

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Клинический протокол  
диагностики и лечения.  
Дисменорея**

**XX Ежегодная  
международная  
конференция «Алматинская  
школа эндокринологов»**

**Показатели тиреотропного  
гормона и пролактина  
в популяционной выборке  
женщин в возрасте  
25–45 лет**

**Новые методы  
выявления  
антифосфолипидных  
антител**

**Тактика ведения  
беременных женщин  
с внутриматочной  
инфекцией**



**№ 5 | 7 (149 | 151), 2021**

**Эндокринология  
Тиреодология  
Гинекология**



ДЛЯ НЕГО   
 +  
 ДЛ Я НЕЕ  = ДЛ Я СЕМЬИ 



#### Для повышения мужской фертильности

- Улучшает показатели спермограммы:
  - увеличивает объем эякулята на 41%,<sup>1</sup>
  - улучшает морфологию сперматозоидов,<sup>2</sup>
  - повышает концентрацию сперматозоидов на 43,2%,<sup>2</sup>
  - увеличивает подвижность сперматозоидов на 86,3%.<sup>1</sup>
- Может применяться при подготовке к ЭКО.

#### Для прегравидарной подготовки женщин

- При функциональной гиперпролактинемии.
- После длительного приема оральных контрацептивов.
- Для увеличения вероятности зачатия у женщин с исходным отрицательным посткоитальным тестом.<sup>3</sup>
- Для улучшения результатов в программах ВРТ.<sup>4</sup>

Совместный прием супругами Прегнотона и Сперотона увеличивает вероятность зачатия на 28,6%.<sup>5</sup>



8 800 200 86 86  
бесплатная горячая линия  
[plan-baby.ru](http://plan-baby.ru)

 **АКВИОН** | Доказанная эффективность

СГР № RU.77.99.57.003.E.002191.06.19 от 21.06.2019 г., СГР № RU.77.99.57.003.E.002189.06.19 от 21.06.2019 г. Реклама.

<sup>1</sup>Нашивочникова Н. А., Крулин В. Н., Селиванова С. А. Антиоксидантная терапия бесплодного брака // Урология. – 2015. – № 3. – С. 71–74.

<sup>2</sup>Сулих 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.

<sup>3</sup>Нашивочникова Н. А., Крулин В. Н., Селиванова С. А. Антиоксидантная терапия бесплодного брака // Урология. – 2015. – № 3. – С. 71–74.

<sup>4</sup>Серебрянникова 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.

<sup>5</sup>Кузьмина Т. Е., Пашков В. М., Клиндухов И. А. Прегравидарная подготовка. Современные концепции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14. – № 5. – С. 47–54.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Учредитель:  
ОО «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. Дуйсеева 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)  
Тоғизбаев 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, Суздаков 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. Сагпаева, 30а/3

### Уважаемые читатели!

Вы открываете очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются проблемы гинекологии и эндокринологии. Здоровье женщины, матери, девушки очень важно и значимо. И поэтому от того, какие меры профилактики и способы лечения мы будем предпринимать, зависит здоровье будущего поколения и в целом здоровье нации. Этот выпуск открывает Клинический протокол диагностики и лечения. Дисменорея.



Успехи, достигнутые в лечении диабета, очевидны, но еще остро стоят проблемы лекарственного обеспечения и недостаточного уровня квалификации врачей ПМСП. Чтобы восполнить этот пробел, 10 апреля 2021 г. в Алматы прошла XX Ежегодная международная конференция «Алматинская школа эндокринологов». Целью конференции стало повышение уровня образованности врачей-эндокринологов Казахстана в вопросах диагностики и лечения болезней эндокринной системы. На страницах очередного номера журнала «Человек и лекарство – Казахстан» мы публикуем обзор этого важного события, где каждый врач может ознакомиться с новейшими подходами в лечении сахарного диабета, с современными лекарственными средствами.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются частой причиной бесплодия, эктопических беременностей, невынашивания беременности, пороков развития плода и др. Риск развития ВЗОМТ непосредственно зависит от сексуальной активности и частоты смены партнеров, возраста женщины и способа контрацепции, проведения инвазивных гинекологических вмешательств. Пик заболеваемости данной патологией наблюдается у молодых женщин. Важно заметить, что лечение, начатое с опозданием всего лишь на несколько дней, существенно повышает риск развития осложнений. Эта актуальная тема освещается в Клубе гинекологов. Также в этой рубрике приведены данные современных исследований, касающихся становления связи между микробиотой ЖКТ и органов репродуктивной системы. Описаны механизмы влияния микрофлоры кишечника на развитие гинекологических заболеваний. Раскрыта роль нарушений влагалищно-кишечного микробиоценоза в развитии эндометриоза и воспалительных заболеваний органов малого таза. Представлены данные об изменениях микробиты пищеварительного тракта у женщин с преждевременными родами, описаны современные представления о взаимовзаимовлиянии влагалищной и кишечной микробиоты.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения. Дисменорея.....	6
Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. <i>Е.С. Полушкина, Р.Г. Шмаков</i> .....	13

## СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

XX Ежегодная международная конференция «Алматинская школа эндокринологов» .....	17
Современные подходы в терапии СД -2 типа в свете обновленных рекомендаций .....	19

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Показатели тиреотропного гормона и пролактина в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет. <i>О.Д. Рымар, С.М. Воевода, Д.В. Денисова, Е.В. Шахтинейдер, Е.М. Стахнёва, Л.В. Щербакова</i> .....	22
Железодефицитные состояния у беременных: актуальные проблемы и эффективная тактика профилактики и лечения. <i>Э.В. Супрун</i> .....	28

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Систематический анализ эффектов молибдена: здоровье беременной и плода. <i>О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили, Н.И. Тапильская</i> .....	38
Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания. <i>Г.А. Ихтиярова, М.Ж. Аслонова, З.Ш. Курбанова, Д.М. Калиматова</i> .....	51
Рациональный выбор комбинированного орального контрацептива для предупреждения незапланированной беременности у женщин раннего репродуктивного возраста. Преимущество объединения гормонов с фолатами. <i>Е.В. Уварова</i> .....	56

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные тенденции терапии сахарного диабета: точка опоры – ADVANCE. <i>Э.В. Супрун</i> .....	64
Новые методы выявления антифосфолипидных антител. <i>О.Ю. Ткаченко, С.В. Лапин, А.В. Мазинг, Т.В. Блинова, С.Е. Бутина, В.Л. Эмануэль</i> .....	71

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Гормоны и сосуды: pro et contra. <i>М.Р. Кузнецов, О.В. Папышева, Б.Б. Орлов, И.В. Сорокина</i> .....	78
Ишемическая болезнь сердца и миома тела матки: клиническое наблюдение пациентки с сочетанной патологией. <i>Б.М. Шарифутдинов, Е.Ю. Антропова, И.В. Абдульянов, С.А. Рыжкин, Э.А. Газиев, М.И. Мазитова</i> .....	85
Витамин В12 при сахарном диабете: систематический обзор и обоснование использования. <i>Т.В. Мохорт</i> .....	89

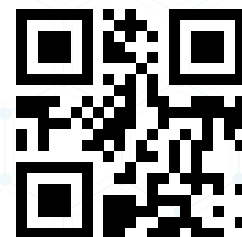
## КЛУБ ГИНЕКОЛОГОВ: НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерско-гинекологической практике .....	96
Тактика ведения беременных женщин с внутриматочной инфекцией. <i>И.В. Курносенко, М.В. Асташкина, В.Ф. Долгушина, Ю.А. Семёнов</i> .....	101
Современная антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза. <i>В.В. Скворцов, С.С. Байманкулов, Е.М. Скворцова</i> .....	106
Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины. <i>А.Д. Купина, Ю.А. Петров, И.М. Оздоева</i> .....	110

НОВОСТИ .....	117
---------------	-----

# 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](mailto:masters.trade@mail.ru)

Подписка бесплатно на сайте:  
[www.chil.kz](http://www.chil.kz)

# 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 – иммунофлуоресцентный 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 дисменореями.

## 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 пеницилином 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.

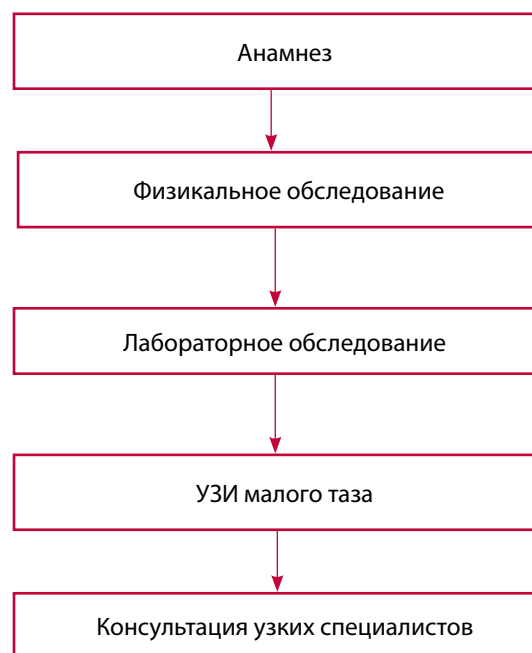
**Инструментальные исследования:**

- 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 менструаций);
- 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.

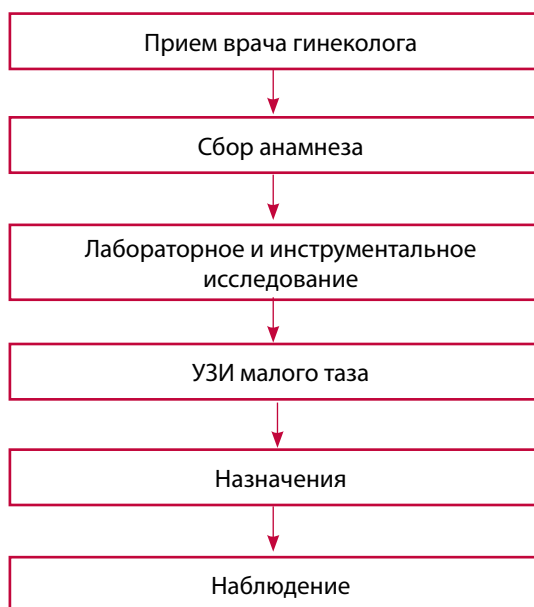
**4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

**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 негормональной 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];  
Иглокальвание (II-B) [10];  
Аутоотренинг;  
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, Wongkhumngern 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.

# Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности



ФГБУ «НМИЦ АГП  
ИМ. В.И.КУЛАКОВА»

Е.С. Полушкина, Р.Г. Шмаков,  
Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,  
гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

**Привычное невынашивание беременности – достаточно распространенное осложнение беременности на ранних сроках. По мнению большинства авторов, это потеря двух и более беременностей в сроке до 22 недель беременности. Вопросы терминологии и ведения остаются актуальными и дискуссионными в медицинских профессиональных кругах и нуждаются в дальнейшем обсуждении.**

Помимо медицинских аспектов проблемы, привычное невынашивание беременности оказывает значительное психологическое воздействие на женщин и их партнеров. Для большинства пар потеря беременности вне зависимости от срока сопоставима по значимости с потерей новорожденного и связана с утратой надежд и планов, которые будущие родители связывали с еще неродившимся ребенком. Чувство утраты и переживания еще более усугубляется после повторных потерь вне зависимости от срока прерывания беременности. Повторные потери беременности представляют собой крайне негативное событие в жизни пары как с медицинской точки зрения, так и в психологическом плане, поэтому одной из задач специалиста, ведущего беременность, является организация оптимальной медицинской помощи. Сюда относится и выбор эффективной лечебной тактики.

Ранее были распространены данные о недостаточности лютеиновой фазы как о причине этого явления, а также о необходимости восполнения гормонального дефицита. Множество современных публикаций подтверждают иммуномодулирующую роль прогестерона и его производных в привычном невынашивании беременности.

В статье приводятся данные о роли прогестерона в поддержании беременности и результаты исследований, посвященных изучению роли дидрогестерона. Приводятся данные международных исследований по лечению женщин с привычным невынашиванием беременности.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание, привычный выкидыш, беременность, прогестерон, гестагены, дидрогестерон.

Для цитирования: Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. Медицинский совет. 2020;(3):74–77. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-74-77.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The role of dydrogesterone in habitual miscarriage

Evgeniya S. Polushkina, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov

**Abstract.** Habitual miscarriage is a fairly common complication of early pregnancy. In the opinion of most authors, the term habitual miscarriage is used to describe a loss of two or more pregnancies during the first 22 weeks of pregnancy. Issues of terminology and management continue to be relevant and debatable in medical professional communities and need further discussion.

In addition to the medical sides of the issue, habitual miscarriage has a significant psychological impact on women and their partners. Regardless of the gestational age, the loss of pregnancy for most couples is similar in importance to the loss of a newborn and is associated with the loss of hope and plans that future parents connected with a baby who has not yet been born. After repeated losses, bereavement and emotional upheaval are further exacerbated irrespective of the term of abortion. Repeated pregnancy loss is a significant negative event in the life of a couple both from a medical and psychological point of view, that's why the provision of adequate medical care is one of the objectives of a specialist managing pregnancy. This also involves the choice of effective disease management.

Материал подготовлен по заказу ТОО «Абботт Казахстан»

Информация предназначена для медицинских или фармацевтических работников для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Previously it was shown that luteal phase deficiency might be the cause of this phenomenon, and that hormonal deficiency had to be replenished. Many modern publications confirm that progesterone and its derivatives have an important immunomodulatory role in the habitual miscarriage.

The article describes the role of progesterone in maintaining pregnancy and the results of studies devoted to the role of dydrogesterone. It also presents data of international studies on the treatment of women with habitual miscarriage.

**Keywords:** *habitual miscarriage, habitual abortion, pregnancy, progesterone, progestogens, dydrogesterone.*

For citation: Polushkina E.S., Shmakov R.G. The role of dydrogesterone in habitual miscarriage. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(3):74–77. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-74-77.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

### Введение

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – достаточно распространенное осложнение ранних сроков беременности. По мнению большинства авторов, это потеря двух и более беременностей в сроке до 22 недель беременности. Вопросы терминологии и ведения остаются актуальными и дискуссионными в медицинских профессиональных сообществах<sup>1</sup>. Частота ПНБ, по данным различных авторов, колеблется от 10 до 15 %. В популяционном исследовании было показано, что 13,5 % беременностей завершились привычными потерями [1]. Помимо медицинских аспектов данной проблемы, ПНБ оказывает значительное психологическое воздействие на женщин и их партнеров. Для большинства пар потеря беременности вне зависимости от срока представляет собой потерю новорожденного, а также утрату надежд и планов, которые будущие родители строили в связи с еще не родившимся ребенком. Чувство утраты и страдания еще более усугубляется после повторных потерь, независимо от срока прерывания беременности [2]. Таким образом, повторные потери беременности представляют собой негативное событие в жизни пары и с медицинской точки зрения, и в психологическом плане, поэтому одной из задач врача акушера-гинеколога является организация оптимальной медицинской помощи, в том числе выбор эффективной лечебной тактики.

### Роль прогестерона в поддержании беременности

Множество публикаций в настоящее время подтверждают иммуномодулирующую роль про-

гестерона и его производных в привычном невынашивании беременности в отличие от ранее пропагандируемых данных о недостаточности лютеиновой фазы и необходимости восполнения гормонального дефицита [3]. Во время менструального цикла прогестерон синтезируется желтым телом и способствует переходу пролиферативного эндометрия в секреторный, который характеризуется подавлением пролиферации эндометрия, вызванной действием эстрогенов. Под действием прогестерона железы эндометрия и кровеносные сосуды становятся более извилистыми. В вакуолях железистых клеток накапливается гликоген, в результате чего в полость эндометрия секретируются гликопротеины и белки. Строма становится отечной, и прогестерон способствует трансформации стромальных клеток в децидуальные клетки, что сопровождается инфильтрацией естественными киллерными клетками (NK-клетки), Т-клетками и макрофагами. В период «окна имплантации» формирование пиноподий сопровождается повышением уровней прогестерона. Прогестерон повышает синтез остеопонтина, молекула которого является связующим звеном между эмбрионом и эндометрием [4].

В результате иммуномодулирующего действия прогестагенов изменяется баланс между Th1- и Th2-цитокинами. Происходит активация Th2- и регуляторных Т-клеток, которые, как было показано, способствуют дальнейшему развитию беременности. Имеются данные, что в активированных прогестероном клетках синтезируется прогестерон-индуцируемый блокирующий фактор (PIBF), который опосредует ответ NK-клеток

на трофобласт. Помимо этого, PIBF также ингибирует Th1-цитокины (например, фактор некроза опухоли альфа, индуцирующий цитотоксические и воспалительные реакции) и повышает продукцию Th2-цитокинов (например, ИЛ-10). В ряде исследований было показано, что низкий уровень PIBF является прогностическим фактором выкидыша [4, 5].

Прогестагены влияют на активность NK-клеток в фетоматеринском пространстве. Они подавляют высвобождение арахидоновой кислоты и способствуют продукции асимметричных, защитных в отношении беременности антител. Прогестерон увеличивает продукцию оксида азота в эндометрии, который поддерживает расслабление матки. Клетки миометрия контактируют за счет «щелевых контактов», влияющих на координацию сокращений. Эстрогены повышают синтез коннексина, что способствует повышению формирования «щелевых контактов». Прогестерон, напротив, противодействует влиянию эстрогенов на развитие «щелевых контактов», тем самым предотвращая сократимость миометрия и раскрытие шейки матки, которые имеют место при преждевременной родовой деятельности [4].

Кроме того, прогестерон значимо снижает индекс пульсации и индекс резистентности в спиральных артериях, тем самым улучшая маточно-плацентарный кровоток [4, 5]. Прогестерон крайне важен для зачатия и поддержания беременности, поэтому было высказано предположение о том, что недостаточность лютеиновой фазы является одной из причин ПНБ. Однако в последнее время имеются убедительные данные об отсутствии необходимости гормонального

обследования этой проблемы. Согласно последним рекомендациям Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), обследование на недостаточность лютеиновой фазы не рекомендуется в связи с недостаточностью данных по тестам и их релевантности [6–8].

Дидрогестерон является высоко-селективным прогестагеном, активным при пероральном применении. По своей молекулярной структуре и свойствам он очень схож с эндогенным прогестероном [4]. Препарат дидрогестерона имеет значимое преимущество по сравнению с микронизированным прогестероном, так как его биодоступность увеличена в 10 раз и доза дидрогестерона 10 мг эквивалентна 100 мкг микронизированного прогестерона. Препарат обладает избирательным действием к прогестероновым рецепторам, что также говорит о его метаболической нейтральности и высокой эффективности [4]. Дидрогестерон не обладает эстрогенной, термогенной, андрогенной, кортикоидной и анаболической активностью, не оказывает влияние на липидный и углеводный обмен и не обладает тромбогенным потенциалом [5, 9]. Дидрогестерон имеет один метаболит – гидроксидидрогестерон, который также обладает гестагенным эффектом и отсутствием нежелательных побочных эффектов, характерных для метаболитов других гестагенов [5]. В 2013 г. был выпущен Кокрановский обзор, в котором были обобщены данные по применению прогестерона для лечения угрозы выкидыша у всех женщин и женщин с ПНБ: в данном анализе объединены результаты, полученные в 4 небольших исследованиях, характеризовавшихся значительными ограничениями, – ни в одном из исследований не был указан метод сокрытия распределения по группам и только в двух исследованиях для сравнения использовалось плацебо [10]. Частота выкидышей оказалась ниже у женщин с ПНБ, получавших прогестерон, по сравнению с группой плацебо (ОШ 0,39; 95 % ДИ 0,21–0,72). В более

позднем двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании перорального применения дидрогестерона (с момента подтверждения жизнеспособности плода при УЗИ до 20-й недели беременности) у 360 женщин с ПНБ также продемонстрировано преимущество прогестерона в отношении снижения риска прерывания последующей беременности по сравнению с плацебо (ОР 2,4; 95 % ДИ 1,3–5,9) [11]. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании Coomarasamy et al. изучалась эффективность интравагинального применения прогестерона для увеличения частоты живорождений у женщин с неуточненным ПНБ [12]. Пациентки были рандомизированы на получение дважды в сутки вагинальных суппозиторий, содержащих 400 мг либо микронизированного прогестерона ( $n = 398$ ), либо соответствующего плацебо ( $n = 428$ ), сразу после получения положительного результата мочевого теста на беременность (до 6-й недели) до 12-й недели беременности. Различия в частоте живорождений в группах прогестерона (65,8 %) и плацебо (63,3 %) (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,94–1,15) отсутствовали.

В 2017 г. был проведен мета-анализ, включающий 10 исследований, в том числе два предыдущих исследования, в которых в общей сложности участвовали 802 пациентки, получавшие прогестерон, и 784 женщины, получавшие плацебо [11, 12]. У женщин с ПНБ, рандомизированных в основную группу, был ниже риск прерывания последующей беременности (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,53–0,97) и выше частота живорождений (ОР 1,07; 95 % ДИ 1,02–1,15) по сравнению с теми, у кого лечение прогестероном отсутствовало. Расхождение выводов, полученных в данном мета-анализе, с результатами наиболее крупного из включенных исследований объясняли различиями в применении прогестерона и включением 7 исследований, опубликованных до 1990 г., когда стандарты качества для рандомизированных контролируе-

мых исследований были ниже [13]. В связи с тем, что результаты мета-анализа были скомпрометированы из-за качества включенных в него более ранних исследований, рабочая группа ESHRE приняла решение о необходимости обоснования рекомендаций по терапии прогестероном на результатах включенных и недавно проведенных исследований высокого уровня. Интравагинальное применение прогестерона на ранних сроках беременности не оказывает положительного эффекта у женщин с неуточненным ПНБ. Получены определенные доказательства эффективности перорального применения дидрогестерона начиная с момента подтверждения сердцебиения у плода. Кроме того, поскольку прогестерон играет важную роль в процессе имплантации эмбриона, вероятно, польза от его применения скорее может быть реализована при назначении прогестерона, начиная с лютеиновой фазы, чем после положительного результата теста на определение беременности. Необходимы дальнейшие исследования для изучения перорального применения прогестерона и назначения прогестерона начиная с лютеиновой фазы. Таким образом, в настоящее время дидрогестерон является единственным гестагеном, имеющим доказательную базу, и может быть назначен с ранних сроков беременности женщинам с ПНБ [3]. Кроме того, в 2017 г. были опубликованы данные еще одного систематического анализа эффективности применения прогестерона при угрожающем выкидыше. В анализ было включено 8 рандомизированных контролируемых исследований и 1 квазирандомизированное исследование, которые соответствовали критериям отбора. Во включенных исследованиях участвовали в общей сложности 913 беременных женщин (из них 322 получали дидрогестерон внутрь, 213 – микронизированный прогестерон интравагинально, а 378 составили контрольную группу). В результате анализа авторами были сделаны выводы, что терапия прогестероном является эффективной для профилактики прерывания

беременности у женщин с угрожающим выкидышем. В частности, у беременных женщин пероральная терапия дидрогестероном предотвращала выкидыш более эффективно, чем лечение, проводимое микро-низированным прогестероном или в контрольной группе, хотя достоверно значимые различия между препаратами прогестерона, применяемыми перорально и интравагинально, в отношении профилактики прерывания беременности у женщин с угрожающим выкидышем отсутствовали. В ходе исследования были сделаны выводы, что терапия прогестероном, в частности пероральное применение дидрогестерона, эффективно снижает риск прерывания беременности у женщин с угрожающим выкидышем. Несмотря на то что количество, мас-

штаб и методологическое качество исследований, соответствующих критериям отбора, ограничивают значимость результатов данного мета-анализа, эти результаты имеют большое значение, поскольку были систематически проанализированы все доступные рандомизированные исследования [14].

### Заключение

К настоящему времени дидрогестерон применяется в клинической практике при различных показаниях и нозологических формах уже более 55 лет. Препарат зарегистрирован более чем в 100 странах [15]. Эффективность его применения при тех или иных состояниях продолжает изучаться исследователями. К настоящему времени имеются убедительные доказательства

об эффективности применения дидрогестерона при ПНБ, угрожающем выкидыше и в программах ЭКО с целью поддержки лютеиновой фазы [3]. В будущем необходимы крупномасштабные, много-центровые, рандомизированные и контролируемые исследования для более точной оценки эффективности терапии прогестероном у женщин с угрожающим выкидышем, исследования, где бы рассматривались возможности применения препарата во второй половине беременности.

<sup>1</sup>*Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>.*

### Список литературы:

1. Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J., Christens P., Olsen J., Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj*.2000;320(7251):1708–1712. doi: 10.1136/bmj.320.7251.1708.
2. Bardos J., Hercz D., Friedenthal J., Missmer S.A., Williams Z. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstet Gynecol*.2015;125(6):1313–1320. doi: 10.1097/AOG.0000000000000859.
3. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша. *Медицинский совет*. 2018;(13):68–72. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-68-72.
4. Ших Е.В. Фармакотерапия во время беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 208 с. Режим доступа: <https://www.gosmedlib.ru/book/ISBN9785970449783.html>.
5. Серов В.Н., Сухих Г.Т. Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Том 2. Гинекология. 2-е изд. М.: Литтерра; 2010. С. 557–559. Режим доступа: <https://akusher-lib.ru/books/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-akusherstve-ginekologii-i-neonatologii/>.
6. Jordan J., Craig K., Clifton D.K., Soules M.R. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril*. 1994;62(1):54–62. doi: 10.1016/s0015-0282(16)56815-0.
7. Li T.C., Spuijbroek M.D., Tuckerman E., Anstie B., Loxley M., Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG*. 2000;107(12):1471–1479. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11670.x.
8. Badawy S.Z., Westpfal E.M. Frequency of etiological factors and cost effectiveness of the work up for patients with history of recurrent pregnancy loss. *Early Pregnancy*. 2000;4(4):253–260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742420>.
9. Rizner T.L., Brozic P., Doucette C. et al. Selectivity and potency of the retro-progesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids*. 2011;76(6):607–615. doi: 10.1016/j.steroids.2011.02.043.
10. Haas D.M., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.
11. Kumar A., Begum N., Prasad S., Aggarwal S., Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fert Steril*.2014;102(5):1357–1363. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251.
12. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S. et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2141–2148. doi: 10.1056/NEJMoa1504927.
13. Saccone G., Schoen C., Franasiak J.M., Scott R.T. Jr., Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril*. 2017;107(2):430–438. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031.
14. Lee H.J., Park T.C., Kim H.J., Norwitz E., Lee B. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3616875. doi: 10.1155/2017/3616875.
15. Mirza F.G., Patki A., Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *GynecolEndocrinol*. 2016;32(2):97–106. doi: 10.3109/09513590.2015.1121982.

*Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет» 2020;(3):74–77*



# XX Ежегодная международная конференция «Алматинская школа эндокринологов»

10 апреля 2021 г. в Алматы прошла XX Ежегодная международная конференция «Алматинская школа эндокринологов» на трех языках в онлайн-формате. Конференция была организована кафедрой эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», председателем РОО «Ассоциация врачей эндокринологов Казахстана» Р.Б. Базарбековой. Конференция прошла при поддержке спонсоров: Novo nordisk, SANOFI, Servier, Ferring, UNIFARM, AIGP, Illy, Boehringer Ingelheim, NOVARTIS, Astra Zeneca и др.

В работе конференции XX Алматинской школы эндокринологов приняли участие заслуженные ученые, практикующие врачи с различных регионов Республики Казахстан и стран СНГ (России, Белоруссии, Татарстана).

Мероприятие прошло с большим успехом, трансляции присоединились более 600 слушателей, было много вопросов по самым сложным случаям из практики эндокринологов.

Программа конференции была посвящена целому ряду направлений в эндокринологии, состоялись мастер-классы для врачей практического здравоохранения.

Всеми участниками XX Ежегодной международной конференции были отмечены высочайший уровень организации этого ежегодного мероприятия, интересная насыщенная программа, дружелюбная комфортная атмосфера и неформальный подход. Алматинская школа эндокринологов стала крупнейшим профессиональным событием, ежегодным съездом единомышленников, местом встречи всех членов эндокринологического сообщества страны и специалистов из других стран, комфортной площадкой для эффективного диалога, обмена опытом и знаниями.

С приветственным словом к участникам обратилась Р.Б. Базарбекова, заведующая кафедрой эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», председатель РОО «Ассоциация врачей эндокринологов Казахстана», отметив значимость международной конференции «Алматинская школа эндокринологов», и то, что она проводится для всех врачей эндокринологов Казахстана и соседних дружественных стран.

Также выступил А.С. Аметов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, который осветил вопросы лечения сахарного диабета 2 типа и отметил, что на сегодня принципиально изменились подходы лечения, и это привело к уменьшению преждевременной смертности, увеличению продолжительности жизни. Сегодня эндокринологи работают в единой команде с невропатологами, нефрологами, кардиологами.



Следующий спикер заслуженный врач РФ д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета и ФПДО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Мкртумян Ашот Мусаелоевич в своем докладе отметил, что лечение сахарного диабета новыми препаратами, в частности дулаглутидом и его уникальность в том, что он предотвращает развитие гипогликемии, препятствует набору веса, обладает большой длительностью действия, что повышает комплаентность пациентов, позволяет им вести свободный образ жизни. Инъекцию можно ввести и через 20, и даже через 40 часов, от этого уровень гликемии не повышается. Применение дулаглутида связано со снижением межсуточной вариабельности гликемии у пациентов, не получавших сопутствующую инсулинотерапию.

В ходе конференции поднимались наиболее актуальные темы:

- Сахарный диабет 1 и 2 типа, распространенность которого возрастает ежегодно и принимает огромные масштабы на мировом уровне. Причины его возникновения, патогенетические механизмы, методы диагностики, прогнозирования, тяжелые сердечно-сосудистые и другие осложнения, а также новые схемы лечения современными препаратами, достижения мировой фармакологии.
- Современные подходы в терапии СД 2 типа в свете новых рекомендаций.
- Инсулинотерапия сахарного диабета: инновации сегодня.
- ADVANCE - 20 лет спустя: уроки, которые извлекли.
- Гипопитуитаризм в детском возрасте: диагностика, подходы к лечению.
- Гликемия под контролем: старт инсулинотерапии по-новому.
- Метформин и его плейотропные эффекты.
- Базальная инсулинотерапия последнего поколения – новые возможности для достижения цели.
- Нарушения сна у пациентов с сахарным диабетом.
- Стратегия раннего управления сахарного диабета 2 типа: эффективность комбинированной терапии.
- Витамин В12, метформин и сахарный диабет 2 типа: чем грозит эта связь?
- Пациент с сахарным диабетом 2 типа и хронической сердечной недостаточностью – взгляд кардиолога.
- Возможности витамина Д в терапии сахарного диабета.
- Радионуклидная терапия доброкачественных заболеваний щитовидной железы: современная практика.

Экспертными мнениями со слушателями делились ведущие специалисты в области эндокринологии: А.С. Аметов, д.м.н. профессор, заведующий кафедрой

эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, руководитель сетевой кафедры ЮНЕСКО «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема», член Российского комитета по программе ЮНЕСКО по биоэтике, этике науки и искусственного интеллекта при Комиссии РФ по делам ЮНЕСКО, заслуженный деятель науки РФ, Москва, Россия; А.М. Мкртумян, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Е.В. Бирюкова, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, Россия; Г.Р. Галстян, д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия; М.Ш. Шамхалова, д.м.н., зав. отд. диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава РФ, зав. редакцией журнала «Сахарный диабет», Москва, Россия; А.В. Зилов, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, член президиума Российской Ассоциации Эндокринологов, член Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), Москва, Россия; профессор кафедры эндокринологии – диабетологии; Т.В. Мохорт, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии Белорусского государственного медицинского университета; С.Н. Терещенко, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, Москва, Россия; Э.Я. Якупов, д.м.н., профессор, заслуженный врач Республики Татарстан, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, руководитель Научно-исследовательского медицинского центра «Ваше здоровье», Казань, Республика Татарстан; Е.А. Пигарова, д.м.н., директор Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, Москва, Россия; А.А. Ибраев, врач рентген-хирург, врач ядерной медицины отделения радиологии и ядерной медицины АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» Алматы, Казахстан; Т.У. Эрмаханова, ассистент кафедры эндокринологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Алматы, Казахстан и другие специалисты.

В ходе конференции слушатели получили обширные знания по самым актуальным темам в области эндокринологии, прослушали более 30 лекций и дискуссий, получили ответы на свои вопросы. Доклады экспертов получили высокую оценку слушателей и множество благодарностей.

*С.Х. Измайлова, к.м.н., корреспондент*

# Современные подходы в терапии СД –2 типа в свете обновленных рекомендаций



Сахарный диабет – глобальная медико-социальная и гуманитарная проблема XXI века, которая затронула сегодня все мировое сообщество. Распространенность заболевания в мире достигла эпидемического уровня и продолжает расти – к 2035 г. ожидается увеличение числа пациентов с СД до 582 млн. При этом доля СД 2 типа в структуре всех диабетических заболеваний составляет 90%. Доказано, что некомпенсированный СД 2 типа значительно увеличивает риск развития осложнений. Так, диабет считается независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, от которых умирает около 80% пациентов.

Таким образом, число пациентов с СД 2 типа неуклонно растет и основной причиной смерти у данной группы пациентов являются сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения, что заставляет практикующих врачей задуматься «А что мы делаем не так? Почему не все получается?». Этот вопрос в начале своего выступления на конференции «Алматинской школы эндокринологов» задал профессор Александр Сергеевич Аметов.

«Да, мы научились контролировать уровень гликированного гемоглобина, подбирать современные методы терапии, в этом мы более или менее успешны, но мы практически, и фактически «проигрываем войну» против сахарного диабета, глобально не можем справиться с данной проблемой. В чем дело? Я анализировал эту ситуацию и, думаю, вы со мной согласитесь, что на протяжении целого ряда лет более чем в 80% случаев у наших пациентов существует длительная, неконтролируемая глюкозотоксичность, которая приводит к реальной опасности, создавая отрицательный метаболический фундамент. Диагноз сахарный диабет 2 типа устанавливается с большим опозданием. И, наверное, Казахстан, является удивительным исключением из этой истории. Потому что у вас на государственном уровне уже несколько лет существует национальная федеральная програм-

ма «Предиабет» – раннее выявление диабета и активные действия. Опоздание в постановке диагноза СД, задумайтесь, в 15 лет! 15 лет опоздания, когда феномен отрицательной метаболической памяти уже фактически сформировался, приводит к развитию кардио-рено-метаболическим необратимым последствиям.

К моменту постановки диагноза существует уже огромное количество метаболических нарушений, которые будут реализованы через инсулинорезистентность и нарушения метаболизма миокарда, через воспаление, окислительный стресс, микрососудистую дисфункцию, снижение эластичности миокарда, гипертрофию и фиброз, хроническую болезнь почек и сердечную недостаточность. У большинства наших пациентов причиной гибели являются сердечно-сосудистые заболевания, а среди них первое место, я думаю, во всем мире, в том числе и Казах-

стане, и России, занимает сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, и цереброваскулярные нарушения. Это принципиально важно».

В 2015 г. в рамках 51-й Ежегодной конференции Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета в Стокгольме, Швеция, были представлены результаты исследования EMPAREG OUTCOME. Исследования долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности эмпаглифлозина – представителя нового класса противодиабетических препаратов – ингибиторов почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Эмпаглифлозин продемонстрировал статистически значимое снижение (на 14%) риска трех основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий первичной комбинированной конечной точки: смертности от ССЗ, нефатального инфаркта или нефатального инсульта, – при

назначении в дополнение к стандартной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий. Кроме того, прием эмпаглифлозина позволил снизить общий уровень смертности (снижение на 32%) и госпитализации по причине сердечной недостаточности (снижение на 35%).

