнейшего наблюдения по причине отсутствия наступления беременности. В зависимости от характера реабилитационной программы и мероприятий в догестационном периоде были сформированы две клинические группы сравнения: I группу составили 85 беременных женщин с НБ в анамнезе, которым проведена комплексная программа реабилитационных мероприятий и прегравидарная подготовка – с учетом индивидуальных особенностей репродуктивного статуса; II группу – 43 беременные женщины с НБ в анамнезе, которым в послеабортном периоде проведено традиционное противовоспалительное лечение без последующей индивидуальной догестационной подготовки.

У всех женщин была ранняя постановка на учет в связи с беременностью. В динамике I триместра гестации в сроки 5-7 и 8-12 недель всем беременным групп сравнения проведено полное общеклиническое, биохимическое, бактериоскопическое, бактериологическое, гемостазиологическое, иммунологическое исследования. В крови беременных женщин определяли маркеры воспалительной реакции, функциональной активности эндометрия, сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений.

В случае лабораторной диагностики ЭПД проводилось превентивное лечение, которое включало энзимотерапию (вобэнзим по 3 табл. 3 раза в сутки в течение 3 недель), препараты магния (магне В6 по 2 табл. 3 раза в сутки в течение 1 месяца), антиоксиданты (витамин Е по 400 МЕ в сутки в течение 1 месяца), гестагены (дюфастон по 10 мг 2 раза в сутки до 20 недель гестации*). Данный этап позволил оценить клиническую эффективность программы

восстановительного лечения после НБ, обосновать проведение профилактики ранних репродуктивных потерь в период гестации.

Статистическая обработка данных была произведена с помощью программ MedCalc statistical software 14 и OriginPro 8.1. Анализ на нормальность распределений значений был проведен с помощью критериев Шапиро–Вилка и Лиллифорс. Результаты подвергали статистической обработке с использованием параметрических (среднее арифметических величин (M) и их среднее квадратическое отклонение ($M \pm \delta$), критерий Фишера–Стьюдента (t)) и непараметрических (медиана (Me) и межквартильный интервал (LQ – нижний (25-й) квартиль, HQ – верхний (75-й) квартиль), U-критерий Манна–Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (k)) критериев. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Информативность диагностических исследований оценивалась чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного и отрицательного результатов, диагностической точностью; оценка эффективности профилактических мероприятий объективизировалась стандартами доказательной медицины [15].

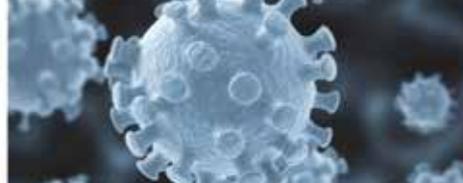
Результаты исследования и их обсуждение

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что частота НБ с 1990 по 2015 г. в популяции женщин увеличилась в 3,5 раза и составила 6,3 % (среди имевших беременность) и имеет устойчивую тенденцию к росту (по данным медицинской документации лечебных учреждений городского округа Самара). При этом частота СВ в 1990 г. была 6,3 %, к 2015 г. увеличилась в 1,5 раза и составила 9,5 % (НБ: СВ – 1:1,5) (рис.). Следовательно, НБ от всех женщин с невынашиванием беременности ранних сроков в 2015 г. составила

Согласно инструкции препарата Дюфастон® №N030098 от 03.07.2020:

*Привычный выкидыш по причине недостаточности прогестерона – по 1 таблетке (10 мг) в день до 20-й недели беременности; затем дозу можно постепенно снизить. Лечение следует начать до зачатия.

**Бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности – по 1 таблетке (10 мг) в день с 14-го по 25-й день цикла.



40 % (в 1990 г. – 22,2 %). Согласно мнению ряда исследователей, рост частоты НБ за последние 25 лет связан со снижением устойчивости эмбриоплацентарного комплекса к повреждению при значительном увеличении количества действующих факторов риска [16, 17].

Средний возраст женщин с НБ составил 26 (2,5) лет, с СВ – 25 (3,0) лет, контрольной группы – 24 (2,2) года ($P < 0,05$). Индекс массы тела в указанных группах статистически значимо не отличался и составил менее 25.

Результаты лабораторного тестирования показали, что у беременных с НБ, СВ имеется общая закономерность изменений маркеров воспалительного ответа. Причем при НБ изменения имеют более выраженный характер. Анализ уровней провоспалительных цитокинов, СРБ показал статистически значимую разницу ($P < 0,05$) в их содержании при НБ и СВ, несмотря на общую тенденцию к повышению: при НБ средние значения ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ , СРБ увеличены, по сравнению с СВ, в 1,4, 1,6, 1,5, 1,5 и 1,4 раза соответственно (табл. 1).

Анализ содержания противовоспалительных цитокинов показал их статистически значимое ($P < 0,05$) снижение по сравнению с физиологической беременностью (ИЛ-4 в 1,8 раза при НБ и 1,4 раза при СВ; ИЛ-10 – в 3,5 раза и 2,6 раза соответственно). Выявленные закономерности свидетельствуют о переключении иммунного ответа матери в сторону Th1-доминирования, что, с учетом повышения концентрации СРБ, укладывается при НБ, СВ в синдром системного воспалительного ответа (ССВО), характерный для 100 % беременных с ранними репродуктивными потерями.

Анализ содержания маркеров сосудисто-эндотелиальных нарушений выявил статистически значимые различия между беременными с НБ и с СВ. Оценка уровня ФРП при НБ показала более значительное (в 3,2 раза) снижение значения параметра по сравнению

с беременными СВ ($P = 0,008$), что можно объяснить патологическим изменением эмбриона и параэмбриональных структур, сопровождающимся снижением выработки сосудисто-эндотелиального фактора регуляции пролиферации эндотелиальных клеток, васкуло- и ангиогенеза в плаценте [18].

Количественная оценка общего IgE выявила разнонаправленность его динамики при НБ и СВ (снижение в 3,6 раза при НБ и повышение в 1,8 раза при СВ) по сравнению с группой физиологической беременности. Снижение общего IgE при НБ можно объяснить повышенным образованием комплексов IgE-антиген с локализацией в сосудистой стенке эмбрио- или фетоплацентарного комплекса [10, 19].

Анализ содержания готовых к апоптозу иммунцитов показал увеличение данного показателя в 1,6 раза у беременных с СВ по сравнению с физиологической беременностью ($P = 0,02$), что свидетельствует о выраженной индукции трофобластом экспрессии сигнальных молекул апоптоза (FasR) на иммунокомпетентных клетках. При НБ отмечается снижение уровня Л CD95+ в 2,2 раза по сравнению с нормой ($P = 0,009$). Разнонаправленность изменений содержания в крови Л CD95+ при НБ и СВ можно объяснить различной степенью повреждения трофобласта: при НБ трофобласт, вследствие более глубокого повреждения, теряет защитные механизмы, в частности способность индуцировать апоптоз активированных лимфоцитов с целью их селекции; при СВ защитные механизмы цито- и синцитиотрофобласта ранней плаценты сохраняются вплоть до стадии начавшегося аборта.

Отмечена общая закономерность повышения содержания ФН у беременных с различным исходом I триместра, наиболее выраженное у беременных с НБ. Согласно полученным данным, выявленные закономерности при НБ по маркерам сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений укладываются в синдром эндоте-

лиальной дисфункции (СЭД), характерный в 100 % наблюдений при данной патологии.

Проведенный анализ маркеров функциональной активности децидуальной оболочки матки у беременных групп сравнения выявил более значительное снижение АМГФ при НБ по сравнению с СВ ($P = 0,026$) – на 75 и 48 % соответственно от уровня АМГФ при физиологической беременности. Интересная закономерность выявлена у женщин с патологией I триместра беременности по содержанию лептина. Отмечена разнонаправленность уровней пептидного гормона по сравнению с физиологической беременностью, статистически значимое ($P = 0,035$) повышение лептина при СВ в 2,9 раза и его снижение ($P = 0,018$) при НБ в 1,9 раза. Изменение содержания лептина при СВ, на наш взгляд, связано с усилением компенсаторно-приспособительных реакций, мобилизацией энергетического баланса, стимуляцией роста ворсин хориона и ангиогенеза ранней плаценты при угрозе прерывания беременности, протективным действием на децидуальную оболочку. Выраженное снижение лептина при НБ свидетельствует о декомпенсации в эмбрио- или фетоплацентарной системах. Данные изменения характеризуют синдром функциональной недостаточности эндометрия (ФНЭ), выявленный у всех женщин с несостоявшимся абортом.

Корреляционный анализ между показателями ССВО (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ , СРБ) и ФНЭ (АМГФ, лептин) у беременных с НБ показал наличие сильной и средней силы отрицательной корреляционной связи (k от -0,62 до -0,91). Данное обстоятельство можно объяснить тем, что увеличение провоспалительных цитокинов сопровождается альтернативными изменениями в эндометрии при НБ и способствует сдвигу клеточного метаболизма в эндометрии [2, 16, 20].

Корреляционный анализ между указанными провоспалительными цитокинами и гемостазиологическими изменениями у женщин с

НБ показал наличие сильной положительной ассоциативной связи между маркерами ССВО и ФН (к от 0,83 до 0,95), что объясняется патофизиологическим влиянием повышенного содержания провоспалительных цитокинов на коагуляционный потенциал крови [4, 21].