Как говорит профессор Григорий Павлович Арутюнов: «С одной стороны, да, частые госпитализации и, вроде как, нас не удивит. Такая модель, долгие годы существующая у нас применительно к диабету, хотя в мире уже давно сместились акценты в сторону амбулаторного звена». Но он подчеркивает, что 3-ю, 4-ю госпитализации наши пациенты просто не переживут, и когда мы говорим о госпитализации по причине ХСН, на самом деле мы вынуждены помнить о высоком уровне смертности наших пациентов от прогрессирующей сердечной недостаточности. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа особенно высок, если у пациента в анамнезе отмечается диабетическая нефропатия. Исследование EMPA REG OUTCOME продемонстрировало также значимое снижение (на 39%) прогрессирования нарушения функции почек. За все время наблюдения средний уровень гликированного гемоглобина под действием эмпаглифлозина снижался не более чем на 0,60%. Это свидетельствует о том, что иНГЛТ2 могут применяться у пациентов с СД2 вне зависимости от наличия АССЗ и СН в анамнезе, так как они безопасно снижают уровень HbA1c, а также риск госпитализации по поводу СН и прогрессирования почечной недостаточности у широкого круга пациентов. Кардио- и нефропротективные эффекты иНГЛТ-2 доказаны в исследованиях сердечно-сосудистой безопасности EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE, и позволяют расширить возможности персонализированного подхода к лечению пациентов с СД 2 типа.

Последние данные клинических исследований и тот арсенал новых препаратов, который мы сейчас имеем, расширяет наши возможности в ведении пациентов с СД 2 типа. Это можно сравнить с огромным кораблем в океане возможностей выбора терапии, корабль на котором мы все плывем, огромный корабль – мы и наши пациенты. Этот корабль в настоящее время может свободно менять направление и идти другим курсом, влияя и на сердечно-сосудистые, и почечные исходы. На данный момент существует необходимость максимально раннего назначения препаратов, так как чем раньше будет назначен препарат, тем на лучший прогноз можно рассчитывать у пациента с сахарным диабетом, ХБП, СН и сердечно-сосудистым риском.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME уже получили признание ведущих международных эндокринологических и кардиологических ассоциаций, которые рекомендуют интенсивно внедрять препараты этого класса в реальную клиническую практику.

Совместные рекомендации ESC/EASD 2019 по диабету, пре-диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ориентируются на комплексный, многофакторный и мультидисциплинарный персонализированный подход к ведению пациента с СД 2 типа. Ожидаемыми изменениями в рекомендациях стали новые алгоритмы назначения сахароснижающих препаратов. Ранее лидировавший в качестве стартовой терапии метформин (класс IIa) теперь рекомендован как препарат первой линии только для пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, имеющих избыточную массу тела и умеренный риск (класс IIa). Для пациентов, уже имеющих сердечно-сосудистые заболевания, высокий или очень высокий риск, в качестве препаратов первой линии рекомендованы ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 или агонисты глюкагоноподобного пептида (класс I). Причем последним не следует отдавать предпочтение в случае

наличия у пациента хронической сердечной недостаточности (класс IIb). А в том случае, если пациент уже получает метформин, рекомендовано добавление к терапии указанных классов препаратов (класс I). СД значительно усиливает риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, и эти заболевания являются основной причиной гибели наших пациентов. Пациентам с установленными атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХБП рекомендуются: или ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера, или агонисты рецепторов ГПП-1, у пациентов с преобладанием ХСН или ХБП на первое место выходят ингибиторы SGLT2. Мы должны понимать, что в данном случае не должно быть конкуренции между препаратами, необходимо опираться на персонализированный подход к пациенту, опыт клинической практики, и расставлять приоритеты. По-прежнему остаются важными нефармакологические методы воздействия, такие как диета, физическая активность, контроль массы тела, а это значит не просто контроль массы тела, а нейтрализация глюкозо- и липотоксичности. Конечно, остается важным то, что называется терапевтическим обучением наших пациентов, выработка мотиваций, а дальше правильное и рациональное назначение препаратов, которые нам хорошо известны. Современные руководства Американской Диабетической Ассоциации ADA 2021 также рекомендуют при наличии АС ССЗ – добавить или ингибиторы SGLT2, или агонисты рецепторов ГПП-1 «с доказанной эффективностью»; при СН – добавить ингибитор натрий-глюкозного котранспортера. Принципиально важно, что остается необходимым определение целевых значений гликированного гемоглобина и четко расписаны алгоритмы интенсификации. В этом году особенно четко подчеркивается, что выявление больных с диабетом, имеющих высокий риск сердечной недостаточности, актуально,

и подчеркиваются преимущества назначения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера именно данной когорте пациентов.

В конце выступления профессор А.С. Аметов постарался ответить на вопросы:

**– Как оценивается состояние менеджмента СД на сегодняшний день?**

– Да, всемирная клиническая инертность в отношении применения сахароснижающих препаратов имеет место быть, мы пытаемся плыть по течению. В данном случае заслуживает внимания публикация в Cardiovascular Diabetology, где четко расписано, что надо делать. В настоящее время надо отстаивать подходы к терапии на основании данных, которые мы знаем; выдвигать доводы в пользу новых рекомендаций, локальных рекомендаций, которые открывали бы новые перспективы для наших пациентов; конечно, делать акцент на образовательные инициативы. Поэтому я всегда с огромным удовольствием принимаю участие в Алматинской школе эндокринологов, школе врачей Казахстана. Это принципиально важно, образовательные инициативы, делиться опытом; междисциплинарный подход давно уже применим к сахарно-

му диабету; необходимо проводить образовательные мероприятия для руководящих органов; способствовать расширению возможностей лечения пациентов, помогая понять цели и преимущества относительно новых для нас подходов терапии, кардио- и нефропротекции.

**– Что необходимо сделать для улучшения менеджмента пациента с СД?**

– Первый пункт – используйте возможности для работы с пациентами, учитывайте их точку зрения. Обсудите с пациентом данную ситуацию, расскажите ему (врач должен уметь говорить с пациентом на его языке и обладать навыком получения обратной связи от больного), для того чтобы выработать мотивацию, абсолютное его понимание, как изменились возможности на сегодняшний день; упрощайте схемы, рассмотрите доступ к лекарствам; общайтесь с другими врачами – вашими коллегами; обучайтесь, используйте практическую и понятную информацию; рекомендуйте инструменты, которые бы помогали соблюдать режимы лечения; старайтесь предвидеть проблемы; контролируйте соблюдение режима. Дальше второй этап: и здесь представлен целый ряд решений, консенсусных

решений, мнения экспертов, к которым мы должны обращаться и учитывать – «новое чувство срочности, не имеем права терять время». Основываться на международных, национальных и локальных рекомендациях, междисциплинарных консенсусах.

В настоящее время нам очень повезло, мы имеем возможность использовать разработанные рекомендации, основанные на доказательной медицине и вместе с пациентом решать возникающие проблемы. В ближайшее время будут разработаны совместные рекомендации с нефрологами и невропатологами. Я не случайно делаю акцент, помимо кардио-рено-метаболического синдрома, цереброваскулярный, метаболический синдром также имеет важное значение и является звеньями одной и той же цепи. Эндокринологи передают эстафету кардиологам, нефрологам и наоборот, потому что это команда. Мы единая команда! Слаженные действия команды – это принципиально важно! И моя любимая фраза, «Долой клиническую инерцию, ранняя интенсификация, лечение до цели! Где цель – это уменьшение преждевременной смертности и увеличение продолжительности жизни! Дать импульс! Дать жизнь нашим пациентам!»

**Список литературы:**

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas // [www.idf.org/diabetes-atlas](http://www.idf.org/diabetes-atlas)
2. Adler A.I., Stratton I.M., Neil H.A. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // *BMJ*. 2000. Vol. 321. № 7258. P. 412–419.
3. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl. 1):S111–S124 | <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>.
4. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019;00:1-69.
5. Gench J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications // *Diabet. Med.* 2010. Vol. 27. № 2. P. 136–142.
6. Zinman B. et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. For the EMPA-REG OUTCOME Investigators // *NEJM*. 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720/.
7. Cherney D. Z. I. et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus // *Cardiovascular Diabetology*. 2014; 13: 28. <http://www.cardiab.com/content/13/1/28>.
8. Inzucchi S. E. et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: Proposed pathways and review of ongoing outcome trials // *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2015; Vol. 12 (2): 90–100.
9. Аметов А.С., Ермакова Е.А. Сахарный диабет 2-го типа и сердечно-сосудистые риски. В кн.: Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения: учеб. пос. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. Т. 1. 352 с.: ил. С. 310–350.

# Показатели тиреотропного гормона и пролактина в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет



О.Д. Рымар<sup>1</sup>, С.М. Воевода<sup>1,2</sup>, Д.В. Денисова<sup>1</sup>,  
Е.В. Шахтшнейдер<sup>1</sup>, Е.М. Стахнёва<sup>1</sup>, Л.В. Щербакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН; Россия, г. Новосибирск

<sup>2</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН; Россия, г. Новосибирск

**Цель исследования:** изучить уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и пролактина (ПРЛ) и их ассоциации в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет.

**Дизайн:** поперечное исследование.

**Материалы и методы.** Обследована репрезентативная выборка женщин 25–45 лет. Средний возраст участниц –  $36,0 \pm 6,2$  года. У 416 женщин методом иммуноферментного анализа определены уровни ПРЛ и ТТГ.

**Результаты.** Медиана ТТГ обследованных женщин составила 1,48 [0,98; 2,19] МЕ/мл, ПРЛ – 12,13 [6,75; 18,85] нг/мл. Статистически значимая разница между значениями медиан ТТГ и ПРЛ в 4 возрастных подгруппах (25–29, 30–34, 35–39 и 40–45 лет) не обнаружена:  $p = 0,559$ ,  $p = 0,197$  (Н-критерий Краскела – Уоллеса). У женщин без нарушения менструального цикла и патологии щитовидной железы (ЩЖ) медиана ТТГ – 1,49 [1,02; 2,06] МЕ/мл, ПРЛ – 10,79 [5,92; 17,12] нг/мл, а при нарушении менструального цикла и/или патологии ЩЖ – 1,43 [0,86; 2,63] МЕ/мл и 14,34 [8,54; 21,35] нг/мл соответственно; разница между показателями ПРЛ статистически значима ( $p = 0,001$ ). Определена тенденция к повышению уровня ТТГ (в пределах нормальных значений) в квартилях ПРЛ, несмотря на значительный рост медианы ПРЛ от первого квартиля к четвертому (4,51 [3,56; 5,48] – 24,38 [21,33; 30,45]);  $p = 0,078$ . Отмечена статистически значимая разница между показателями ТТГ в квартилях ПРЛ (Н-критерий Краскела – Уоллеса):  $p = 0,044$ . Во всей выборке обнаружена слабая корреляция между уровнями ТТГ и ПРЛ: коэффициент корреляции по Спирмену ( $r$ ) составил 0,09,  $p = 0,067$ . Выявлен более высокий процент пациенток с повышенным содержанием ПРЛ и ТТГ среди женщин, указавших на нарушения менструального цикла, чем среди женщин без них, хотя разница оказалась статистически не значимой.

**Заключение.** Среди женщин с нарушениями менструального цикла и без них процент пациенток с повышенным уровнем ПРЛ больше, чем с повышенным содержанием ТТГ. Можно отметить, что гиперпролактинемия нередко у молодых женщин с нарушениями менструального цикла. По результатам проведенного скринингового исследования планируется дальнейшее обследование женщин для выявления причин гиперпролактинемии и проведения соответствующего лечения.

**Ключевые слова:** пролактин, тиреотропный гормон, нарушение менструального цикла.

**Финансирование:** работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию №0324-2018-0001 (№ АААА-А17-117112850280-2) «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

**Вклад авторов:** Рымар О.Д. – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, участие в написании всех разделов и заключения, утверждение рукописи для публикации; Воевода С.М. – отбор, формирование выборки обследованных, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Денисова Д.В. – организатор скрининга мужчин и женщин 25–44 лет в г. Новосибирске, редактирование текста; Шахтшнейдер Е.В. – участие в написании разделов материалы и методы; Стахнёва Е.М. – участие в написании разделов материалы и методы, интерпретация данных; Щербакова Л.В. – формирование базы данных, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, участие в написании текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Рымар О.Д., Воевода С.М., Денисова Д.В., Шахтшнейдер Е.В., Стахнёва Е.М., Щербакова Л.В. Показатели тиреотропного гормона и пролактина в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 46–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-46-51

## Thyroid-Stimulating Hormone and Prolactin Levels in a Population-based Sample of Women Aged 25 to 45

O.D. Ryamar<sup>1</sup>, S.M. Voevoda<sup>1,2</sup>, D.V. Denisova<sup>1</sup>, E.V. Shakhtshneider<sup>1</sup>, E.M. Stakhnyova<sup>1</sup>, L.V. Shcherbakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Therapeutic and Preventive Medicine, a branch of the Federal Research Center – Institute of Cytology and Genetics (a Federal Government-funded Scientific Institution), Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences;

<sup>2</sup> Federal Research Center – Institute of Cytology and Genetics (a Federal Government-funded Scientific Institution), Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences;

**Objective of the Study:** To evaluate thyroid-stimulating hormone (TSH) and prolactin (PRL) levels and their interrelationships in a population-based sample of women aged 25 to 45.

**Study Design:** This was a cross-sectional study.

**Materials and Methods:** A representative sample of women aged 25 to 45 was examined. The mean subject age was  $36.0 \pm 6.2$  years. PRL and TSH levels were measured by ELISA in 416 women.

**Study Results:** The median TSH level in the study participants was 1.48 [0.98; 2.19] IU/ml, and the median level of PRL was 12.13 [6.75; 18.85] ng/ml. There was no significant difference in the median TSH and PRL levels in four subgroups (25–29, 30–34, 35–39, and 40–45 years of age) did not show any significant differences ( $p = 0.559$  and  $p = 0.197$ , using the Kruskal-Wallis H test). In women without menstrual or thyroid disorders, the median TSH level was 1.49 [1.02; 2.06] IU/ml and PRL was 10.79 [5.92; 17.12] ng/ml, while in those with menstrual and/or thyroid disorders, these levels were 1.43 [0.86; 2.63] IU/ml and 14.34 [8.54; 21.35] ng/ml, respectively, with the difference in PRL levels being statistically significant ( $p = 0.001$ ). There was a tendency toward an increase in TSH (within the normal range) in women stratified into quartiles by PRL, despite a significant increase in the median PRL level in the fourth quartile compared with the first (4.51 [3.56; 5.48] – 24.38 [21.33; 30.45];  $p = 0.078$ ). There was a significant difference in the TSH levels in women stratified into quartiles by PRL, using the Kruskal-Wallis H test ( $p = 0.044$ ). In the study sample as a whole, there was a weak correlation between TSH and PRL levels; the Spearman's rank correlation coefficient ( $R_s$ ) was 0.09 ( $p = 0.067$ ). The study revealed a higher proportion of women with elevated TSH and PRL levels among the participants who had reported menstrual disorders than among those without such problems, although the difference was not statistically significant.

**Conclusion:** Among females with or without menstrual disorders, the proportion of women who have elevated PRL levels is higher than that of women with elevated TSH levels. Thus, hyperprolactinemia is a common condition in young women with menstrual disorders. Based on these screening data, we plan to perform further examinations of these women to determine the causes of hyperprolactinemia and provide necessary treatment.

**Keywords:** prolactin, thyroid-stimulating hormone, menstrual disorders.

**Financing:** This study was carried out within the framework a budget-funded project, which was part of government-mandated program No. 0324-2018-0001 (No. AAAA-A17-117112850280-2), entitled "Epidemiological monitoring of public health and evaluation of molecular genetic and molecular biology mechanisms of common medical conditions in people living in Siberia: improving approaches to diagnosis, prevention, and treatment".

**Contribution:** Ryamar, O.D. – study design, thematic publications reviewing, review of critically important material, participation in preparation of all sections and conclusion, approval of the manuscript for publication; Voevoda, S.M. – subjects selection, sampling, thematic publications reviewing, data analysis and interpretation, manuscript preparation; Denisova, D.V. – organised for screening of men and women aged 25–44 in Novosibirsk, article reviewing; Shakhtshneider, E.V. – participation in preparation of "Material and Methods" section, Stakhneva, E.M. – participation in preparation of "Material and Methods" section, data interpretation; Scherbakova, L.V. – database compilation, data analysis and interpretation, participation in manuscript preparation.

**Conflict of interests:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Ryamar O.D., Voevoda S.M., Denisova D.V., Shakhtshneider E.V., Stakhnyova E.M., Shcherbakova L.V. Thyroid-Stimulating Hormone and Prolactin Levels in a Population-based Sample of Women Aged 25 to 45. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 46–51. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-46-51

Тиреоидная система является одной из ведущих систем, определяющих функциональное состояние организма в норме и при патологии. Функция щитовидной железы (ЩЖ) регулируется преимущественно ТТГ – гликопротеином, выделяемым гипофизом. Пролактин (ПРЛ) – гормон, обладающий более чем 300 различными биологическими эффектами. Основным местом синтеза ПРЛ является аденогипофиз – один из важнейших органов регуляции функции эндокринных желез, расположенный в головном мозге.

Сниженная функция ЩЖ, ха-

рактеризующаяся повышением содержания ТТГ, также может сопровождаться ростом уровня ПРЛ (тиреолиберин в повышенных количествах стимулирует синтез ТТГ и ПРЛ за счет перекрестного эффекта).

Гормональные нарушения женской репродуктивной системы включают проблемы, возникающие в результате aberrантной дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [1–3]. В ряде исследований подчеркивается связь гипертиреоза или гипотиреоза, гиперпролактинемии с нарушениями менструального цикла, ановуляторными циклами,

снижением частоты беременностей. При различных нарушениях менструального цикла часто обнаруживаются изменения уровней ПРЛ и ТТГ [4–6].

**Цель исследования:** изучить показатели ТТГ и ПРЛ и их ассоциации в популяционной выборке женщин в возрасте 25–45 лет.

### Материалы и методы

В 2013–2016 гг. в Новосибирске обследована случайная городская популяционная выборка мужчин и женщин 25–45 лет ( $n = 1512$ , из них 840 женщин). Средний возраст об-

следованных женщин –  $36,0 \pm 6,2$  года.

Исследование проводилось в скрининг-центре Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН ((НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН, г. Новосибирск) в рамках бюджетной темы по Государственному заданию №0324-2018-0001 (№АААА-А17-117112850280-2) «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению». Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом.

Обследована репрезентативная выборка из населения Октябрьского района Новосибирска. Выбранный район по национальному составу, занятости населения, наличию крупных промышленных предприятий, учебных и культурных заведений – типичный административный район Новосибирска. Для построения выборки использовалась база Территориального фонда обязательного медицинского страхования лиц 25–45 лет. С помощью генератора случайных чисел сформирована случайная репрезентативная выборка в количестве 2000 человек. Известно, что молодые возрастные группы относятся к наиболее ригидным в плане отклика (по некоторым данным, на обследование соглашаются не более 15–20%), поэтому применены методы поэтапного эпидемиологического стимулирования: почтовые приглашения, телефонные звонки, информационные сообщения в СМИ. Дизайн настоящей работы – поперечное исследование. Из 2000 человек, которые были приглашены на обследование, скрининговое обследование прошли 1512. В исследование были включены лица, подписавшие информированное согласие на участие. Исключались отказавшиеся от взятия крови для изучения

биохимических и гормональных показателей.

В анализ в данной работе вошли показатели 416 женщин (методом случайных чисел сформирована выборка из 840). Проведен сбор информации с помощью структурированного опросника (включавшего в том числе вопросы по наличию беременностей, родов, нарушений менструального цикла). Из 416 обследованных женщин регулярный менструальный цикл был у 269; 120 женщин ответили, что имеют заболевания ЩЖ и/или нарушения менструального цикла, из них 36 отметили нарушения менструального цикла и не указали, что есть заболевания ЩЖ. Не ответили на вопросы анкеты по наличию беременностей, родов, нарушений менструального цикла 27 женщин.

Выполнены антропометрические измерения (рост, вес, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), ОТ/ОБ, ИМТ). Кровь брали из локтевой вены вакутейнером в положении сидя, натощак. После центрифугирования сыворотку хранили в низкотемпературной камере ( $-70^{\circ}\text{C}$ ). Гормональное и биохимические исследования крови выполнены в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦИГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества.

Определение уровней общего холестерина и холестерина ЛПВП, триглицеридов проведено энзиматическим методом с использованием коммерческих стандартных наборов Thermo Fisher (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия). Перевод показателей глюкозы сыворотки в показатели глюкозы плазмы (ГП) крови осуществлялся по формуле (European Association for the Study of Diabetes, 2005 г.):  $\text{ГП (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$ .

Уровни ПРЛ и ТТГ определены методом ИФА с помощью тест-систем Thyrotropin (TSH) и Prolactin Hormone (PRL), (Elisa, Monobind

Inc., США) на ИФА-анализаторе Multiscan EX (Финляндия). За референсные значения принимались показатели, указанные в инструкциях использованных наборов (ПРЛ – 1,2–19,5 нг/мл, ТТГ – 0,39–6,16 МЕ/мл).

Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета программ SPSS (v.13.0), проведены автоматизированная проверка базы данных и статистический анализ. Значения ПРЛ и ТТГ представлены медианой и квартилями (Me [25; 75]), так как по тесту Колмагорова – Смирнова получено ненормальное распределение показателей.

Сравнение двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением произведено с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни, внутригрупповые корреляции признаков оценивались при расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Использовался многофакторный логистический регрессионный анализ для изучения ассоциаций гиперпролактинемии и ряда изучаемых факторов. Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался меньше или равным 0,05.

## Результаты

Медиана ТТГ у обследованных женщин составила 1,48 [0,98; 2,19] МЕ/мл, ПРЛ – 12,13 [6,75; 18,85] нг/мл. При анализе значений медиан ТТГ и ПРЛ в 4 возрастных подгруппах статистически значимая разница между ними не обнаружена:  $p = 0,559$ ,  $p = 0,197$  (H-критерий Краскала – Уоллеса) (табл. 1).

У 269 женщин без нарушения менструального цикла и патологии ЩЖ показатель медианы ТТГ – 1,49 [1,02; 2,06] МЕ/мл, ПРЛ – 10,79 [5,92; 17,12] нг/мл. У 120 пациенток с нарушением менструального цикла и/или с патологией ЩЖ обнаружены сопоставимые показатели медианы ТТГ и более высокие – ПРЛ: 1,43 [0,86; 2,63] МЕ/мл и 14,34 [8,54; 21,35] нг/мл соответственно; разница между уровнями ПРЛ была статистически значимой ( $p = 0,001$ ).



Таблица 1. Уровни тиреотропного гормона и пролактина в изучаемых возрастных группах, Ме [25; 75]

Показатели	25–29 лет (n = 90)	30–34 года (n = 100)	35–39 лет (n = 87)	40–45 лет (n = 139)
Тиреотропный гормон, МЕ/мл	1,38 [1,00; 1,94]	1,42 [0,94; 2,09]	1,51 [0,99; 2,34]	1,52 [0,98; 2,22]
Пролактин, нг/мл	11,64 [6,24; 19,09]	12,37 [6,66; 19,43]	9,84 [6,57; 15,57]	13,41 [7,84; 20,03]

Таблица 2. Значения Ме [25; 75] тиреотропного гормона в квартилях пролактина

Показатель	Квартили пролактина, нг/мл			
	1-й (n = 104) 4,51 [3,56; 5,48]	2-й (n = 104) 9,44 [8,00; 10,80]	3-й (n = 104) 14,87 [13,54; 16,41]	4-й (n = 104) 24,38 [21,33; 30,45]
Тиреотропный гормон, МЕ/мл	1,42 [0,94; 1,97]	1,47 [0,99; 1,99]	1,51 [0,97; 2,22]	1,49 [1,05; 2,79]

Изучены показатели ТТГ в квартилях ПРЛ (табл. 2). Определена тенденция к повышению уровня ТТГ (в пределах нормальных значений), несмотря на значительный рост медианы ПРЛ от первого квартиля к четвертому (4,51 [3,56; 5,48] – 24,38 [21,33; 30,45]):  $p = 0,078$ . Отмечена статистически значимая разница между показателями ТТГ в квартилях ПРЛ (Н-критерий Краскала – Уоллеса):  $p = 0,044$ .

Во всей изучаемой выборке обнаружена слабая корреляция между концентрациями ТТГ и ПРЛ: коэффициент корреляции по Спирмену ( $r$ ) составил 0,10,  $p = 0,067$ . По данным многофакторной логистической регрессии, в которой в качестве зависимой переменной взят показатель гиперпролактинемии ( $\geq 19,5$  и  $<19,5$  нг/мл), а в качестве независимых показателей – возраст, концентрация ТТГ, наличие/отсутствие заболеваний ЩЖ, наличие/отсутствие менструаций, наличие/отсутствие артериальной гипертензии, наличие/отсутствие гиперхолестеринемии, при повышении содержания ТТГ шанс развития гиперпролактинемии составил 1,202 (95%-й ДИ [1,027–1,406]) (табл. 3).

Выявлен более высокий процент пациенток с повышенным содержанием ПРЛ и ТТГ среди женщин, указавших на нарушения менструального цикла, чем среди женщин без них, хотя разница оказалась статистически незначимой (табл. 4).

### Обсуждение

В доступной литературе наблюдается значительное разнообразие в представлении референсных значе-

ний ПРЛ и ТТГ. В нашем исследовании использовались тест-системы к лабораторным наборам производителя из США. Значения, указанные для ПРЛ, – 1,2–19,5 нг/мл, для ТТГ – 0,39–6,16 МЕ/мл. В других исследованиях применяются лабораторные наборы с рекомендуемыми нормальными значениями ТТГ в диапазоне от 0,4–4,05 до 0,4–6,89 МЕ/мл. Такая же ситуация и с представлением нормы ПРЛ, верхний показатель колеблется от 19,5 до 25 нг/мл.

Нами определены референсные значения ТТГ и ПРЛ для женщин 25–45 лет с регулярным менструальным циклом, которые представлены медианой. Они составили для ТТГ 1,49 [1,02; 2,06] МЕ/мл; для ПРЛ – 10,79 [5,92; 17,12] нг/мл.

Для большинства лабораторий нормальные уровни ПРЛ в сыворотке крови у женщин – менее 25 нг/мл (1 нг/мл эквивалентен 21,2 мМЕ/л). В зарубежных рекомендациях указывается, что однократного выявления повышенного уровня сывороточного ПРЛ достаточно для постановки диагноза гиперпролактинемии при условии, что проба была получена у пациента, не испытывающего чрезмерный стресс при венопункции [6, 7]. В Федеральных клинических рекомендациях по гиперпролактинемии (2015) рекомендовано двукратное измерение содержания ПРЛ [8–10].

Несмотря на то что вопрос связи ТТГ и ПРЛ казался решенным и причины колебания уровней этих гормонов относительно друг друга давно понятны, в настоящий момент представлено довольно много иссле-

дований, посвященных изучению и анализу связи между ТТГ и ПРЛ. В нашей работе во всей изучаемой выборке женщин обнаружена слабая корреляция между концентрациями ТТГ и ПРЛ. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа свидетельствуют, что при повышении уровня ТТГ шанс развития гиперпролактинемии составляет 1,202. Более значимые связи между ТТГ и ПРЛ показаны в работах на выборках женщин с наличием какого-то конкретного заболевания ЩЖ или расстройств репродуктивной функции.

Так, в исследовании, выполненном учеными в Малайзии, были изучены ассоциации уровней гормонов ЩЖ и ПРЛ у 50 женщин с вторичной аменореей и 52 женщин без нарушений менструального цикла, которые составили группу контроля. Выявлено, что среднее содержание ПРЛ в исследуемой группе было значительно выше, чем в контрольной:  $23,28 \pm 18,53$  против  $6,57 \pm 4,68$  нг/мл ( $p = 0,001$ ); показатели ТТГ были сопоставимыми:  $4,42 \pm 4,09$  против  $3,40 \pm 2,43$  нг/мл ( $p = 0,334$ ). Гиперпролактинемия наблюдалась у 56% пациенток с аменореей.

Когда авторы сравнили уровни свободного трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (Т4) и ТТГ у женщин с аменореей с нормальным и высоким содержанием ПРЛ, то обнаружили, что уровень ТТГ был выше у женщин с вторичной аменореей и гиперпролактинемией по сравнению с таковым у пациенток с вторичной аменореей и нормопролактинемией:  $5,40 \pm 5,17$  против  $2,72 \pm 1,90$  нг/мл

Таблица 3. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Показатели	Отношение шансов	95%-й доверительный интервал	P
Возраст	1,002	0,961–1,045	0,918
Индекс массы тела	0,718	0,434–1,188	0,197
<b>Тиреотропный гормон</b>	<b>1,202</b>	<b>1,027–1,406</b>	<b>0,022</b>
Наличие/отсутствие артериальной гипертензии	1,497	0,703–3,188	0,296
Наличие/отсутствие гиперхолестеринемии	1,085	0,661–1,781	0,747
Наличие/отсутствие заболеваний щитовидной железы	1,711	0,986–2,969	0,056
Наличие/отсутствие менструаций	1,418	0,286–7,043	0,669

Таблица 4. Частота повышенных уровней тиреотропного гормона и пролактина у женщин с нарушениями менструального цикла и без них, n (%)

Показатели	Нарушения менструального цикла (n = 36)	Регулярный менструальный цикл (n = 269)	P
Повышенный уровень пролактина	9 (25,0)	51 (19,0)	0,398
Повышенный уровень тиреотропного гормона	1 (2,8)	5 (1,9)	0,535

( $p = 0,049$ ), тогда как уровни свободного Т3 и свободного Т4 были выше у женщин с аменореей и нормальным уровнем ПРЛ, но разница оказалась незначимой ( $p = 0,203$ ).

Выявлена положительная корреляция между показателями ПРЛ, ИМТ и ТТГ, тогда как отрицательная корреляция ПРЛ наблюдалась со свободным Т3, свободным Т4 и с возрастом. Более высокий уровень ПРЛ в сыворотке крови зафиксирован у женщин основной группы, у которых был эутиреоз, субклинический и первичный гипотиреоз или гипертиреоз, по сравнению с таковым в группе контроля с соответствующими нарушениями функции ЩЖ. Исследователи заключают, что частота гиперпролактинемии выше у женщин с аменореей. Заболевания ЩЖ у участниц обеих групп были сопоставимыми. Обнаружено, что сывороточный уровень ТТГ выше у женщин с вторичной аменореей и с гиперпролактинемией по сравнению с таковым у женщин с аменореей и нормопролактинемией [11].

Подобные данные представлены и в других исследованиях. Концентрации ПРЛ, Т3, Т4 и ТТГ в сыворотке крови были определены у 90 женщин с бесплодием и гиперпролактинемией, у 90 женщин с норма-

пролактинемией и бесплодием; 50 женщин, у которых были беременности, составили группу контроля. Средние уровни ПРЛ и ТТГ у женщин с бесплодием и гиперпролактинемией были значительно выше, чем у участниц группы контроля:  $63,09 \pm 61,78$  против  $8,21 \pm 3,71$  нг/мл и  $2,5 \pm 3,15$  против  $1,4 \pm 0,73$  мЕд/мл ( $p < 0,05$ ).

Средние значения ТТГ у женщин с нормопролактинемическим бесплодием и в контрольной группе были сопоставимыми ( $1,3 \pm 0,63$  и  $1,4 \pm 0,73$  мЕд/мл). Только в контрольной группе уровень ПРЛ коррелировал положительно и статистически значимо с содержанием ТТГ ( $r = 0,3045$ ,  $p = 0,031$ ), значимая корреляция между уровнями ПРЛ и Т3 и Т4 не найдена. Однако не было никакой корреляции между содержанием ПРЛ и ТТГ, Т3 и Т4 в обеих группах женщин с бесплодием. Авторы делают вывод о том, что гиперпролактинемия с дисфункцией ЩЖ может быть основным фактором, способствующим бесплодию, и, следовательно, оценка показателей ПРЛ, Т3, Т4 и ТТГ должна быть включена в исследование бесплодных женщин, особенно с гиперпролактинемией [12].

P. Vheem и соавт. обследовали 176 женщин в возрасте от 20 до 40

лет. Они были разделены на две группы:

88 пациенток с бесплодием составили основную группу, 88 женщин, у которых были беременности, – контрольную. Определялись уровни сывороточного ФСГ, ЛГ и ПРЛ. Максимальное количество женщин с бесплодием было в возрастной группе 30–40 лет. Уровни сывороточного ФСГ, ЛГ и ПРЛ у бесплодных женщин составили  $8,77 \pm 4,65$  мЕд/мл,  $7,64 \pm 5,16$  мЕд/мл и  $18,59 \pm 7,50$  нг/мл соответственно, у фертильных –  $6,71 \pm 4,12$  мЕд/мл,  $5,66 \pm 3,17$  мЕд/мл и  $13,44 \pm 5,82$  нг/мл соответственно. Из этого следует, что повышенные концентрации ФСГ, ЛГ и ПРЛ могут быть одной из важных причин бесплодия у женщин [13].

В исследовании, выполненном в Пакистане, при оценке репродуктивной функции у 200 женщин в возрасте до 49 лет уровень ТТГ у пациенток с бесплодием ( $n = 79$ ) имел отклонения от референсных значений в сторону гипотиреоза в отличие от такового в контрольной группе [14]. Другое исследование представляет данные о распространенности нарушений менструального цикла (в основном олигоменореи): у 23% из 171 женщины с гипотиреозом и 8% из 214 участниц группы контроля ( $p < 0,05$ ). Авторы демонстрируют связь между

нарушением менструального цикла и высокими концентрациями ТТГ в сыворотке крови [15].

Вследствие низкого содержания тиреоидных гормонов в крови при первичном гипотиреозе происходит повышение секреции тиролиберина, усиливающего образование и высвобождение не только ТТГ, но и ПРЛ. При длительно протекающем первичном гипотиреозе возникают галакторея и нарушения менструального цикла [3–8].

Ю.Г. Надь были обследованы 254 женщины в возрасте старше 40 лет, которых распределили на 3 группы. В 1-ю группу вошла 51 женщина с гипопролактинемией, средний возраст (СВ) –  $48,94 \pm 0,56$  года, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) выявлен у 14 (27,45%) участниц. Во 2-ю группу включили 163 пациенток с нормопролактинемией, СВ –  $46,92 \pm 0,29$  года, АИТ обнаружен у 29 (17,79%). И 3-ю группу составили 40 пациенток с гиперпролактинемией, СВ –  $45,9 \pm 0,66$  года, АИТ найден у 17 (42,5%). Содержание тиреоидных гормонов в группе гипопролак-

тинемии статистически значимо отличалось от такового в группе гиперпролактинемии. У женщин в возрасте до 40 лет и старше при гиперпролактинемии отмечалось увеличение уровня ТТГ ( $4,00 \pm 0,25$  и  $3,78 \pm 0,9$  мЕд/мл соответственно), что свидетельствовало о нарушении гипофизарной функции на фоне структурных изменений гипофиза (гиперплазии, аденомы) и в равной степени приводило к развитию субклинического гипотиреоза у женщин различного возраста. Автор, как и в нашей работе, выявил слабую положительную корреляцию между концентрациями ПРЛ и ТТГ:  $r = 0,15$ ,  $p < 0,05$  [16].

В Индии у 2848 человек выполнено гормональное исследование. Обнаружилось, что самая высокая частота гиперпролактинемии у женщин и мужчин была при первичном гипотиреозе: 42,95% и 39,53% соответственно ( $n = 192$ ), тогда как при нормальном уровне ТТГ – 2,32% и 2,02% соответственно ( $n = 1886$ ) ( $p < 0,001$ ). Получена значимая положительная корреляция между

концентрациями ТТГ и ПРЛ при наличии гипотиреоза [17].

### Заключение

В нашем исследовании, включавшем репрезентативную выборку женщин в возрасте от 25 до 45 лет, определены показатели медианы ТТГ – 1,49 [1,02; 2,06] МЕ/мл – и пролактина (ПРЛ) – 10,79 [5,92; 17,12] нг/мл. Отмечено минимальное колебание уровня ТТГ между квартилями ПРЛ, несмотря на значительный рост медианы ПРЛ от первого квартиля к четвертому. Среди женщин с нарушениями менструального цикла и без них процент обследованных с повышенным уровнем ПРЛ больше, чем с повышенным содержанием ТТГ. Таким образом, можно отметить, что гиперпролактинемия нередка у молодых женщин с нарушениями менструального цикла. По результатам проведенного скринингового исследования планируется дальнейшее обследование женщин для выявления причин гиперпролактинемии и проведения соответствующего лечения.

### Список литературы:

1. Sirohi T., Singh H. Estimation of serum prolactin levels and determination of prevalence of hyperprolactinemia in newly diagnosed cases of subclinical hypothyroidism. J. Family Med. Prim. Care. 2018; 7(6): 1279–82. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_155\_18
2. Chen A.X., Burt M.G. Hyperprolactinaemia. Aust. Prescr. 2017; 40(6): 220–4. DOI: 10.18773/austprescr.2017.060
3. Poppe K., Velkeniers B., Glinde D. Thyroid disorders in infertile women. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2007; 66(3): 309–21. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.02752.x
4. Vilar L., Fleseriu M., Bronstein M.D. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2014; 58(1) 9–22. DOI: 10.1590/0004-2730000003002
5. Morreale de Escobar G., Obregon M.J., Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. Eur. J. Endocrinol. 2004; 151(suppl.3): U25–37.
6. Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011; 96(2): 273–88. DOI: 10.1210/jc.2010-1692
7. Halperin Rabinovich I., Gómez R.C., García Mouriz M., Ollero García-Agulló D. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of prolactinoma and hyperprolactinemia. Endocrinol. Nutr. 2013; 60(6): 308–19. DOI: 10.1016/j.endonu.2012.11.005
8. Анциферов М.Б., Свириденко Н.Ю. Синдром гипотиреоза: диагностика и лечение. Методические рекомендации. М.: НПЦ ЭМП; 2005. 26 с. [Anciferov M.B., Sviridenko N.Yu. Sindrom gipotireoza: diagnostika i lechenie. Metodicheskie rekomendacii. M.: NPC EHMP; 2005. 26 s. (in Russian)]
9. Мельниченко Г.А., Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Романцова Т.И., Гринева Е.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. М.; 2015. 19 с. [Mel'nichenko G.A., Rozhinskaya L.Ya., Dzeranova L.K., Pigarova E.A., Romantsova T.I., Grineva E.N. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po giperprolaktinemii: klinika, diagnostika, differencial'naya diagnostika i metody lecheniya. M.; 2015. 19 s. (in Russian)]
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 1072 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Endokrinologiya: nacional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2013. 1072 s. (in Russian)]

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру Кардиология Терапия» № 10 (165), 2019

# Железодефицитные состояния у беременных: актуальные проблемы и эффективная тактика профилактики и лечения



**З.В. Супрун** – д.м.н., профессор

Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

*Ты богат, я очень беден;  
Ты прозаик, я поэт;  
Ты румян как маков цвет,  
Я как смерть и тощ, и бледен*  
А.С. Пушкин

**В этих словах великий поэт А.С. Пушкин удивительно точно описал некоторые симптомы пациента с анемией. Анемия – это клинко-гематологический синдром, характеризующийся уменьшением количества эритроцитов и гемоглобина в крови. Снижение содержания гемоглобина до уровня менее 120 г/л рассматривается как анемия. Самые разнообразные физиологические и патологические процессы могут служить основой развития анемических состояний, в связи с чем анемии в большинстве случаев рассматриваются как симптом, а не основное заболевание.**

В ноябре 2000 г. в США был создан Национальный совет противодействия анемии (National Anemia Action Council – NAAC). В состав совета входят 30 ведущих специалистов экспертов по диагностике и лечению анемии в области гематологии, нефрологии, онкологии, кардиологии, ревматологии, гастроэнтерологии, инфекционных болезней, хирургии, гериатрии, педиатрии. Эксперты стали инициаторами создания и опубликования в 2004 г. монографии «Анемия – скрытая эпидемия», в котором авторы отмечают несколько принципиальных позиций относительно анемии.

Во-первых, анемия часто не распознается и поэтому не лечится.

Во-вторых, анемия сопровождается многие хронические болезни и состояния.

В-третьих, если анемию не лечить, возможны серьезные последствия – более тяжелое течение хронического заболевания, снижение качества и продолжительности жизни пациента.

В-четвертых, анемию можно лечить с помощью современных методов.

Анемии наблюдаются при многих терапевтических, хирургических, онкологических и других заболеваниях. Различают железодефицитные, сидероахрестические (с избытком железа), В<sub>12</sub>- и фолиеводефицитные, гемолитические, анемии при костномозговой недостаточности, постгеморрагические, анемии, связанные с перераспределением железа, комбинированные анемии. Однако 80% всех анемий связано с дефицитом железа.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), дефицит железа в организме человека является одним из наиболее распространенных дефицитов питательных веществ в организме человека во всем мире и относится к числу глобальных проблем современного здравоохранения. В мире анемией страдают около 1,6 млрд человек, или 24,8% от общего населения. Частота встречаемости анемии оказалась высокой во всех группах и состави-

ла 25,4-47,4% у детей дошкольного и школьного возраста, 41,8% – у беременных женщин, 30,2% – у небеременных женщин репродуктивного возраста, 23,9% – у пожилых людей и 12,7% – у мужчин.

Общепринято выделять две формы железодефицитных состояний: латентный дефицит железа и железодефицитную анемию (ЖДА). Латентный дефицит железа характеризуется уменьшением количества железа в его депо и снижением уровня транспортного железа крови при нормальных показателях гемоглобина и эритроцитов. ЖДА – гипохромная микроцитарная анемия, развивающаяся вследствие дефицита железа в сыворотке крови, костном мозге и депо – печени и селезенке. ЖДА возникает, как правило, при хронической потере крови и (или) недостаточном поступлении железа в организм.

Общепризнанной классификации ЖДА не существует. По клинической картине выделяют:

1. ЖДА постгеморрагические. Эту группу составляют анемии, раз-

вивающиеся на почве повторных небольших кровопотерь, – метроррагии, эпистаксис, гематурия и т.д.

2. ЖДА беременных. Причины возникновения анемий данной группы различны: дисбаланс питания беременных и связанное с этим ухудшение утилизации железа, передача организмом матери значительного его количества развивающемуся плоду, потери железа в период лактации и др.

3. ЖДА, связанные с патологией ЖКТ. К ним относятся анемии, возникающие после гастрэктомии, обширных резекций тонкой кишки, при различных энтеропатиях. По своей сути это ЖДА, обусловленные грубым, тяжелым нарушением функции всасывания железа – проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки.

4. ЖДА вторичные, возникающие при инфекционных, воспалительных или опухолевых болезнях. Анемии в этих случаях развиваются вследствие больших потерь железа при гибели клеток опухолей, распаде тканей, микро- и даже макрогеморрагиях, повышении потребности в железе в очагах воспаления.

5. Эссенциальная (идиопатическая) ЖДА, при которой самый тщательный анамнестический и лабораторный поиск не выявляет общеизвестные причины возникновения дефицита железа. У большинства больных имеет место особая форма нарушения всасывания железа.

6. Ювенильная ЖДА – анемия, развивающаяся у молодых девушек (и чрезвычайно редко – у юношей). Данная форма железодефицитного малокровия связана с генетическими или фенотипическими дисгормональными явлениями.

7. ЖДА сложного генеза. В эту группу входят анемии алиментарные.

### **Метаболизм железа в организме**

Железо – жизненно важный для человека элемент, представлен в различных молекулярных системах: от маленьких комплексов в растворе до макромолекулярных белков в мем-

бране клеток и органелл. Железосодержащие биомолекулы выполняют следующие основные функции:

- Транспорт электролитов (цитохромы, железосеропротеиды).
- Транспорт и депонирование кислорода (миоглобин, гемоглобин и др.).
- Участие в формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов (оксидазы, гидроксилазы и др.).
- Транспорт и депонирование железа (трансферрин, ферритин и др.).
- Запас железа или в форме ферритина (легко мобилизуемая форма резерва) или в форме гемосидерина (трудно мобилизуемая форма резерва). Плазматический транспорт включает трансферритиновое железо и составляет приблизительно 1% железа от общего объема организма.
- Обеспечение функций иммунокомпетентных клеток.
- Также были открыты два основных регулятора гомеостаза железа – протеин HFE и гепцидин.

В норме процессы обмена железа в организме строго регулируются, поэтому их нарушение сопровождается либо его дефицитом, либо его избытком. Конечно же, в организме есть приспособительные механизмы для предотвращения дефицита железа или ферродефицита, в частности, повышение всасываемости железа в тонкой кишке, но если не устранить причину ферродефицита, то происходит «срыв» адаптационных механизмов.

Количество железа в пище при полноценном и разнообразном питании составляет 10-15 мг Fe/сут, из которых только 10-15% усваивается организмом. Железо абсорбируется преимущественно в двенадцатиперстной и проксимальных отделах тощей кишки. Усвоение железа из продуктов снижается после их тепловой обработки, при замораживании, длительном хранении. При анемии усвоение железа увеличивается до 30%.

В пище присутствует два типа железа – гемовое и негемовое, механизмы всасывания которых разные. Легче абсорбируется железо в составе гема, нежели вне него. Гемовое железо всасывается как железопорфириновый комплекс с помощью специальных рецепторов, не подвержено влиянию различных факторов в просвете кишечника. Основным источником железа для человека являются именно те пищевые продукты животного происхождения (мясо, свиная печень, почки, сердце, желток), которые содержат железо в составе гема, то есть в наиболее усвояемой форме. Гемовые формы железа мало подвержены влиянию пищевых и секреторных факторов. Степень абсорбции железа зависит как от его количества в потребляемой пище, так и от биодоступности.

Негемовое железо, которое содержится в продуктах растительного происхождения (зеленый салат, гранат и др.), всасывается как разновидность железа, поступающего из солей железа. Абсорбция негемового железа определяется диетой и особенностями желудочно-кишечной секреции и находится под влиянием обмена таких железосвязывающих белков, как трансферрин, муцины, интегрин и мобилферрины.

Абсорбцию железа тормозят: танины, содержащиеся в чае, карбонаты, оксалаты, фосфаты, этилендиаминтетрауксусная кислота, используемая в качестве консерванта, молоко, растительные волокна, отруби, антацидные препараты, тетрациклины. Аскорбиновая, лимонная, янтарная кислоты, фруктоза, цистеин, сорбит, никотинамид – усиливают всасывание железа. Обмен железа между тканевыми депо осуществляется специфическим переносчиком – плазматическим белком трансферрином, который представляет собой J3-глобулин, синтезируемый в печени. Трансферрин, содержащий железо, связывается с поверхностными рецепторами эритрокариоцитов, после чего начинается эндоцитоз: железо остается связанным с митохондриями клеток, а трансферрин без железа как апотрансферрин воз-

вращается в сосудистое русло. Лишь одна треть трансферрина насыщена железом, остальное хранится в виде апотрансферрина.

Депонирование железа в организме происходит в виде двух форм – ферритина и гемосидерина. В молекуле ферритина железо локализуется внутри протеиновой оболочки (апоферритин), которая может поглощать  $Fe^{2+}$  и окислять его до  $Fe^{3+}$ . Синтез апоферритина стимулируется железом. В норме концентрация ферритина в сыворотке тесно коррелирует с его запасами в депо, при этом концентрация ферритина, равная 1 мкг/л, соответствует 10 мкг железа в депо. Уровень сывороточного ферритина зависит не только от количества железа в тканях депо, но и от скорости высвобождения ферритина из тканей. Гемосидерин представляет собой деградированную форму ферритина, в которой молекула теряет часть протеиновой оболочки и денатурируется. Большая часть депонированного железа находится в виде ферритина, однако по мере увеличения количества железа увеличивается и его часть, существующая в виде гемосидерина.

В организме взрослого человека содержится около 3–4 г железа (50 мг/кг), из которого большая часть, 2100 мг, входит в состав клеток крови и костного мозга. Примерно 2,5 г этого железа присутствует в гемоглобине для транспорта кислорода, а еще 2 г хранится в виде ферритина, в основном в костном мозге, печени и селезенке. В костном мозге железо используется для образования гемоглобина, железо печени – главный резерв микроэлемента, ретикулоэндотелиальные клетки селезенки удаляют старые эритроциты. Наконец, относительно небольшое количество железа (примерно 400 мг) присутствует в клеточных белках, таких как миоглобин и цитохромы, и примерно 3–4 мг связано с трансферрином, находясь в циркуляторном русле. Практически все метаболически активное железо находится в связанном с белками состоянии, а свободные ионы железа могут присутствовать в крайне низких концентрациях.

В естественных условиях еже-

дневно теряется не более 0,05% (<2,5 мг) от общего количества железа за счет слущивающегося эпителия кожи и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в результате пототделения. Процессы всасывания, рециркуляции и хранения запасов железа регулируются специальным гормоном – гепсидином, который продуцируется клетками печени. В физиологических условиях продукция гепсидина контролируется сложным взаимодействием сигналов, прежде всего уровнем железа в крови и степенью оксигенации ткани печени. При патологических условиях его продукция регулируется провоспалительными цитокинами, из которых главную роль играет интерлейкин-6.

Дефицит железа выявляется у людей всех возрастных и социальных групп, но чаще у женщин репродуктивного возраста, детей раннего возраста и пожилых людей. К основным причинам развития дефицита железа следует отнести снижение потребления пищи, уменьшение всасывания и кровопотерю. В развитых, богатых ресурсами странах рацион питания взрослых людей почти всегда адекватен, и наиболее распространенной причиной железодефицита является кровопотеря.

У женщин суточная потребность в железе составляет 1,5–1,7 мг, при обильных менструальных кровотечениях она возрастает до 2,5–3 мг. Значительно увеличивается суточная потребность в железе в период беременности и нормально протекающих родов (в 2 раза), лактации (в 10 раз). При потерях крови с выведением из организма более 2 мг железа в сутки развивается дефицит железа. Для естественного восстановления запаса железа в организме после родов потребуется 4–5 лет, а после обильной менструации – до полугода. Поэтому восполнять «утраченное» железо при помощи диеты – нерационально, а порой и опасно.

У беременных значительная часть усвоенного железа поступает в плаценту, костный мозг, печень. В первом триместре беременности и частично во втором происходит увеличение запасов железа, об этом сви-

детельствуют показатели гемоглобина: 120–135 г/л. Со второй половины беременности, особенно в третьем триместре и послеродовом периоде, содержание резервного железа снижается. Соответственно ниже и показатели гемоглобина – от 118 до 122 г/л. Даже при физиологическом течении беременности и отсутствии признаков ЖДА концентрация сывороточного железа достоверно снижается.

### Потребности железа во время беременности

**У плода запасы железа** создаются матерью: во время беременности она передает через плаценту будущему ребенку около 300 мг железа. Наиболее активно процесс передачи железа происходит на 28–32-й неделе беременности и нарастает параллельно увеличению массы плода: примерно 22 мг железа в неделю. Часть железа накапливается в запасах плаценты в виде плацентарного ферритина и при снижении запасов железа у матери начинает высвобождаться из плацентарных запасов, обеспечивая растущие потребности плода в железе. Насыщение плода железом может быть снижено при фетоплацентарной недостаточности, при патологическом течении беременности, многоплодной беременности. После рождения ребенок получает железо с грудным молоком. Если у кормящей матери в период беременности имелся некомпенсированный дефицит железа, то и в молоке будет отмечаться недостаточная его концентрация. Вместе с тем, растущий ребенок потребляет большое количество железа, истощая, даже в норме, его запасы в собственном депо.

Для покрытия **потребностей беременной** необходимо около 1 г железа в соответствии со следующим распределением: увеличение массы эритроцитов (500 мг), рост плода (300 мг), развитие плаценты (90 мг) в дополнение к физиологическим метаболическим потерям (+250 мг). Потребности в железе увеличиваются с развитием фетоплацентарного комплекса и увеличением эритроцитарной массы от ~1 мг/сут в I триместре до 8 мг в день в III триместре.

Запасы железа в организме матери при отсутствии исходной анемии, составляющие около 500 мг, во время беременности быстро мобилизуются вследствие увеличения массы эритроцитов, что приводит к физиологическому распаду ферритина в конце II триместра. Для удовлетворения возросшей потребности в железе используются следующие механизмы: аменорея, увеличение абсорбции в кишечнике. Сбалансированная диета обеспечивает поступление в пищеварительную систему в среднем 20 мг железа в сутки, из которых поглощается только 10–15% в зависимости от происхождения железа (животного или растительного) и состояния его запасов. Эти механизмы предохраняют женщин детородного возраста от дефицита железа, создавая условия для нормального течения беременности.

В плаценте специфические рецепторы трансферрина экспрессируются на поверхности синцитиотрофобласта и позволяют передавать ионы железа от матери плоду. Количество железа, передающегося плоду во время беременности (примерно 75 мг/кг), почти всегда достаточно для синтеза нормального количества гемоглобина (Hb) к моменту рождения независимо от запасов железа у матери. Однако тяжелая анемия у матери при Hb менее 70 г/л, сопровождающаяся снижением содержания ферритина в сыворотке, может привести к низкому уровню гемоглобина в фетальной крови.

**Железодефицитные состояния у беременных** развиваются при любом сроке гестации вследствие повышенного потребления и/или недостаточного поступления железа в организм, при этом баланс железа находится на грани дефицита, и различные факторы, уменьшающие поступление или увеличивающие расход железа, могут приводить к развитию ЖДА. К числу ведущих причин развития ЖДА у беременных относят: дефицит железа, связанный с его утилизацией на нужды фетоплацентарного комплекса; повышенный расход железа, направленный на увеличение массы циркулирующих эритроцитов; снижение содержания

железа в пище; недостаток необходимых для усвоения железа витаминов (в частности, аскорбиновой кислоты и др.); осложнения беременности и экстрагенитальная патология (гепатоз, преэклампсия), при которых нарушаются процессы депонирования ферритина и гемосидерина, а также развивается недостаточность синтеза белков, транспортирующих железо; короткие интервалы между беременностями и родами; ранний токсикоз, препятствующий всасыванию в ЖКТ элементов железа, магния, фосфора, необходимых для кроветворения; многоплодная беременность; лактация.

В первой половине беременности анемия развивается реже (2–5%) и только при наличии дополнительных факторов риска: недостаточном поступлении железа с пищей, низком социально-экономическом статусе и наличии эндемичных инфекций (паразитарные заболевания пищеварительной системы).

### Диагностика ЖДА

**Клинические проявления железодефицита** многообразны и могут быть сведены к двум основным синдромам: гипоксическому и сидеропеническому. Гипоксический синдром объединяет общие для всех анемий симптомы: бледность, усиленное сердцебиение, шум в ушах, головную боль, слабость. К сидеропеническому синдрому относятся извращение вкуса, сухость кожи, изменение ногтей, выпадение волос, ангулярный стоматит, жжение языка, диспепсия.

К симптомам, которые в меньшей степени ассоциируются с анемией, но могут быть проявлением железодефицита, относят невротические реакции и неврастению, снижение работоспособности, слабость мышц и общей толерантности к физической нагрузке, нарушения метаболических процессов в миокарде, периферического кровообращения и микроциркуляции, субфебрилитет. Экзотическими симптомами ЖДА выступают императивные позывы на мочеиспускание/дефекацию, недержание мочи вследствие ослабления сфинктерного аппарата, затруднения при глотании из-за атрофиче-

ских изменений слизистой оболочки пищевода. По современным данным, синдром беспокойных ног (болезнь Виллиса – Экбома) может быть одним из наиболее распространенных клинических проявлений дефицита железа.

**Клинико-лабораторная диагностика** является необходимой для адекватной оценки показателей обмена железа и своевременного выявления. Одним из основных критериев ЖДА служит уровень гемоглобина, экспертами ВОЗ принята классификация анемии у беременных по концентрации гемоглобина в крови:

- анемия легкой степени – концентрация Hb в крови от 90 до 110 г/л;
- умеренно выраженная анемия – концентрация Hb в крови от 89 до 70 г/л;
- тяжелая анемия – концентрация Hb в крови 70 г/л.

Кроме общего анализа крови, дающего представление об уровне гемоглобина и характеристиках эритроцитов, статус железа может быть оценен в первую очередь с помощью исследования ферритина сыворотки. Дополнительные тесты включают исследование насыщения трансферрина и сывороточного «растворимого» рецептора трансферрина (sTfR). Железо сыворотки не является надежным диагностическим параметром, поэтому его исследования недостаточно для уточнения причины анемии. Изолированное исследование уровня гемоглобина не подходит для оценки анемии во время беременности в связи с наличием у пациенток различной степени гемодилуции.

Определение ферритина сыворотки используют для оценки состояния мобилизованных запасов железа. Содержание менее 30 мкг/л означает отсутствие резерва и, соответственно, определяет дефицит железа и предшествует началу анемии и изменениям эритроцитарной формулы. ЖДА, как правило, связана со снижением ферритина сыворотки до 12–15 мкг/л. Определение ферритина сыворотки обычно достаточно для подтверждения дефицита железа, если его уровень резко снизился

(менее 30 мкг/л). Умеренное его снижение (до 70 мкг/л в начале беременности или 40 мкг/л на 6-м мес.) свидетельствует о функциональном перераспределении запасов железа. Другие маркеры дефицита железа – повышение общей связывающей способности и растворимых рецепторов трансферрина, связанные со снижением коэффициента насыщения, лучше коррелируют с ЖДА, чем снижение сывороточного железа.

Развитию ЖДА предшествует период латентного железодефицита, лабораторными критериями которого служат низкие показатели сывороточного железа и ферритина на фоне нормального уровня гемоглобина.

Итак, ферритин предоставляет информацию о полноте запасов железа в организме, sTfR и насыщение трансферрина – информацию о развитии дефицита железа на клеточном уровне, а гемоглобин дает информацию о дефиците железа на функциональном уровне. Для практических целей общий анализ крови и сывороточный ферритин являются достаточным объемом обследования для оценки статуса железа и диагностики ЖДА у большинства женщин. Важно, что в случае воспалительных или инфекционных процессов уровень ферритина в сыворотке может быть повышенным или ложнонормальным независимо от состояния запасов железа, но будет сопровождаться появлением других маркеров воспаления, и в этом случае повышение С-реактивного белка (СРБ) является подтверждением воспалительного процесса, требующего лечения.

### **Осложнения ЖДА в период беременности**

Дефицит железа неблагоприятно отражается на течении беременности, родов, послеродового периода, состоянии плода и новорожденного. По сравнению с анемией, развившейся до беременности, анемия беременных протекает тяжелее. Железодефицитная анемия сопровождается развитием гемической гипоксии, которая способствует активации перекисного окисления ли-

пидов и цитокинового стресса, приводит к эндогенной интоксикации. Этот механизм рассматривается как один из основных при развитии преэклампсии, плацентарной недостаточности, преждевременных родов, перинатального поражения плода и новорожденного. Тяжелый дефицит железа приводит к снижению синтеза гемоглобина, вызывает изменение транспортного потенциала кислорода в тканях-мишенях. ЖДА характеризуется нарушениями белкового обмена с возникновением дефицита белков в организме, что приводит к развитию отеков у беременной. При ЖДА развиваются дистрофические процессы в матке и плаценте, которые ведут к нарушению функции и формированию плацентарной недостаточности, у 10–15% отмечаются гипотония и слабость родовой деятельности. При этом развивающийся плод не получает в достаточном количестве полагающиеся ему питательные вещества и кислород, вследствие чего возникает задержка роста плода.

ЖДА, связанная с недостаточным поступлением железа с пищей, как правило, переносится хорошо даже при очень низком уровне гемоглобина в связи с постепенным развитием осложнения, предоставляя организму время для активации механизмов адаптации. Наоборот, подострая анемия вследствие повторных кровотечений, связанных, например, с отслойкой плаценты, может сопровождаться снижением толерантности материнского организма и плода.

ЖДА может вызывать осложнения у матери и/или у плода в зависимости от тяжести, скорости развития и наличия сопутствующих клинических и биологических факторов, влияющих на степень толерантности к гипоксии (кардиореспираторные заболевания, внутрисосудистый гемолиз в рамках нарушений плацентарной сосудистой системы и т. д.).

**Осложнения со стороны матери.** К проявлениям анемии у матери относят: быструю утомляемость, снижение работоспособности и устойчивости к инфекции, головную боль, ортостатизм, одышку и тахи-

кардию, появление функционального систолического шума, бледность кожи и слизистых, поражение слизистой рта (хейлит), сопровождающееся атрофическим глосситом. Увеличение объема крови и сердечного выброса позволяет здоровым беременным поддерживать нормальный гомеостаз и адаптировать гемодинамику к кровопотере в родах, даже если уровень гемоглобина очень низкий. Тем не менее тяжелая анемия (Hb ниже 70 г/л) на фоне послеродового кровотечения и значительной потери крови может привести к снижению гемодинамической толерантности: декомпенсации с появлением более или менее остро выраженного анемического синдрома.

Основными осложнениями беременности при ЖДА являются: угроза прерывания беременности (20–42%); преэклампсия (40%); преждевременная отслойка плаценты (25–35%); задержка роста плода (25%); преждевременные роды (11–42%). Роды часто осложняются кровотечениями. В послеродовом периоде могут возникать различные воспалительные осложнения (12%). Даже при скрытом дефиците железа у 59% женщин отмечено неблагоприятное течение беременности в виде угрозы ее прерывания и преэклампсии.

### **Перинатальные осложнения.**

Существует достоверная положительная корреляция между материнской анемией и недоношенностью, низким весом при рождении и отчасти перинатальной смертностью. Наличие ЖДА (Hb менее 95 г/л) до зачатия связывают с повышением риска развития и рождения детей с низкой массой тела, увеличением риска преждевременных родов. Метаанализ, проведенный в 2000 г., показал, что наличие анемии с уровнем гемоглобина ниже 110–100 г/л в течение первых двух триместров беременности повышает риск преждевременных родов. В то же время анемия, диагностированная в III триместре, не связана с риском преждевременных родов, СЗРП и перинатальной смертностью. Кроме того, недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде является одной из причин развития анемии у



новорожденных, отставания в психомоторном и умственном развитии детей ранних лет жизни.

### Профилактика ЖДА в период беременности

**Диета.** Беременная должна получать сбалансированную диету (по меньшей мере 2 тыс. калорий в день) с достаточным содержанием железа. Рекомендуемая суточная доза железа – 20–30 мг в день. Обеспечить эту дозу проще потреблением мяса и рыбы, т. к. железо гема имеет больший коэффициент поглощения по сравнению с растительным. Кроме того, на основании исследований ЖДА ВОЗ рекомендовала рутинное использование пищевых добавок, содержащих от 20 до 40 мг железа в сутки.

**Фармакотерапия ЖДА.** Плацебо-контролируемые исследования неизменно показывают, что беременные женщины, употребляющие железо в виде добавок, имеют значительно более высокий запас железа по сравнению с женщинами, принимающими плацебо. Следовательно, женщины, принимающие железо, имеют более низкую частоту анемии.

Результаты европейских исследований показали, что добавление 45–66 мг **двухвалентного железа** в сутки на сроке от 12–20 нед. беременности до родов достаточно, чтобы предотвратить ЖДА у *здоровых беременных женщин*. Даже меньшие дозы 20–27 мг двухвалентного железа в сутки оказывают благоприятное влияние на статус железа. Главные выводы из этих исследований: во-первых, 30–40 мг двухвалентного железа в день являются достаточными для предотвращения ЖДА, и, во-вторых, низкие дозы препаратов железа в диапазоне 20–27 мг/день лучше, чем отсутствие добавок, тогда как исследования ежедневного употребления поливитаминных препаратов, содержащих 14–18 мг двухвалентного железа, показали отсутствие влияния на статус железа у женщин. В настоящее время с целью профилактики железодефицита у беременных женщин рекомендовано применение препарата железа внутри в дозе 30–40 мг/день с начала

беременности до родов.

Анализ результатов нескольких рандомизированных исследований показал **необходимость профилактического приема** препаратов железа при беременности. Вероятность развития ЖДА при беременности значительно снижена при профилактическом приеме препаратов железа. Последний мета-анализ, включивший в себя результаты 61 исследования, был посвящен сравнительной оценке ежедневного перорального приема препаратов железа беременными как самостоятельно, так и в сочетании с фолиевой кислотой или с другими витаминами и минералами. Результаты показали, что беременные, получающие препараты железа совместно с витаминами и минералами, имеют более высокий уровень гемоглобина к моменту родоразрешения и в послеродовом периоде.

Во время беременности потребность в **фолатах** ввиду быстрого роста плода повышается, поэтому женщина во время беременности должна быть обеспечена достаточным количеством данного витамина. При дефиците фолатов нарушается процесс репликации, что в первую очередь отражается на быстропролиферирующих клетках, таких как кроветворные и эпителиальные. Повреждение кроветворных клеток приводит к нарушению гемопоэза в костном мозге с формированием мегалобластного типа кроветворения и развитием анемии. Высокочувствительны к негативному влиянию фолатдефицита эмбриональные клетки и ткани хориона, которые также относятся к быстропролиферирующим. Расстройство работы генома клеток трофобласта приводит к нарушению эмбриогенеза, нарушению пролиферации ворсин хориона и формированию плаценты, что, в свою очередь, ведет к осложненному течению беременности: повышается риск невынашивания, преждевременных родов, плацентарной недостаточности, задержки роста плода, увеличивается количество случаев преэклампсии и отслойки плаценты. Фолатный статус матери во время беременности также имеет важное значение для последующего раз-

вития ребенка. С низким потреблением фолиевой кислоты во время беременности ассоциирован низкий индекс психического развития, высокая частота когнитивных нарушений, повышенный риск аутизма и шизофрении.

Профилактический прием фолиевой кислоты является **неотъемлемым мероприятием** на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности. Рекомендуемая норма потребления фолатов для беременных – 400–800 мкг/сут. В связи с этим ВОЗ рекомендует назначать фолиевую кислоту за 8–12 недель до планируемой беременности. Именно столько времени необходимо для накопления клетками достаточного количества фолатов для профилактики осложнений беременности и пороков развития у плода. Во время беременности прием фолатов продолжается до 12 недель на протяжении всего периода закладки органов и систем плода и формирования плаценты.

В 2009 г. на основании мета-анализа 49 рандомизированных исследований базы данных Кохрейн (23 200 пациентов) оценили влияние и безопасность рутинных препаратов железа (с фолиевой кислотой или без) на здоровье беременной женщины и новорожденного. Установлено, что ежедневный прием железа достоверно увеличивал концентрации гемоглобина во время беременности и после родов, снижал риск развития ЖДА по сравнению с плацебо. Потребность в переливании крови после родов также снижалась. Тем не менее побочные эффекты также чаще встречались в группе женщин, принимавших препарат, по сравнению с участницами, принимавшими плацебо. Ежедневный прием железа и фолиевой кислоты позволил существенно уменьшить по сравнению с плацебо количество маловесных новорожденных, частоту ЖДА, особенно тяжелой формы во II и III триместрах беременности, а также умеренной анемии после.

Профилактика ЖДА прежде всего требуется **беременным с высоким риском** развития данного заболевания. К ним относятся: жен-

щины, ранее болевшие анемией; женщины с хроническими инфекционными заболеваниями или экстрагенитальной патологией; многорожавшие женщины; беременные с уровнем гемоглобина в I триместре менее 120 г/л; беременные с многоплодием; беременные с ранним токсикозом, преэклампсией; женщины, у которых в течение многих лет имели место длительные менструации.

### Лечение ЖДА в период беременности

Целью лечения ЖДА является пополнение запаса железа в количестве, необходимом для нормализации уровня гемоглобина (у женщин 120–140 г/л) и восполнения тканевых запасов железа (СФ>40–60 мкг/л). Методами лечения ЖДА являются ферротерапия (пероральная и парентеральная), применение эритропоэзстимулирующих препаратов в сочетании с ферротерапией и гемотрансфузией.

В настоящее время существует следующие этапы лечения ЖДА:

- 1-й этап – купирующая терапия, нацеленная на повышение уровня гемоглобина и восполнение периферических запасов железа;
- 2-й этап – терапия, восстанавливающая тканевые запасы железа;
- 3-й этап – противорецидивное лечение.

На этапе купирования анемии гемотрансфузия ранее являлась одним из самых распространенных способов коррекции анемии даже легкой степени у больных после операционной кровопотери и кровопотери при других клинических ситуациях (роды, маточные кровотечения, геморрой, опухоли ЖКТ и др.). Считалось, что надо остановить кровотечение и перелить донорскую кровь, однако переливание ее в значительных количествах (до 5-6 л) сопровождалось развитием серьезных осложнений, появлением признаков полиорганной недостаточности с высокой смертностью. Поэтому в последующем распространение получила новая транс-

фузионная тактика – компонентная гемотерапия, в связи с чем переливание эритроцитарной массы заняло доминирующее место в лечении хронической и острой кровопотери. Однако отсутствие детально разработанных и сформулированных показаний к гемотерапии с учетом индивидуальных особенностей пациентов нередко приводит к необоснованным, неоправданным трансфузиям, которых, к сожалению, еще много. В современных условиях оправдана тенденция к ограничению переливания препаратов крови в связи с ростом числа таких осложнений, как перенос инфекций, формирование ложных групповых антител, подавление эндогенного эритропоэза.

Всасывание железа регулируется в соответствии с запасами железа в организме и интенсивностью эритропоэза. Доказано, что в случае истощения запасов железа в организме увеличивается кишечная абсорбция железа. Кроме того, повышенный эритропоэтин-индуцированный эритропоэз во II и III триместре стимулирует абсорбцию железа. Такая сочетанная стимуляция всасывания железа была подтверждена в исследованиях, показавших, что с увеличением срока беременности происходит повышение поглощения железа, причем наиболее выражено это происходит после 20 нед. беременности. Способность усвоения через желудочно-кишечный тракт значительного количества железа благоприятна для лечения ЖДА таблетированными препаратами железа у беременных женщин. В связи с этим назначение препаратов железа внутрь является терапией первой линии, особенно в течение I и II триместров беременности. При нетяжелой анемии с гемоглобином 90–105 г/л рекомендуемая доза составляет 100–200 мг элементарного железа в день. После перорального лечения препаратами железа в течение 2 нед. следует оценить эффект. Если гемоглобин увеличился более чем на 10 г/л, терапию следует продолжать в течение оставшегося периода беременности с

последующим контролем гемоглобина и ферритина.

В настоящее время основное значение приобретает патогенетическая терапия железосодержащими лекарственными препаратами. Количественный и качественный состав лекарственных препаратов железа сильно варьирует, в зависимости от этого препараты делятся на высоко- и низкодозированные, односоставные и комбинированные.

### Пероральная ферротерапия

служит терапией первой линии при предлатентном, латентном и манифестном дефиците железа; доза элементарного железа варьирует от 60 до 200 мг. В соответствии с рекомендацией ВОЗ, оптимальная доза железа для лечения ЖДА составляет 120 мг/сут. Длительность лечения определяется глубиной исходного железodefицита и может варьировать от 1 мес. до 3 мес. Показано, что при пероральном приеме всасывается только до 28% железа, однако прием препаратов железа 2–3 р./сут приводит к резкому увеличению гепцидина, что снижает биодоступность железа и не дает преимуществ перед однократным употреблением препарата железа в течение суток. Примерно у 20% пациентов на фоне лечения развиваются понос или запор, которые купируют симптоматической терапией. Признаки раздражения желудка, такие как тошнота и дискомфорт в эпигастральной области, минимизируют, принимая препараты железа во время еды или снижая их дозу. Применение высокодозированных препаратов железа сопровождается увеличением частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ. Чрезмерное потребление препаратов железа может способствовать развитию гестационного сахарного диабета и гастроинтестинальных расстройств, а в зрелом возрасте – нейродегенеративных нарушений. В настоящее время накапливаются доказательства того, что низкодозированные препараты железа, применяемые короткими курсами (2 нед. в месяц) или в альтернативном режиме

(через день в течение месяца), имеют более высокую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов, чем применявшиеся ранее высокодозированные препараты, в т. ч. в виде повторных (2–3 раза в день) приемов.