Наличие сильной отрицательной ассоциативной связи между маркерами ССВО и показателями эндотелиальной дисфункции (ФРП, общий IgE, Л CD95+) объясняется цитотоксическим действием повышенных концентраций провоспалительных цитокинов на сосудистый эндотелий, стимуляцией цитокинами поликлональной В-клеточной активации с повышенной выработкой иммуноглобулинов класса реактинов (общий IgE), активационно-регулирующим действием ФНО-α на апоптоз иммунокомпетентных клеток через систему FasR-FasL и функциональное состояние эндотелиальной системы, угнетающим действием провоспалительных цитокинов на

выработку ФРП с последующим нарушением ангио- и васкулогенеза [8, 18, 22, 23].

Наличие сильной положительной ассоциативной связи (к от 0,81 до 0,92) между показателями СЭГД (ФРП, общий IgE, Л CD95+) и ФНЭ (АМГФ, лептин) и сильной отрицательной связи (к от -0,85 до -0,93) между АМГФ, лептином и уровнями ФН, ФНОα свидетельствует о нарушении функционального состояния эндометрия в условиях измененной гемодинамики вследствие эндотелиально-гемостазиологической дисфункции. Корреляционный анализ между показателями нарушенного состояния системы гемостаза – ФН, РФМК, Д-димером показал наличие сильной ассоциативной связи (к от 0,79 до 0,92), что свидетельствует об активации свертывающей системы крови. Сходная связь отмечена в группе женщин с СВ (к от 0,74 до 0,83). Указанная выраженная связь маркеров гемостаза позволяет рассматривать ФН в качестве универсаль-

ного показателя, отражающего и динамику РКМФ, Д-димера.

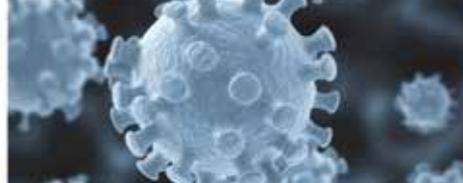
Следовательно, характер изменений гомеостаза при несостоявшемся аборте свидетельствует о более выраженных механизмах повреждения по сравнению с СВ. Выявленные общие патогенетические механизмы при НБ объясняются наличием у всех беременных выраженного повреждения плодного яйца вплоть до его гибели, длительным его нахождением в полости матки, повреждением трех эндотелиальных поверхностей – эмбриоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки, эндотелия трофобласта, формирующихся с ранних сроков беременности, патологическим формированием эмбрио- и фето-плацентарного комплекса на фоне исходной ФНЭ. Лабораторный мониторинг синдромов ССВО, СЭГД и ФНЭ позволяет рассматривать их в качестве индикаторов клинко-патогенетических вариантов эмбриоплацентарной недостаточности (СВ, НБ), отражающих распад функцио-

Таблица 1. Содержание маркеров воспалительного ответа, сосудисто-эндотелиальных нарушений, функциональной недостаточности эндометрия в крови у женщин в зависимости от исхода беременности (Ме, LQ-HQ)

Группы сравнения Маркеры	Беременные женщины с НБ (n = 138)	Беременные с СВ (n = 32)	Здоровые беременные (n = 30)
ИЛ-1β	645*,** (601-689)	463* (415-498)	319 (293-345)
ИЛ-6 (пкг/мл)	93*,** (76-112)	52* (37-71)	9 (5-12)
ФНО α	288*,** (241-336)	189* (154-227)	29 (21-37)
ИФН γ(пкг/мл)	81*,** (66-97)	52* (41-64)	10 (6-15)
ИЛ-4 (пкг/мл)	31*,** (25-39)	42* (36-51)	59 (53-68)
ИЛ-10 (пкг/мл)	5,8*,** (4,9-7,1)	8,2* (7,3-9,1)	22,6 (19,1-26,4)
СРБ (мкг/мл)	184*,** (167-199)	121* (109-134)	65 (59-74)
АМГФ (нг/мл)	221*,** (172-274)	468* (382-549)	938 (825-1051)
Лептин (нг/мл)	4,8*,** (3,6-5,5)	25,6* (21,7-29,3)	8,9 (7,2-10,4)
ФРП (пкг/мл)	21*,** (16-27)	64* (52-71)	109 (98-118)
Л CD95+(%)	13,9*,** (9,8-17,6)	47,2* (39,60)	29,1 (24,7-34,6)
Общий IgE (пкг/мл)	61*,** (42-77)	405* (372-437)	218 (192-237)
ФН (мкг/мл)	579*,** (548-611)	507* (471-532)	328 (296-349)
РФМК (мг/%)	4,6*,** (3,1-6,2)	1,8* (1,1-2,5)	1,1 (0,6-1,6)
Д-димер (мкг/мл)	288*,** (241-336)	0,2* (0,1-0,4)	0,3 (0,1-0,5)

*различия статистически значимы по сравнению с неосложненной беременностью (P <0,05)

** различия статистически значимы по сравнению с СВ (P <0,05)



нальной системы «мать – ранняя плацента – эмбрион (плод)», резкое нарушение васкуло- и ангиогенеза, дисметаболические, дисгормональные процессы, энергетический дисбаланс в репродуктивной системе. Диагностическое значение выделенных синдромов характеризуется высокими показателями тестов клинической эпидемиологии – чувствительности, специфичности, точности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов: 87, 82, 85, 89, 86 %.

Результаты обследования показали, что в качестве возможной доминирующей причины НБ в 56 % наблюдений была инфекция, в 44 % – мультифакторная тромбофилия, в 10 % – приобретенная гипергомоцистеинемия, в 38 % – эндокринные нарушения, в 24 % – мужской фактор, сочетание причинных факторов отмечено в 72 % наблюдений. Вне зависимости от причинного фактора потери беременности, выделенные при НБ патогенетические синдромы (ССВО, СЭГД, ФНЭ) диагностировались у всех женщин.

Для оптимизации врачебной тактики в интергенетическом периоде и улучшения гестационных исходов при последующих беременностях разработана и апробирована комплексная программа ведения женщин с НБ. Лечебные мероприятия после НБ проводятся с учетом репродуктивных планов женщины и результатов обследования.

Программа ведения женщин после НБ включает:

I. Восстановительное лечение с учетом репродуктивных планов женщины и результатов обследования.

1. Персонифицированно подобраный метод прерывания беременности (кюретаж полости матки, вакуум-аспирация содержимого полости матки, медикаментозное прерывание беременности) – важный фактор благоприятного течения послеабортного периода.

2. Диагностика причины НБ (при необходимости начинается

Таблица 2. Осложнения и исходы беременности у женщин с несостоявшимся абортom в анамнезе, % (абс. число)

Осложнения беременности	Комплексная программа (n = 85)	Традиционные мероприятия (n = 43)
Несостоявшийся аборт	9,4* (8)	39,5 (17)
Самопроизвольный выкидыш	10,6* (9)	25,5 (11)
Осложненная гестация	58,8* (50)	35 (15)
Неосложненная гестация	21,2* (18)	0 (0)

*различия статистически значимы по сравнению с традиционными мероприятиями (P < 0,05)

до прерывания НБ), включающая оценку инфекционных факторов, гормонального профиля, наличия наследственных тромбофилий, ауто- и аллоиммунных факторов, маточного фактора, отцовского фактора, медико-социальных факторов риска, консультации (по показаниям) терапевта, эндокринолога, генетика, гематолога, андролога, иммунолога, физиотерапевта.

3. Исходная количественная объективизация маркеров ведущих патогенетических механизмов повреждения при НБ: маркеры ССВО (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), маркеры СЭГД (ФРП, общий IgE, Л CD95+, СРБ, ФН), маркеры ФНЭ (АМГФ, лептин).

4. Программа реабилитации:

- начало комплексного восстановительного лечения сразу после прерывания беременности с учетом единых патогенетических механизмов НБ (ССВО, СЭГД, ФНЭ) вне зависимости от причинного фактора потери беременности;
- исходная количественная объективизация маркеров ведущих патогенетических механизмов повреждения при НБ и динамический лабораторный контроль эффективности восстановительного лечения (маркеры ССВО, СЭГД, ФНЭ);
- периконцепционная подготовка: через 6 месяцев после потери беременности (догестационный этап, ведение на ранних сроках беременности).

Комплексное восстановительное лечение включает: антибактериальные средства с учетом чувствительности микробного фактора; восстановление биоценоза; энзимотерапия (вобэнзим); иммуномодулирующие средства (виферон, неовир); противовоспалительные средства (нестероидные противовоспалительные средства); гормональные средства (дюфастон, утрожестан); терапия с учетом этиологического фактора; исключение медико-социальных факторов риска невынашивания; контрацепция в случае отсутствия планирования беременности.

II. Догестационная подготовка с учетом индивидуальных особенностей доминирующего причинного фактора НБ, метаболическая терапия (актовегин, витамин E), гормонотерапия (дюфастон), комплекс витаминов и минералов, фолиевая кислота.

III. Ведение на ранних сроках беременности.

Профилактика потери беременности ранних сроков: гестагены (дюфастон в I–II триместрах); энзимотерапия (вобэнзим); препараты магния (магне B6); антиоксиданты (витамин E); мероприятия с учетом доминирующего причинного фактора.

1. Диагностика эмбриоплацентарной дисфункции – доклинического этапа ранних потерь беременности (ССВО, СЭГД, ФНЭ).
2. Профилактика поздних гестационных осложнений (с учетом персонифицированного соматического и репродуктивного статуса).