Препараты железа для лечения ЖДА подразделяются на ионные солевые, преимущественно препараты двухвалентного железа (II), и препараты трехвалентного железа (III). В клетках слизистой оболочки тонкого кишечника в основном происходит всасывание железа (II), т. к. апоферритин в энтероцитах может связываться только с ионами Fe<sup>2+</sup>. Препараты на основе различных солей железа (II) (сульфата, fumarата, глюконата, сукцината, глутамата, лактата и т. п.) обладают большей биодоступностью и являются препаратами стартовой терапии.

Эффективное сочетание органического двухвалентного железа – **железа fumarата** (163,56 мг) и **фолиевой кислоты** (0,54 мг) представлено в виде комбинированного препарата **Ферретаб комп**, который выпускается в виде капсул пролонгированного высвобождения. В каждой кишечнорастворимой капсуле содержится 3 мини-таблетки, содержащие железа fumarат 163,56 мг (эквивалент 50 мг железа), 1 мини-таблетку фолиевой кислоты 0,54 мг (эквивалент 0,5 мг сухого вещества) и вспомогательные компоненты. **Ферретаб комп** содержит железа fumarат в капсуле в виде микрогранул медленного высвобождения, заключенных в собственную матричную биополимерную основу, послойное растворение которой постепенно высвобождает очередную дозу элементарного железа именно в месте физиологического всасывания – 12-перстной кишке и в тощей кишке в течение 4 ч. Высвобождение фолиевой кислоты из мини-таблетки в составе капсулы **Ферретаб комп** происходит в течение 1–2 ч, а высвобождение fumarата железа из таблеток пролонгированного высвобождения происходит в течение нескольких часов, по мере прохождения мини-таблеток с кишечным

транзитом. Реализация данного механизма обеспечивает замедленность действия, предотвращает одномоментный выброс всей дозы железа, которая может оказать негативное действие на организм за счет избыточного стимулирования процессов перекисного окисления и токсического влияния на стенку кишечника и препятствует раздражению слизистой оболочки. В процессе пассажа мини-таблетки через кишечник происходит непрерывное высвобождение и всасывание железа, обеспечивающее пролонгированное действие препарата при однократном ежедневном приеме.

Преимуществом препарата является его комбинированный состав: активное двухвалентное железо (железа fumarат) и фолиевая кислота, которая является витамином-кофактором кроветворения, необходимым для роста и дифференцировки эритроидных клеток костного мозга. Это повышает эффективность лечения, что продемонстрировано в мета-анализе в 2015 г., а также фолиевая кислота при беременности защищает организм плода от действия тератогенных факторов. Совместное использование fumarата железа с фолиевой кислотой в виде комбинированного препарата **Ферретаб комп** повышает эффективность терапии у пациенток с ЖДА (особенно у беременных, нуждающихся в дополнительных дотациях фолатов).

**Ферретаб комп** зарекомендовал себя как препарат, обладающий высокой эффективностью и минимально коротким интервалом наступления клинического эффекта. С учетом показателей всасывания, усвояемости и переносимости соль fumarата железа наиболее физиологична среди всех известных препаратов железа. Уровень гемоглобина поднимается выше 110 г/л уже через 10 дней, что обусловлено не только составом, но и уникальными фармакокинетическими параметрами данного лекарственного препарата.

**Ферретаб комп** является средством, полностью удовлетворяющим потребности беременных женщин в железе и фолиевой кис-

лоте. Начинать прием **Ферретаб комп** рекомендовано с 12-й недели беременности, а при наличии железодефицита – до наступления беременности. Для профилактики дефицита железа необходимо назначение 1–2 капсулы в сутки перорально, для лечения ЖДА легкой и средней степени – 2 капсулы в сутки (100 мг элементарного железа), при этом через 2 мес. лечения наблюдаются клиническое улучшение и рост гематологических показателей; после нормализации уровня гемоглобина для восстановления депо железа терапию препаратом **Ферретаб комп** необходимо продолжать в течение 2–3 мес. в поддерживающей дозе и в течение 6 нед. послеродового периода (1 капс./сут – 50 мг элементарного железа). Такой режим позволяет обеспечить оптимальное депонирование железа на протяжении всей беременности, насыщение организма фолиевой кислотой, нормальное развитие ребенка, а также предотвратить возможные осложнения.

Важными требованиями к препаратам железа, помимо безопасности, также являются хорошая переносимость и возможность длительного применения, особенно во время беременности. Препарат не имеет специфического вкуса и запаха железа, не окрашивает зубную эмаль, обладает хорошей переносимостью и удобен для применения: 1 таблетка в сутки. Отсутствие токсических явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, оптимальные фармакокинетические параметры и значительная клиническая эффективность обуславливают высокую приверженность к профилактике и лечению железодефицита препаратом **Ферретаб комп**. Так, согласно результатам опроса 453 израильских женщин, самым популярным антианемическим средством, применяемым во II и III триместрах беременности, 47 % респонденток назвали fumarат железа.

Проведенные исследования показали, что профилактическое назначение препарата **Ферретаб комп** (железа (II) fumarата в дозе 152,1 мг и фолиевой кислоты в дозе 500

мкг (1 капсула – 50 мг элементарного железа)) здоровым беременным во II–III триместрах предупреждает развитие латентного дефицита железа и ЖДА, не сопровождается нежелательными явлениями и хорошо переносится пациентками. Включение фолиевой кислоты 500 мкг в состав **Ферретаб комп** способствует усилению гемопоэза, утилизации и всасыванию железа, что необходимо в комплексном лечении анемии.

Итак, железодефицитные состояния и ЖДА занимают важное место в структуре экстрагенитальной заболеваемости беременных, т. к. во время беременности потребность в железе резко увеличивается вследствие высокой потребности в

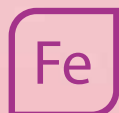
нем плаценты и плода, и возникает дисбаланс поступления и потребности железа. Эти состояния редко являются непосредственной причиной смерти, но их своевременное выявление и эффективная терапия позволяют в кратчайшие сроки нормализовать уровень гемоглобина и улучшить показатели запасов железа, что, в свою очередь, улучшает качество жизни женщин и предотвращает развитие осложнений беременности. Среди небеременных женщин репродуктивного возраста до 40% имеют недостаточные запасы железа по отношению к предстоящей беременности, поэтому вопросы своевременной коррекции дефицита железа до развития анемии крайне важны при планировании

беременности. Принимая во внимание неизбежность развития той или иной степени железодефицита в период гестации у абсолютного большинства беременных, наиболее оправданной следует признать тактику раннего начала терапии анемии в виде ежедневного приема железо-содержащих препаратов. Высокая терапевтическая эффективность комбинации органического двухвалентного железа – железа fumarата (163,56 мг) и фолиевой кислоты (0,54 мг) (**Ферретаб комп**) и хорошая переносимость при отсутствии нежелательных явлений позволяют рекомендовать ее как препарат выбора для профилактики анемии, лечения латентного дефицита железа и ЖДА при беременности.

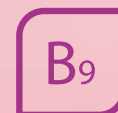
#### Список литературы:

1. Арчегова Э.Г., Болиева Л.З. (2016). Региональные аспекты профилактики и лечения анемии беременных: фармакоэпидемиологическое исследование. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина, (2), 23-27.
2. Бахарева И.В. (2019). Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных. РМЖ. Мать и дитя, 2 (3), 219-225.
3. Буданов П.В. (2014). Дефицит железа у беременных – прагматичный подход к профилактике и терапии. Трудный пациент, 12 (1-2), 16-21.
4. Вавина О.В., Пучко Т.К., Умралиева М.А. (2018). Железодефицитная анемия у беременных и ее коррекция. Медицинский совет, (13), 73-76.
5. Виноградова М.А., Фёдорова Т.А. (2015). Железодефицитная анемия во время беременности – профилактика и лечение. Медицинский совет, (9), 78-83.
6. Гороховская Г.Н., Зимаева Ю.О., Южанинова О.В., Петина М.М., Бирюков В.И. (2007). Железодефицитная анемия у беременных. Трудный пациент, 5 (9), 35-41.
7. Зефирова, Т. П. (2003). Железодефицитные состояния у беременных. Практическая медицина, (3), 16-18.
8. Лихтшангоф А.З., Татарова Н.А., Айрапетян М.С. (2019). Организационный алгоритм ведения пациенток с железодефицитными состояниями во время беременности и в послеродовом периоде. Медицина и организация здравоохранения, 4 (3), 32-39.
9. Ломова Н.А., Дубровина Н.В., Докуева Р.С., Тютюнник В.Л. (2016). Современные подходы к лечению железодефицитной анемии у беременных и родильниц. РМЖ. Мать и дитя, (15), 988-992.
10. Лукина Е.А., Ледина А.В., Роговская С.И. (2020). Железодефицитная анемия: взгляд гематолога и гинеколога. Оптимизируем диагностику и лечебную тактику. РМЖ. Мать и дитя, 3 (4), 248-253. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-248-253.
11. Мурашко А.В. (2013). Железодефицитная анемия во время беременности. Медицинский совет, (5), 94-101.
12. Прожерина Юлия (2019). Железный аргумент в борьбе за здоровье. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике, (6), 27-29.
13. Рокотянская Е.А., Мясоедова С.Е., Назаров С.Б., Посисеева Л.В. (2009). Особенности показателей оксида азота и других эндотелиальных факторов гемостаза у беременных с анемией во втором триместре гестации. Вестник новых медицинских технологий, XVI (1), 92-93.
14. Савченко Т.Н., Агаева М.И., Дергачева И.А. (2016). Анемия и беременность. РМЖ. Мать и дитя, (15), 971-975.
15. Таюпова И.М. (2016). Физиологические и биохимические аспекты дефицита железа у беременных. Евразийский Союз Ученых, (30-1), 77-79.
16. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А., Гришина Т.Р., Башмакова Н.В., Керимкулова Н.В., Серова О.Ф., Крапошина Т.П., Косенко И.М. (2015). Метаанализ клинических исследований по применению fumarата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. Гинекология, 17 (5), 24-31.
17. Чилова Р.А., Мурашко А.В., Вечорко В.И., Чушков Ю.В., Королев В.С. (2017). Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и кормящих женщин. РМЖ. Мать и дитя, (15), 1092-1095.
18. Шамов, И.А., Меджидова, Р.А. (2014). Эндогенные факторы в оценке эффективности ферротерапии железодефицитной анемии. Клиническая медицина, 92 (4), 41-44.

## КАПСУЛА С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ



ТРИ  
МИНИ-ТАБЛЕТКИ  
ЖЕЛЕЗА ФУМАРАТА



ОДНА  
МИНИ-ТАБЛЕТКА  
ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ



Лечение латентного железодефицита и железодефицитной анемии с дефицитом фолиевой кислоты, в частности, во время беременности

При легкой форме ЖДА и латентном дефиците железа, а также для профилактики дефицита железа

Во время беременности максимальная рекомендуемая доза



1 капсула в сутки



2 капсулы в сутки

**Торговое название:** Ферретаб комп. **Состав:** на 1 мини-таблетку с железа фумаратом: железа фумарат 54,52 мг (в пересчете на 100 % вещество 50,70 мг); на 1 мини-таблетку с фолиевой кислотой: фолиевая кислота 0,54 мг (в пересчете на безводное вещество 0,50 мг). **Показания к применению:** лечение латентного железодефицита и железодефицитной анемии с дефицитом фолиевой кислоты, в частности, во время беременности. **Способ применения и дозы:** для профилактики и лечения железодефицитной анемии и латентного железодефицита с дефицитом фолиевой кислоты легкой формы по 1 капсуле в сутки; при тяжелой форме – по 1 капсуле 2-3 раза в сутки. Во время беременности максимальная рекомендуемая доза составляет 2 капсулы в сутки. Капсулу следует глотать целиком, запивая достаточным количеством воды, примерно за 30 минут до приема пищи. После нормализации уровней железа и гемоглобина в сыворотке лечение следует продолжать в дозе 1 капсула в сутки в течение не менее 4-12 недель. **Побочные действия:** редко: железо может вызывать аллергические кожные реакции. **Очень редко:** железотерапия может способствовать возникновению пароксизмальной ночной гемоглобинурии, эритропоэтической порфирии или поздней кожной порфирии; фолиевая кислота может вызывать аллергические реакции, такие как эритема, зуд, бронхоспазм, тошнота или анафилактический шок. **Частота неизвестна:** анафилактические реакции; чувство вздутия живота, желудочные расстройства, изжога, тошнота, рвота, диарея или запор. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ; клинические проявления накопления железа: гемохроматоз, гемосидероз, хронический гемолиз нарушения утилизации железа: сидероахрестическая анемия, талассемия, анемия, вызванная отравлением свинцом; гемоглобинопатия; гемолитическая анемия; апластическая анемия; злокачественная анемия; анемия, не связанная с дефицитом железа или фолиевой кислоты; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Противопоказан детям до 18 лет. **Особые указания:** капсулы Ферретаб комп можно применять во время беременности и кормления грудью при наличии показаний. **Условия отпуска из аптек:** Без рецепта.

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, 136 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.

# Систематический анализ эффектов молибдена: здоровье беременной и плода

О.А. Громова<sup>1,2</sup>, И.Ю. Торшин<sup>1,2</sup>, Н.К. Тетруашвили<sup>3</sup>, Н.И. Тапильская<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Институт фармакоинформатики, Москва, РФ;

<sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, РФ;

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, РФ;

<sup>4</sup>НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, РФ

**Витаминно-минеральные комплексы для беременных, как правило, не включают биологически активные формы молибдена. В то же время молибден принципиально необходим для синтеза молибдоптерина – молибденового ко-фактора ряда белков протеома человека. Недостаточная обеспеченность беременной молибденом будет приводить к падению активности молибден-зависимых ферментов, способствовать гипотрофии тканей плода и формированию соответствующих молибден-зависимых пороков развития (мозга, глаз, конечностей, иммунной системы, соединительнотканной системы и др.). Представлены результаты интеллектуального анализа данных 15 386 публикаций по биомедицине молибдена и систематического анализа белков гомеостаза молибдена, указывающие на роль молибдена в профилактике патологий беременности и пороков развития плода.**

**Ключевые слова:** беременность, дефицит молибденового ко-фактора, интеллектуальный анализ данных, пороки развития плода, Митеравел плюс.

**Для цитирования:** Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Тапильская Н.И. Систематический анализ эффектов молибдена: здоровье беременной и плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(4): 83–94. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-83-94

## **A systematic analysis of molybdenum effects: health of a pregnant woman and a foetus/baby**

O.A. Gromova<sup>1,2</sup>, I.Yu. Torshin<sup>1,2</sup>, N.K. Tetruashvili<sup>3</sup>, N.I. Tapilskaya<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Institute of Pharmacoinformatics, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Centre for Big Data Storage and Analysis, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup>V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup>D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction, Saint Petersburg, Russian Federation

Vitamin-mineral complexes for pregnant women, as a rule, do not include biologically active forms of molybdenum. At the same time, molybdenum has a principal significance for synthesis of molybdopterin – a molybdenum cofactor of a number of proteins of the human proteome. An insufficient molybdenum status of a pregnant woman will result in a lower activity of molybdenum-dependent enzymes, promote hypotrophy of fetal tissues and formation of the related molybdenum-associated birth defects (of the brain, eyes, limbs, immune system, connective tissue, etc.). The authors present the results of intellectual analysis of the data of 15 386 publications on the biomedicine of molybdenum and a systematic analysis of proteins involved in molybdenum homeostasis that are indicative of the role of molybdenum in prevention of pregnancy pathologies and birth defects.

**Key words:** pregnancy, molybdenum cofactor deficiency, intellectual data analysis, birth defects, Miterawell plus.

**For citation:** Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Tapilskaya N.I. A systematic analysis of molybdenum effects: health of a pregnant woman and a foetus/baby. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2019; 18(4): 83–94. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-4-83-94

### **Для корреспонденции:**

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН  
Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42  
Телефон: (499) 135-2489  
E-mail: unesco.gromova@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

### **For correspondence:**

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow, research director of the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences  
Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation Phone: (499) 135-2489  
E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Таблица 1. Примеры биомедицинских терминов (ключевых слов), достоверно ассоциированных с публикациями по биологическим ролям молибдена

Ключевое слово (англ.)	Ключевое слово (рус.)	v1	v2	Динф
Molybdenum cofactor deficiency	Дефицит молибденового ко-фактора	0,0101	0,0001	153,0
Hepatolenticular degeneration	Гепатолентикулярная дегенерация	0,0055	0,0001	84,0
Sulfite oxidase deficiency	Дефицит сульфитоксидазы	0,0033	0,0001	50,0
Purine-pyrimidine metabolism, inborn errors	Пурин-пиримидиновый метаболизм, врожденные нарушения	0,0017	0,0001	27,0
Xanthinuria	Ксантинурия	0,0015	0,0001	24,0
Dental caries	Кариес	0,0048	0,0003	18,3
Amino acid metabolism, inborn errors	Аминокислотный метаболизм, врожденные нарушения	0,0011	0,0001	18,0
Manganese poisoning	Отравление марганцем	0,0011	0,0001	18,0
Ammonia	Аммоний	0,0079	0,0005	17,2
Klebsiella	Клебсиелла	0,0074	0,0005	16,0
Brain diseases, metabolic	Метаболические патологии мозга	0,0008	0,0001	13,0
Osteolysis	Остеолиз	0,0024	0,0002	12,3
Root resorption	Резорбция корня зуба	0,0007	0,0001	12,0
Anemia, hypochromic	Гипохромная анемия	0,0007	0,0001	11,0
Menkes disease	Болезнь Менкеса	0,0006	0,0001	10,0
Lead poisoning	Отравление свинцом	0,0006	0,0001	10,0
Dental plaque	Зубной налет	0,0005	0,0001	9,00
Clostridium	Клостридии	0,0049	0,0007	8,22
Lens subluxation	Подвывих хрусталика	0,0005	0,0001	8,00
Gout	Подагра	0,0015	0,0002	8,00
Iodine deficiency	Дефицит йода	0,0005	0,0001	8,00
Coronary restenosis	Коронарный рестеноз	0,0005	0,0001	8,00
Hyperthermia	Гипертермия	0,0019	0,0003	7,25
Magnesium deficiency	Дефицит магния	0,0004	0,0001	7,00
Anemia, hemolytic	Гемолитическая анемия	0,0003	0,0001	6,00
Osteoblast	Остеобласт	0,0015	0,0003	6,00
Pregnancy complications, hematologic	Гематологические осложнения беременности	0,0003	0,0001	6,00
Urinary calculi	Уролитиаз	0,0003	0,0001	6,00
Aspergillus	Аспергиллус	0,0029	0,0006	5,63
Hyperreflexia	Экстрапирамидные нарушения	0,0003	0,0001	5,00
Goiter	Зоб	0,0009	0,0002	4,67
Diabetes mellitus	Сахарный диабет	0,0011	0,0003	4,50
Seizures	Судороги	0,0047	0,0013	4,24
Thymus	Тимус	0,0024	0,0007	4,11
Kidney	Почки	0,0173	0,0081	2,48
Fatigue	Утомляемость	0,0021	0,0010	2,46

v1, v2 – частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов K1 (абстракты по исследуемой теме) и K2 (контрольная выборка абстрактов), Динф – оценка значения информативности ключевого слова для различия выборок K1 и K2; Порядок ключевых слов – по убыванию значений оценки информативности Динф

Молибден – жизненно необходимый микроэлемент, необходимый прежде всего для катаболизма пуринов (в т.ч. ксантинов), переработки аммиака, сульфита, серосодержащих аминокислот и ряда ксенобиотиков. Кроме того, молибден – важный компонент системы тканевого дыхания, т.к. является частью молибденового ко-фактора

молибдоптерина, который входит в состав окислительно-восстановительных ферментов [1].

Обеспеченность молибденом важна для наступления беременности. Например, в исследовании женщин, проходящих ЭКО ( $n = 58$ ), среднее количество извлеченных ооцитов было положительно связано с более высокими концен-

трациями кобальта, хрома, меди и молибдена в моче [2].

Метаболизм молибдена изменяется с наступлением беременности. Анализ данных выборки женщин репродуктивного возраста (17–39 лет,  $n = 1565$ ) показал, что беременность была ассоциирована с более высокими уровнями молибдена в моче по сравнению с неберемен-

ными женщинами [3]. Заметим, что наличие железодефицитной анемии у беременных сочетается не только с дефицитом железа, но и других важных микроэлементов – йода, марганца, селена, цинка и молибдена [4]. Совместное применение препаратов железа и молибдена может способствовать более эффективной компенсации анемии беременных, т.к. молибден принимает участие в процессе кроветворения [1, 5–7]. Таким образом, молибден относится к эссенциальным (жизненно необходимым) микроэлементам. Соединения молибдена должны поступать в организм человека по крайней мере в количестве 70 мкг/сут (верхний допустимый уровень – 600 мкг/сут) [8]. Однако далеко не все пищевые продукты являются надежными пищевыми источниками биоусвояемого молибдена. Например, анализ потребления 84 продуктов питания беременными ( $n = 124$ , Мексика) показал, что единственным достоверным пищевым источником молибдена, проявившим корреляции с концентрацией Mo в моче, являлся перец чили (+1,34 мкг/г; 95% ДИ: 1,00–1,80;  $p = 0,05$ ) [9]. Очевидно, что рекомендовать перец чили в качестве источника молибдена для беременных россиянок не пред-

ставляется возможным. Поэтому включение молибдена в витаминно-минеральные комплексы является важным компонентом нутрициальной поддержки беременности.

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа научной литературы, имеющейся по вопросу взаимосвязи между биологическими эффектами молибдена как эссенциального микроэлемента и поддержанием здоровья беременной и плода. По запросу «molybdenum» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED был найден значительный массив публикаций, включающий 15 386 ссылок. Мы осуществили систематический компьютеризованный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [10–16].

### Результаты систематического компьютеризованного анализа литературы

В ходе систематического анализа литературы были установлены 1240 наиболее информатив-

ных биомедицинских терминов, отличающих публикации по биологическим ролям молибдена от публикаций в контроле (табл. 1). В качестве контрольной выборки публикаций использовались 15 300 случайно выбранных статей из 22 508 831 найденной по запросу «(Humans OR Animals) NOT molybdenum» в базе данных PUBMED.

Экспертный анализ полученного списка наиболее информативных биомедицинских терминов показал, что дефицит молибдена в организме приводит к дефициту молибденового ко-фактора (молибдоптерина) и, как результат, к дефициту активности сульфитоксидазы и других Mo-зависимых белков (см. следующий раздел). Дефекты генов, кодирующих эти белки, приводят к ксантинурии, врожденным нарушениям метаболизма пуринов-пиримидинов, аминокислот и азотистых оснований (аммоний). Такие врожденные дефекты приводят к метаболическим патологиям мозга, экстрапиримидным нарушениям и судорогам у новорожденных.

Дефицит молибдена в организме связан с дефицитами йода и магния и приводит к широкому кругу патологий, включая на-

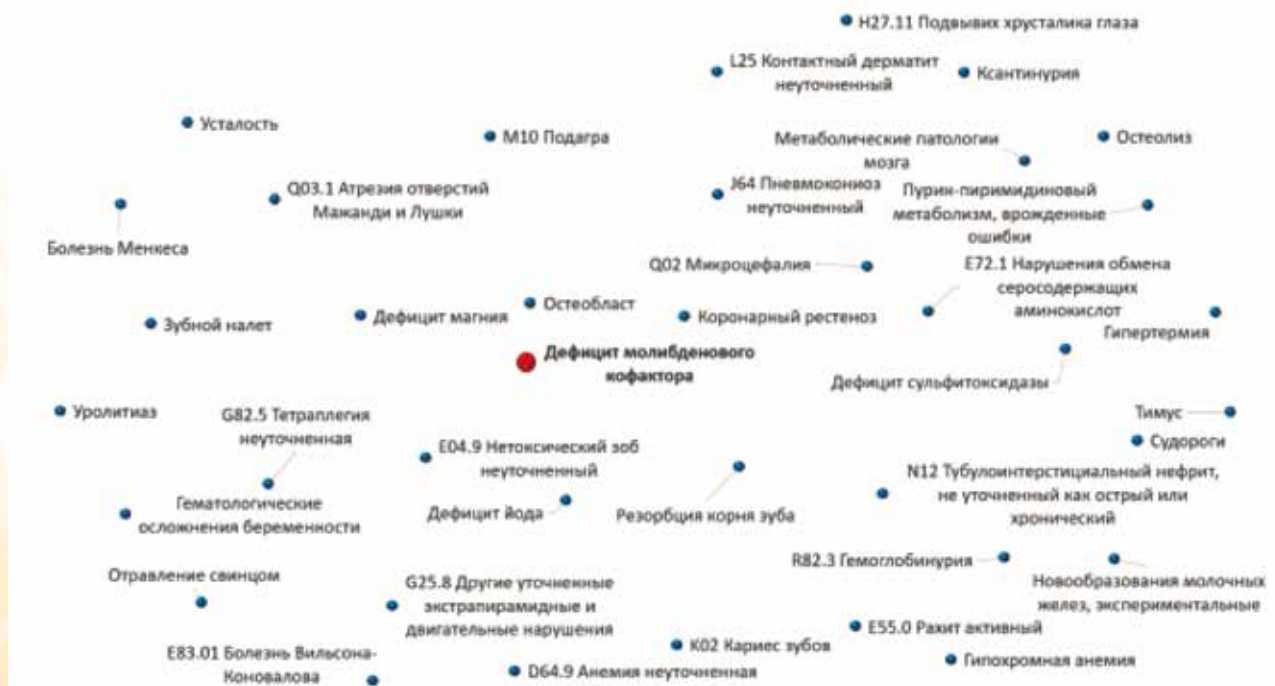


Рисунок 1. Метрическая диаграмма диагнозов по МКБ-10, ассоциированных с дефицитом молибдена



рушения структуры костной ткани (кариес, резорбция корня зуба, остеолит, зубной налет), структуры соединительной ткани (гепатолентикулярная дегенерация, подвывих хрусталика глаза, коронарный рестеноз), кроветворения (гипохромная анемия, гематологические осложнения беременности), нарушения функции почек (уролитиаз, утомляемость), зоб, подагру, сахарный диабет. Обеспеченность молибденом влияет на рост патогенной флоры (клебсиеллы, клостридии, аспергиллус). Препараты молибдена используются для лечения отравления металлами (отравление марганцем, свинцом, болезнь Менкеса). Действительно, тетрагидромолибдат аммония может использоваться в лечении отравления медью [17].

Дальнейший анализ информативных ключевых слов с последующей рубрикацией исследований по диагнозам МКБ-10 показал, что с перечисленными выше патологическими состояниями достоверно ассоциировано по меньшей мере 10 диагнозов по МКБ-10 (рис. 1).

Среди диагнозов по МКБ-10 с дефицитом молибдена были ассоциированы (рис. 2) нарушения и различные патологии метаболизма (E72.1 Нарушения обмена серосодержащих аминокислот, D64.9 Анемия неуточненная, E83.01 Болезнь Вильсона-Коновалова, M10 Подагра, E04.9 Нетоксический зоб неуточненный), нарушения метаболизма костной и соединительной ткани (K02 Карии зубов, H27.11 Подвывих хрусталика глаза, E55.0 Рахит активный, Q03.1 Атрезия отверстий Мажанди и Лушки) и ряд других (Q02 Микроцефалия, J64 Пневмокозиоз неуточненный, L25 Контактный дерматит неуточненный, G25.8 Другие уточненные экстрапирамидные и двигательные нарушения).

В целом, проведенный анализ всего массива литературы указал на следующие направления исследований физиологии молибдена:

- молекулярные механизмы гомеостаза молибдена;
- взаимодействие молибдена с другими микронутриентами и с гормонами;
- молибден и обмен углеводов у беременных;
- молибден и дисбиоз;
- дефицит молибдена, патологии беременности и плода.

### Молекулярные механизмы гомеостаза молибдена

Систематический компьютеризованный массив 15 386 публикаций по молибдену показал, что дефицит молибдена ассоции-

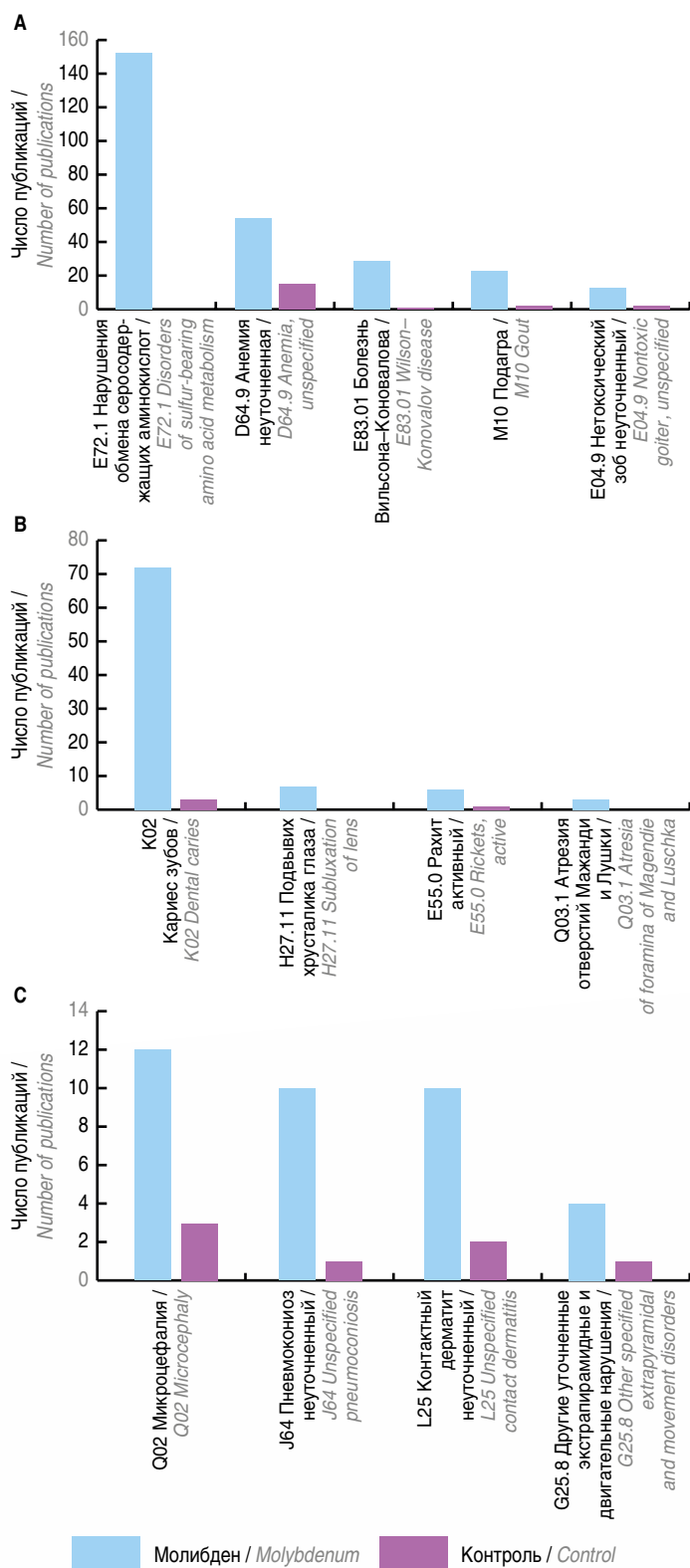


Рисунок 2. Результаты рубрикации исследований по диагнозам МКБ-10: А – нарушения метаболизма; В – нарушения метаболизма костной и соединительной ткани; С – другие нарушения. В качестве контрольной выборки публикаций использовались исследования, не имеющие отношения к биологии молибдена (см. текст статьи).

рован с дефицитом молибденового ко-фактора молибдоптерина и, соответственно, с дефицитами активности соответствующих Мо-зависимых белков. Дальнейшие поиски в базе данных публикаций MEDLINE и в других базах данных позволили установить и систематически описать 12 белков гомеостаза молибдена в организме человека (табл. 2).

Гомеостаз молибдена включает четыре основных стадии. На первой стадии происходит высокоселективный транспорт молибдат-аниона внутрь клеток посредством транспортера молибдат-аниона (ген *MFS5*) [18]. Параллельно осуществляется вторая стадия, во время которой происходит биосинтез органического компонента молибденового ко-фактора молибдоптерина (рис. 3). Дефицит молибденового ко-фактора – врожденное нарушение метаболизма, проявляющееся сразу после рождения и сопровождающееся тяжелыми судорогами вследствие повреждения головного мозга [19]. В ходе синтеза органического компонента молибдоптерина цистеин десульфуразы (ген *NFS1*) проводит удаление элементной серы из цистеина для последующего включения серы в железо-серные кластеры ([Fe-S]) и в молибдоптерин [22]. Сульфуразы молибденового ко-фактора (ген *MOCS*) необходима для включения атомов серы в дитиолоновую группу молибденового ко-фактора [23]. Белок-3 синтеза молибденового ко-фактора (ген *MOCS3*) активирует белок *MOCS2* посредством аденилирования N-концевого пептида [24]. Кроме того, *MOCS3* необходим молибденовый ко-фактор [20]. Белок-1 синтеза молибденового для тиолирования остатков урацила в структуру нескольких ко-факторов (ген *MOCS1*) поддерживает превращение 5'-гуанозинтрифосфата (5'-ГТФ) в циклический пираноптерин монофосфат [21]. Белок-2 синтеза молибденового ко-фактора (ген *MOCS2*) участвует в превращении «прекур-

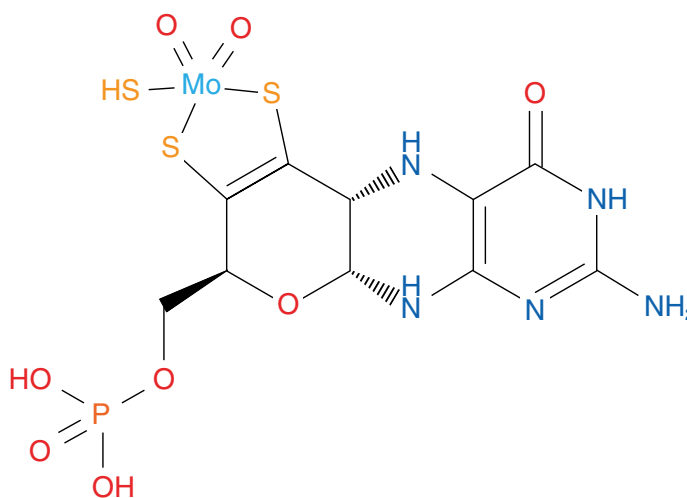


Рисунок 3. Структура молибдоптерина (молибденового ко-фактора)

сора Z» в молибдоптерин путем образования дитиолоновой группы тРНК-лизин, тРНК-глутамат, тРНК-глутамин [25].

На третьей стадии происходит включение молибдена в структуру органического компонента молибдоптерина. Магний-зависимый белок гефирин (молибдоптерин аденилитрансфераза, ген *GPHN*) катализирует две стадии биосинтеза молибденового ко-фактора: (1) аденилирование молибдоптерина и, собственно, (2) присоединение молибдатаниона к аденилированному молибдоптерину. Кроме того, гефирин прикрепляет глициновый рецептор GLYR к синаптическим микротрубочкам нейронов [26].

На четвертой стадии осуществляется включение молибдоптерина в структуры соответствующих ферментов, нарушение активности которых и приводит к описанным выше клиническим последствиям дефицита молибдена.

Белки 1 и 2, содержащие C-концевой домен сульфуразы молибденового ко-фактора (гены *MARC1*, *MARC2*), используют молибдоптерин в качестве ко-фактора и необходимы для восстановления N-гидроксилированных пролекарств (бензамидоксим, N(омега)-гидрокси-L-аргинин и др.), в L-аргинин (рис. 4A) [27–29].

Ксантиндегидрогеназа/окси-

даза (ген *XDH*) включает в качестве ко-факторов 4 железо-серных кластера [2Fe-2S], две молекулы флавинадениндинуклеотида (ФАД) и два молибдоптерина [30]. Ингибиторами фермента являются фитаты. Ксантиндегидрогеназа необходима для переработки пуринов, окисления гипоксантина в ксантин, окисления ксантина в мочевую кислоту посредством молекулярного кислорода [30]. Ксантинурия – редкое генетическое заболевание, при концентрации ксантина в крови стимулирует почечную недостаточность. Поэтому недостаток молибдена в организме сопровождается уменьшением в тканях ксантиноксидазы, что приводит к образованию в почках ксантиновых камней (рис. 4B) [1].

Митохондриальная сульфитоксидаза (ген *SUOX*) (рис. 4C), включая ко-факторы гем «б» и молибдоптерин, окисляет сульфит до сульфата, участвует в синтезе АТФ в процессе окислительного фосфорилирования и метаболизирует серосодержащие аминокислоты цистеин и метионин. Дефицит сульфитоксидазы – тяжелое генетическое заболевание, ассоциированное с неврологическими нарушениями, умственной отсталостью и другими пороками развития (см. далее).

Альдегидоксидаза (ген *AOX1*) (рис. 4D) включает 2 железосер-

Таблица 2. Белки гомеостаза молибдена в составе протеома человека. Белки расположены в соответствии с алфавитным порядком названий генов

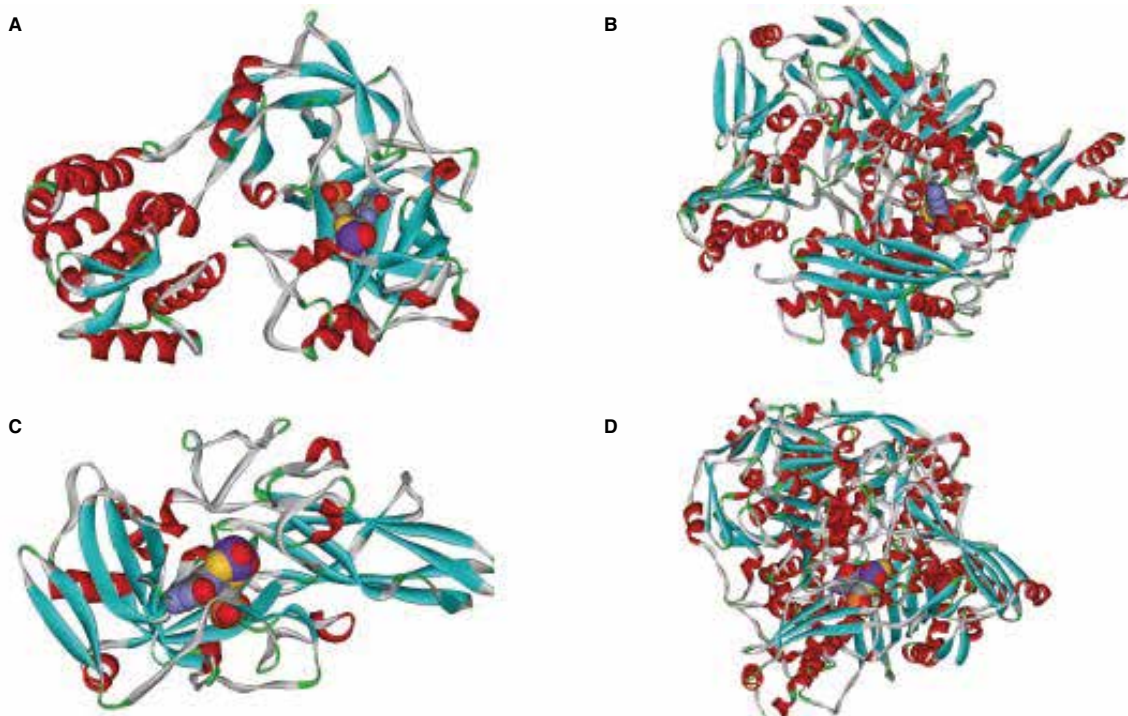
Ген/ Gene	Белок / Protein	Ко-факторы / Cofactors	Функция белка / Protein function
AOX1	Альдегидоксидаза / Aldehyde oxidase	[2Fe-2S]; ФАД; молибдоптерин / [2Fe-2S]; FAD; molybdopterin	Метаболизм ксенобиотиков в печени / Xenobiotic metabolism in the liver
GPHN	Гефирин (молибдоптерин аденилитрансфераза) / Gephyrin (molybdopterin adenyltransferase)	Магний / Magnesium	Аденилирование молибдоптерина и присоединение молибдат-аниона / Adenylation of molybdopterin and molybdate anion addition
MFSD5	Транспортер молибдат-аниона / Molybdate-anion transporter	-	Транспорт молибдена / Molybdenum transport
MOCOS	Сульфураза молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor sulphurase	Пиридоксаль 5'-фосфат / Pyridoxal 5'-phosphate	Сульфурование молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor sulfuration
MOCS1	Белок 1 синтеза молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor synthesis protein 1	[4Fe-4S], аденозил-метионин / [4Fe-4S], adenosyl-methionine	Синтез пираноптерина монофосфата / Synthesis of pyranopterin monophosphate
MOCS2	Белок 2 синтеза молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor synthesis protein 2	-	Превращение «прекурсора Z» в молибдоптерин / Conversion of «precursor Z» to molybdopterin
MOCS3	Белок 3 синтеза молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor synthesis protein 3	Цинк / Zinc	Биосинтез молибденового ко-фактора / Molybdenum cofactor biosynthesis
MARC1	Белок 1, содержащий С-домен сульфуразы молибденового ко-фактора / Protein 1 containing C-domain of molybdenum cofactor sulfurase	Молибдоптерин / Molybdopterin	Восстанавливает N-гидроксилированные пролекарства в L-аргинин / Reduces N-hydroxylated prodrugs to L-arginine
MARC2	Белок 2, содержащий С-домен сульфуразы молибденового ко-фактора / Protein 2 containing C-domain of molybdenum cofactor sulfurase	Молибдоптерин / Molybdopterin	Восстанавливает N-гидроксилированные пролекарства в L-аргинин / Reduces N-hydroxylated prodrugs to L-arginine
NFS1	Цистеин десульфуразы, митохондриальная / Mitochondrial cysteine desulfurase	Пиридоксаль 5'-фосфат / Pyridoxal 5'-phosphate	Удаление элементарной серы из цистеина для синтеза [Fe-S] кластеров и молибденового ко-фактора / Removal of elemental sulphur from cysteine for synthesis of [Fe-S] clusters and molybdenum cofactor
SUOX	Сульфитоксидаза, митохондриальная / Mitochondrial sulphite oxidase	Гем «б»; молибдоптерин / Heme B; molybdopterin	Окисляет сульфит до сульфата, участвует в синтезе АТФ / Oxidises sulphite to sulphate, is involved in ATP synthesis
XDH	Ксантиндегидрогеназа/оксидаза / Xanthine dehydrogenase/oxidase	[2Fe-2S], ФАД, молибдоптерин / [2Fe-2S], FAD, molybdopterin	Переработка пуринов, окисление гипоксантина в ксантин, ксантина в мочевую кислоту / Processing of purines, oxidation of hypoxanthine to xanthine, xanthine to uric acid

ных кластера [2Fe-2S], одну молекулу ФАД и молибдоптерин в качестве ко-факторов [31]. Альдегидоксидаза необходима для метаболизма ксенобиотиков в печени, фермент также обнаружен в легких, почках, кишечнике. Окисляет альдегиды (включая ретиналь), ароматические гетероциклы (N1-

метилникотинамид, фталазин), активирует пролекарства (фамцикловир), катализирует выработку оксида азота (NO) путем восстановления нитритов [32, 33]. Ингибиторы фермента – эстрадиол и генистеин.

Именно со способностью альдегидоксидазы катализировать окис-

ление в организме канцерогенных ксенобиотиков связывают предполагаемую антираковую активность молибдена. Например, область Лин Ксян в провинции Хонан на севере Китая была известна как область с наиболее высоким процентом заболеваемости раком пищевода среди местного населения.



**Рисунок 4.** Пространственные структуры ферментов с молибденовым ко-фактором.

Показано расположение атомов молибдена в составе молибдоптерина (сферическая модель) в активных центрах ферментов: а – белки 1 и 2, содержащие С-концевой домен сульфуразы молибденового ко-фактора (на основе PDB файла 6FW2); б – ксантиндегидрогеназа (на основе PDB файла 1FIQ); в – сульфитоксидаза (модель на основе PDB файла 3HBP); г – альдегидоксидаза (на основе PDB файла 4UHW).

Проведенные исследования почвы показали низкое содержание в ней молибдена, наличие которого необходимо для нормального функционирования азотфиксирующих бактерий. Дело в том, что восстановление вносимых в почву нитратов осуществляется ими с помощью молибден-зависимого фермента нитратредуктазы. Недостаток молибдена уменьшает активность фермента, который обеспечивает лишь то, чтобы восстановить нитрат не до аммиака, а до нитрозаминов, которые обладают, как известно, высокой канцерогенной активностью. Внесение в почву молибденовых удобрений значительно уменьшило процент заболеваемости населения [1].

**Взаимодействие молибдена с другими микронутриентами и с гормонами**

Представленные выше результаты анализа молекулярных механизмов гомеостаза молибдена

указывают на непосредственные синергизмы белков гомеостаза молибдена с другими микронутриентами, без которых невозможна активность этих белков. Такими микронутриентами являются железо, магний, цинк и витамины группы В (В2, В6, фолаты) (табл. 3).

Кроме того, важно отметить, что молибден является регулятором активности стероидных рецепторов. Например, связывание дексаметазона глюкокортикоидным рецептором в цитозоле плацент беременных крыс было в 3 раза выше в присутствии молибдат-аниона [34]. Связывание ко-репрессора с рецепторами прогестерона и глюкокортикоидов включает домен активации-1 и ингибируется молибдатанионом [35].

**Молибден и обмен углеводов у беременных**

Нарушения обмена углеводов у беременных обычно ассоциируют с обеспеченностью магнием, хромом и цинком, но не с обеспеченностью

беременной молибденом [36, 37]. Хотя Мо-содержащая сульфитоксидаза и участвует в синтезе АТФ, только в недавних клинических исследованиях было показано, что обеспеченность молибденом действительно влияет на обмен углеводов. Поэтому недостаточная обеспеченность молибденом может способствовать избыточному набору массы тела во время беременности и ухудшать показатели нагрузочного теста с глюкозой.

Содержание молибдена в моче здорового человека составляет 17–300 мкг/л; суточная экскреция молибдена с мочой составляет 120–170 мкг [38]. Анализ концентраций микроэлементов в моче рожениц ( $n = 212$ ) показал, что более высокий индекс массы тела был ассоциирован с более низкими уровнями Мо в моче (–6% [95% ДИ: –11, –1]) [39]. В другом проспективном исследовании когорты беременных в 1-м триместре ( $n = 1857$ ) было показано, что в нагрузочном тесте глюкозой (50 г) увеличение кон-

Таблица 3. Синергизмы между молибденом и другими микронутриентами в рамках поддержки активности белков гомеостаза молибдена

Ген / Gene	Белок / Protein	Ко-факторы / Cofactors	Микронутриенты / Micronutrients
AOX1	Альдегидоксидаза / Aldehyde oxidase	[2Fe-2S]; ФАД; молибдоптерин / [2Fe-2S]; FAD; molybdopterin	Железо, витамин B2 / Iron, vitamin B2
GPHN	Гефирин / Gephyrin	Магний / Magnesium	Магний / Magnesium
MOCOS	Сульфураза молибдоптерина / Molybdopterin sulphurase	Пиридоксаль 5'-фосфат / Pyridoxal 5'-phosphate	Витамин B6 / Vitamin B6
MOCS1	Белок 1 синтеза молибдоптерина / Molybdopterin synthesis protein 1	[4Fe-4S], аденозилметионин / [4Fe-4S], adenosylmethionine	Железо, фолаты / Iron, folates
MOCS3	Белок 3 синтеза молибдоптерина / Molybdenum cofactor synthesis protein 3	Цинк / Zinc	Цинк / Zinc
NFS1	Цистеин десульфураза / Cysteine desulphurase	Пиридоксаль 5'-фосфат / Pyridoxal 5'-phosphate	Витамин B6 / Vitamin B6
SUOX	Сульфитоксидаза / Sulphite oxidase	Гем «б»; молибдоптерин / Heme B; molybdopterin	Железо / Iron
XDH	Ксантиндегидрогеназа / Xanthine dehydrogenase	[2Fe-2S], ФАД, молибдоптерин / [2Fe-2S], FAD, molybdopterin	Железо, витамин B2 / Iron, vitamin B2

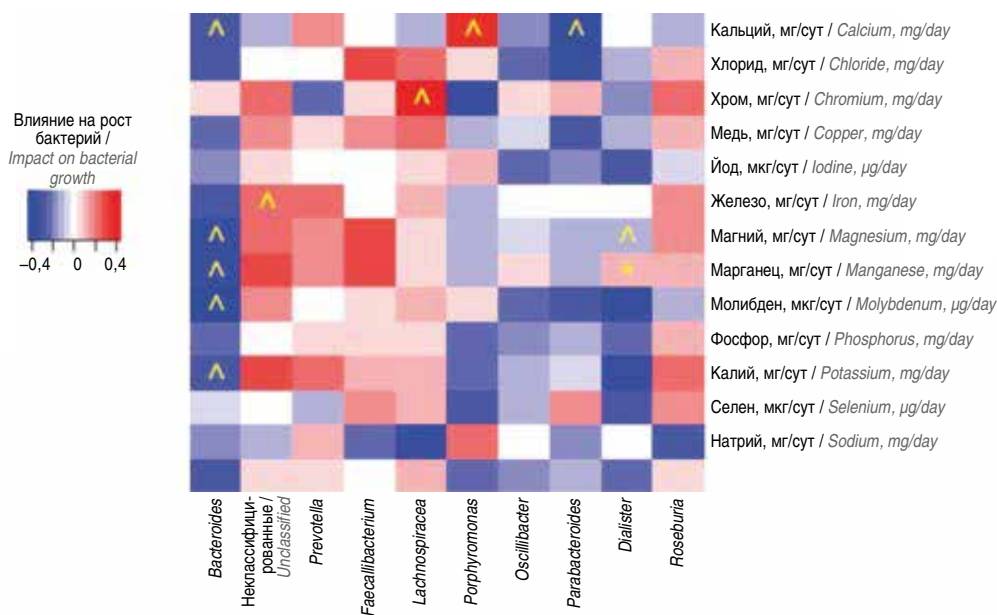


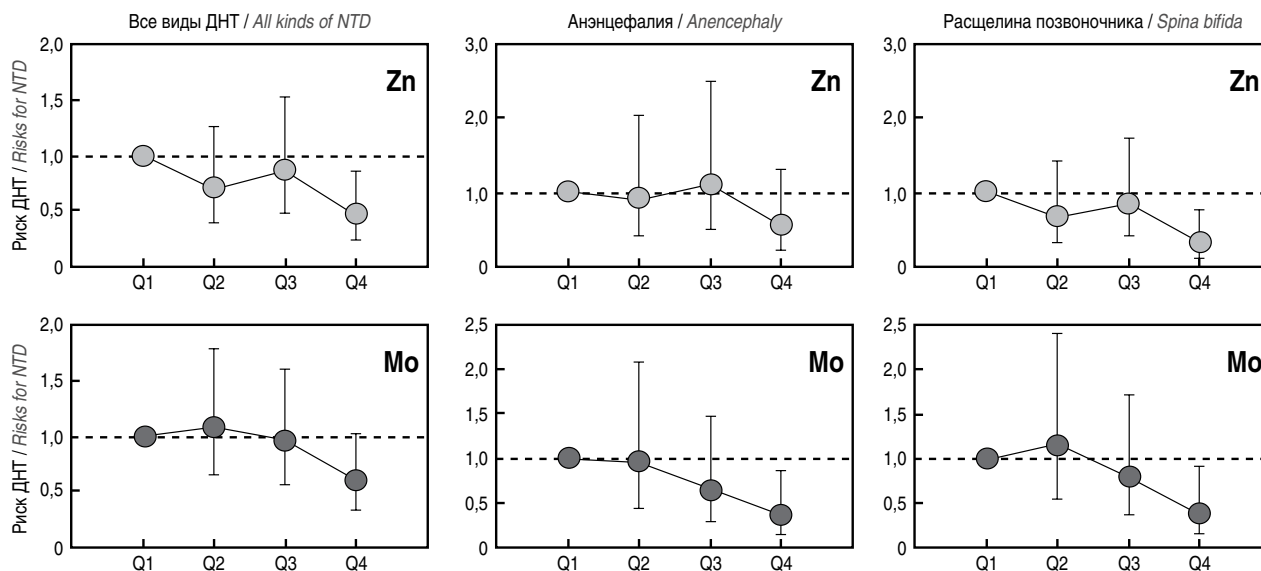
Рисунок 5. Ассоциации между суточным потреблением молибдена и других биоэлементов и ростом самых распространенных групп бактерий в пробах фекалий, взятых у здоровых кормящих женщин через 1–3 месяца после родов.  $^{\wedge}p = 0,05$ ;  $^*p = 0,01$ .

центрации молибдена в плазме крови на каждые 50% было связано с более низкими средними уровнями глюкозы (на  $-1,2$  мг/дл [95% ДИ:  $-2,3, -0,1$ ]) [40]. Заметим, что содержание молибдена в цельной крови у здоровых людей составляет  $14,7 \pm 1,2$  мкмоль/л. При этом молибден распределяется приблизительно поровну между плазмой крови и эритроцитами [38].

Интересно отметить, что более высокие концентрации условно-токсических микроэлементов в моче у беременных наблюдались при регулярном использовании дезодорантов (Ва:  $+28\%$ ) и лака для волос (Mn:  $+22\%$ ), в то время как регулярное использование шампуней для волос было ассоциировано с гораздо более низкими уровнями свинца в моче ( $-40\%$ ) [39].

### Молибден и дисбиоз у беременных

Дисбиоз кишечника у беременных признается большой проблемой, отягчающей течение беременности и ухудшающей состояние здоровья новорожденных. Для нормализации профиля микробиоты используются определенные штаммы пробиотиков (живые микроорганизмы, использующие-



**Рисунок 6.** Риск ДНТ и двух подтипов ДНТ (анэнцефалия и расщелина позвоночника), связанных с концентрациями молибдена и цинка в волосах матери. Q1, Q2, Q3, Q4 – квантили концентраций микроэлементов

ся в терапевтических целях) и пробиотиков (органические вещества, поддерживающие рост полезной микрофлоры кишечника) [41, 42]. Молибден и другие микроэлементы, как правило, не используются для нормализации микрофлоры кишечника.

В то же время при недостаточности молибдена снижается колонизация кишечника лакто- и бифидобактериями (в т.ч. поступающими из пробиотических препаратов), для которых молибден является важным ростовым фактором. При оптимальном соотношении молибдена с медью и цинком обеспечивается функциональная стабильность микробиоты [38]. Недавнее клиническое исследование показало, что во время лактации микробиом ЖКТ матери увеличивает потребление меди ( $r = 0,33$ ), магния ( $r = 0,38$ ), марганца ( $r = 0,44$ ) и особенно молибдена ( $r = 0,51, p < 0,01$ ). Молибден способствует угнетению роста бактерий родов *Bacteroidetes* (включающих оппортунистические патогены), *Oscillibacter* (разновидность клостридий), *Dialister* (способствуют развитию периодонтита и других повреждений зубов) и росту бактерий *Firmicutes* (в т.ч. лактобацилл) (рис. 5) [43].

### Дефицит молибдена, патологии беременности и плода

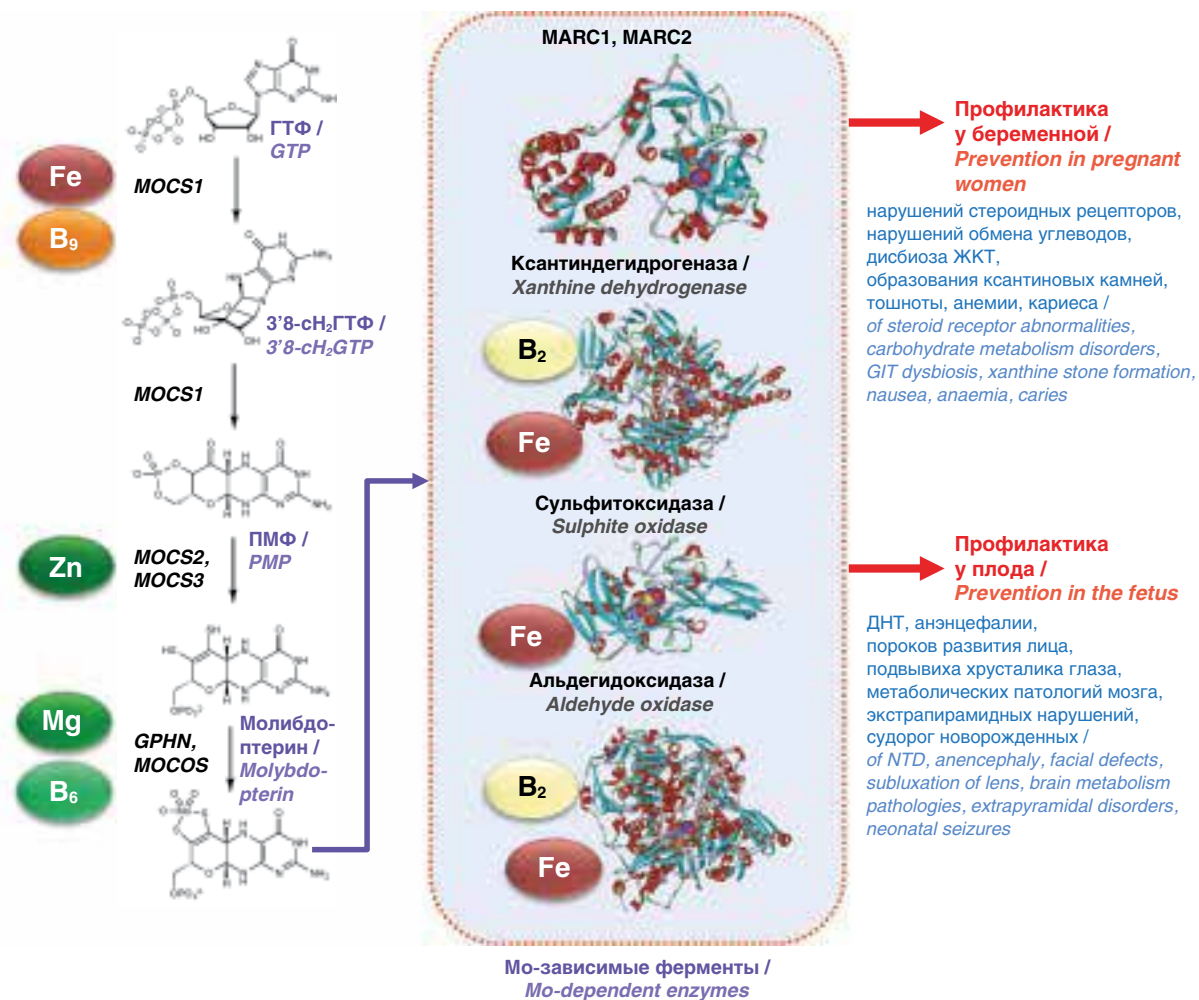
Основными клиническими симптомами врожденного дефицита молибденового ко-фактора являются пороки развития лица, умственная отсталость, аномальный мышечный тонус, тяжелые судороги и миоклония, дефекты нервной трубки (ДНТ), подвывих хрусталика глаза. Основные биохимические нарушения при дефиците молибдоптерина включают гипOURИкемию, ксантинурию, повышенную экскрецию сульфата, тиосульфата, S-сульфоцистеина, таурина и сниженную экскрецию неорганического сульфата [44]. Дефицит молибдоптерина практически никогда не устанавливается как причина неонатальных судорог, тяжело купируемых противосудорожными средствами [45]. Молибден способствует профилактике кариеса у детей раннего возраста, т.к. играет важную роль в процессе включения фтора в зубную эмаль [46].

Дефицит активности сульфитоксидазы, вызванный дефицитом ко-фактора молибдена, приводит к тяжелой энцефалопатии у новорожденных. Симптомы, биохимические признаки и результаты компьютерной томографии мозга при дефиците ко-фактора молиб-

дена напоминают картину, наблюдаемую при гипоксии мозга плода, возникающей во время родов, включая повышенный уровень лактата в крови. Однако при дефиците ко-фактора молибдена дополнительно наблюдается значительное снижение цистина, мочевой кислоты и повышение сульфоцистеина в крови [47].

Биохимическая диагностика дефицита молибдоптерина может быть подтверждена генетическим анализом мутаций в генах *MOCS1*, *MOCS2* и в других генах гомеостаза молибдена (табл. 2). Например, дефицит молибдоптерина возникает вследствие мутаций *c.564+1G> A* и *c.501 + 2delT, c.419C> T* в гене *MOCS2*, а также мутаций в гене *GEPH* [47–49].

Врожденный дефицит молибдоптерина является очень тяжелым состоянием и без принятия соответствующих мер приводит к гибели новорожденного в течение 2–4 нед жизни [47, 48]. Благоприятный исход у новорожденных с дефицитом молибдоптерина возможен только при использовании специальных препаратов органического молибдена. Например, лечение грудного ребенка с пренатальным диагнозом «дефицит молибдоптерина» было осуществлено посредством назначения пи-



**Рисунок 7.** Молекулярные механизмы синергизма между молибденом и другими микронутриентами

раноптерина монофосфата (ПМФ, 80 мкг/кг/сут, 12 сут) и начато уже через 4 ч после родов.

У ребенка в динамике оценивалось качество общих движений (шкала GM) и число вздрагиваний (шкала FM). После короткого периода судорог в первый день жизни у новорожденного больше не было отмечено признаков ухудшения неврологического состояния. Быстрое улучшение состояния по шкалам GM/FM в течение 3 мес является предиктором благоприятного неврологического исхода. Курс лечения ПМФ снижал эффекты нейродегенеративного повреждения мозга даже при наличии выраженных судорог [50].

Сравнительное исследование женщин, родивших ребенка с ДНТ ( $n = 291$ ), и контрольной группы женщин, родивших здоровых детей ( $n = 261$ ), показало достоверную дозозависимую корреляцию между

концентрацией цинка и молибдена в волосах матери и риском ДНТ у ребенка (рис. 6) [51].

Тошнота во время беременности может быть вызвана избытком сульфит-аниона, который обезвреживается молибденсодержащей сульфитоксидазой, катализирующей окисление сульфита до сульфата, который выводится из организма. При недостаточной обеспеченности беременной молибденом активность сульфитоксидазы снизится, что будет способствовать накоплению сульфит-аниона, стимулирующего рвоту. Соответственно, восполнение Мо-дефицита будет снижать уровень сульфита в ЖКТ [52].

Сочетанные дефициты железа, цинка, молибдена также ассоциированы с появлением необычных вкусовых предпочтений у беременных (поедание земли, глины, штукатурки, мела и др.).

## Заключение

Молибден, являясь эссенциальным микроэлементом, выполняет важные функции в поддержке здоровья беременной и плода. Недостаточная обеспеченность молибденом во время беременности способствует дизрегуляции активности стероидных рецепторов, замедлению обмена углеводов, дисбиозу кишечника, формированию мочекаменной болезни (ксантиновые камни), тошноты, анемии и кариеса у беременных. Дефицит молибденового ко-фактора приводит к врожденным порокам развития плода (ДНТ, анэнцефалия, пороки развития лица, подвывих хрусталика глаза), к метаболическим патологиям мозга, экстрапирамидным нарушениям и судорогам у новорожденных. Анализ молекулярных механизмов гомеостаза молибдена указал на взаимодействия молибдена с другими

микронутриентами, без которых невозможна активность 8 из 12 белков гомеостаза молибдена. Такими микронутриентами являются железо, магний, цинк, витамины В2, В6 и фолаты (рис. 7).

Витамино-минеральные комплексы для беременных, как правило, не включают биологически активные формы молибдена. Примером молибден-содержащего витаминно-минерального комплекса для беременных является Митеравел плюс, содержащий

молибден в количестве 30 мкг/капс (43% от рекомендуемой суточной нормы), железо (20 мг), цинк (11 мг), магний (90 мг), витамины В2 (1,4 мг) и В6 (1,90 мг), фолиевую кислоту (500 мкг), а также витамины В1 (1,4 мг), РР (10 мг), В12 (2,60 мкг), С (70 мг), D3 (200 МЕ), Е (15 мг), Н (30 мкг), бета-каротин (2 мг), медь (1 мг), йод (140 мкг), селен (30 мкг), хром (10 мкг), докозагексаеновую кислоту (240 мг), эйкозапентаеновую кислоту (60 мг).

**Информация о финансировании**

*Работа выполнена по гранту №18-07-01022 РФФИ*

**Financial support**

*The work was done under grant No 18-07-01022 of the Russian Fund of Basic Research.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Conflict of interests**

*The authors declare that there is no conflict of interests.*

**Список литературы:**

1. Громова ОА, Ребров ВГ. «Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО». М.: Гэотар-Медиа, 2008. / Gromova OA, Rebrov VG. «Vitamins, makro- i mikroelementy. Obuchayushchie programmy RSTs instituta mikroelementov YuNESKO». Moscow: "Geotar-Media" Publ., 2008. (In Russian).
2. Ingle ME, Bloom MS, Parsons PJ, Steuerwald AJ, Kruger P, Fujimoto VY. Associations between IVF outcomes and essential trace elements measured in follicular fluid and urine: a pilot study. J Assist Reprod Genet. 2017 Feb;34(2): 253-61. DOI: 10.1007/s10815-016-0853-7. Epub 2016 Dec 9.
3. Jain RB. Effect of pregnancy on the levels of urinary metals for females aged 17–39 years old: data from National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2010. J Toxicol Environ Health A. 2013;76(2):86-97. DOI: 10.1080/15287394.2013.738171
4. Amonov II. Level of microelements and anemia in pregnant women living in iodine deficient endemic area. Vopr Pitan. 2004;73(1):41-4.
5. Dieckmann WJ, Priddle HD. Anemia of pregnancy treated with molybdenum-iron complex. Am J Obstet Gynecol. 1949 Mar;57(3):541-6. DOI: 10.1016/0002-9378(49)90239-2
6. Neary ER. The use of molybdenized ferrous sulfate in the treatment of true iron deficiency anemia of pregnancy. Am J Med Sci. 1946 Jul;(1):76-82.
7. Громова ОА, Кудрин АВ. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. М.: Алев-В, 2001. / Gromova OA, Kudrin AV. Neurokimiya makro- i mikroelementov. Novye podkhody k farmakoterapii. Moscow: "Alev-V" Publ., 2001. (In Russian).
8. МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». / MR 2.3.1.2432-08 «Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii». (In Russian).
9. Barrios PL, Vazquez-Salas RA, Lopez-Carrillo L, Menezes-Filho JA, Torres-Sanchez L. Dietary determinants of urinary molybdenum levels in Mexican women: a pilot study. Salud Publica Mex. 2017 Sep-Oct;59(5):548-55. DOI: 10.21149/8162
10. Torshin IY. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2011;21(4):652-62.
11. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: properties of compactness. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016;26(2):274.
12. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 1: factorization approach. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017;27(1):16-28.
13. Torshin IYu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. Pattern recognition and image analysis. 2013;23(2):319-27.
14. Torshin IYu. On solvability, regularity, and locality of the problem of genome annotation. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2010;20(3):386-95.
15. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. Pattern Recognition and Image Analysis. 2016;26(3):483-96.
16. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017;27(2):184-99.
17. Humphries WR, Mills CF, Greig A, Roberts L, Inglis D, Halliday GJ. Use of ammonium tetrathiomolybdate in the treatment of copper poisoning in sheep. Vet Rec. 1986 Dec 13;119(24):596-8.
18. Tejada-Jimenez M, Galvan A, Fernandez E. Algae and humans share a molybdate transporter. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Apr 19;108(16):6420-5. DOI: 10.1073/pnas.1100700108. Epub 2011 Apr 4.



19. Lubout CMA, Derks TGJ, Meiners L, Erwich JJ, Bergman KA, Luning RJ, et al. Molybdenum cofactor deficiency type A: Prenatal monitoring using MRI. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 May;22(3):536-40. DOI: 10.1016/j.ejpn.2017.11.006. Epub 2017 Nov 28.
20. Marejka Z, Stocklein W, Nimtz M, Leimkuhler S. A novel role for human Nfs1 in the cytoplasm: Nfs1 acts as a sulfur donor for MOCS3, a protein involved in molybdenum cofactor biosynthesis. *J Biol Chem*. 2008 Sep 12;283(37):25178-85. DOI: 10.1074/jbc.M804064200. Epub 2008 Jul 23.
21. Hanzelmann P, Schwarz G, Mendel RR. Functionality of alternative splice forms of the first enzymes involved in human molybdenum cofactor biosynthesis. *J Biol Chem*. 2002 May 24;277(21):18303-12. DOI: 10.1074/jbc.M200947200. Epub 2002 Mar 12.
22. Leimkuhler S, Freuer A, Araujo JA, Rajagopalan KV, Mendel RR. Mechanistic studies of human molybdopterin synthase reaction and characterization of mutants identified in group B patients of molybdenum cofactor deficiency. *J Biol Chem*. 2003 Jul 11;278(28):26127-34. DOI: 10.1074/jbc.M303092200. Epub 2003 May 5.
23. Havemeyer A, Bittner F, Wollers S, Mendel R, Kunze T, Clement B. Identification of the missing component in the mitochondrial benzamidoxime prodrug- converting system as a novel molybdenum enzyme. *J Biol Chem*. 2006 Nov 17;281(46):34796-802. DOI: 10.1074/jbc.M607697200. Epub 2006 Sep 13.
24. Chowdhury MM, Dosche C, Lohmannsroben HG, Leimkuhler S. Dual role of the molybdenum cofactor biosynthesis protein MOCS3 in tRNA thiolation and molybdenum cofactor biosynthesis in humans. *J Biol Chem*. 2012 May 18;287(21):17297-307. DOI: 10.1074/jbc.M112.351429. Epub 2012 Mar 27.
25. Schlieker CD, Van der Veen AG, Damon JR, Spooner E, Ploegh HL. A functional proteomics approach links the ubiquitin-related modifier Urm1 to a tRNA modification pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Nov 25;105(47):18255-60. DOI: 10.1073/pnas.0808756105. Epub 2008 Nov 18.
26. Dejanovic B, Djemiet T, Grunewald N, Suls A, Kress V, Hetsch F, et al. Simultaneous impairment of neuronal and metabolic function of mutated gephyrin in a patient with epileptic encephalopathy. *EMBO Mol Med*. 2015 Dec;7(12):1580-94. DOI: 10.15252/emmm.201505323
27. Ott G, Reichmann D, Boerger C, Cascorbi I, Bittner F, Mendel RR, et al. Functional characterization of protein variants encoded by nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in MARC1 and MARC2 in healthy Caucasians. *Drug Metab Dispos*. 2014 Apr;42(4):718-25. DOI: 10.1124/dmd.113.055202. Epub 2014 Jan 14.
28. Gruenewald S, Wahl B, Bittner F, Hungeling H, Kanzow S, Kotthaus J, et al. The fourth molybdenum containing enzyme mARC: cloning and involvement in the activation of N-hydroxylated prodrugs. *J Med Chem*. 2008 Dec 25;51(24):8173-7. DOI: 10.1021/jm8010417
29. Kotthaus J, Wahl B, Havemeyer A, Kotthaus J, Schade D, Garbe-Schonberg D, et al. Reduction of N(omega)-hydroxy-L-arginine by the mitochondrial amidoxime reducing component (mARC). *Biochem J*. 2011 Jan 15;433(2):383-91. DOI: 10.1042/BJ20100960
30. Yamaguchi Y, Matsumura T, Ichida K, Okamoto K, Nishino T. Human xanthine oxidase changes its substrate specificity to aldehyde oxidase type upon mutation of amino acid residues in the active site: roles of active site residues in binding and activation of purine substrate. *J Biochem*. 2007 Apr;141(4):513-24. DOI: 10.1093/jb/mvm053. Epub 2007 Feb 14.
31. Coelho C, Foti A, Hartmann T, Santos-Silva T, Leimkuhler S, Romao MJ. Structural insights into xenobiotic and inhibitor binding to human aldehyde oxidase. *Nat Chem Biol*. 2015 Oct;11(10):779-83. DOI: 10.1038/nchembio.1895. Epub 2015 Aug 31.
32. Barr JT, Jones JP. Evidence for substrate-dependent inhibition profiles for human liver aldehyde oxidase. *Drug Metab Dispos*. 2013 Jan;41(1):24-9. DOI: 10.1124/dmd.112.048546. Epub 2012 Sep 20.
33. Fu C, Di L, Han X, Soderstrom C, Snyder M, Troutman MD, et al. Aldehyde oxidase 1 (AOX1) in human liver cytosols: quantitative characterization of AOX1 expression level and activity relationship. *Drug Metab Dispos*. 2013 Oct;41(10):1797-804. DOI: 10.1124/dmd.113.053082. Epub 2013 Jul 15.
34. Heller CL, Orti E, De Nicola AF. Regulatory factors of glucocorticoid binding in early and term rat placenta. *J Steroid Biochem*. 1986 Jul;25(1):53-8.
35. Wang D, Simons SS Jr. Corepressor binding to progesterone and glucocorticoid receptors involves the activation function-1 domain and is inhibited by molybdate. *Mol Endocrinol*. 2005 Jun;19(6):1483-500. DOI: 10.1210/me.2005-0012. Epub 2005 Mar 17.
36. Громова ОА, Торшин ИЮ. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР- Медиа, 2018. / Gromova OA, Torshin IYu. Magnii i «bolezni tsivilizatsii». Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2018. (In Russian).
37. Торшин ИЮ, Громова ОА. 25 мгновений молекулярной фармакологии. О развитии клинко-фармакологического мышления; РСЦ Ин-та микроэлементов ЮНЕСКО. Иваново: А-гриф, 2012. / Torshin IYu, Gromova OA. 25 mgnovenii molekulyarnoi farmakologii. O razvitii kliniko-farmakologicheskogo myshleniya; RSTs In-ta mikroelementov YuNESKO. Ivanovo: "A-grif" Publ., 2012. (In Russian).
38. Сусликов ВЛ. Геохимическая экология болезней. В 4 т. Издательство Чувашского университета, 2011. / Suslikov VL. Geokhimicheskaya ekologiya boleznei. V 4 t. Izdatel'stvo Chuvashskogo universiteta, 2011. (In Russian).
39. Lewis RC, Meeker JD, Basu N, Gauthier AM, Cantoral A, Mercado-Garcia A, et al. Urinary metal concentrations among mothers and children in a Mexico City birth cohort study. *Int J Hyg Environ Health*. 2018 May;221(4):609-15. DOI: 10.1016/j.ijheh.2018.04.005. Epub 2018 Apr 22.