Таблица 3. Эффективность комплексной программы восстановительного лечения

Группы сравнения	Количественное выражение эффекта восстановительного лечения (n = 85)			
	СОР, 95 % ДИ	САР, 95 % ДИ	ЧБНЛ, 95 % ДИ	ОШ, 95 % ДИ
I (комплексная программа)	176,7	61	1,6	9,8
II (традиционное лечение)	(152-198)	(43-85)	(1,1-2,2)	6,4-12,5

Примечания. ЧБНЛ – частота благоприятных перинатальных исходов. СОР – снижение относительного риска. САР – снижение абсолютного риска.

Эффективность комплексной программы восстановительного лечения у женщин с НБ в анамнезе, включающей трехэтапную профилактику рецидива ранних репродуктивных потерь – послеабортные мероприятия, прегравидарный этап и ведение на ранних сроках беременности, по сравнению с традиционными мероприятиями (антибиотики и противовоспалительные средства), подтверждают: снижение частоты ранних репродуктивных потерь при последующей беременности в 3,3 раза, неосложненное течение последующей беременности в 21,2 % наблюдений, снижение частоты ПН на 36 %, задержки роста плода на 28,8 %, преждевременных родов на 10,7 %, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты на 11,3 %, оперативного родоразрешения на 32,7 % (табл. 2). В целом применение разработанной программы увеличило благоприятные перинатальные исходы в 2,3 раза.

Заключение

За последние 25 лет отмечается значительный рост частоты НБ – в 3,5 раза с 1990 по 2015 г., что актуализирует разработку комплексной программы профилактики рецидива потери последующей беременности ранних сроков и ассоциированных с эмбрио- или фетоплацентарной дисфункцией больших акушерских синдромов. В генезе НБ, вне зависимости от доминирующего причинного фактора, важное значение имеют системный воспалительный ответ (дисбаланс в пользу провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, ИФН-γ, повышение концентрации белков острой фазы воспаления) и эндотелиально-гемостазиологическая дисфункция (повышение уровня провоспалительных цитокинов, достоверное изменение содержания факторов гиперкоагуляции, апоптоза и альтерации сосудистого эндотелия – фибронектина, Д-димера, РФМК, Л CD95+, ФРП, общего IgE) на фоне функциональной недостаточ-

ности эндометрия (значительное снижение концентрации АМГФ, лептина). В диагностике НБ следует учитывать снижение уровня пептидного гормона лептина в 1,9 раза, лимфоцитов CD95+, экспрессирующих антиген активации запрограммированной клеточной гибели, в 2,1 раза по сравнению с референсным значением для соответствующего срока гестации.

Полученные в ходе исследования научные данные по механизмам формирования несостоявшегося аборта легли в основу программы ведения женщин с НБ в анамнезе, включающей лечебно-оздоровительный комплекс после прерывания НБ, догестационную подготовку и ведение ранних сроков последующей беременности, вторичную профилактику гестационных осложнений. Комплексная программа профилактики потери беременности ранних сроков у женщин с НБ в анамнезе снижает частоту ранних репродуктивных потерь в 3,3 раза, увеличивает частоту благоприятных перинатальных исходов в 2,3 раза.

Список литературы:

1. Шешукова Н.А., Боровкова Е.И., Большакова О.В. Этиопатогенетические варианты спонтанного выкидыша. Гинекология. 2014; 16(2): 84-8.
2. Стрижаков А.Н., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Плацентарная недостаточность. Самара: Офорт; 2014. 239 с.
3. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Прединдикторная значимость показателей функционального состояния эндотелия и регуляции ангиогенеза в I триместре беременности в развитии плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015; 14(2): 14-23.
4. Семенцова Н.А., Зайратьянц О.В., Пономарева Ю.Н., Барсанова Т.Г. Молекулярно-биологические механизмы формирования неразвивающейся беременности. Хирург. 2013; 1: 4-9.
5. Агаркова И.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Медико-социальная характеристика женщин с установленным диагнозом неразвивающейся беременности, наблюдавшихся в женской консультации. Справочник врача общей практики. 2012; 1: 49-54.
6. Mor G., Gardenas I., Abrahams V., Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2011; 1221(1): 80-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
7. Милованов А.П., Ожиганова И.Н. Эмбриохориальная недостаточность: анатомо-физиологические предпосылки, обоснование, дефиниции патогенетические механизмы. Архив патологии. 2014; 76(3): 4-8.
8. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., Иванова И.В. Клиническое значение индуцированного трофобластом апоптоза иммунокомпетентных клеток при осложненном течении беременности. Во-



- просы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 10(6): 26-31.
9. Kwak-Kim J., Park J.C., Ahn H.K., Kim J.W., Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63(6): 611-23. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00847.x.
 10. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А., Шарыпова М.А. Патогенетическое обоснование диагностики и догестационной профилактики эмбриоплацентарной дисфункции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2012; 11(1): 5-11.
 11. Кан Н.Е., Баранов И.И., Дикке Г.Б., Тютюнник В.Л. Медикаментозное завершение беременности в сроке от 12 до 22 недель: показания, методы и результаты. *Акушерство и гинекология.* 2016; 4: 11-15. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.11-15>
 12. Селихова М.С., Кузнецова О.А., Вдовин С.В., Дмитриенко Г.В. Неразвивающаяся беременность: как избежать потерь в будущем? *Доктор. Ру.* 2012; 75(7): 20-5.
 13. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И. Применение фолатов при беременности. *Акушерство и гинекология.* 2014; 8: 4-9.
 14. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология.* 2012; 1: 35-42.
 15. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 222с.
 16. Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Заманская Т.А., Дмитриева М.П., Левченко М.В., Шмакова К.П. Прогностические маркеры ранних репродуктивных потерь у пациенток с ретрохориальной гематомой. *Акушерство и гинекология.* 2016; 1: 28-32. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.1.28-32>
 17. Агаркова И.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Оценка, прогнозирование и реабилитация при несостоявшемся аборте. *Хирург.* 2012; 2: 46-53.
 18. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Дерябина Е.Г., Трапезникова Ю.М. О поиске лабораторных предикторов ранних репродуктивных потерь. *Проблемы репродукции.* 2014; 20(4): 79-86.
 19. Zencussen A.C. Adaptive immune responses during pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2013; 69(4): 291-303. doi: 10.1111/aji.12097.
 20. Воронина Е.В., Перелыгина И.О., Денисова Н.В. Комплексный подход в реабилитации пациенток, перенесших неразвивающуюся беременность. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* 2016; 65: 183-6.
 21. Степанян Л.В., Синчихин С.П. Особенности механизмов иммунитета и системы гемостаза при неразвивающейся беременности. *Астраханский медицинский журнал.* 2013; 8(3): 86-9.
 22. Prins J.R., Hylkema M.N., Erwich J.J., Huitema S., Dekkema G.J., Dijkstra F.E. et al. Smoking during pregnancy influences the maternal immune response in mice and humans. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 207(1): 76. e1-14. doi: 10.1016/j.ajog.2012.04.017.
 23. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyssen L., Romero R. The «Great Obstetrical Syndromes» are associated with disorders of deep placentation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204(3): 193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.

Для цитирования: Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Протасов А.Д., Мартынова Н.В., Жернакова Е.В., Букреева А.А. Профилактика потерь беременности ранних сроков. Акушерство и гинекология. 2017; 1: 24-32. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.1.24-32>

Дюфастон®

10 мг Дидрогестерон

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан»
от «03» июля 2020 г. № N030098

Торговое наименование

Дюфастон®

Международное непатентованное название

Дидрогестерон

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг

Фармакотерапевтическая группа

Мочеполовая система и половые гормоны. Половые гормоны и модуляторы половой системы. Прогестагены. Производные прегнадиена. Дидрогестерон.

Код АТХ G03DB01

Показания к применению

- нарушение менструального цикла
- эндометриоз
- дисменорея
- бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности
- поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)
- угрожающий выкидыш по причине недостаточности прогестерона
- привычный выкидыш по причине недостаточности прогестерона
- предменструальный синдром

При терапии эстрогенами у женщин с интактной маткой может быть использован в циклическом режиме при следующих состояниях:

- для предотвращения гиперплазии эндометрия в период постменопаузы
- дисфункциональные маточные кровотечения
- вторичная аменорея

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- следует учитывать противопоказания для эстрогенов, когда они используются в комбинации с прогестагенами, такими как дидрогестерон
- лечение с целью поддержки лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) следует прекратить, если диагностирован аборт/выкидыш
- вагинальные кровотечения неустановленной этиологии
- серьезные нарушения функции печени в настоящий момент или в анамнезе до нормализации печеночных тестов
- гиперчувствительность к дидрогестерону или другим компонентам препарата
- диагностированные или подозреваемые, прогестаген- или эстроген-зависимые злокачественные новообразования (например, менингиома).
- лицам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Ларр-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

Необходимые меры предосторожности при применении

Перед началом приема Дюфастона для лечения маточного кровотечения необходимо исключить органическую причину его возникновения.

Иногда в течение первых месяцев лечения возможно возникновение прорывных кровотечений. Если прорывные кровотечения или кровомазания возникают после некоторого периода приема препарата или продолжают после курса лечения, следует установить их причину, сделать биопсию эндометрия с целью исключения злокачественных изменений в эндометрии.

Состояния, требующие прекращения лечения

При появлении одного из нижеперечисленных состояний в первые дни лечения или при усилении их выраженности, следует рассмотреть возможность прекращения терапии:

- исключительно сильная головная боль, мигрень или симптомы, указывающие на ишемию головного мозга
- значительное повышение артериального давления
- признаки венозной тромбоэмболии.