40. Zheng Y, Zhang C, Weisskopf M, Williams PL, Parsons PJ, Palmer CD, et al. A prospective study of early pregnancy essential metal(loid)s and glucose levels late in the second trimester. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 16. pii: 5489449. DOI: 10.1210/jc.2019-00109
41. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК, Серов ВН. Систематический анализ клинической эффективности штамм-специфичных эффектов пробиотиков с докозагексаеновой кислотой для использования во время беременности и кормления. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019;18(3):52-63. / Gromova OA, Torshin IYu, Tetrushvili NK, Serov VN. A systematic analysis of the clinical effectiveness of strain-specific probiotics with docosahexaenoic acid for using during pregnancy and feeding. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2019;18(3):52-63. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-52-63 (In Russian).
42. Громова ОА, Торшин ИЮ, Максимов ВА, Громов АН, Рудаков КВ. Систематический анализ исследований лактитола. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;162(2):131-42. / Gromova OA, Torshin IYu, Maximov VA, Gromov AN, Rudakov KV. Systematic analysis of lactitol studies. *Experimental & clinical gastroenterology.* 2019;162(2):131-42. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-131-142 (In Russian).
43. Carrothers JM, York MA, Brooker SL, Lackey KA, Williams JE, Shafii B, et al. Fecal Microbial Community Structure Is Stable over Time and Related to Variation in Macronutrient and Micronutrient Intakes in Lactating Women. *J Nutr.* 2015 Oct;145(10):2379-88. DOI: 10.3945/jn.115.211110. Epub 2015 Aug 26.
44. Beemer FA, Duran M, Wadman SK, Cats BP. Absence of hepatic molybdenum cofactor. An inborn error of metabolism associated with lens dislocation. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1985 Apr;5(3):191-5.
45. Slot HM, Overweg-Plandsoen WC, Bakker HD, Abeling NG, Tamminga P, Barth PG, et al. Molybdenum-cofactor deficiency: an easily missed cause of neonatal convulsions. *Neuropediatrics.* 1993 Jun;24(3):139-42. DOI: 10.1055/s-2008-1071531
46. Ericsson Y, Soremark R. Placental transfer of molybdenum and its possible cariespreventive effect. *Caries Res.* 1968;2(3):262-71. DOI: 10.1159/000259563
47. Droussset C, Gay C, Magnin S, Acquaviva C, Patural H. Sulfite oxidase activity deficiency caused by cofactor molybdenum deficiency: A case of early severe encephalopathy. *Arch Pediatr.* 2016 Mar;23(3):292-6. DOI: 10.1016/j.arcped.2015.12.005. Epub 2016 Jan 8.
48. Edwards M, Roeper J, Allgood C, Chin R, Santamaria J, Wong F, et al. Investigation of molybdenum cofactor deficiency due to MOCS2 deficiency in a newborn baby. *Meta Gene.* 2015 Jan 31;3:43-9. DOI: 10.1016/j.mgene.2014.12.003. eCollection 2015 Feb.
49. Johnson JL. Prenatal diagnosis of molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency. *Prenat Diagn.* 2003 Jan;23(1):6-8. DOI: 10.1002/pd.505
50. Hitzert MM, Bos AF, Bergman KA, Veldman A, Schwarz G, Santamaria-Araujo JA, et al. Favorable outcome in a newborn with molybdenum cofactor type A deficiency treated with cPMP. *Pediatrics.* 2012 Oct;130(4):e1005-10. DOI: 10.1542/peds.2011-3330. Epub 2012 Sep 17.
51. Yan L, Wang B, Li Z, Liu Y, Huo W, Wang J, et al. Association of essential trace metals in maternal hair with the risk of neural tube defects in offspring. *Birth Defects Res.* 2017 Feb 15;109(3):234-43. DOI: 10.1002/bdra.23594
52. Taylor CE. A novel treatment for "morning sickness": Nausea of pregnancy could be induced by excess sulfite which molybdenum can help alleviate. *Med Hypotheses.* 2016 Oct;95:31-3. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.08.007. Epub 2016 Aug 16.

**Информация о соавторах:**

**Торшин Иван Юрьевич**, кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42  
Телефон: (499) 135-2489

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

**Тетруашвили Нана Картлосовна**, доктор медицинских наук, заведующая 2-м акушерским отделением патологии беременности Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4 Телефон: (495) 438-1183

E-mail: [n\\_tetrushvili@oparina4.ru](mailto:n_tetrushvili@oparina4.ru)

**Татильская Наталья Игоревна**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта РАН

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

Телефон: (812) 679-5551

E-mail: [tapnatalia@yandex.ru](mailto:tapnatalia@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

**Information about co-authors:**

**Ivan Yu. Torshin**, PhD in Physics and Mathematics, PhD in Chemistry, senior research fellow at the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation  
Phone: (499) 135-2489

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

**Nana K. Tetrushvili**, MD, PhD, DSc, head of 2nd obstetric department of pregnancy pathology, V.I.Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology  
Address: 4 Ac. Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation  
Phone: (495) 438-1183

E-mail: [n\\_tetrushvili@oparina4.ru](mailto:n_tetrushvili@oparina4.ru)

**Natalya I. Tapilskaya**, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow at the department of assisted reproductive technologies, D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction, Russian Academy of Sciences  
Address: 3 Mendeleevskaya line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation  
Phone: (812) 679-5551

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

*Впервые опубликовано в журнале «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии», 2019, том 18, №4, с. 83–94*

# Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания



Г.А. Ихтиярова<sup>1</sup>, М.Ж. Аслонова<sup>1</sup>, З.Ш. Курбанова<sup>1</sup>, Д.М. Калиматова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>БухГосМИ, Бухара, Узбекистан

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Эндометриоз – одно из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, в основе которого лежит формирование эктопических очагов пролиферации эндометрия. По данным популяционных исследований Всемирного исследовательского фонда эндометриоза, в мире в настоящее время данным заболеванием страдают более 176 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет, т.е. до 10 % женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Частота выявления эндометриоза у женщин с бесплодием увеличивается до 30 %, у пациенток с хронической тазовой болью – до 45 % [2]. Болезнь негативно влияет на социальное, профессиональное и психологическое функционирование женщины.

В настоящее время эндометриоз рассматривается как дисгормональная иммунозависимая генетически обусловленная патология, для которой характерно доброкачественное разрастание ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, за пределами полости матки [1, 3–5]. При этом прогресс генетики и появление соответствующих технологий и методов исследования в последние десятилетия способствовали активному изучению генетической природы заболевания.

Цель обзора: изучить возможности совершенствования диагностики эндометриоза на основании данных литературы о генетических аспектах заболевания.

## Этиопатогенетические теории эндометриоза

В настоящее время эндометриоз рассматривается как системный патологический процесс, в проявление которого вовлечены как анатомически близлежащие, так и отдаленные органы и системы. В связи с этим предложен термин «эндометриозидная болезнь» [4, 6, 7]. Однако этиология заболевания до сих пор не установлена, хотя предложен целый ряд гипотез: трансплантационная, метапластическая, экзогенная (токсическая), гормональная, иммунологическая, стрессовая, генетическая, эпигенетическая, инфекционная [2, 6, 8]. Ряд авторов склоняются к объяснению формирования перитонеальных

эндометриотических очагов механизмом ретроградной менструации [5, 7]. Также в качестве этиопатогенетических факторов эндометриоза рассматривают целомическую метаплазию, генетические нарушения, иммунологические сдвиги, факторы окружающей среды и образ жизни женщины [6-9]. Однако ни одна гипотеза не объясняет в полной мере этиологию и патогенез возникновения различных вариантов эндометриоза.

Согласно гипотезе ретроградной менструации фрагменты эндометрия, достигающие таза посредством транстубального ретроградного потока, имплантируются в брюшину и органы брюшной полости, пролиферируют и

способствуют развитию хронического воспаления с образованием спаек [10]. Полагают, что частота и объем менструальных кровотечений, наряду с генетическими факторами и, возможно, внешними влияниями, в значительной степени определяют степень фенотипической экспрессии заболевания. Это предположение подтверждается сходством гистологических характеристик ткани эндометриозидных очагов и нормальной ткани эндометрия, а также частой локализацией очагов эндометриоза на органах полости таза. В то же время нельзя не отметить, что ретроградная менструация отмечается у 90 % менструирующих женщин, тогда как эндометриоз развивается

только у одной из десяти женщин [5]. Более того, эта гипотеза не объясняет возникновение очагов эндометриоза вне полости таза. В связи с этим другие гипотезы возникновения очагов эндометриоза подразумевают роль таких факторов, как увеличение длительности менструального цикла, наличие очагов патологически измененного эутопического эндометрия, изменения состава перитонеальной жидкости, нарушения функции иммунной системы, повышение активности процессов ангиогенеза [7, 11, 12]. Обсуждаются и другие гипотезы развития эндометриоза, в рамках которых рассматриваются такие факторы, как нарушения эмбриогенеза, транслокация эндометрия из полости матки через маточные трубы в брюшину во время менструации или хирургических вмешательств, диссеминация фрагментов эндометрия из полости матки по кровеносным или лимфатическим сосудам, нарушения гормональной регуляции в системе гипоталамус – гипофиз – яичники [12, 13].

Высказываются предположения, основанные на результатах морфологических и иммунологических исследований, о том, что эндометриоз матки, эндометриоидные кисты яичников, ретроцервикальный эндометриоз и эндометриоз брюшины малого таза могут иметь различное происхождение. Рассматривается и роль наследственных факторов в этиологии заболевания, однако убедительные данные, свидетельствующие о наличии определенного гена, ответственного за развитие эндометриоза, до сих пор не получены [10–13].

Регуляторная (эпигенетическая) модель эндометриоза базируется на сведениях об изменениях профилей экспрессии ряда генов, обусловленных нарушениями метилирования ДНК и баланса регуляторных микроРНК [14]. В определенной степени эта гипотеза подтверждается выраженным лечебным эффектом ингибиторов деацетилазы гистонов при эндометриозе, активирующих некоторые выключенные гены [8, 15].

### Роль генов в развитии эндометриоза

Выявить эндометриоз при гинекологическом обследовании довольно сложно. По данным Всемирного исследовательского фонда эндометриоза, постановка диагноза опаздывает в среднем на 7 лет, а в отдельных случаях – и на 30 лет [16]. В течение этого периода значительно снижается репродуктивный потенциал женщины, в 10 % случаев формируется распространенная форма заболевания с экстрагенитальной локализацией эндометриоидных очагов [12].

В настоящее время общепризнанным методом диагностики эндометриоидной болезни является лапароскопия, хотя P. Vercellini et al. [9] считают, что нехирургические методы диагностики эндометриоза также являются достаточно надежными. Дискутируются возможности и диагностическая ценность этих подходов, в частности оценки уровней онкомаркеров и иммунологических показателей. Известно, что в крови и перитонеальной жидкости больных эндометриозом повышается концентрация онкоантигенов, в т.ч. СА-125, являющегося специфичным для аденокарциномы яичника. Показано, что специфичность этого маркера при эндометриозе составляет 97 %, в то же время чувствительность очень низкая – на уровне 27 % [8, 17].

Наследственная обусловленность эндометриоза оценивается на уровне примерно 50 % – эти данные получены по результатам широкомасштабных исследований близнецов [6, 15]. Исследования, нацеленные на поиск генов-кандидатов, проводившиеся с целью подтверждения гипотезы генетической основы эндометриоза, в большинстве случаев не дали воспроизводимых результатов [8, 16, 18]. Тем не менее ряд авторов указывают на генетическую предрасположенность к развитию эндометриоза, феномен «семейного эндометриоза» известен практикующим гинекологам [16, 19, 20].

Результаты генетических исследований (Genome-wide association study, GWAS), в которые были

включены преимущественно представители европеоидной расы американцев и австралийцев, показали, что единичные нуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism, SNP) в генах WNT4, VEZT, ID4, NFE2L3, CDKN2BAS1, GREB1, IL1A, ETAA1, FN1, RND3 ассоциированы с повышенным риском развития эндометриоза [13, 17, 21].

В ряде работ было установлено, что подавление генов-супрессоров опухолевого роста (CDKN2B, CDKN2A и ARF) и активация генов раннего (эмбрионального) развития женского репродуктивного тракта (HOXA, HOXB, WNT4) приводят к развитию метаплазии эндометрия. Эндометриоидные клетки приобретают способность к пролиферации, при попадании в брюшную полость они имплантируются в брюшину. При этом клеточная адгезия обеспечивается повышенной активностью кадхеринов и металлопротеиназ на фоне дефекта естественных клеточных киллеров [1, 6, 22].

Локальное воспаление брюшины, вызванное инфекционными агентами, проникающими из кишечника, или попаданием эндометриоидной ткани в брюшную полость при менструации, может вызывать активацию генов ряда цитокинов, в т.ч. фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов 4, 12 и их рецепторов. Также воспалительный процесс может способствовать нарушению регуляторной роли рецепторов прогестерона, стероидогенного белка острой фазы, ревертазы CYP2C19, супрессоров опухолевого роста CDKN2B и CDKN2A, ранних эмбриональных генов HOXA, WNT4, GALT. На фоне вышеперечисленных нарушений гены эстрогенов и их рецепторы гипометилированы и, следовательно, гиперактивированы [5, 8].

### Эндометриоз и микроРНК

Полагают, что в нарушениях регуляции процессов метилирования ряда генов, ассоциированных с развитием эндометриоза, важную роль играет уровень регуляторной активности микроРНК [23]. Ми-

кроРНК представляют собой короткие одноцепочечные некодирующие РНК, содержащие в среднем 22 нуклеотида [24]. Эти важнейшие регуляторные молекулы способны модифицировать экспрессию генов путем спаривания с микроРНК, несущей гомологичную последовательность, вызывающую ингибирование ее транскрипции/трансляции. МикроРНК могут также непосредственно влиять на активность ДНК-метилтрансферазы или запускать модификацию гистонов, тем самым влияя на активность эпигенома.

МикроРНК участвуют в пролиферации и дифференцировке клеток, а также в ключевых процессах патогенеза ряда заболеваний – апоптозе, ангиогенезе и ремоделировании клеточного матрикса [25]. Предполагают, что определенные ключевые белки, участвующие в патогенезе эндометриоза, синтез которых контролируют микроРНК, могут рассматриваться в качестве диагностических маркеров эндометриоза [26].

Было проведено изучение экспрессии микроРНК путем сравнения их содержания в эндометриоидных тканях из эктопических очагов пациенток с эндометриозом и в нормальной ткани эндометрия здоровых женщин. Установлено, что некоторые микроРНК, такие как miR-202-3p, miR-424-5p или miR-556-3p, могут способствовать снижению ангиогенной активности, повышенный уровень которой наблюдается при эндометриоме яичника или глубоких инфильтрирующих эндометриоидных узлах [27]. Другие микроРНК, в т.ч. miR-449b-3p и miR-29c-3p, сочетаются с низкой выраженностью ремоделирования тканей, окружающих эндометриоидные очаги. Напротив, поверхностные перитонеальные эндометриоидные имплантаты характеризуются иным профилем экспрессии микроРНК – высоким потенциалом ангиогенеза

Показаны различия в экспрессии микроРНК в зависимости от факторов, характеризующих пациентку (возраст, этническая принадлежность)

и заболевание (тяжесть и вариант течения) [28]. Экспрессия этих маркеров также изменяется в течение менструального цикла, для нее характерен циркадный ритм [29].

Установленная сильная корреляция между уровнем циркулирующих и тканевых микроРНК и наличием эндометриоза позволила предложить использование этих микроРНК в качестве биомаркеров для диагностики, мониторинга заболевания или раннего выявления его рецидива [19, 26]. Однако для подтверждения возможности практического применения должны быть получены воспроизводимые результаты на большой выборке пациентов с эндометриоидным фенотипом. При этом отбор проб в процессе такого исследования должен проводиться с учетом фазы цикла и времени суток. До настоящего времени ни одно из проведенных исследований микроРНК не соответствовало этим критериям.

По мнению авторов работы, [30], потенциальная роль микроРНК в патогенезе эндометриоза определяется их влиянием (в частности, miR-20a) на воспалительный процесс посредством сверхэкспрессии эстрогенов, циклооксигеназ (COX-2) и простагландина PGE2. При этом также показано влияние miR-23a, miR-23b на индукцию SF-1 [24], других микроРНК (miR-145, miR-183, miR-196b, miR-199a-5p) на пролиферацию, ангиогенез и апоптоз [25].

Имеются сообщения о наличии полиморфизма в сайте связывания LCS6 let-7 микроРНК KRAS. Этот полиморфизм был обнаружен в 31 % всех случаев эндометриоза, что значительно выше, чем в общей популяции, где частота его выявления составила лишь 5,1 % [26]. У женщин, несущих этот вариант KRAS, измененное связывание микроРНК сопровождается повышенной пролиферацией клеток стромы эндометрия, усилением инвазии, аномальным ростом эндометрия. Все эти процессы закономерно повышают риск развития эндометриоза [16]. Тем не

менее эти результаты не были воспроизведены в более масштабных исследованиях.

Показано, что снижение уровня H19 lncRNA в эндометрии у женщин с эндометриозом повышает активность let-7 микроРНК, что в свою очередь ингибирует экспрессию Igf1r на посттранскрипционном уровне [24]. Эти изменения баланса микроРНК могут привести к снижению пролиферации стромальных клеток эндометрия, способствуя, таким образом, нарушению фертильности и развитию бесплодия.

Следует отметить, что модуляция активности микроРНК, участвующих в патогенезе эндометриоза, может рассматриваться в качестве потенциальной мишени терапевтического воздействия, в частности, это относится к таким микроРНК, как let-7 или miR-210 [23]. При оценке экспрессии микроРНК при аденомиозе была выявлена активация miR-9-1, miR-139, miR-149, miR-197, miR-326 и miR-339 [29].

### Заключение

Представленный анализ данных литературы о генетике эндометриоза подтвердил роль полиморфизмов ряда генов и изменений их регуляторной активности, а также профиля экспрессии микроРНК у пациенток с эндометриозом. Определяя особенности патогенеза заболевания, указанные факторы, безусловно, оказывают специфическое влияние на течение и клинические проявления эндометриоза. Их углубленное изучение позволит в дальнейшем идентифицировать новые мишени для терапевтических воздействий, что будет способствовать развитию новых подходов к негормональному лечению эндометриоза Развитие этого комплекса лечебных воздействий в перспективе могло бы существенно ослабить болевой синдром и способствовало бы сохранению фертильности данной категории пациенток.

Таким образом, изучение роли наследственных (генетических)

факторов в развитии эндометриоза в настоящее время находится на уровне выявления и описания корреляционных связей между характеристиками генотипа, эпигенетической регуляции и клиническими признаками болезни. Очевидно, наследственная предрасположен-

ность к развитию этого заболевания носит многофакторный характер и пока недостаточно изучена. В этом отношении перспективным представляется проведение исследований, направленных на уточнение механизмов регуляции активности генов, потенциаль-

но ассоциированных с развитием эндометриоза, выявление роли микроРНК в подобных регуляторных воздействиях, особенностей экспрессии и метилирования этих генов, а также на оценку уровней микроРНК в периферической крови пациенток с эндометриозом.

**Список литературы:**

1. Адамян Л.В., Салимова Д.Ф., Кондратович Л.М. Патогенетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Проблемы репродукции. 2015;6:8288. DOI: 10.17116/repro201521682-88. [Adamyan L.V., Salimova D.F., Kondratovich L.M. Pathogenetic aspects of endometriosis-associated infertility. *Reproduction problems*. 2015;6:82–88 (in Russ.)].
2. Веропотвелян П.Н., Бондаренко А.А., Веропотвелян Н.П. Эндометриоз: взгляд практического врача на патогенез. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015;9(95):23–28. [Veropotvelyan P.N., Bondarenko A.A., Veropotvelyan N.P. Endometriosis: A Practical Physician's View of Pathogenesis. *Medical aspects of women's health*. 2015;9(95):23–28 (in Russ.)].
3. Баранов В.С. Эндометриоз как проблема системной генетики. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;62(1):71–78. [Baranov V.S. Endometriosis as a problem of systemic genetics. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(1):71–78 (in Russ.)].
4. Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина О.А. Эндометриоз: Гормональная терапия с позиций патогенеза. Эффективная фармакотерапия. 2015;25:42–47. [Saprykina L.V., Dobrokhotova Yu.E., Saprykina O.A. Endometriosis: Hormone therapy from the standpoint of pathogenesis. *Effective pharmacotherapy*. 2015;25:42–47 (in Russ.)].
5. Tomassetti C., D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:25–33. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.002.
6. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1048–1079. DOI: 10.1210/er.2018-00242.
7. Маржевская В.В., Присяжная Т.С., Жамойдик В.И. и др. Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;67(3):64–73. DOI: 10.17816/JOWD67364-73. [Marzhevskaya V.V., Prisyazhnaya T.S., Zhamoydik V.I. et al. Molecular-genetic background of endometriosis: diagnostic potential of heritable and expressed factors. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018;67(3):64–73 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/JOWD67364-73.
8. Goulielmos G.N., Matalliotakis M., Matalliotaki C. et al. Endometriosis research in the-omics era. *Gene*. 2020;741:144545. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144545.
9. Vercellini P., Vigano P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261–275. DOI: 10.1038/nrendo.2013.255.
10. Guo S.W. Cancer-associated mutations in endometriosis: shedding light on the pathogenesis and pathophysiology. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):423–449. DOI: 10.1093/humupd/dmz047.
11. Bulun S.E., Wan Y., Matei D. Epithelial mutations in endometriosis: link to ovarian cancer. *Endocrinology*. 2019;160(3):626–638. DOI: 10.1210/en.2018-00794.
12. Ferrero S. Proteomics in the diagnosis of endometriosis: opportunities and challenges. *Proteomics Clin. Appl*. 2019;13(3):e1800183. DOI: 10.1002/prca.201800183.
13. Gallagher C.S., Makinen N., Harris H.R. et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. *Nat Commun*. 2019;10(1):4857. DOI: 10.1038/s41467-019-12536-4.
14. Li Y., Liu Y.D., Chen S.L. et al. Down-regulation of long non-coding RNA MALAT1 inhibits granulosa cell proliferation in endometriosis by up-regulating P21 via activation of the ERK/MAPK pathway. *Mol Hum Reprod*. 2019;25(1):17–29. DOI: 10.1093/molehr/gay045.
15. Shen L., Hong X., Liu Y. et al. The miR-25-3p/Sp1 pathway is dysregulated in ovarian endometriosis. *J Int Med Res*. 2020;48(4):300060520918437. DOI: 10.1177/0300060520918437.
16. Lagana A.S., Garzon S., Gotte M. et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):E5615. DOI: 10.3390/ijms20225615.
17. Nyholt D.R., Low S.K., Anderson C.A. et al. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. *Nat Genet*. 2012;44(12):1355–1359. DOI: 10.1038/ng.2445.
18. Li X., Zhang Y., Zhao L. et al. Whole exome sequencing of endometriosis identifies frequent alterations in genes involved in cell adhesion and chromatin-remodeling complexes. *Hum Mol Genet*. 2014;23(22):6008–6021. DOI: 10.1093/hmg/ddu330.
19. Rahmioglu N., Nyholt D.R., Morris A.P. et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):702–716. DOI: 10.1093/humupd/dmu015.

20. Sapkota Y., Steinhorsdottir V., Morris A.P. et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. *Nat Commun.* 2017;8:15539. DOI: 10.1038/ncomms15539.
21. Jiang L., Zhang M., Wang S. et al. Common and specific gene signatures among three different endometriosis subtypes. *Peer J.* 2020;8: e8730. DOI: 10.7717/peerj.8730.
22. Anglesio M.S., Papadopoulos N., Ayhan A. et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1835–1848. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814.
23. Khalaj K., Miller J.E., Lingegowda H. et al. Extracellular vesicles from endometriosis patients are characterized by a unique miRNA-lncRNA signature. *JCI Insight.* 2019;4(18):128846. DOI: 10.1172/jci.insight.128846.
24. Grechukhina O., Petracco R., Popkhadze S. et al. A polymorphism in a let-7 microRNA binding site of KRAS in women with endometriosis. *EMBO Mol. Med.* 2012;4(3):206–217. DOI: 10.1002/emmm.201100200.
25. Li X., Zhang W., Fu J. et al. MicroRNA-451 is downregulated in the follicular fluid of women with endometriosis and influences mouse and human embryonic potential. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):96. DOI: 10.1186/s12958-019-0538-z.
26. Vanhie A., O D., Peterse D. et al. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis. *Hum Reprod.* 2019;34(9):1650–1660. DOI: 10.1093/humrep/dez116.
27. Rekker K., Tasa T., Saare M. et al. Differentially-expressed miRNAs in ectopic stromal cells contribute to endometriosis development: the plausible role of miR-139-5p and miR-375. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12):3789. DOI: 10.3390/ijms19123789.
28. Wang X., Zhang J., Liu X. et al. Long noncoding RNAs in endometriosis: Biological functions, expressions, and mechanisms. *Cell Physiol. Epub.* 2020, Jun 7. DOI: 10.1002/jcp.29847.
29. Zhang M., Ren C., Xiao Y. et al. Expression profile analysis of circular RNAs in ovarian endometriosis by microarray and bioinformatics. *Med Sci Monit.* 2018;24:9240–9250. DOI: 10.12659/MSM.913885.
30. Lai Z.Z., Yang H.L., Ha S.Y. et al. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *Int J Biol Sci.* 2019;15(13):2783–2797. DOI: 10.7150/ijbs.35128.

#### Сведения об авторах:

*Ихтиярова Гулчехра Акмаловна* – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии БухГосМИ; 200118, Узбекистан, г. Бухара, просп. Навои, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2398-3711.

*Аслонова Махлиё Журабоевна* – ассистент кафедры акушерства и гинекологии БухГосМИ; 200118, Узбекистан, г. Бухара, просп. Навои, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6823-2006.

*Курбанова Замира Шухратовна* – ассистент кафедры акушерства и гинекологии БухГосМИ; 200118, Узбекистан, г. Бухара, просп. Навои, д. 1; ORCID iD 000-0002-5204-9274.

*Калиматова Донна Магомедовна* – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2487-9086.

#### About the authors:

*Gulchekhra A. Ikhtiyarova* – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology, Bukhara State Medical Institute; 1, Navoi av., Bukhara, 200118, Uzbekistan; ORCID iD 0000-0002-2398-3711.

*Makhlie Zh. Aslonova* – Assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, Bukhara State Medical Institute; 1, Navoi av., Bukhara, 200118, Uzbekistan; ORCID iD 0000-0002-6823-2006.

*Zamira Sh. Kurbanova* – Assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, Bukhara State Medical Institute; 1, Navoi av., Bukhara, 200118, Uzbekistan; ORCID iD 000-0002-5204-9274.

*Donna M. Kalimatova* – Cand. of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2487-9086.

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ. Мать и дитя», рубрика: Гинекология Акушерство, № 1 от 26.02.2021 стр. 12-16

# Рациональный выбор комбинированного орального контрацептива для предупреждения незапланированной беременности у женщин раннего репродуктивного возраста. Преимущество объединения гормонов с фолатами



СЕЧЕНОВСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
НАУК О ЖИЗНИ

Е.В. Уварова  
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Статья посвящена выбору комбинированного орального контрацептива для предупреждения незапланированной беременности у женщин раннего репродуктивного возраста. Рассмотрено преимущество объединения гормонов с фолатами. Показаны преимущества применения дроспиренонсодержащих микродозированных гормональных контрацептивов, имеющих в своем составе фолаты (Джес Плюс).**

**Ключевые слова:** комбинированные оральные контрацептивы, дефекты нервной трубки, фолаты, репродуктивный возраст, расстройства менструаций, Метафолин, Джес Плюс.

Репродуктивный возраст – период жизни, в течение которого женщина способна к вынашиванию и рождению ребенка. В соответствии с современной периодизацией функциональной активности и реалиями репродуктивного здоровья современной женщины способность к зачатию проявляется начиная с менархе. Потому (при углубленном изучении возрастных изменений функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (STROW+10)) в 2011 г. международные эксперты предложили считать ранним репродуктивным возрастом период жизни от менархе до 17-18 лет [1, 2].

Актуальность вопросов сохранения репродуктивного здоровья в раннем репродуктивном возрасте крайне высока, т.к. именно в этом возрасте формируется репродуктивный потенциал нации на

ближайшие 10 лет. К 17-18 годам заканчиваются основные процессы формирования репродуктивной функции женского организма, складывается репродуктивное поведение женщины (стереотип отношений с половым партнером, приверженность тем или иным методам контрацепции и др.) [3].

Выборочное обследование репродуктивного здоровья населения России в 2011 г. показало, что к 18 годам 41,9 % российских молодых женщин уже имели сексуальный опыт (хотя бы один половой контакт): до 15 лет – 3,9 %, к 16 годам – 11 % и к 17 годам – 24 %. В то же время опрос девочек в возрасте 15-17 лет выявил, что все эпизоды сексуальных контактов осуществлялись без оформления брачных отношений [4-6].

Комплексная оценка репродуктивных установок показала, что большинство (90 %) девушек

ориентированы на отсроченную беременность ввиду стремления получить профессиональное образование и материальную независимость от родителей и полового партнера [7]. Чем раньше подростки вступают в сексуальные отношения, тем меньше вероятность использования ими контрацепции [8-10].

Исходом подобной ситуации являются незапланированная беременность или нежеланные роды. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый год около 3 млн девушек в возрасте 15-19 лет подвергаются небезопасному аборту, в глобальных масштабах на 1000 девушек этого возраста приходится 49 рождений. Ежегодно около 16 млн девушек в возрасте 15-19 лет и около 1 млн девочек до 15 лет рожают. Осложнения во время беременности и родов служат второй причи-



ной смерти девушек в возрасте 15-19 лет, а дети матерей-подростков подвергаются значительно более высокому риску смерти, чем дети, родившиеся у женщин в возрасте 20-24 лет [11, 12].

В то же время эксперты ВОЗ постулировали для всех заинтересованных в обеспечении безопасного репродуктивного поведения подростков и молодежи три правила:

- предупреждать нежеланную беременность путем высокоэффективных методов контрацепции;
- предупреждать инфекции, передаваемые половым путем;
- предостерегать от отчаянных, необдуманных поступков [13].

Согласно критериям медицинской пригодности ВОЗ, «для отказа от какого-либо метода исключительно на основании возраста не существует медицинских причин».

В первую очередь это касается комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Медицинские критерии приемлемости методов контрацепции в 5-м пересмотре с позиций доказательной медицины высокого уровня свидетельствуют о том, что КОК могут назначаться начиная с менархе до 40 лет без ограничений [14].

В Европе сексуально активные молодые женщины выбирают КОК в 30-50 % случаев, тогда как в России этот показатель в 2-3 раза ниже на протяжении последних лет [15, 16].

Низкая приверженность пациенток КОК нередко обусловлена предвзятым отношением медиков к назначению гормональных препаратов молодым девушкам и необходимостью соблюдения режима лечения. Женщины не всегда осознают, что они приняли таблетки не вовремя, поэтому проблему пропущенных таблеток КОК можно решить соответствующими разъяснениями важности соблюдения режима приема. Неорганизованное поведение женщин, принимающих КОК, влечет

у них беспокойность и страх незапланированной беременности, с одной стороны, и нарушение ритма менструаций – с другой [17].

Известно, что ритм и характер менструаций являются чутким индикатором состояния общего и репродуктивного здоровья женщины. В последнее время отмечается рост расстройств менструаций у подростков и женщин репродуктивного возраста. Это связывают с социально-экономическими факторами, ростом числа инфекционных и соматических заболеваний, сохраняющейся высокой частотой абортов и связанных с ними осложнений, увеличением частоты воспалительных заболеваний женских половых органов, обусловленных инфекциями, передаваемыми половым путем [18].

Расстройства менструаций характеризуются изменением цикличности, продолжительности и объема менструальной кровопотери. Как правило, для коррекции расстройств менструаций, а также мастопатии у подростков и молодых женщин применяются КОК ввиду доказанного благотворного их влияния на эндометрий и проявления предменструального синдрома и дисменореи [19].

Не стоит забывать, что применение КОК сопряжено с повышенной потребностью в микронутриентах и витаминах [20]. Курсовой прием КОК при расстройствах менструаций ставит вопрос об использовании дополнительных средств устранения нутриентного дефицита, зачастую являющегося изначально тем фактором, на фоне которого и возникают расстройства менструаций [21, 22]. Важно отметить, что в настоящее время на территории Российской Федерации у женщин повсеместно отмечается выраженный дефицит значительной части витаминов и минералов, причем нутриентный дефицит носит сочетанный характер и обнаруживается не только зимой и весной, но и в летне-осенний период [23, 24].