При угрожающем аборте или привычном невынашивании беременности следует контролировать прогрессирование беременности и жизнеспособность эмбриона или плода.

Состояния, требующие пристального наблюдения

Известно, что некоторые редко встречающиеся состояния могут быть за-

висимыми от половых гормонов и могут возникать или ухудшаться во время беременности и приема препаратов, содержащих половые гормоны. Среди них: холестатическая желтуха, герпес беременных, тяжелый зуд, отосклероз и порфирия.

Пациентки с депрессией в анамнезе нуждаются в тщательном наблюдении. При возникновении признаков депрессии прием Дюфастона следует прекратить.

Другие состояния. Препарат содержит лактозы моногидрат. Пациентки с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы (Лаппа) или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы не должны принимать Дюфастон®.

В случае назначения Дюфастона в комбинации с эстрогенами (например, для ЗГТ) следует внимательно ознакомиться с противопоказаниями и предупреждениями, связанными с применением эстрогенов.

Особые указания при использовании Дюфастона для предотвращения гиперплазии эндометрия в период постменопаузы

Необходимо учитывать информацию о безопасности для препарата, содержащего эстроген.

Для лечения симптомов менопаузы в качестве заместительной гормональной терапии (ЗГТ) Дюфастон® применяют только тогда, когда симптомы менопаузы значительно ухудшают качество жизни женщины. Периодически, минимум раз в год, необходимо проводить оценку рисков и преимуществ ЗГТ и продолжать лечение тогда, когда преимущества превышают риски.

Медицинское обследование и наблюдение. Перед началом или возобновлением ЗГТ необходимо собрать полный медицинский и семейный анамнез. Во время лечения препаратом Дюфастон® рекомендуется динамическое наблюдение (частоту и характер исследований определяют индивидуально). Пациентки должны знать, что обо всех изменениях в молочных железах они должны незамедлительно сообщать их лечащему врачу.

Гиперплазия эндометрия. Риск гиперплазии и рака эндометрия повышается при длительном приеме эстрогенов у женщин с не удаленной маткой. Кровотечения прорыва могут наблюдаться в течение первых месяцев лечения. Если кровотечение прорыва наблюдается спустя значительное время после начала лечения или после его прекращения, необходимо обследовать женщину.

Рак молочной железы. У женщин, принимающих комбинированные эстроген-прогестагенные препараты и, возможно, моноэстрогенные препараты в качестве ЗГТ, повышен риск рака молочной железы (РМЖ), и это зависит от продолжительности лечения.

Рак яичника. Рак яичника встречается значительно реже, чем рак молочной железы. **Венозная тромбоэмболия.** ЗГТ ассоциируется с повышением относительного риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен и легочной тромбоэмболии, в 1.3-3 раза. Пациентки с ВТЭ в анамнезе или диагностированными тромбофилическими состояниями имеют повышенный риск ВТЭ, и ЗГТ может повысить этот риск. Поэтому ЗГТ противопоказана данной группе пациенток.

Необходимо предпринять профилактические меры по предотвращению ВТЭ у пациенток в послеоперационном периоде.

Пациенткам с отсутствием ВТЭ в анамнезе, но у которых есть родственники первой линии с анамнезом тромбоза в молодом возрасте, можно предложить скрининг на выявление врожденных дефектов факторов свертывания после тщательного рутинного обследования. Пациентки, принимающие противосвертывающие препараты, нуждаются в тщательной переоценке соотношения рисков и преимуществ назначения ЗГТ.

Если ВТЭ развилась на фоне ЗГТ, лечение следует остановить. Пациентка должна знать, что при появлении первых возможных симптомов ВТЭ (болезненный отек нижних конечностей, внезапная боль в груди, одышка) ей следует немедленно обратиться к лечащему врачу.

Ишемическая болезнь сердца. Женщины с ИБС или без нее, принимавшие препараты для ЗГТ, комбинированные или моноэстрогеновые, не были защищены от инфаркта миокарда.

Ишемический инсульт. Комбинированная и моноэстрогенная ЗГТ сопровождается повышением риска ишемического инсульта до 1.5 раз.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Метаболизм дидрогестерона и ДГД может повышаться при одновременном приеме препаратов, например, антиконвульсантов (например, фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), некоторых туберкулезостатиков и противовирусных (например, рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз), а также растительных препаратов, содержащих экстракты травы зверобоя (*Hypericum perforatum*), шалфей или гинкго билоба.

Ритонавир и нелфинавир проявляют свойства индукторов энзимов при одновременном приеме со стероидами.

Специальные предупреждения

Во время беременности или лактации

На сегодняшний день не существует указаний на то, что использование Дюфастона во время беременности имеет вредные последствия. Нежелательные эффекты возникали только при воздействии доз, которые существенно превышали максимальные дозы воздействия для человека.

Дюфастон® можно назначать во время беременности при наличии четких показаний.

Прием Дюфастона во время грудного вскармливания не рекомендуется.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Дюфастон® оказывает незначительное влияние на способность к управлению автомобилем и потенциально опасными механизмами.

В редких случаях Дюфастон® может вызывать сонливость и/или головокружение, особенно в первые несколько часов после приема. Поэтому следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Нерегулярные менструации – по 1 таблетке (10 мг) в день с 11-го по 25-й день. Возможно достижение регулярного 28-дневного цикла.

Эндометриоз – по 1-3 таблетки (10-30 мг) в день с 5-го по 25-й день цикла или непрерывно. Дозу свыше 1 таблетки в день разделить на несколько приемов в течение дня. Лечение следует начинать с наивысшей дозы.

Дисменорея – по 1-2 таблетке (10-20 мг) в день с 5-го по 25-й день цикла. Дозу свыше 1 таблетки в день разделить на несколько приемов в течение дня. Лечение следует начинать с наивысшей дозы. Лечение продолжать на протяжении 6 месяцев непрерывно.

Бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности – по 1 таблетке (10 мг) в день с 14-го по 25-й день цикла. Лечение продолжать непрерывно, в течение минимум 6 последовательных циклов. При наступлении беременности лечение рекомендуется продолжать в течение первых месяцев по схеме, рекомендованной при привычном аборте.

Поддержка лютеиновой фазы при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)

1 таблетка Дюфастона 3 раза в день (30 мг в сутки). Лечение начинают со дня забора ооцитов и продолжают в течение 10 недель, в случае подтвержденной беременности.

Угрожающий выкидыш по причине недостаточности прогестерона – начальная доза: 4 таблетки (40 мг) однократно, затем по 1 таблетке (10 мг) через каждые 8 часов до исчезновения симптомов. Лечение следует начинать с наивысшей дозы. При продолжении или рецидиве симптомов во время лечения дозу следует повышать на 1 таблетку (10 мг) каждые 8 часов. Лечение продолжать в эффективной дозе в течение 1 недели после исчезновения симптомов; затем постепенно снижать. При последующем рецидиве симптомов лечение продолжить приемом эффективной дозы, достигнутой ранее.

Привычный выкидыш по причине недостаточности прогестерона – по 1 таблетке (10 мг) в день до 20-й недели беременности; затем дозу можно постепенно снизить. Лечение следует начать до зачатия. При возникновении симптомов угрожающего аборта лечение продолжить соответственно данному показанию.

Дисфункциональные маточные кровотечения

Для прекращения кровотечения – по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день в течение 5-7 дней в сочетании с эстрогеном. Кровопотеря значительно снижается в течение нескольких дней. Через несколько дней после прекращения лечения возможно интенсивное кровотечение отмены. Пациентка должна быть предупреждена об этом.

Последующее интенсивное кровотечение можно предупредить посредством назначения с профилактической целью 1 таблетки (10 мг) в день с 11-го по 25-й дни цикла, при необходимости в комбинации с эстрогенами, на протяжении 2-3 циклов. После этого лечение можно прекратить, чтобы убедиться в восстановлении регулярности циклов.

Вторичная аменорея – по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день с 11-го по 25-й день цикла для достижения секреторной трансформации эндометрия в результате адекватной стимуляции эндогенными или экзогенными эстрогенами.

Для предотвращения гиперплазии эндометрия в период постменопаузы – в комбинации с непрерывным приемом эстрогенов – по 1-2 таблетки (10-20 мг) в день в течение 14 последовательных дней в рамках 28-дневного цикла. При необходимости приема 2 таблеток в день, дозу делят на два приема. При приеме дидрогестерона возможны кровотечения отмены.

Комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами следует проводить при использовании минимальной эффективной дозы гормонов и на протяжении наиболее короткого курса, сопоставимого с целями лечения и рисками для каждой женщины, при регулярной переоценке рисков и преимуществ.

Предменструальный синдром – по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в день с 11-го по 25-й день цикла.

Метод и путь введения

Для приема внутрь

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: Дюфастон® хорошо переносится при пероральном применении (максимальная суточная доза, принятая человеком, составляет 360 мг).

Лечение: Специфического антидота не существует, лечение должно быть симптоматическим. Данная информация также применима для передозировки у детей.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)

Очень часто

- вагинальные кровотечения

Часто

- тошнота, рвота, боль в животе
- мигрень/головная боль
- менструальные нарушения (включая метроррагию, меноррагию, олиго/аменорею, дисменорею и нерегулярные менструации), болезненность/чувствительность молочных желез

Нечасто

- депрессия
- головокружение
- нарушение функции печени (которые могут сопровождаться желтухой, астенией или недомоганием, болью в животе)
- аллергический дерматит (например, сыпь, зуд, крапивница)
- увеличение массы тела

Редко

- увеличение размеров прогестагензависимых новообразований, (например, менингиома)*
- гемолитическая анемия*
- гиперчувствительность
- сонливость
- ангионевротический отек*
- набухание молочных желез
- отек

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активные вещества: дидрогестерон микронизированный 10 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, гипромеллоза (HPMC 2910), крахмал кукурузный, кремния диоксид безводный коллоидный, магния стеарат

оболочка: Опадрай Y-1-7000 белый: (макрогол 400, гипромеллоза (HPMC 2910), титана диоксид (E-171)).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с надписью «155» по обе стороны от риски на одной стороне.