Витаминная недостаточность может быть:

- первичной (алиментарной) – вызвана экзогенными факторами, связанными с дефицитом витаминов в пище;
- вторичной – вызвана эндогенными факторами: нарушением всасывания, транспорта, метаболизма витаминов в организме.



**Рисунок 1.** Роль витаминов и минералов в регуляции репродуктивной функции женщины

Эндогенные гиповитаминозы часто сопровождают хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический энтерит, дисбактериоз, гельминтозы, хронический панкреатит), онкологические заболевания, затяжной инфекционный процесс, системные заболевания соединительной ткани.

К факторам риска развития гиповитаминозов относятся плохое и несбалансированное питание, вегетарианство, заболевания внутренних органов, эндокринопатии, генетические дефекты ферментных систем, транспорта и метаболизма витаминов на фоне приема лекарств. Кроме того, имеет место, повышенный расход витаминов в период интенсивного роста, полового созревания, беременности, лактации, физического и психического напряжения. Роль витаминов и минералов в регуляции репродуктивной системы женщины очень важна (рис. 1), и их недостаток негативно влияет на женское здоровье [25, 26].

Новаторским направлением развития гормональных контрацептивов явилась разработка КОК, в состав которых добавлены витаминные комплексы. Одним из таких современных КОК является препарат Джес® Плюс, в состав которого входит 20 мкг этинилэстрадиола, 3 мг дроспирена и 451 мкг Метафолина (левомефолат кальция). Препарат применяется в следующем режиме: 24 дня приема, 4 дня пропуск.

На совещании Консультативного комитета продуктов питания и лекарственных средств (FDA) в 2003 г. было выдвинуто предположение, что КОК могут служить обоснованным способом доставки фолатов у женщин детородного возраста [27].

Метафолин® (левомефолат кальция) в настоящее время заменил фолиевую кислоту в некоторых витаминных добавках и лекарственных препаратах, с тем чтобы стало возможно непосред-

ственное использование природной формы фолата [28, 29]. Метафолин® – стабильная форма натуральных фолатов, присутствующих в продуктах питания (например, фруктах и овощах), и доминирующих фолатов, обнаруживаемых в норме в циркулирующей крови. После приема Метафолин® быстро всасывается и, диссоциируясь на L-5-метилтетрагидрофолат и кальций, включается в фолатный пул организма. В отличие от фолиевой кислоты Метафолин® не нуждается в преобразовании, для того чтобы стать биологически активным. Метафолин® непосредственно используется организмом в неизменном виде, независимо от генетических вариантов фолатпревращающих ферментов, которые контролируют активацию фолиевой кислоты. Добавление Метафолина рекомендовано медицинским сообществом для повышения уровня фолиевой кислоты в целях снижения риска развития дефектов нервной трубки при беременности, наступившей во время приема препарата (при нарушении режима приема) или вскоре после отмены препарата с целью зачатия ребенка. Однако роль фолатов в обеспечении жизнедеятельности организма на этом не исчерпывается. КОК, содержащие фолаты, компенсируют скрытые и явные проявления фолатного дефицита у женщин, не планирующих беременность в настоящее время, в т.ч. не осведомленных о преимуществах фолиевой кислоты [30, 31].

Фолатами называют водорастворимый комплекс витаминов группы В, представляющий собой кофакторы в переносе одноуглеродных соединений в процессе цикла метилирования, ответственный за синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), нейромедиаторов и экспрессию генов. Метилирование ДНК обеспечивает функционирование клеточного генома, регуляцию онтогенеза и клеточную дифференцировку.

Фолаты поступают в организм с пищей (субпродукты, бобовые, зеленые растения, яйца, грибы, дрожжи) и под воздействием метилентетрафолатредуктазы (МТГФР) превращаются в активный метаболит – тетрагидрофолат. У современных людей имеется выраженный разброс активности МТГФР вследствие широкого полиморфизма экспрессии ее генов-активаторов, что отражается на уровне циркулирующих в крови фолатов и возникновении последствий фолатного дефицита [32].

Фолиевая кислота – синтетическая форма фолатов, которая присутствует лишь в обогащенных продуктах питания, пищевых добавках и лекарственных препаратах. Фолиевая кислота становится биологически активной только после превращения с помощью ферментов в L-5-метил-тетрагидрофолат во время и после всасывания в кишечнике [27].

Дефицит фолатов у взрослого человека может привести к развитию мегалобластной анемии, характеризующейся аномально большими эритроцитами в костном мозге и большим количеством эритроцитов в периферической крови. Известно также, что фолаты играют важную роль в синтезе белка, участвуют в обмене веществ, процессах размножения клеток и роста тканей.

С низким потреблением фолиевой кислоты во время беременности ассоциирован низкий индекс психического развития, высокая частота когнитивных нарушений, повышенный риск аутизма и шизофрении у детей [32]. Существует четкая зависимость частоты порока нервной трубки у плода от уровня фолатов в эритроцитах крови беременной [33-37]. Поэтому фолатный статус матери во время беременности имеет крайне важное значение для последующего развития ребенка. Необходимо использовать все возможности для профилактики осложнений во время бе-

ременности и предупреждения рождения детей с экстремально низкой массой тела и различными пороками развития [38, 39].

По данным литературы, с низким уровнем фолиевой кислоты в организме связаны более 80 врожденных пороков развития (например, трисомия 13 и 18, аутосомные рецессивные синдромы, такие как Меккеля – Грубера, дефекты нервной трубки) [40]. К дефектам нервной трубки относятся анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле, возникающие при структурном развитии нервной системы, которое завершается в течение 28 дней после зачатия, когда женщина может еще не осознавать, что беременна. Это объясняет рекомендации многих организаций здравоохранения использовать фолатные добавки до зачатия. Так, в США, согласно существующим рекомендациям, все женщины, планирующие беременность или способные забеременеть, должны принимать добавки фолиевой кислоты в дозе 400-800 мкг [41, 42]. Прием добавок фолиевой кислоты следует начинать не позднее одного месяца до зачатия и продолжать ежедневно на протяжении первых 2-3-х месяцев беременности [43]. Государственные органы стран Европы и национальные общества рекомендуют использование добавок фолиевой кислоты в период зачатия в дозе 400 мкг ежедневно на протяжении не менее одного месяца до зачатия и в течение первых 3-х месяцев беременности [44, 45]. Исследователи по всему миру заключают, что прием фолиевой кислоты на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности значительно снижает частоту врожденных дефектов нервной трубки у плода [46-48].

Кокрановский обзор, включающий данные пяти исследований, был основан на обследовании 6105 женщин: 1949 женщин, у которых есть в семье ребенок с дефектами нервной трубки, и 4156 женщин без отягощенного анамнеза. Результаты анализа данного обзора

показали высокую эффективность (до 72 %) ежедневного применения фолиевой кислоты в дозах 360-4000 мкг в день до 12-й недели беременности [49].

Следствием дефицита фолатов во время беременности является также целый спектр различных аномалий мозга, конечностей, ушей, мочевыделительной системы, расщелина верхнего неба, омфалоцеле [50]. Наиболее часто (примерно у 1 из 100 новорожденных) встречаются пороки сердечно-сосудистой системы. Дополнительный прием фолиевой кислоты на протяжении 4-х недель до зачатия и первых 12 нед. беременности снижает риск развития врожденного порока сердца на 26 % и дефекта сердечной перегородки на 40 % [51]. Кроме того, на данный момент достоверно известно, что низкие концентрации фолиевой кислоты способствуют снижению жизнеспособности и способности к инвазии клеток трофобласта [52]. Y. Wang et al. в исследовании с участием 172 206 женщин показали значительное снижение частоты преждевременных родов у женщин, принимавших фолиевую кислоту в период прегравидарной подготовки и в I триместре беременности [39].

Особое внимание в последнее время уделяется изучению факторов риска развития такого серьезного осложнения беременности, как преэклампсия, связанная с дефицитом фолатов. Так, в исследовании с участием 7669 женщин показано снижение частоты развития преэклампсии у принимавших фолаты с начала II триместра беременности в сравнении с не принимавшими фолиевую кислоту до и во время беременности (3,14 % и 4,21 % соответственно). Авторы подчеркивают, что наиболее значимы фолаты для женщин с повышенным риском развития преэклампсии [53]. В исследовании [54] (n = 3647) показано снижение риска развития преэклампсии на 40 % у беременных, которые начали прием фолиевой кислоты за 1 мес. до начала гестации.

Большое количество исследований препарата Джес® свидетельствуют о его эффективности и переносимости, положительном влиянии на регуляцию менструального цикла [55, 56]. Препарат Джес® Плюс обладает улучшенными лечебными и профилактическими свойствами. Важно отметить, что одновременное применение этинилэстрадиола, дроспиренона и левомефолата кальция (Метафолина) в одной таблетке Джес® Плюс не влияет на фармакокинетику каждого из компонентов. Уровень фолатов в эритроцитах свидетельствует о стабильной компенсации фолатного статуса и снижении уровня гомоцистеина, который сохраняется в течение 20 нед. после отмены препарата у половины пользователей.

Так, в исследовании A.J. Marr et al. 262 здоровые женщины в возрасте 18-40 лет, нуждающиеся в контрацепции, принимали на протяжении 6 менструальных циклов контрацептивный препарат, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола, 3 мг дроспиренона и левомефолат кальция. Авторы продемонстрировали, что к концу наблюдения (на 24-й неделе) концентрация фолиевой кислоты увеличилась на 40 % от исходного уровня и к концу наблюдения составляла  $1406 \pm 440$  нмоль/л [57].

Поскольку беременность может наступить на фоне приема КОК или вскоре после их отмены, добавление фолатов к КОК гарантирует, что женщины будут получать рекомендованную суточную дозу фолиевой кислоты задолго до возникновения беременности.

Таким образом, посредством рациональной контрацепции достигается не только надежная защита от беременности и ощущение свободы в реализации репродуктивных планов, но и появляется возможность для подготовки к беременности благодаря созданию необходимого фолатного уровня [58] для ее реализации и профилактике развития дефектов нервной трубки и других врожденных пороков [59].

Список литературы:

1. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Menopause*. 2012. Vol. 19(4). P.387-395.
2. Юренева С.В., Ильина Л.М. Старение репродуктивной системы женщин: от теории к клинической практике. Часть II: Роль гормональной терапии в решении проблем переходного периода и ранней постменопаузы // *Акушерство и гинекология*. 2014. №4. С.17-24 [Jureneva S.V., Il'ina L.M. Starenie reproductivnoj sistemy zhenshhin: ot teorii k klinicheskoy praktike. Chast' II: Rol' gormonal'noj terapii v reshenii problem perehodnogo perioda i rannej postmenopauzy // *Akusherstvo i ginekologija*. 2014. №4. S.17-24 (in Russian)].
3. Молодежь и риски для здоровья (доклад секретариата). Всемирная организация здравоохранения. 64-я сессия Всемирной Ассамблеи Здравоохранения А64/25, 28 апреля 2011 [Molodezh' i riski dlja zdorov'ja (doklad sekretariata). Vsemirnaja organizacija zdavoohranenija. 64-ja sessija Vsemirnoj Assamblei Zdravoohranenija A64/25, 28 aprelja 2011 (in Russian)].
4. Репродуктивное здоровье населения России, 2011/ резюме отчета, М., 2012 [Reproduktivnoe zdorov'e naselenija Rossii, 2011/ rezjume otcheta, M., 2012 (in Russian)].
5. Васильева М.Ю. Результаты анкетирования подростков и молодежи, проведенного на сайте www.ippp.ru // Тез. науч. работ III Всероссийского конгресса дерматовенерологов. Казань. 2009. С. 20 [Vasil'yeva M.Yu. Rezul'taty anketirovaniya podrostkov i molodezhi, provedennogo na sayte www.ippp.ru // Tез. nauch. rabot III Vserossiyskogo kongressa dermatovenerologov. Kazan'. 2009. S. 20 (in Russian)].
6. Уварова Е.В., Буралкина Н.А. Современные представления о репродуктивном здоровье девочек (обзор литературы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2010. №2. С.141-145 [Uvarova E.V., Buralkina N.A. Sovremennye predstavlenija o reproductivnom zdorov'e devochek (obzor literatury) // *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2010. №2. S.141-145 (in Russian)].
7. Лещенко Я.А., Боева А.В., Лещенко О.Я., Гущенко А.В. Образ жизни, брачно-семейные и репродуктивные установки подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2009. №4. С.85-95 [Leshhenko Ja.A., Boeva A.V., Leshhenko O.Ja., Gushhenko A.V. Obraz zhizni, brachno-semejnye i reproductivnye ustanovki podrostkov // *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2009. №4. S.85-95 (in Russian)].
8. Apter D. et al. Reproductive choices in adolescents // *Gynaecol Forum*. 2013. Vol 18(3). P.1-32.
9. Rotermann M. Sexual behaviour and condom use of 15- to 24-year-olds in 2003 and 2009/2010 // *Health Rep* 2012. Vol 23(1). P.41-45.
10. Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Arkhipova M.P., Lichak N.V. Reproductive health of adolescents in Russia: statistics, problems and prospects of improvement // *Gynecol Endocrinol*. 2014. Vol 20(S1). P.2-5.
11. Информационный бюллетень №346, Сентябрь 2014 г. [Informacionnyj bjulleten' №346, Sentjabr' 2014 g. (in Russian)].
12. Островская Е.А., Гуркин Ю.А. Медико-социальный прогноз последствий беременности и материнства в подростковом возрасте // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2009. №4. С. 15-22 [Ostrovskaja E.A., Gurkin Ju.A. Mediko-social'nyj prognoz posledstvij beremennosti i materinstva v podrostkovom vozraste // *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*. 2009. №4. S. 15-22 (in Russian)].
13. WHO. Adolescent Friendly Health Services – An Agenda for Change. Geneva: WHO; 2016.
14. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO; 2015.
15. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с. [Ginekologija: nacional'noe rukovodstvo / pod red. G.M. Save'el'voj, G.T. Suhih, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo, I.B. Manuhina. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GJeOTAR-Media, 2017. 1008 s. (in Russian)].
16. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. 3-е изд М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. 1136 с. [Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoy pomoshhi v akusherstve i ginekologii / pod red. V.N. Serova, G.T. Suhih, V.N. Prilepskoj, V.E. Radzinskogo. 3-e izd M.: GJeOTAR-Media. 2016. 1136 s. (in Russian)].
17. Аганезов С.С., Мороцкая А.В., Аганезова Н.В. Контрацепция среди молодежи: предпочтения и знания // *Акушерство и гинекология*. 2016. №4. С.126-132 [Aganezov S.S., Morockaja A.V., Aganezova N.V. Kontracepcija sredi molodezhi: predpochtenija i znanija // *Akusherstvo i ginekologija*. 2016. №4. S.126-132 (in Russian)].
18. Кубанова А.А., Лесная И.Н., Рахматулина М.Р. и др. Разработка новой стратегии контроля над распространением инфекций, передаваемых половым путем, на территории Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009. №3. С.4-12 [Kubanova A.A. Lesnaja I.N., Rahmatulina M.R. i dr. Razrabotka novoj strategii kontrolja nad rasprostraneniem infekcij, peredavaemyh polovym putem, na territorii Rossijskoj Federacii // *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2009. №3. S.4-12 (in Russian)].
19. Уварова Е.В. Обоснование использования комбинированных оральных контрацептивов с метафолином у юных женщин // *Медицинский совет*. 2014. №9. С.22-26 [Uvarova E.V. Obosnovanie ispol'zovanija kombinirovannyh oral'nyh kontraciptivov s metafolinom u junyh zhenshhin // *Medicinskij sovet*. 2014. №9. S.22-26 (in Russian)].
20. Уварова Е.В., Громова О.А., Лисицина Е.Ю. и др. Роль циклической витаминотерапии в лечении функциональных расстройств менструального цикла // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014. №5. С. 43-48

- [Uvarova E.V., Gromova O.A., Lisicina E.Ju. i dr. Rol' ciklicheskoj vitaminoterapii v lechenii funkcional'nyh rasstrojstv menstrual'nogo cikla // Reproaktivnoe zdorov'e detej i podrostkov. 2014. №5. С. 43-48 (in Russian)].
21. Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Лисицына Е.Ю., Гришина Т.Р., Калачева А.Г. и др. Эффективность циклической микронутриентной терапии при нарушениях менструальной функции и становлении менархе // Гинекология. 2012. №4. С.72-79 [Limanova O.A., Fedotova L.Je., Lisicyna E.Ju., Grishina T.R., Kalacheva A.G. i dr. Jefferktivnost' ciklicheskoj mikronutrientnoj terapii pri narushenijah menstrual'noj funkcii i stanovlenii menarhe // Ginekologija. 2012. №4. S.72-79 (in Russian)].
  22. Белая Ю.М., Балан В.Е. Опыт применения витаминно-минерального комплекса Цикловита при лечении нарушений менструального цикла // Гинекология. 2017. №19 (6). С.16-18 [Belaja Ju.M., Balan V.E. Opyt primenenija vitaminno-mineral'nogo kompleksa Ciklovita pri lechenii narushenij menstrual'nogo cikla // Ginekologija. 2017. №19 (6). S.16-18 (in Russian)].
  23. Спиричев Б.В. Научное обоснование применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Сообщение 1: Недостаток витаминов в рационе современного человека: причины, последствия и пути коррекции // Вопросы питания. 2010. Т.79. №5. С.4-14 [Spirichev B.V. Nauchnoe obosnovanie primenenija vitaminov v profilakticheskix i lechebnyx celj'ax. Soobshhenie 1: Nedostatok vitaminov v racione sovremennogo cheloveka: prichiny, posledstvija i puti korrekcii // Voprosy pitaniya. 2010. T.79. №5. S.4-14 (in Russian)].
  24. Спиричев Б.В., Шатнюк Л.Н., Позняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Новосибирск, 2004 [Spirichev V.B., Shatnjuk L.N., Poznjakovskij V.M. Obogashhenie pishhevyyh produktov vitaminami i mineral'nymi veshhestvami. Novosibirsk, 2004 (in Russian)].
  25. Ebisch I.M., Thomas C.M., Peters W.H. et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility // Hum. Reprod. Update. 2007. Vol. 13. Iss. 2. P. 163-174.
  26. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин и микроэлементы: между Сциллой и Харибдой. М., Миклош. 2011. 765 с. [Gromova O.A., Torshin I.Ju. Vitamin i mikrojelementy: mezhdju Scilloj i Haribdoj, M., Miklosh. 2011. 765 s. (in Russian)].
  27. Verbiest S. Folic acid fortification: should oral contraceptives be next? PRO // MCN AmJ Matern Child Nurs. 2005. Vol 30(4). P.228.
  28. Pietrzik K., Bailey L. and Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate: comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics // Clin Pharmacokinet. 2010. Vol. 49(8). P.535-548.
  29. В vitamins and folate chemistry, analysis, function and effects / ed. V.R. Preedy. London: RSC. 2013. 888 p.
  30. De Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies // Food Nutr Bull. 2008. Vol. 29(Suppl 2). P.238-244.
  31. Chitayat D., Matsui D., Amitai Y. et al. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update // J. Clin. Pharmacol. 2016. Vol 56(2). P.170-175.
  32. Simpson J.L. et al. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess // J. Matern Fetal Neonatal Med. 2010. Vol 23(12). P.1323-1343.
  33. Pitkin R.M. Folate and neural tube defects // Am J Clin Nutr. 2007. Vol. 85(1). P.285-288.
  34. Lu X., Wu J. and Bao Y. Polymorphisms in MTHFD1 Gene and Susceptibility to Neural Tube Defects: A Case-Control Study in a Chinese Han Population with Relatively Low Folate Levels // Med. Sci. Monit. 2015. Vol. 21. P.2630-2637.
  35. Gong R., Wang Z-P, Wang M. et al. Effects of folic acid supplementation during different pregnancy periods and relationship with the other primary prevention measures to neural tube defects // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. 2016. Vol. 7058(April). P.1-8.
  36. Nasri K., Ben Fradj M.K., Touati A. et al. Association of maternal homocysteine and vitamins status with the risk of neural tube defects in Tunisia: A case-control study // Birth Defects Res. Part A – Clin. Mol. Teratol. 2015. Vol. 103(12). P.1011-1020.
  37. Atta C.A.M., Fiest K.M., Frolkis A.D. et al. Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: A systematic review and meta-analysis // Am. J. Public Health. 2016. Vol. 106(1). P.24-34.
  38. Прилепская В.Н., Иванова Е.В., Бостанджян Л.Л. Контрацепция с фолатами – новые возможности профилактики пороков развития плода // Гинекология. 2013. №1. С.22-24 [Prilepskaja V.N., Ivanova E.V., Bostandzhjan L.L. Kontratsersija s folatami – novye vozmozhnosti profilaktiki porokov razvitija ploda // Ginekologija. 2013. №1. S.22-24 (in Russian)].
  39. Wang Y., Cao Z., Peng Z. et al. Folic acid supplementation, preconception body mass index, and preterm delivery: findings from the preconception cohort data in a Chinese rural population // BMC Pregnancy Childbirth. 2015. Vol. 15(9). P.336.
  40. Greenberg J.A., Bell S.J., Guan Y. et al. Folic Acid Supplementaion and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention // Rev Obstet Gynecol. 2011. Vol. 4(2). P.52-59.
  41. Bale J., Stoll B., Lucas A. et al. Reducing Birth Defects: Meeting the Challenge in the Developing World. Washington, DC: The National Academies Press. 2003.
  42. Brown J. Nutrition through the life cycle (Third edition) // Thomson Wadsworth. 2008. P.109-1102.
  43. Хилькевич Е.Г., Языкова О.И. Витамины для беременных. Активные фолаты со стопроцентным усвоением // Медсовет. 2017. №2. С.48-50 [Hil'kevich E.G., Jazykova O.I. Vitaminy dlja beremennyh. Aktivnyye folaty so stoprocentnym usvoeniem // Medsovet. 2017. №2. S.48-50 (in Russian)].

44. De-Regil L.M., Fernandez-Gaxiola A.C., Dowswell T. et al. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Sys Reviews*. 2010.
45. Van Beynum I.M. et al. Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands // *Eur Heart J*. 2010. Vol 31(4). P.464-471.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate-United States, 1995-1996 and 1999-2000 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004. Vol 53 (17). P.362-365.
47. Lu Q-B., Wang Z-P., Gao L-J. et al. Nausea and Vomiting in Early Pregnancy and the Risk of Neural Tube Defects: a Case-Control Study // *Sci. Rep*. 2015. Vol. 5. P.7674.
48. Zohra S. Lassi, Zulfiqar A. Bhutta. Clinical utility of folate-containing oral contraceptives // *International Journal of Women's Health*. 2012. Vol. 4. P.185-190.
49. De-Regil L.M. et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007950. EUROCAT. <http://www.eurocat-network.eu/content/Special-Report-NTD-3rdEd-Part-IIA.pdf>
50. Sauer J., Mason J.B., Choi S.W. Too much folate: a risk factor for cancer and cardiovascular disease? // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009. Vol. 12(1). P.30-36.
51. Ahmed T., Fellus I., Gaudet J. et al. Effect of folic acid on human trophoblast health and function in vitro // *Placenta*. 2016. Vol 37. P.7-15.
52. Wen S.W., Guo Y., Rodger M. et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia-A cohort study // *PLoS One*. 2016. Vol. 11(2). P.1-11.
53. Martinussen M.P., Bracken M.B., Triche E.W. et al. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2015. Vol. 195. P.94-99.
54. Anttila L., Kunz M., Marr J. Bleeding pattern with drospirenone 3 mg + ethinyl estradiol 20 mcg 24/4 combined oral contraceptive compared with desogestrel 150 mcg + ethinyl estradiol 20 mcg 21/7 combined oral contraceptive // *Contraception*. 2009. Vol 80. P.445-451.
55. Hernadi L., Marr J., Trummer D. et al. Efficacy and safety of a low-dose combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 mcg in a 24/4-day regimen // *Contraception*, 2009. Vol 80. P.18-24.
56. Marr A.J., Sampson-Landers C., Diefenbach K. et al. Folate and homocysteine levels after 24 weeks administration of Yaz + levomefolate calcium 451 mg. Presented at: The 11th Congress of the European Society of Contraception and Reproductive Health. The Hague. The Netherlands. 19-22 May 2010 (Abstract P178).
57. Gaskins A.J., Mumford S.L., Chavarro J.E. et al. The impact of dietary folate intake on reproductive function in premenopausal women: a prospective cohort study // *PLoS One*. 2012. Vol. 7(9). e46276.
58. Goh Y.I., Bollano E., Einarson T.R. et al. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis // *J Obstet Gynaecol Can*. 2006. Vol. 28(8): P. 680-689.

*Впервые опубликовано в журнале «РМЖ. Мать и дитя» № 5(1) от 25.05.2018 стр. 33-36*

Контент доступен под лицензией Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная.  
 Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Racionalnyy\\_vybor\\_kombinirovannogo\\_oralnogo\\_kontraktivnogo\\_dlya\\_preduprezhdeniya\\_nezaplanirovannoy\\_beremennosti\\_u\\_ghenshin\\_rannego\\_reproduktivnogo\\_vozrasta\\_Preimuschestvo\\_obyedineniya\\_gormonov\\_s\\_folatami/#ixzz6tsQ0U1Fz](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Racionalnyy_vybor_kombinirovannogo_oralnogo_kontraktivnogo_dlya_preduprezhdeniya_nezaplanirovannoy_beremennosti_u_ghenshin_rannego_reproduktivnogo_vozrasta_Preimuschestvo_obyedineniya_gormonov_s_folatami/#ixzz6tsQ0U1Fz)

# Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джес® Плюс



**Торговое наименование** Джес® Плюс

**Международное непатентованное название** Нет

**Лекарственная форма** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,02 мг/3 мг/0,451 мг

## Показания к применению:

- оральная контрацепция. Назначение комбинированного орального контрацептива с антиминералокортикоидными и антиандрогенными свойствами также полезно женщинам с гормонозависимой задержкой жидкости и при обусловленных ею симптомах
- улучшение фолатного статуса у женщин, нуждающихся в оральной контрацепции
- лечение угревой сыпи (*acne vulgaris*) средней степени тяжести у женщин, нуждающихся в оральной контрацепции
- лечение симптомов предменструального дисфорического расстройства (ПМДР) у женщин, нуждающихся в оральной контрацепции
- лечение дисменореи у женщин, нуждающихся в оральной контрацепции.

**Способ применения и дозы:** Таблетки следует принимать внутрь по порядку, указанному на упаковке, каждый день в одно и то же время, запивая небольшим количеством воды. Принимают по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней. Прием таблеток из следующей упаковки начинается сразу после завершения приема последней таблетки из предыдущей упаковки.

**Побочные действия:** перепады настроения, депрессия/подавленное настроение, мигрень, тошнота, боль в молочных железах, нерегулярные маточные кровотечения, кровотечения из половых путей неутонченного генеза.

**Противопоказания:** тромбоз (венозный и артериальный) и тромбоземболия (в том числе тромбоз глубоких вен, тромбоземболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), цереброваскулярные нарушения в настоящее время или в анамнезе; состояния, предшествующие тромбозу (в том числе транзиторные ишемические атаки, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозного или артериального тромбоза; мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, тяжелые заболевания печени (до нормализации печеночных проб); прием противовирусных препаратов прямого действия, содержащих омбитасвир, паритапревир или дасабувир и их комбинаций; тяжёлая и/или острая почечная недостаточность; опухоли печени (доброкачественные или злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные гормонозависимые злокачественные новообразования (в том числе половых органов или молочной железы) или подозрение на них; кровотечение из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на неё; гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.

**Фармакодинамические свойства** Препарат Джес Плюс – низкодозированный монофазный комбинированный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат, состоящий из таблеток, содержащих гормоны и кальция левомефолат, и вспомогательных таблеток, содержащих только витамин кальция левомефолат. Кальция левомефолат является стабилизированной солью естественных фолатов и преобладающей формой фолатов в пищевых продуктах. Дефицит фолатов коррелирует с повышенным риском развития дефекта нервной трубки плода (ДНТ), хотя могут быть и другие причины ДНТ, и прием препарата Джес Плюс не может исключить вероятность их возникновения. Профилактика дефицита фолатов ре-

комендована женщинам еще до беременности для удовлетворения повышенной потребности в фолатах на ранних стадиях беременности. Критическим периодом образования дефектов нервной трубки являются ранние стадии беременности (в норме закрытие нервной трубки происходит в первые 28 дней после зачатия), тогда как для достижения оптимального уровня фолатов может потребоваться несколько недель. Дроспиренон, входящий в состав препарата Джес Плюс, обладает антиминералокортикоидной активностью, что может предупреждать повышение массы тела и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости. Дроспиренон предотвращает задержку натрия, вызванную эстрогенами, обеспечивая очень хорошую переносимость и оказывает положительное воздействие при предменструальном синдроме. Джес с его укороченным безгормональным интервалом, был изучен в лечении ПМДР. ПМДР является наиболее тяжелой формой предменструального синдрома (ПМС). В двух плацебо-контролируемых исследованиях 3-й фазы, включавших более 500 пациенток, Джес показал клиническое превосходство в облегчении симптомов ПМДР. В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон демонстрирует благоприятный эффект на липидный профиль, характеризующийся повышением липопротеинов высокой плотности. Дроспиренон обладает антиандрогенной активностью, что оказывает положительное влияние на состояние кожи, ведет к уменьшению проявлений акне и снижению продукции сальных желез. Дроспиренон не противодействует индуцированному этинилэстрадиолом повышению уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСГП), что является полезным для связывания и инактивации эндогенных андрогенов. В двух многоцентровых, двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях для оценки эффективности и безопасности Джес у женщин с умеренной угревой сыпью Джес продемонстрировал клинически и статистически значимые эффекты в отношении угревой сыпи по всем первичным переменным эффективности (воспаленные очаги, невоспаленные очаги, общее количество очагов, численный и процентный показатель субъектов с оценками “чисто” или “почти чисто” по шкале Статической глобальной оценки исследователя (ISGA), а также по большинству вторичных переменных эффективности.

**Специальные предупреждения:** препарат Джес® Плюс не применяется после менопаузы. Препарат противопоказан к применению у женщин с тяжёлыми нарушениями функции печени, с тяжёлыми нарушениями функции почек и при острой почечной недостаточности. Препарат Джес® Плюс показан только после наступления менархе. Имеющиеся данные не предполагают коррекции дозы у данной группы пациенток. Препарат противопоказан во время беременности.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения:** Байер АГ, Леверкузен, Германия тел.: 0214/30 51 348, факс: 0214/30 51 603, e-mail: medical-information@bayer.com.

**Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:** ТОО «Байер КАЗ», ул. Тимирязева 42, павильон 15, офис 301, 050057, Алматы, Республика Казахстан, тел: +7 701 715 78 46 (круглосуточно), тел: +7 727 258 80 40, вн. 106 (в рабочие часы) факс: +7 727 258 80 39, e-mail: pv.centralasia@bayer.com.

Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства, утвержденной Приказом Комитета фармации МЗ РК от 07 августа 2020 г. № N031049

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

# Современные тенденции терапии сахарного диабета: точка опоры – ADVANCE

Э.В. Супрун – д.м.н., профессор  
Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

**Сахарный диабет 1 и 2 типа (СД1 и СД2) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, значимость которой обусловлена его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, высокой инвалидизацией и смертностью больных в результате развития поздних сосудистых осложнений (микро-, макроангиопатии), а также необходимостью создания системы специализированной помощи больным. Несмотря на достижения в управлении СД2 и разнообразии современных пероральных сахароснижающих препаратов, стойкая компенсация состояния здоровья больных диабетом и сегодня представляет значительные трудности.**

10 апреля 2021 года в Алматы состоялась XX Ежегодная международная конференция «Алматинская школа эндокринологов», на которой обсуждались требующие решения проблемы и новые возможности терапии СД. Свое прогрессивное видение ситуации представил д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, руководитель научного отдела эндокринных и метаболических заболеваний МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, заслуженный врач РФ Мкртумян Ашот Мусаевич (г. Москва, Россия) в докладе «ADVANCE 20 лет спустя: уроки, которые мы извлекли». Это юбилейная дата – 20 лет прошло

с момента ознакомления специалистов практической медицины с результатами знаменательного исследования ADVANCE, и медицинский мир (эндокринологи, кардиологи, терапевты) не прошел мимо такого события. В своем выступлении профессор А.М. Мкртумян детально проанализировал уроки, которые были вынесены из этого исследования.

Во-первых, мы говорим о том, что обязательный принцип, лечения сахарного диабета – это достижение и сохранение максимально возможной компенсации нарушенного обмена веществ, что позволит осуществить профилактику развития хронических осложнений с помощью разных подходов.

В клинической диабетологии в течение последнего десятилетия

20 века имело место два важнейших мировых события. Это представление результатов по влиянию контроля СД1 на развитие осложнений (DCCT) в Лас-Вегасе (США) в 1993 году. Второе место занимает исследование мирового значения – UKPDS, которое, по сути, стало, как и предыдущее, хрестоматийным. Через 5 лет после DCCT в 1998 году в Барселоне был отмечен гигантский интерес (народ вывели на стадион, показывали на мониторах) и представлены результаты британского проспективного исследования СД2 впервые установленного. Относительно уроков UKPDS: американская диабетологическая ассоциация уже в 2000 году на основании полученных результатов заявляет, что результаты UKPDS указывают на необходимость ак-

Гликлазид МВ зарегистрирован на территории РК под торговым названием Диабетон®MR. См. утвержденную инструкцию по медицинскому применению № N034416 от «04» декабря 2020 г.

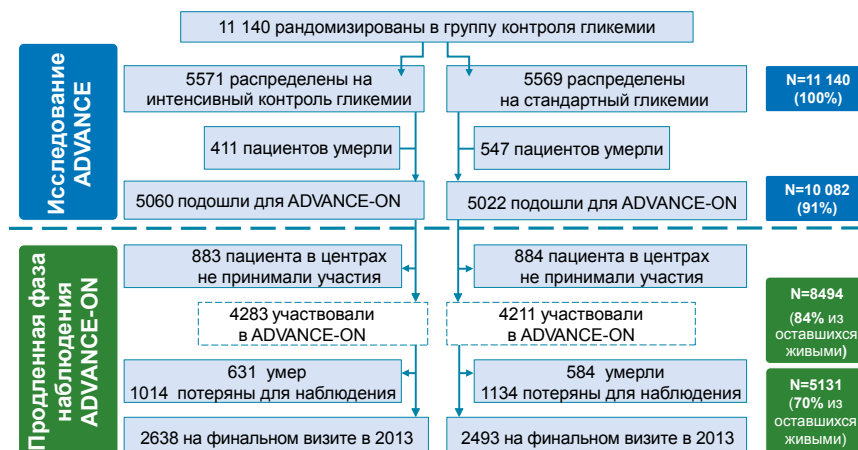


тивных усилий по снижению уровня гликемии как можно ближе к нормальным показателям.

Эти выводы основываются в том числе на исследовании ADVANCE, которое в некотором роде продолжило исследования данных, полученных при впервые установленном диабете. Учитываются данные пациентов в годах, которые уже имеют определенную длительность заболевания сахарным диабетом, причем эти данные изучены на конкретном препарате – гликлазиде МВ (МВ – мультифицированное высвобождение, или иначе называется MR). В указанных исследованиях были подтверждены преимущества эффективного гликемического контроля, но уже на производных сульфонилмочевины (ПСМ). Так, на UKPDS применялся глибенкламид. Интенсивный контроль гликемии, основанный на гликлазиде МВ, принципиально важен для профилактики тяжелых почечных осложнений и это выдающееся значение на сегодняшний день осталось непоколебимым в отношении именно гликлазида МВ. При этом не ухудшаются сердечно-сосудистые прогнозы, как это доказано, например, при глибенкламиде (ухудшается сердечно-сосудистый прогноз, особенно у пожилых людей, вследствие компенсации так называемого ишемического прекодиционирования). Оказалось – на гликлазиде МВ риск смерти и СС событий у этих пациентов не увеличивается.