Форма выпуска и упаковка

По 20 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной с нанесенным голографическим изображением логотипа компании Abbott. По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку из картона.

Срок хранения

5 лет. Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Эбботт Байолоджикалз Б.В., Veerweg 12, Olst, 8121AA, Нидерланды (тел.:+31881205000, факс:+31881205001, электронный адрес: pv.qppv@abbott.com).

Владелец регистрационного удостоверения

Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., C.J. van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, Нидерланды.

(тел.:+31(0)294-477000, факс: +31(0)294-480253, электронный адрес: pv.qppv@abbott.com).

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Абботт Казахстан»

050060 Республика Казахстан, г. Алматы,

ул. Ходжанова 92, офис 90

тел.: +7 727 244 75 44, +7 727 244 76 44,

e-mail: pv.kazakhstan@abbott.com



Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения, с антагонистами гонадотропного релизинг гормона (Антагонистами-ГНРГ)



РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР
РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК) Версия: Клинические протоколы МЗ РК – 2020
Категории МКБ: Женское бесплодие маточного происхождения (N97.2), Женское бесплодие трубного происхождения (N97.1), Женское бесплодие цервикального происхождения (N97.3), Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами (N97.4), Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (N97.0)
Разделы медицины: Акушерство и гинекология

Одобрено

Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «16» июля 2020 года Протокол № 107

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
N 97.1	Женское бесплодие трубного происхождения	610-611 614-616	Воспалительные болезни женских тазовых органов и болезни молочной железы
N 97.2	Женское бесплодие маточного происхождения		
N 97.0	Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции	617-629	Другие болезни женских половых органов
N 97.3	Женское бесплодие, цервикального происхождения		
N 97.4	Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами	591-599, 600-608	Другие болезни мочевыделительной системы и мужских половых органов

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год (пересмотр 2020 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВПГ	– вирус простого герпеса
ВХ	– вспомогательный хетчинг
ГНРГ	– гонадотропин-релизинг гормон
ИКСИ	– инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ТВП	– трансвагинальная пункция
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХГч	– хорионический гонадотропин человека
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
ПЭ	– перенос эмбрионов
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
СГЯ	– синдром гиперстимуляции яичников
ант-ГНРГ	– антагонист гонадотропин-релизинг гормона
а-ГНРГ	– агонист гонадотропин-релизинг гормона

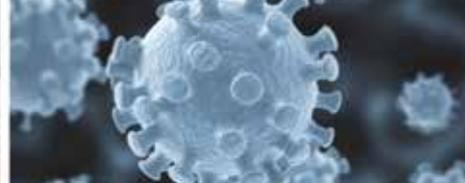
1.4 Пользователи протокола: акушеры-гинекологи, урологи-андрологи, терапевты, эмбриологи – специалисты лаборатории ЭКО, специалисты клиничко-диагностических лабораторий.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ сочень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика

1.7 Определение: Лечение бесплодия методом ЭКО с антагонистами гонадотроп-



ного рилизинг гормона – это процедура стимуляции суперовуляции в программах ЭКО и ПЭ, где препаратом, блокирующим паразитарный (преждевременный) пик лютеинизирующего гормона, выступает антагонист гонадотропного рилизинг гормона.

1.8 Клиническая классификация: нет.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1 Цель проведения процедуры/вмешательства: наступление беременности.

2.2. Показания и противопоказания для проведения процедуры/ вмешательства

Показания для проведения процедуры/вмешательства:

- бесплодие, не поддающееся терапии, вероятность преодоления которого с помощью ЭКО выше, чем другими методами.

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- соматические и психические заболевания, являющиеся противопоказаниями для вынашивания беременности и родов;
- врожденные пороки развития, приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов и вынашивание беременности;
- доброкачественные опухоли матки, требующие оперативного лечения, препятствующие имплантации эмбрионов; острые воспалительные заболевания любой локализации;
- злокачественные новообразования любой локализации на момент начала процедуры (за исключением случаев планирования отсроченного материнства).

2.3 Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Перечень основных диагностических мероприятий:

Для женщины:

- определение группы крови и резус-фактора;
- клинический анализ крови, включая время свертываемости;
- анализ крови на сифилис, вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С;
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза, общий белок, мочевины, креатинин); коагулограмма (протромбиновый индекс, АЧТВ, фибриноген);
- исследование на флору из уретры и цервикального канала и степень чистоты влагалища; исследование на инфекции (хламидии, ВПГ, ЦМВ, уреоплазма, микоплазма, гонорея, трихомонада, токсоплазмоз, краснуха);
- цитологическое исследование мазков шейки матки;
- определение в крови пролактина, ЛГ, ФСГ, те-

стостерона, ТТГ на 3-5 день менструального цикла; общий анализ мочи;

- определение в крови антимюллеровского гормона;
- ультразвуковое исследование органов малого таза;
- ультразвуковое исследование молочных желез;
- исследование состояния матки и маточных труб методом гистеросальпингографии и/или лапароскопии;
- флюорография/обзорная рентгенография грудной клетки;
- электрокардиография;
- осмотр терапевта о состоянии здоровья и возможности вынашивания беременности с предоставлением заключения;
- справка с центра психического здоровья.

Для мужчины:

- анализ крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С;
- спермограмма, морфологическое исследование эякулята;
- определение группы крови и резус-фактор;
- микроскопия мазка из уретры.

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

Для женщины:

- определение в крови эстрадиола, прогестерона, кортизола, трийодтиронина, тироксина, дегидроэпиандростендиона сульфата, обследование на наличие антиспермальных и антифосфолипидных антител; волчаночный антикоагулянт, гемостазиограмма; осмотр других специалистов по показаниям с предоставлением заключения; консультация генетика, кариотипирование;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек;
- бактериологический посев из цервикального канала и определение чувствительности к антибиотикам;
- гистероскопия с гистологическим исследованием эндометрия; онкомаркеры.

Для мужчин:

- обследование на ЛГ, ФСГ, тестостерон, пролактин, тест на простатспецифические антитела; исследование секрета предстательной железы;
- бактериологический посев спермы (или секрета предстательной железы);
- инфекционное обследование (хламидиоз, уро-микоплазмоз, вирус простого герпеса, цитомегалия); исследование кариотипа и другие генетические исследования;
- MAR-тест (определение выключенных из оплодотворения сперматозоидов); гипоосмолярный тест и флотация спермы (при некротермии);
- консультация уролога-андролога;
- ультразвуковое исследование органов мошонки, органов малого таза.

2.4 Требования к проведению процедуры/вмешательства:

Требование к соблюдению мер безопасности, санитарно-противоэпидемическому режиму: согласно Санитарным правилам «Санитарно-эпидемиологические требования к объектам здравоохранения», утвержденным приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 31 мая 2017 года № 357.

Требования к оснащению: согласно приказу и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2009 г. № 627 «Об утверждении Правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий»;

Техническое оснащение: согласно приказу и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2009 г. № 627 «Об утверждении Правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий»;

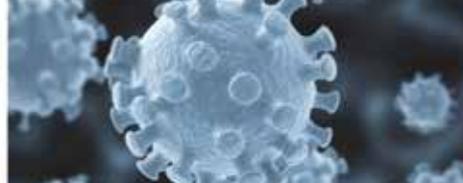
Требования к расходным материалам: нет

Требование к подготовке пациента: согласно приказу и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2009 г. № 627 «Об утверждении Правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий»;

Методика проведения процедуры/вмешательства:

При индукции суперовуляции могут использоваться следующие группы препаратов: селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов; гонадотропины (человеческий менопаузальный гонадотропин, фолликулостимулирующий гормон, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, рекомбинантный лютеинизирующий гормон, хорионический гонадотропин/рекомбинантный); агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона; антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, соматотропные гормоны, антиэстрогены и другие. Режим дозирования подбирается индивидуально каждому пациенту.

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Преимущества	Недостатки	Уровень доказательности
Гормоны и их антагонисты	Цетрореликс	Антагонист ГнРГ	Возможны аллергические реакции	В (21)
Гормоны и их антагонисты	Ганиреликс	Антагонист ГнРГ	Возможны аллергические реакции	А (21)
Гормоны и их антагонисты	Менотропин	Высокоочищенный человеческий менопаузальный гонадотропин, содержащий ФСГ и ЛГ в соотношении 1:1	Молекула ЛГ по своей формуле напоминает ХГЧ. Получен из мочи человека, СГЯ. Возможны аллергические реакции	А (21, 22)
Гормоны и их антагонисты	Фолитропин бета	Рекомбинантный ФСГ	СГЯ. Возможны аллергические реакции	С (21)
Гормоны и их антагонисты	Фолитропин альфа	Рекомбинантный ФСГ	СГЯ. Возможны аллергические реакции	А (21)
Гормоны и их антагонисты	Фолитропин дельта	Рекомбинантный человеческий ФСГ	СГЯ. Возможны аллергические реакции	А (16,17)
Гормоны и их антагонисты	Корифолитропин альфа	Рекомбинантный ФСГ	СГЯ. Возможны аллергические реакции	В (21)
Гормоны и их антагонисты	Фолитропин альфа, лутропин альфа	Рекомбинантный ФСГ + ЛГ	СГЯ. Возможны аллергические реакции	А (21)
Гормоны и их антагонисты	Трипторелин	Обладает большей чувствительностью к клеткам аденогипофиза, чем человеческий ГнРГ	При длительном приеме возможны менопаузальные проявления и вымывание кальция из костной ткани	С (18)



Порядок главных этапов выполнения:

- блокада гипофиза ант-ГнРГ на 6 день стимуляции (или достижения большинства фолликулов диаметром 14 мм и более);
- стимуляция суперовуляции препаратами гонадотропина (с 1-4 дня цикла)
- введение триггера – хорионического гонадотропина или а-ГнРГ за 32-36 часов до пункции; пункция яичников;
- перенос эмбрионов на 2-6-й день после пункции;
- поддержка беременности 14 дней. Осуществляется после пункции, заканчивается после того, как будет сделан контрольный ХГч через 14 дней после переноса; контроль беременности по УЗИ на 21 день после переноса эмбрионов;
- общая длительность протокола примерно 20-50 дней.

Этапы проведения ЭКО:

- пункция фолликулов после стимуляции суперовуляции для получения ооцитов;
- оценка ооцит-кумулюсного комплекса; подготовка сперматозоидов для ЭКО;
- инсеминация яйцеклеток обработанной спермой; отсутствие прямых показаний к ИКСИ.

Пункция фолликулов:

Врачебная часть: проводят под общей анестезией, иглу проводят трансвагинально, ход иглы контролируют аппаратом УЗИ. Целью пункции является аспирация фолликулярной жидкости.

Оценка ооцит-кумулюсного комплекса:

Эмбриологическая часть: полученную жидкость исследуют с помощью микроскопа для обнаружения яйцеклеток. Визуально производится оценка ооцит-кумулюсного комплекса. Обнаруженные яйцеклетки отмывают от фолликулярной жидкости в специальной среде с буфером, и переносят в лабораторную посуду с культуральной средой. В качестве лабораторной посуды используют чашки Петри, либо культуральные планшеты. Чашки с яйцеклетками помещают в CO₂-инкубаторы, в которых поддерживается температура 37 - 37,5 С и содержание CO₂ в атмосфере 5-6 %.

Подготовка сперматозоидов для процедуры ЭКО:

- оценка качества спермы в эякуляте, используя камеру Маклера. Оценивается подвижность сперматозоидов, и проводится подсчет концентрации сперматозоидов категории А + В;
- провести обработку сперматозоидов специальными средами;
- произвести конечную оценку качества сперматозоидов в обработанной среде. Подсчитать концентрацию сперматозоидов категории А + В в камере Маклера.

Инсеминация яйцеклеток обработанной спермой:

день оплодотворения считается нулевым днем. Оплодотворение проводится обработанной спермой через 2-6 часов после получения яйцеклеток. Для обычного оплодотворения используется приблизи-

тельно 50-100 тысяч сперматозоидов на каждую яйцеклетку; чашка с яйцеклетками и сперматозоидами находится в инкубаторе до утра следующего дня, где температура и подача CO₂ выдерживаются 37-37,5 °С и 5-6 % соответственно. Утром следующего дня производится оценка наличия оплодотворения.

Необходимые условия для проведения ИКСИ:

- получение подвижных сперматозоидов, пригодных для оплодотворения;
- наличие качественных ооцитов у женщины (зрелые ооциты, наличие первого полярного тельца);
- наличие оборудования, сред и расходных материалов для проведения ИКСИ.

Показания к проведению ИКСИ:

- олигозооспермия – снижение концентрации сперматозоидов менее 15 млн/мл;
- астенозооспермия – менее 25 % активноподвижных сперматозоидов в 1 мл эякулята; тератозооспермия – менее 4 % сперматозоидов нормального строения;
- сочетанная патология спермы (возможно разное сочетание изменений в концентрации, подвижности и строения сперматозоидов, что значительно снижает оплодотворяющую способность спермы);
- наличие антиспермальных антител в эякуляте (MAR-тест более 50 %), которые препятствуют естественному оплодотворению даже в случаях нормальной концентрации сперматозоидов; неудачные предыдущие попытки ЭКО в анамнезе.

Этапы проведения ИКСИ:

- пункция фолликулов после стимуляции суперовуляции для получения ооцитов;
- денудация ооцитов; подготовка сперматозоидов для ИКСИ;
- иммобилизация сперматозоида;
- аспирация сперматозоида в иглу (инжектор);
- закрепление ооцита на присоске (холдинге);
- введение сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки.

Врачебная часть: Пункцию фолликулов проводят под общей анестезией или без нее. Иглу проводят трансвагинально, ход иглы контролируют аппаратом УЗИ. Целью пункции является аспирация фолликулярной жидкости.

Эмбриологическая часть:

1) **Полученную жидкость исследуют с помощью микроскопа** для обнаружения яйцеклеток. Обнаруженные яйцеклетки отмывают от фолликулярной жидкости, и переносят в лабораторную посуду с культуральной средой. В качестве лабораторной посуды используют чашки Петри, либо культуральные планшеты. Посуду с яйцеклетками помещают в CO₂-инкубаторы, в которых поддерживается температура 37 - 37,5 °С и содержание CO₂ в атмосфере 5-6 %.

2) **Денудация ооцитов** проводится через 2-4 часа после ТВП. Денудирование ооцитов следует проводить, избегая сильного механического воздействия (риск разрыва оболочки клетки, повреждение

мейотического веретена деления и искусственного разделения цитоплазмы). Денудированные (очищенные) ооциты помещают в микрокапли со средой для проведения ИКСИ. Инъектирование проводится не ранее чем через 30 минут после денудации.

3) **Подготовка сперматозоидов для ИКСИ.** Суспензию сперматозоидов для ИКСИ добавляют в специальные среды непосредственно перед началом проведения микроманипуляции

4) **Иммобилизация сперматозоида.** Выбрать сперматозоид правильной морфологии, и иммобилизовать его двумя-тремя поперечными движениями инъекционной пипетки, прижимая хвост ко дну чашки или с помощью лазера.

5) **Аспирация сперматозоида в иглу.** Сперматозоид аспирировать в иглу со стороны хвоста, остановить движение жидкости в пипетке.

6) **Закрепление ооцита на присоске.** Переместить чашку так, чтобы капля с ооцитом была в фокусе. Ооцит фиксируют присоской.

7) **Введение сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки.** Инъекция сперматозоида проводится путем введения пипетки через оболочку до середины цитоплазмы яйцеклетки. Перенести инъектированные ооциты в среду для культивирования.

8) **Вспомогательный хэтчинг** – методика, применяемая для улучшения имплантации эмбрионов в эндометрий матки путем надрезания наружной оболочки.

Показания к применению ВХ:

- возраст пациентки превышает 37 лет;
- повышенный базальный уровень ФСГ (> 10); предыдущие безуспешные попытки ЭКО;
- утолщенная или уплотненная наружная оболочка эмбриона.

Методика проведения переноса эмбриона(ов) в полость матки.

Перенос эмбрионов возможен через цервикальный канал или трансмиотрально при наличии специальных катетеров для переноса. Основная задача переноса состоит в ведении эмбриона(ов) в верхнюю треть полости матки в среде для переноса или среде дальнейшего культивирования. Для лучшего контроля процедуры возможен контроль УЗИ. Возможен перенос не более 3 эмбрионов.

2.5. Индикаторы эффективности процедуры/вмешательства: наступление беременности, рождение здорового ребенка.

3. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

3.1. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Локшин Вячеслав Натанович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН РК, президент Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, президент

Ассоциации международных фармацевтических производителей;

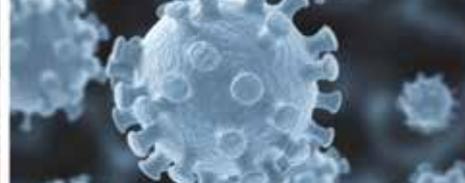
- 2) Валиев Равиль Камилевич – кандидат медицинских наук, врач МКЦР (международный клинический центр репродукции) «Персона», г. Алматы;
- 3) Карибаева Шолпан Кенесовна – кандидат медицинских наук, главный врач МКЦР (международный клинический центр репродукции) «Персона», г. Алматы;
- 4) Рыбина Анастасия Николаевна – акушер-гинеколог I категории, врач МКЦР «Персона», г. Алматы;
- 5) Кузденбаева Раиса Салмаганбетовна – доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной Академии наук РК, академик Академии профилактической медицины, главный клинический фармаколог РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» МЗ РК.

3.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

3.3 Рецензенты: Утепова Гульнара Тлеулесовна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующая отделением ЭКО АО «Национальный научный центр материнства и детства».

3.4 Список использованной литературы:

- 1) Кодекс Республики Казахстан о здоровье народа и системе здравоохранения 18 сентября 2009 года (с изменениями и дополнениями по состоянию на 27.04.2012) № 193-IV ЗРК.
- 2) Кодекс Республики Казахстан от 26 декабря 2011 года № 518-IV «О браке (супружестве) и семье».
- 3) Приказ МЗ РК № 627 от «30» октября 2009 года «Об утверждении Правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий».
- 4) Приказ МЗ РК № 162 от «30» марта 2011 года «Об изменениях и дополнениях в Приказ № 627».
- 5) Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н. Журнал акушерства и женских болезней, том LVIII, № 3, 2009 г, стр. 75-85.
- 6) Феоктистов А.А., Овсянникова Т.В., Камилова Д.П. Оценка частоты, морфологической и микробиологической структуры хронического эндометрита у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения. Гинекология № 3. Том 11. 2009 г.
- 7) Современные аспекты патогенеза и лечения эндокринного бесплодия. И.В. Загребельная. Международный медицинский журнал. 2010 г №1.
- 8) Серова О.Ф., Зароченцева Н.В. Синдром поликистозных яичников. Тактика лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ. Гинекологическая эндокринология. Том 7, № 9. 2005 г.



- 9) Каминский В.В., Жук С.И., Синенко Н.А., Каминский А.В. К вопросу обеспечения мониторинга гормонального статуса женщин. Репродуктивное здоровье женщины. 2(36)2008г.
- 10) Палиева Н.В. Тактика ведения больных с синдромом «пустых» фолликулов в программах экстракорпорального оплодотворения. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2005 г.
- 11) Феськов А.М., Лазуренко В.В., Мерцалова О.В., Феськова И.А. Модифицированный протокол циклов ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом. УДК:618.177-02:616.43:611
- 12) Кудайбергенов Т.К., Султанова Ж.У., Манасова И.К. Совершенствование методов диагностики и лечения в гинекологии. Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии. Алматы 2007. стр. 177-178.
- 13) Локшин В.Н. Особенности вспомогательных репродуктивных технологий при некоторых гинекологических заболеваниях. Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии. Алматы 2007. стр. 185-187.
- 14) Сидельникова Н.М. Неполноценная лютеиновая фаза – тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности. Гинекология. – 2002. – № 4.
- 15) Controlled Ovarian Stimulation with recombinant-FSH plus recombinant-LH vs. human Menopausal Gonadotropin based on the number of retrieved oocytes: results from a routine clinical practice in a real-life population. Revelli A, Pettinau G, Basso G, Carosso A, Ferrero A, Dallan C, Canosa , Gennarelli G, Guidetti D, Filippini C, Benedetto C. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015 Jul 25;13:77. doi: 10.1186/s12958-015-0080-6
- 16) Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/or the need for additional preventive interventions: cumulative data over three stimulation cycles. Anders Nyboe Andersen, M.D., Ph.D., Scott M. Nelson, M.R.C.O.G., Ph.D., Bart C. J. M. Fauser, M.D., Ph.D., Juan Antonio Garcia-Velasco, M.D., Ph.D., Bjarke M. Klein, Ph.D.,e and Joan-Carles Arce, M.D., Ph.D., for the ESTHER-1 study group. *Fertility and Sterility*® Vol. 107, No. 2, February 2017 0015-0282.
- 17) Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial. Ernesto Bosch1*, Jon Havelock2, Fernando Sánchez Martin3, Birgitte Buur Rasmussen4, Bjarke Mirner Klein5, Bernadette Mannaerts6, Joan-Carles Arce6, for the ESTHER-2 Study Group. Published by Elsevier Ltd on behalf of Reproductive Healthcare Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)
- 18) Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology “Ovarian stimulation for IVF/ICSI”, 2019 *Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI*
- 19) European public assessment reporter Cetrotide: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cetrotide>
- 20) FDA: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/211971bl.pdf
- 21) Nice clinical guideline “Fertility problems: assessment and treatment”, 2013 (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549>)
- 22) FDA: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.proc_ess&ApplNo=021663

Определены две группы продуктов, предупреждающих развитие диабета

Новое исследование показало, что употребление фруктов и овощей может снизить риск развития диабета на 50%. Материалы исследования, опубликованного в Британском медицинском журнале, показали, что почти 10 000 участников из восьми европейских стран, кто потреблял самые высокие уровни витамина С и каротиноидов из фруктов и овощей, имели самый низкий риск развития диабета 2 типа.

Исследователи пришли к выводу, что более высокий уровень **витамина С** в плазме крови был связан с более низким риском развития диабета 2 типа. Аналогичная обратная ассоциация была показана для общего количества **каротиноидов**.

Каротиноиды – это растительные пигменты, ответственные за яркие красные, желтые и оранжевые цвета во фруктах и овощах, и, как было показано в многочисленных исследованиях, они способствуют хорошему самочувствию и здоровью, согласно Live Science. По мнению доктора Джоэла Фурмана, ведущего специалиста по диабету: *“Диабет – это совокупность заболеваний, при которых организм не в состоянии правильно использовать и накапливать глюкозу. Уровень заболеваемости диабетом с течением времени растет и по-прежнему достигает масштабов эпидемии во всем мире”*.

“Повышенный уровень глюкозы в крови повреждает кровеносную систему, глаза и нервную систему, – отмечает Фурман. – Люди с диабетом чаще страдают от сердечных приступов или инсультов, чем люди без диабета. Почти 40% взрослых с диабетом имеют хроническую болезнь почек, и диабет является ведущей причиной слепоты среди взрослых”.

Фурман сумела вылечить и даже обратить вспять диабет, прописав то, что она называет насыщенной питательными веществами, богатой растениями диетой, называемой Нутрициарной диетой. *“В основном это означает, что мы фокусируемся на овощах, орехах, семенах, бобах и свежих фруктах с низким содержанием сахара и ограничиваем продукты животного происхождения и зерно”*, – сообщил эксперт.



Занятия спортом помогают снижению уровня сахара в крови у пациентов с диабетом

Выполнение физических упражнений помогает не только поддерживать здоровье в норме, но и может принести пользу людям с диабетом.

“Физические упражнения приводят к сжиганию глюкозы в крови, которая используется организмом как топливо. Регулярные тренировки способствуют усилению данного эффекта, постепенно вызывая снижение инсулинорезистентности. Такой подход наиболее важен людям, имеющим высокий риск развития данного недуга”, – поделились эксперты из Американского колледжа спортивной медицины и Американской диабетической ассоциации.

На страницах издания Annals of Physical and Revention Medicine за 2019 год напечатаны подтверждающие факты того, что непрерывное выполнение физических упражнений на протяжении двух месяцев способствовало снижению инсулинорезистентности у пациентов с наличием сахарного диабета второго типа. Средние показатели уровня сахара в крови участников за период тренировок были снижены в среднем на 5,12 пунктов.

“Для достижения нужного эффекта по нормализации состояния сахара в крови людям с диабетом достаточно выполнять всего 2,5 часа в неделю умеренные физические нагрузки. Данное время включает в себя не только выполнение специального комплекса упражнений в спортзале, но и занятия в саду, прогулки в парке, плавание, поездки на велосипеде и др. Главное – ежедневно активизировать свое физическое состояние, не пропуская занятия более двух дней в неделю”, – прокомментировал эндокринолог Эмори Хсу.

Также стоит знать, что излишние физические нагрузки могут привести к резкому падению уровня сахара в крови у людей с диабетом 1 типа. В данном случае следует внимательно сопоставлять физические занятия и прием пищи, а также введение инсулина. Консультация с врачом поможет в данном случае предотвратить нежелательные последствия.

Исследование: могут ли роды дома быть так же безопасны, как и в больнице

В последние годы женщины все чаще предпочитают рожать дома, и эта тенденция еще больше набирает обороты во время пандемии коронавируса. Хотя эта тема может быть весьма спорной, исследования показали, что домашние роды действительно могут быть такими же безопасными, как и роды в больнице.

Почетный профессор Университета Макмастера по акушерству и гинекологии и ведущий автор исследования Эйлин Хаттон сказала: *“Все больше женщин в разных странах выбирают роды дома, но сохраняются опасения по поводу их безопасности. Это исследование ясно демонстрирует, что риск ничем не отличается, когда роды планируются дома или в больнице”*.

В исследовании использовался мета-анализ и систематический обзор 21 исследования, опубликованного с 1990 года и посвященного результатам родов на дому и в больнице в США, Канаде, Австралии, Японии, Англии, Новой Зеландии, Швеции и Нидерландах. Результаты полумиллиона запланированных домашних родов были сопоставлены с аналогичным числом родов, запланированных в больницах. Хаттон отметила, что исследование может помочь информировать политиков, медицинских работников и женщин, планирующих роды.

Рецензируемое исследование, опубликованное в журнале *Journal of Midwifery & Women's Health*, пришло к аналогичному выводу, подтвердив, что *плановые домашние роды у женщин с низким риском приводят к снижению частоты вмешательства без какого-либо увеличения неблагоприятных исходов как для матерей, так и для их детей*. Это исследование охватывало почти 17 000 случаев и считалось самым крупным анализом планируемых домашних родов, опубликованным в Америке.

Исследование также показало, что частота кесарева сечения составляет всего 5,2 процента при предполагаемых домашних родах, что значительно ниже, чем в среднем по США (31%). Домашние роженицы также имели более низкие показатели вмешательства во время родов. Хотя эти вмешательства могут спасти жизнь матери или ее ребенка, когда они необходимы, многие больницы злоупотребляют ими. Эти вмешательства включают эпидуральную анестезию, эпизиотомию и пито-



цин для увеличения родовой деятельности.

Многие беременные женщины, которые ранее планировали рожать в больнице, теперь тяготеют к домашним родам, и акушерки по всей стране сообщают о всплеске интереса к этому варианту. Некоторые больницы ограничивают поддержку при родах, предписывают кесарево сечение или индукцию родов, а также отделяют детей от матерей с подозрением на COVID-19, и все это изменения, которых многие женщины хотят избежать. Негативное воздействие разлучения матерей с их детьми при рождении может быть значительным, лишая их ценного контакта кожа-к-коже и грудного вскармливания именно тогда, когда они больше всего в этом нуждаются.

Идеальным кандидатом на домашние роды является женщина, которая беременна одним ребенком с опущенной головой на сроке более 37 недель, но менее 41 недели и не имеет серьезных заболеваний. У тех, кто уже рожал, еще меньше шансов, чем у первородящих мам, попасть в больницу. Женщины, которые могут безопасно рожать дома, находят, что это гораздо более утешительная перспектива и подтверждающий опыт, чем рожать в больницах, ориентированных на деньги, избылующих потенциалом для ненужных вмешательств и риском заражения.

Однако эксперты рекомендуют женщинам с беременностью более высокого риска, например с диабетом или многоплодием, рожать в медицинских учреждениях из-за возможности развития опасных для жизни осложнений.

Источник: <https://med-heal.ru>

Плохая гигиена полости рта может привести к метаболическому синдрому

Известно, что заболевания пародонта или десен являются значительным фактором риска развития метаболического синдрома – группы состояний, повышающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. В новом исследовании ученые из Токийского медицинского и стоматологического университета (TMDU) обнаружили, что инфекция *Porphyromonas gingivalis*, бактерии, вызывающей заболевания пародонта, вызывает метаболическую дисфункцию скелетных мышц, предшественника метаболического синдрома, изменяя состав микробиома кишечника.

Давно известно, что бактерии пародонта вызывают воспаление в полости рта, но также системно увеличивают количество медиаторов воспаления. В результате длительное заражение бактериями пародонта может привести к увеличению массы тела и повышению инсулинорезистентности, что является признаком диабета 2 типа. Функция инсулина заключается в том, чтобы помочь транспортировать глюкозу из крови в ткани, а самое главное – в скелетные мышцы, где хранится одна четверть всей глюкозы. Неудивительно, что ин-



сулинорезистентность играет ключевую роль в развитии метаболического синдрома, группа состояний, включающих ожирение, измененный липидный обмен, высокое кровяное давление, высокий уровень глюкозы в крови и системное воспаление. Хотя скелетные мышцы играют ключевую роль в снижении уровня глюкозы в крови, прямая связь между бактериальной инфекцией пародонта и метаболической функцией скелетных мышц еще не установлена.

“Метаболический синдром стал широко распространенной проблемой здравоохранения в развитых странах мира, – говорит первый автор исследования Кадзуки Ватанабэ. – Цель нашего исследования состояла в том, чтобы выяснить, как бактериальная инфекция пародонта может привести к метаболическим изменениям в скелетных мышцах и, следовательно, к развитию метаболического синдрома”.

Для достижения своей цели исследователи сначала изучали титры антител к *Porphyromonas gingivalis* в крови пациентов с метаболическим синдромом и обнаружили положительную корреляцию между титрами антител и повышенной инсулинорезистентностью. Эти результаты показали, что пациенты с метаболическим синдромом, вероятно, перенесли инфекцию *Porphyromonas gingivalis* и таким образом установили иммунный ответ, производя антитела против патогена. Чтобы понять механизм клинического наблюдения, исследователи обратились к животной модели. Когда они давали мышам, которых кормили пищей с высоким содержанием жиров (предпосылка к развитию метаболического синдрома) *Porphyromonas gingivalis* через рот, у мышей развивалась повышенная инсулинорезистентность, а также жировая инфильтрация и более низкое поглощение глюкозы в скелетных мышцах по сравнению с мышами, которые не получали бактерии.

Но каким образом эта бактерия могла вызвать системное воспаление и метаболический синдром? Чтобы ответить на этот вопрос, исследователи сосредоточились на микробиоме кишечника, сети бактерий, присутствующих в кишечнике и с которыми организм сосуществует симбиотически. В итоге исследователи обнаружили, что у мышей, введенных с *Porphyromonas gingivalis*, микробиом кишечника был значительно изменен, что может снизить чувствительность к инсулину.

*“Это поразительные результаты, которые обеспечивают механизм, лежащий в основе взаимосвязи между инфекцией пародонта бактерией *Porphyromonas gingivalis* и развитием метаболического синдрома и метаболической дисфункции в скелетных мышцах”, – говорит автор исследования профессор Саяка Катагири.*

Отбросьте лишнюю тревогу



МАГНЕ В6® ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ

Одна таблетка содержит *активные вещества*: магния лактата дигидрат – 470 мг (эквивалентно 48 мг магния), пиридоксина гидрохлорид – 5 мг

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

• Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, тревожные состояния легкой степени, преходящая усталость, незначительные нарушения сна
- признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца)
- мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах

Взрослые: по 4-6 таблеток, разделив их на 2-3 приема в день.

Дети: таблетки, покрытые оболочкой, не следует назначать детям младше 6 лет (Дети до 6 лет могут применять другие формы препарата).

Для детей старше 6 лет (массой тела > 20 кг) назначать магнии по 5 - 10 мг/кг/сутки, то есть по 2 - 4 таблетки в день, разделив их на 2-3 приема.

Подростки старше 14-летнего возраста (массой тела > 50 кг) могут принимать препарат, как и взрослые.

Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется.

Способ введения:

Для приема внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая большим количеством воды, после еды.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:

- диарея
- абдоминальная боль
- аллергические реакции
- кожные реакции



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1.73 м²)
- одновременный прием с леводопой не рекомендуется в связи с содержанием пиридоксина в составе препарата
- тяжелые нарушения водно-солевого баланса

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

Меры предосторожности. ЭТОТ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.

Беременность и период лактации. В связи с отсутствием доступных данных относительно безопасности применения у беременных или кормящих женщин, не рекомендуются превышение максимально рекомендуемых терапевтических доз (т.е. рекомендуемая суточная норма каждого из компонентов, а именно магния: 250 мг/день; рекомендуемая суточная норма витамина B6: 25 мг/день).

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Не применимо.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК - БЕЗ РЕЦЕПТА

PK-ЛС-5N022401 от 27.09.2016 г. действительно до 27.09.2021 г.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

СПЕРОТОН®

ПРЕГНОТОН®

СИНЕРГИН®

МАЛЫШ – ОДНА МЕЧТА НА ДВОИХ!



Для повышения мужской фертильности



Для прегравидарной подготовки женщин со сниженной фертильностью



Антиоксидантный комплекс для женщин и мужчин

Прошел 11 клинических исследований.

Увеличивает вероятность зачатия:
• на 15 % при 3-месячном приеме;¹
• на 26,7 % при 6-месячном приеме.²

Улучшает показатели спермограммы: подвижность, концентрацию, морфологию.

Может применяться при подготовке к ЭКО.

Снижает уровень пролактина при функциональной гиперпролактинемии (до 1000 мЕд/л).⁴

Нормализует толщину эндометрия до оптимальных значений.⁵

Способствует улучшению результатов программ ВРТ.⁵

Нормализует менструальный цикл после приема КОК.

Уменьшает вероятность рецидивов инфекционных заболеваний мочеполовой системы.⁶

Компоненты:
• предупреждают развитие осложнений беременности у женщин групп риска,
• участвуют в профилактике и комплексной терапии мастопатии.

Эффективен в комплексной терапии мужского бесплодия:⁷ снижает степень фрагментации ДНК сперматозоидов.



Совместный прием супругами СПЕРОТОНА и ПРЕГНОТОНА увеличивает вероятность зачатия на 28,6 %³



Синергичное действие липофильных и гидрофильных антиоксидантов



plan-baby.ru

АКВИОН

ОГР № RU.77.99.57.003.E.002191.06.19 от 21.06.2019 г., ОГР № RU.77.99.57.003.E.002189.06.19 от 21.06.2019 г., ОГР № RU.77.99.57.003.E.002192.06.19 от 21.06.2019 г. Реклама.

¹ Сухих Г. Т., Попова А. Ю., Овчинников Р. И., Ушакова И. В. Влияние комплекса Сперотон на функциональные характеристики сперматозоидов у мужчин с идиопатической патозооспермией // Проблемы репродукции. – 2016 – № 40. – С. 97–101.

² Кузьменко А. В., Кузьменко В. В., Глуриев Т. А. Роль L-карнитина, фолиевой кислоты, а также антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия // Проблемы репродукции. – 2018 – № 5.

³ Кузьмина Т. Е., Пашков В. М., Клиникова И. А. Прегравидарная подготовка. Современные концепции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015 – Т. 14 – № 5 – С. 47–54.

⁴ Жуков О. В., Евдокимов В. В., Жуков А. А., Шулушева Л. Х., Брагина Е. Е. Новая стратегия профессионального медицинского сопровождения супружеской пары при бесплодии // Андрология и генитальная хирургия. – 2013 – Июнь. – № 2.

⁵ Серебrenникова К. Г., Кузнецова Е. П., Ванке Е. С. и др. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. – 2017 – № 3.

⁶ Навиловникова Н. А. Оценка эффективности использования препарата «Синергин» в комплексном лечении пиелонефрита, осложненного камнями почек // Андрология и генитальная хирургия. – 2018. – Т. 19. – № 3. – С. 75-80.

⁷ Навиловникова Н. А., Крупин В. Н., Селиванова С. А. Комплексная терапия идиопатического бесплодия // Фарматека. 2016. К московской урологической школе: 68–71.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