Итак, исследование ADVANCE включало огромное количество вовлеченных пациентов – 11140 человек. Практически 1:1 они были разделены в ходе рандомизации на активный контроль гликемии именно гликлазидом МВ и такое же количество пациентов на стандартной терапии. В ходе этого

### Схема для группы контроля гликемии



ВИЗИТ ПОСЛЕДНЕГО ПАЦИЕНТА:  
ФЕВРАЛЬ 2014

Постисследовательская обсервационная программа – период мониторингования

Прекращение рандомизации терапии

**Первичные конечные точки:** смертность по любой причине – макрососудистые события (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, смерть от сердечно-сосудистой причины)

**Вторичные конечные точки:** сердечно-сосудистая смерть, большие клинические микрососудистые события (необходимость пересадки почки или проведения гемодиализа, смерть по причине болезни почек, ретинопатия)

длительного наблюдения установлено, что за это время практически на 130-140 человек умерло меньше в активной группе гликлазида МВ, чем на стандартной терапии. И практически одинаковое число пациентов подошло к дальнейшему наблюдению в исследовании ADVANCE-ON.

Это уже продленная фаза наблюдения, в ходе которой большее количество пациентов выжило на терапии гликлазидом МВ. Далее мы замечаем возраст людей, которые, естественно, не бессмертны, и все наступает в свое время. В исследовании ADVANCE-ON последний пациент наблюдался в феврале 2014 года.

ADVANCE-ON – постисследовательская наблюдательная программа, в которой мониторовали события, результаты, типы лечения, уровень гликированного гемоглобина и т.п. А также изучали первич-

ную конечную точку – смертность – по разным причинам (макрососудистые осложнения, нефатальные инфаркт/инсульт, смерть от СС причины). В отношении вторичных конечных точек помимо перечисленного также учитывали большие клинические микрососудистые микрособытия, такие как необходимость трансплантации почки, гемодиализ, или смертность по причине болезни почек, ретинопатия. Если мы посмотрим после рандомизированного периода 2008 года – это и будет последующий обсервационный ADVANCE-ON.

Что произошло?

Обращают на себя внимание очень интересные данные: стандартное лечение в исследовании ADVANCE представлено производными сульфонилмочевины в 55%, а в ADVANCE-ON появилось стандартное лечение в группе гликлазида уже в 12%. В то же время в

интенсивных группах (пациенты взяты в наблюдение с уже имеющимися исходными данными) в исследовании ADVANCE лечение гликлазидом составило 91%. Анализ этих же пациентов по завершении периода рандомизации, когда они перешли под амбулаторное наблюдение в поликлиники, показал, что врачи на местах, как оказалось, меняют терапию. И уже в ADVANCE-ON только 24% получают гликлазид МВ. Метформин в ADVANCE получали 73% пациентов, а в ADVANCE-ON – только 54%. В отношении применения инсулина отмечена потребность 40% в ADVANCE и близкий по значению процент в ADVANCE-ON (практически без повышения). Таким образом, сопутствующая терапия на конечном этапе действительно начинает меняться под влиянием непосредственно врачей.

Когорта исследования ADVANCE-ON является репрезентативной для популяции оригинального ADVANCE. Перед рандомизацией уровень гликированного гемоглобина был 7,5%, и интенсивный контроль стандартной терапии ничего практически не поменял. Но в последнем визите в рандомизированной фазе в группе гликлазида уже отмечено значение 6,5%, то есть поставленные цели достигнуты. В принципе, это хорошее гликемическое наследие, которое наблюдалось в рандомизированном исследовании и не привело к резким изменениям «после», но при этом результат впоследствии стал практически таким, каким был в группе стандартной терапии.

Какие уроки извлечены отсюда? Необходимо обратить внимание на тот факт, что контроль уровня гликированного гемоглобина проводится в ADVANCE и ADVANCE-ON суммарно на протяжении 10 лет. И это подтверждает, что при интенсивной терапии в конце было достигнуто значение 6,5%, стандартная

**ПРИМЕНЯВШЕЕСЯ ЛЕЧЕНИЕ**

После заключительного рандомизационного визита (2008 год), пациентам было отменено лечение периода рандомизации и они перешли на схемы лечения реальной клинической практики под наблюдение лечащего врача. Никаких попыток повлиять на выбор терапии лечащим врачом не предпринималось.

Стандартные группы	ADVANCE	ADVANCE-ON
	СМ	55%
Гликлазид	–	12%
Метформин	65%	55%
Другие	25%	36%
Инсулин	24%	44%

Интенсивные группы	ADVANCE	ADVANCE-ON
	СМ	–
Гликлазид	91%	24%
Метформин	72%	54%
Другие	36%	33%
Инсулин	40%	47%

**Основные клинические характеристики**

Когорта исследования ADVANCE-ON является репрезентативной для популяции оригинального исследования ADVANCE

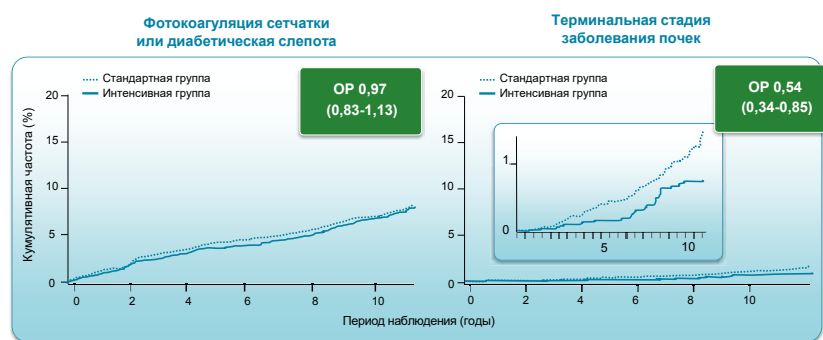
Уровни гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) сравнивались во время продленного периода наблюдения после основного исследования

Группа контроля гликемии	Уровень HbA <sub>1c</sub> (%) среднее ± ст. откл.	
	Стандартный	Интенсивный
Перед рандомизацией	7,5±1,5	7,5±1,6
Последний визит в рандомизированной фазе	7,2±1,1	6,5±0,8
Первый визит в исследовании ADVANCE-ON	7,3±1,3	7,3±1,4
Последний визит в исследовании ADVANCE-ON	7,4±1,3	7,2±1,2

Любой эффект, наблюдавшийся в ходе исследования ADVANCE-ON, расценивается как результат разницы контроля гликемии, достигнутой в ходе исследования ADVANCE

**Микрососудистые события**

(в целом для периода основного исследования и продленной фазы)



группа практически приблизилась к этим значениям. Но хорошее гликемическое наследие на гликлазиде МВ, которое было достигнуто в ходе периода рандомизации на протяжении 5 лет, обеспечило СС-безопасность последующих 10 лет. То есть в ADVANCE-ON ухудшение контроля гликемии произошло уже в наблюдательный период, что

зависело от действий врачей в поликлиниках и при отсутствии дополнительных указаний. И так, СС-смертность была на 3% меньше по сравнению со стандартной группой, и это подтверждает, во-первых, в целом гликемическое наследие хорошее и, во-вторых, более высокую безопасность гликлазида МВ для пациентов с высоким СС-риском.

Относительно сосудистых микрособытий установлено, что ухудшения по ретинопатиям ни в стандартной, ни в интенсивной группе нет.

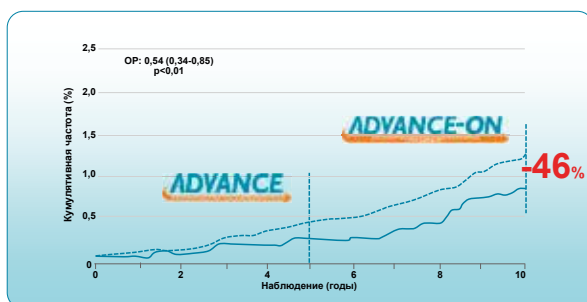
Особое внимание уделено оценке терминальной стадии (ТС) заболевания почек. Результаты исследования подтверждают, что в интенсивной группе, пациенты которой первые 5 лет получали гликлазид МВ, статистически достоверно снижены показатели развития терминальной стадии заболевания почек. Так, уровень относительного риска составил 0,54%, и это свидетельствует, что риск развития почечной недостаточности в группе, которая в первые пять лет рандомизационного периода получала гликлазид МВ, на 46% меньше. Поэтому мы однозначно говорим, что в ADVANCE-ON продемонстрирована долгосрочная эффективность влияния на ТС ХБП, и это «legacy effect» или «Эффект наследия» (долгосрочные преимущества краткосрочного жесткого контроля уровня глюкозы). Акцентируем, что это хорошее гликемическое наследие, которое позволило подтвердить преимущество основанного на гликлазиде МВ эффективного гликемического контроля, которое впоследствии продемонстрировало замечательные результаты. Терминальная стадия болезни почек, гемодиализ, трансплантация, показатели которых снижены на 46%, позволяют на сегодняшний день считать это достижением практически непревзойденным, и поэтому в современных алгоритмах и рекомендациях в разделе с проблемой ХБП указаны именно агонисты рецепторов ГПП-1, и не просто производные сульфонилмочевины, а конкретное название гликлазида, что наблюдается крайне редко.

Основные выводы ADVANCE-ON говорят о том, что:

- интенсивный контроль гликемии не привел к каким-либо преимуществам или ухудшению на долгосрочном этапе, что касается

## ТЕРМИНАЛЬНАЯ СТАДИЯ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

(ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПОЧЕК ИЛИ ГЕМОДИАЛИЗ)



Результаты: Были получены данные о стойком и достоверном снижении риска терминальной стадии заболевания почек при длительном наблюдении, в связи с сохранением благоприятных эффектов, проявившихся на стадии активного лечения в группе интенсивного контроля гликемии.

## Основные Выводы



- Интенсивный контроль гликемии не привел к каким-либо преимуществам или ухудшению на долгосрочном этапе, что касается общей смертности и основных макрососудистых событий
- Интенсивный контроль гликемии обеспечил достоверные благоприятные эффекты на долгосрочном этапе (legacy effect), что касается терминальной стадии заболевания почек
- Интенсивный контроль гликемии важен для профилактики тяжелых почечных осложнений и не ухудшает сердечно-сосудистый прогноз (не увеличивает риск смерти или сердечно-сосудистых событий) у людей с сахарным диабетом 2 типа

Результаты ADVANCE-ON показали, что после 5 лет интенсивного лечения в группе интенсивного лечения, основанного на гликлазиде МВ потребность в инсулинотерапии не возрастает, что предполагает отсутствие избыточной стимуляции β-клеток

Стандартный контроль			Интенсивный контроль		
СМ	55%	26%	СМ	-	26%
Гликлазид	-	12%	Гликлазид	91%	24%
Метформин	65%	55%	Метформин	72%	54%
Другие	25%	36%	Другие	36%	33%
Инсулин	24%	44%	Инсулин	40%	47%

смертности и основных макрососудистых событий;

- интенсивный контроль гликемии обеспечил благоприятные достоверные эффекты на долгосрочном этапе (legacy effect), что касается терминальной стадии заболевания почек;
- интенсивный контроль гликемии очень важен для профилактики тяжелых почечных осложнений и не ухудшает сердечно-сосуди-

стый прогноз, а именно не увеличивает риск смерти или СС-событий у людей с СД2.

Итоги ADVANCE-ON, а именно уроки, которые были извлечены, продемонстрировали, что результаты, достигнутые при лечении гликлазидом МВ на протяжении 5 лет, в последующем не «разсыпались» при ведении пациентов разными врачами в поликлиниках и не привели к потребности в инсулинотерапии, что подтверждает отсутствие избыточной стимуляции

β-клеток гликлазидом МВ. Это позволяет заявить о том, что наряду с ингибиторами ДПП-4 и другими группами, такой производный сульфонилмочевины, как гликлазид МВ может обладать частичной глюкозозависимой стимуляцией секреции инсулина. На протяжении 5 лет гликлазид МВ был не «хлыстом», который как другие препараты сульфонилмочевины «избивает» β-клетки и стимулирует секрецию инсулина глюкозозависимо, вызывая тем самым истощение и даже апоптоз β-клеток.

Существует также ряд допол-

нительных исследований, результаты которых стоит учитывать как урок.

Вариабельность уровней глюкозы и гликированного гемоглобина. Установлено, что стабильность уровня гликемии приводит к лучшему исходу. Однако имеется мнение, что умеренно высокая, но стабильная гипергликемия менее опасна, чем так называемые колебания – супрафизиологическое повышение или понижение этой гликемии. Именно гликированный гемоглобин является маркером качества лечения СД2 – может

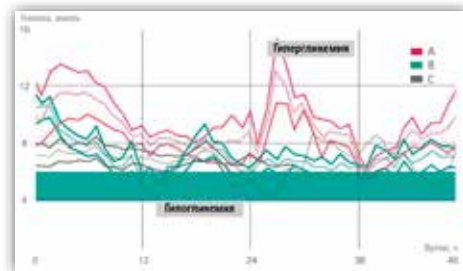
оказаться маркером диагностики нарушения углеводного обмена, но не может быть полноценным показателем качества лечения. Пример: у 9 пациентов с диабетом гликированный гемоглобин был 6,7 %, но при подключении к суточному мониторингованию у двух из них гликемия оказалось от 2,2 до 18,6. То есть гликированный гемоглобин – это средний интегрированный показатель. Исследование ADVANCE показало, что гликлазид МВ снизил подобную вариабельность.

Ожирение. Проблема, которую

### ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ УРОВНЕЙ ГЛЮКОЗЫ и HbA1c – НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА

- ✓ 11. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, et al. Association of HbA1c levels on vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*. 2012;55(3):636-643.
- ✓ 16. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. The impact of visit-to-visit glycaemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2359-2365.
- ✓ 17. van Steen SC, Woodward M, Chalmers J, et al. The haemoglobin glycation index and risk for diabetes-related complications in the action in diabetes and vascular disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia*. 2018;61(4):780-789.

- Вариабельность уровней глюкозы и HbA1c является независимым фактором риска.
- Стабильность уровня гликемии приводит к лучшим исходам.
- Новый показатель гликемии, индекс гликирования гемоглобина (HGI, haemoglobin glycation index) позволяет спрогнозировать диабетические осложнения, хотя и не имеет явного преимущества перед уровнем гликированного гемоглобина HbA1c.
- Уровни HbA1c «ассоциировались с более низкими рисками макрососудистых событий и смерти до порогового значения 7,0% и более низкими рисками микрососудистых событий до порогового значения 6,5%.
- Не получено доказательств достижения более низких уровней риска этих исходов при дальнейшем снижении HbA1c, хотя и не было получено и четких доказательств вреда».

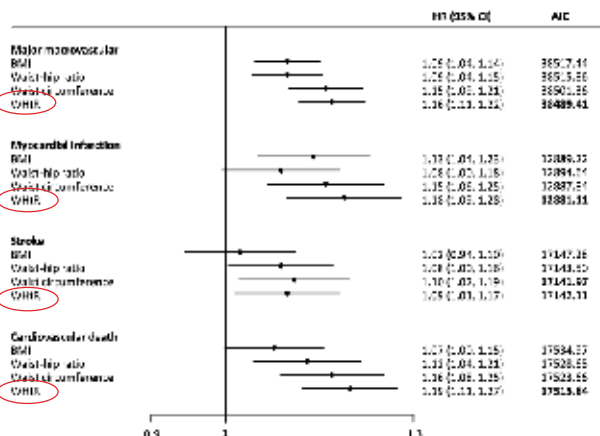


### ОЖИРЕНИЕ И РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

показатель отношения окружности талии к росту имеет небольшое преимущество перед другими антропометрическими показателями

При этом оптимальные пороговые значения, по-видимому, одинаковы у лиц обоего пола и в других основных подгруппах, по крайней мере, в популяции лиц с диабетом.

- ✓ 20. Czernichow S, Kengne AP, Huxley RR, et al. Comparison of waist-to-hip ratio and other obesity indices as predictors of cardiovascular disease risk in people with type 2 diabetes: a prospective cohort study from ADVANCE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab*. 2011;18(2):312-319.
- ✓ 21. Radholm K, Chalmers J, Okhuma T, et al. Use of waist-to-height-ratio to predict cardiovascular risk in patients with diabetes: results from ADVANCE-ON. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(8): 1903-1910.



# ГЕНОМИКА В ИССЛЕДОВАНИИ ADVANCE

Несколько анализов данных из исследования ADVANCE были посвящены установлению генотипических ассоциаций с повышенным АД или заболеванием почек.

- генотип CC гена PROX1 ассоциируется с началом диабета в раннем возрасте (ювенильный диабет).
- Изучение связи генетических факторов, как по отдельности, так и в сочетании с фенотипическими данными, для прогнозирования риска имеют большой практический потенциал для клинической практики.
- Шкалы генетического риска имеют большое преимущество, заключающееся в возможности количественного определения риска на очень ранней стадии, еще до того, как начинают применяться активные меры в отношении рисков.



не обойти – диагноз СД2 обычно устанавливается пациентам с повышенным индексом массы тела (ИМТ). Если же при осмотре у пациента с СД2 ИМТ нормальный, то следует продолжить обследование пациента на наличие СД1. С другой стороны, ожирение у пациентов с СД2 – это риск СС-заболеваний.

Большие макрососудистые осложнения при ожирении, такие как инфаркт миокарда, инсульт, смертность, изучены и подтверждены огромным количеством исследований, а также доказано равенство оптимальных пороговых значений у лиц обоих полов, во всех остальных группах и популяциях с диабетом.

ИМТ действительно ассоциируется с риском развития основного почечного события, а именно:

- впервые выявленное появление макроальбуминурии;
- удвоение уровня сывороточного креатинина;
- достижение терминальной почечной недостаточности;
- смерть от заболевания почек.

Еще один урок из исследования ADVANCE касается геномики, которая там применялась. Несколько анализов данных исследования ADVANCE были посвящены установлению генотипических ассоциаций с повышенным АД или заболеванием почек.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАРАМЕТРОВ КРОВИ

исследование образцов крови типа «случай-коhortа» с эффективным использованием образцов и строгим статистическим планированием.



### Изучали три серии случаев

смерть	Основное макрососудистое заболевание	Основное микрососудистое заболевание
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• СС смерть</li> <li>• Нефатальный ИМ</li> <li>• Нефатальный инсульт</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Смерть от заболевания почек</li> <li>• Необходимость в гемодиализе</li> <li>• Появление микроальбуминурии или удвоение креатинина сыворотки</li> <li>• ретинопатия</li> </ul>

Оказалось, что:

- генотип CC гена PROX1 ассоциируется с началом диабета в раннем возрасте (ювенильный диабет);
- изучение связей генетических факторов как по отдельности, так и в сочетании с фенотипическими данными для прогнозирования риска имеет большой прогностический потенциал для клинической практики;
- шкалы генетического риска имеют большое преимущество, заключающееся в возможности количественного определения риска на очень ранней стадии, еще до того, как

начинают применяться активные меры в отношении рисков.

Были проведены исследования параметров крови типа «случай-коhortа». Три серии случаев: смерть, основные макрососудистые и микрососудистые заболевания. Оказалось, что уровни N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и высокочувствительного сердечного тропонина Т (вч-ТнТ) являются маркерами определения всех этих трех исходов, это их независимые предикторы, так же, как и, например, провоспалительный цитокин ИЛ-6 в этом отношении, за исклю-

чением случаев микрососудистого заболевания.

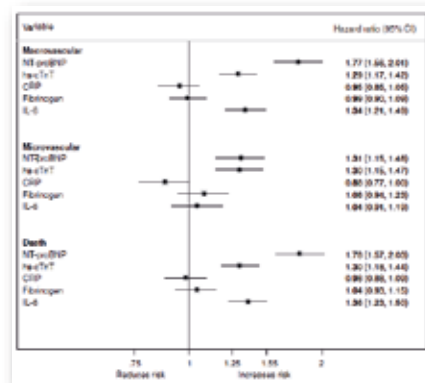
Таковы уроки, полученные от исследования ADVANCE. Сегодня производные сульфонилмочевины продолжает оставаться на рынке всех стран мира. Не стоит забывать, что 75% всех диабетиков, живущих среди этого населения, проживают в странах с низким или средним материальным доходом и лишь 25% в странах с высокими доходами. Стоимость сульфонилмочевины – это одно из преимуществ этого класса препаратов. Даже в этих 25% богатых стран отмечено наличие ПСМ на рынке США до 40%; Норвегии, Японии и Дании – 30-45%.

Класс сульфонилмочевины один, но препараты разные. Селективная активность действия гликлазида на β-клетки объясняется выраженным сродством препарата с SUR-1 рецепторами (в 16 000 раз превышает сродство с SUR-2рецепторами). Объясняется этот феномен отсутствием в химической структуре гликлазида\* бензамидного фрагмента и связы-

ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ и СЕРДЕЧНОГО СТРЕССА

уровни N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и высокочувствительного сердечного тропонина Т (вч-ТнТ)

были независимыми предикторами всех трех исходов, также как и интерлейкин-6 (ИЛ-6), за исключением микрососудистого заболевания.



вание происходит только с сульфонильным компонентом клетки. Следовательно, выбор гликлазида в отличие от других ПСМ, является предпочтительным, особенно у пациентов с высоким риском развития ишемии миокарда. Антиоксидантные свойства гликлазида выражаются снижением уровня пероксидов липидов, увеличением общей антиоксидантной активности плазмы. Независимые от сахароснижающего действия анти-

оксидантный и вазопротективный эффекты гликлазида, отсутствующие у других ПСМ, объясняются наличием в его химической структуре азобициклооктановой группы. За счет нейтрализации свободных радикалов препарат способен защищать бета-клетки от апоптоза. Вышеизложенное имеет большее значение в клинической практике, особенно если учитывать фактор вторичной резистентности к ПСМ.

Гликлазид МВ зарегистрирован на территории РК под торговым названием Диабетон®MR. См. утвержденную инструкцию по медицинскому применению № N034416 от «04» декабря 2020 г.

# Новые методы выявления антифосфолипидных антител



О.Ю. Ткаченко<sup>1</sup>, С.В. Лапин<sup>1</sup>, А.В. Мазинг<sup>1</sup>, Т.В. Блинова<sup>1</sup>, С.Е. Бутина<sup>2</sup>, В.Л. Эмануэль<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Научно-методический центр по молекулярной медицине; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ; Россия, г. Санкт-Петербург

**Цель обзора:** освещение представлений о современных методах выявления антифосфолипидных антител (АФА) в крови.

**Основные положения.** В настоящее время в большинстве клинических лабораторий уровень АФА измеряют методом иммуноферментного анализа с помощью специальных тест-систем, которые имеют ряд серьезных недостатков. Преимущества новых методов выявления АФА – улучшение параметров сорбции антигенов, автоматизация, мультиплексный подход. Хемилюминесцентные анализаторы позволяют добиться очень высокой точности при измерении высоких титров АФА и в диагностике антифосфолипидного синдрома демонстрируют чувствительность, достигающую 100%, при специфичности 72,3%. Мультиплексный лайн-дот быстрее и эффективнее выявляет женщин с наличием сразу трех видов АФА и дает возможность выделить среди них группу наибольшего риска осложнений беременности. Этот тест также обнаруживает антитела к домену 1  $\beta$ -гликопротеина I.

**Заключение.** Новые методы обнаружения АФА могут повысить точность диагностики аутоиммунных заболеваний.

**Ключевые слова:** антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, иммуноферментный анализ, мультиплексный лайн-дот, хемилюминесцентный анализ.

**Вклад авторов:** Ткаченко О.Ю. – обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Лапин С.В. – обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, выполнение работ по контролю качества исследований; Мазинг А.В. – обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, выполнение лабораторных исследований, анализ и интерпретация данных, оформление результатов рукописи для печати; Блинова Т.В. – обзор публикаций по теме статьи, разработка дизайна исследования, выполнение лабораторных исследований, анализ и интерпретация данных, оформление результатов рукописи для печати; Бутина С.Е. – обзор публикаций по теме статьи, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных; Эмануэль В.Л. – разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Мазинг А.В., Блинова Т.В., Бутина С.Е., Эмануэль В.Л. Новые методы выявления антифосфолипидных антител. Доктор.Ру. 2019; 10(165): 57–62. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-57-62

## New Methods for Detecting Antiphospholipid Antibodies

O.Yu. Tkachenko<sup>1</sup>, S.V. Lapin<sup>1</sup>, A.V. Mazing<sup>1</sup>, T.V. Blinova<sup>1</sup>, S.E. Butina<sup>2</sup>, V.L. Emanuel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Research Guidance Center for Molecular Medicine;

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health;

**Objective of the Review:** To describe the understanding of current methods for detecting antiphospholipid antibodies (aPL) in the blood. Key Points: At present, in most clinical laboratories the aPL level is measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using special test systems, which have serious drawbacks. The advantages of new methods for detecting aPL include improved antigen sorption, automation of the procedure, and multiplexing. A chemiluminescent assay is a highly precise technology for measuring high aPL titers, achieving up to 100% sensitivity and 72.3% specificity in diagnosing antiphospholipid syndrome. Multiplex line/dot blots permit faster and more effective identification of women with all three types of aPL, and make it possible to single out those at highest risk for complications of pregnancy. They also detect antibodies to domain 1 of  $\beta$ -glycoprotein I.

**Conclusion:** New methods for detecting aPL may improve the accuracy of diagnostics for autoimmune disorders.

**Keywords:** antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus, enzyme-linked immunosorbent assay, multiplex line/dot, chemiluminescent assay.

**Contribution:** Tkachenko, O.Yu. – thematic publications reviewing, study design, a set of clinical material, data review, analysis and interpretation, statistical data processing; Lapin, S.V. – thematic publications reviewing, study design, research quality control; Mazing, A.V. – thematic publications reviewing, study design, laboratory tests, data analysis and interpretation, manuscript preparation; Blinova, T.V. – thematic publications reviewing, study design, laboratory tests, data analysis and interpretation, manuscript preparation; Butina, S.E. – thematic publications reviewing, a set of clinical material, data review, analysis and interpretation; Emanuel, V.L. – study design, data analysis and interpretation, article reviewing.

**Conflict of interests:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Tkachenko O.Yu., Lapin S.V., Mazing A.V., Blinova T.V., Butina S.E., Emanuel V.L. New Methods for Detecting Antiphospholipid Antibodies. Doctor.Ru. 2019; 10(165): 57–62. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-165-10-57-62

Данный обзор имеет своей целью освещение представлений о современных методах выявления антифосфолипидных антител (АФА) в крови. АФА – семейство антител, которые взаимодействуют с фосфолипидами, фосфолипидно-белковыми комплексами и фосфолипидсвязывающими, или кофакторными, белками. Патогенетически значимые АФА связываются со скрытым эпитопом кофакторных белков, т.е. связывание аутоантител и белков является конформационно-зависимым. Естественный антикоагулянт иммунорегулирующий белок  $\beta$ -гликопротеин I – наиболее полно изученный кофактор АФА, который при взаимодействии с фосфолипидами изменяет конформацию и экспонирует неопитоп в домене I [1]. Реже выявляются антитела к другим плазменным белкам, способным менять конформацию при взаимодействии с фосфолипидным бислоем, в том числе к протромбину и аннексину V.

Отдельно рассматривают АФА к отрицательно заряженным и нейтральным фосфолипидам, в том числе к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, аннексину, протромбину, фосфатидилглицеролу, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте, фосфатидилхолину и др. Однако АФА часто встречаются при инфекционных процессах, поэтому их обнаружение является низкоспецифичным.

Обычно АФА выявляют с помощью иммунометрических тестов, а также функционального коагуляционного теста, известного как тест на наличие волчаночного антикоагулянта (ВАК) [2]. Это целый комплекс коагуляционных тестов, выявляющий подавление фосфолипидзависимых коагуляционных

реакций под действием антител при отсутствии дефицита факторов свертывания крови [3].

Имеются сведения о высокой частоте развития тромбозов и привычного невынашивания беременности у лиц с положительным результатом анализа на наличие АФА в сыворотке крови [4]. Основными тромбогенными механизмами считают взаимодействие АФА с системой плазменного гемостаза и системой антикоагулянтов, однако установлено также воздействие аутоантител на тромбоциты и эндотелиоциты.

Исследовано *in vitro* и *in vivo* множество моделей действия аутоантител, которые могут нарушить процесс коагуляции как напрямую, так и опосредованно – влияя на иммунные, стромальные, эндотелиальные, плацентарные клетки, что вызывает широкий спектр патогенных реакций. Отмечена способность АФА реагировать с фосфолипидсвязывающими белками на мембранах разных типов клеток, что приводит в конечном счете к их активации [4]. При ассоциированном с АФА невынашивании беременности они взаимодействуют с человеческим трофобластом, что обуславливает повреждение клеток и усиливает апоптоз, ингибирует пролиферацию, формирование синцития, снижает выработку хорионического гонадотропина, нарушает секрецию факторов роста и ослабляет естественные инвазивные свойства.

Определение уровня АФА входит в критерии диагностики системной красной волчанки (СКВ), разработанные Международной коллаборацией клиник по проблеме СКВ (англ. Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) и пересмотренные в 2012 г. [5], а также в критерии диагности-

ки антифосфолипидного синдрома (АФС) [2]. Серологический маркер СКВ в рекомендациях SLICC – уровень антител к кардиолипину. Для диагностики АФС выявляют ВАК и антитела (IgG и IgM) к кардиолипину, а также антитела (IgG и IgM) к  $\beta$ 2-гликопротеину I. Диагноз АФС ставят при обнаружении антител (IgG/IgM) к кардиолипину и ВАК при повторном исследовании спустя 12 недель, причем в среднем или высоком титре ( $\geq 40$  U или выше 99-го перцентиля), что позволяет исключить наличие транзиторных АФА.

Большинство исследователей отмечает высокую частоту выявления АФА при многих заболеваниях: аутоиммунных (первичном билиарном циррозе, аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, ревматоидном артрите, синдроме Шегрена, системной склеродермии, целиакии и саркоидозе), инфекционных (гепатите С, ВИЧ-инфекции, парвовирусной, микоплазменной, стрептококковой инфекции, туберкулезе), лимфопролиферативных и онкологических. Однако АФА также иногда обнаруживаются у здоровых людей (у 10–12% пожилых и 1–2% молодых), у которых их наличие не приводит к развитию тромбозов и невынашиванию беременности [6–10]. В связи с этим предполагается, что для запуска патогенетических механизмов недостаточно наличия АФА – необходимо дополнительное воздействие, которое усугубляет тромбогенный эффект аутоантител [11]. Такое воздействие оказывают факторы сердечно-сосудистого риска (например, артериальная гипертензия, СД и ожирение), приобретенного тромботического риска (например, курение, оральная контрацепция и беременность), генетические факторы гиперкоагуляции (например,



мутация в гене фактора V Лейдена или в гене фактора II, а также в генах протеинов C и S) и острые инфекции. Кроме того, действие АФА может быть обусловлено их эпигенетической специфичностью. Недавно было показано, что антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину I подразделяются на антитела к домену I, которые связаны с клиническими проявлениями АФС, и антитела к домену 4/5, которые чаще выявляются при инфекционных заболеваниях и ассоциированы с развернутой картиной АФС [12, 13]. В настоящий момент метод выявления патогенетически значимых АФА так и не разработан.

Таким образом, при определении риска развития тромбоза большое значение имеет спектр АФА. В нескольких исследованиях продемонстрирована тесная связь между спектром выявляемых АФА (ВАК, антитела к кардиолипину и  $\beta$ 2-гликопротеину I) и клиническими проявлениями АФС.

Так, V. Pengo и соавт. показали, что одновременное обнаружение нескольких АФА позволяет точнее определить риск развития тромбоза или выкидыша [14]. Пациенты, у которых выявлены одновременно антитела к кардиолипину и  $\beta$ -гликопротеину I в среднем или высоком титре и ВАК, относятся к группе крайне высоко-

Таблица 1. Шкала оценки риска тромбоза при антифосфолипидном синдроме (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) [16]

Показатель	Оценка, баллы
Антитела к кардиолипину (IgG/IgM)	5
Антитела к $\beta$ 2-гликопротеину I (IgG/IgM)	4
Волчаночный антикоагулянт	4
Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу	3
Гиперлипидемия	3
Артериальная гипертензия	1

кого риска развития клинических проявлений.

В попытках количественно оценить вероятность развития тромбозов K. Otomo и соавт. в 2012 г. разработали диагностический комплекс, включающий 5 коагуляционных тестов для выявления ВАК и 6 ИФА-тестов для выявления антител (IgG/IgM) к кардиолипину,  $\beta$ -гликопротеину I, фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу [15]. Для количественной оценки риска тромбоза S. Sciascia и соавт. в 2013 г. предложили шкалу GAPSS (англ. Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) [16]. Она включает анализ нескольких комбинаций независимых факторов риска тромбоза, уточнение сердечно-сосудистых факторов риска, определение спектра АФА, а также других ау-

тоантител (табл. 1). Шкала GAPSS позволяет рассматривать АФА не только как диагностический маркер АФС и СКВ, но и как предиктор развития тромбозов и патологии беременности.

### Иммуноферментный анализ

В большинстве клинических лабораторий АФА выявляют методом ИФА с помощью специальных тест-систем [17]. В 2014 г. опубликованы рекомендации по определению уровня АФА методом количественного ИФА (табл. 2).

Они содержат информацию о типе анализируемой пробы, особенностях тестов, расчета референтного интервала и интерпретации результатов, но некоторые вопросы их практического исполь-

Таблица 2. Рекомендации Научного комитета по стандартизации Научного комитета по стандартизации (Международного общества тромбозов и гемостаза) (Scientific Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis) по выявлению антифосфолипидных антител с помощью твердофазных тест-систем [18]

Этап	Комментарий
1. Отбор пациентов	Не рекомендуется назначать исследование уровня антифосфолипидных антител пациентам без соответствующей клинической картины. Следует назначать тесты пациентам моложе 50 лет с венозной/артериальной тромбоэмболией, тромбозами нетипичных локализаций и тромбозами/осложнениями беременности, ассоциированными с аутоиммунными заболеваниями
2. Забор крови	Сыворотка или бедная тромбоцитами плазма с цитратом натрия в концентрации 0,109 моль/л (3,2%). В случае использования биоматериала, не указанного производителем, тест должен быть валидирован. Образцы могут храниться при температуре +2...+8 °C в течение 2–3 дней; более длительное хранение должно осуществляться при температуре –20 °C и ниже. Следует избегать циклов замораживания-оттаивания биоматериала.
3. Выбор теста	Рекомендуются тесты для выявления антител к $\beta$ 2-гликопротеину I и зависимых антител к кардиолипину. В качестве антигена должен быть использован человеческий $\beta$ 2-гликопротеин I

<p><b>4. Технические характеристики</b></p>	<p>Расхождения между результатами двух проведенных иммуноферментного анализа не должно превышать 20%, для автоматизированных систем – 10%. Контрольный образец из набора реагентов, как отрицательный, так и на верхней границе референтного материала, должен быть включен в каждое проведение теста. Хотя бы один положительный и отрицательный контрольный образец не из набора реагентов (коммерческий или биоматериал пациента) должен быть включен в каждое проведение теста. Результат теста считается ложным, если хотя бы один контрольный образец выходит за пределы допустимого диапазона. Настоятельно рекомендуется участие во внешней системе контроля качества. Пределы обнаружения должны определяться в отрицательном образце с тем же референтным интервалом, что и образцы пациентов. Образцы со значениями выше верхней границы аналитического диапазона должны быть разбавлены и повторно исследованы, или результат их исследования квалифицируется как «выше верхнего значения диапазона измерения». Аналогично поступают при значениях ниже нижней границы («ниже нижнего предела обнаружения») Следует интерпретировать пограничные результаты как сомнительные. Результаты тестов следует оценивать только при наличии тромбоза или осложнений беременности</p>
<p><b>5. Интерференции</b></p>	<p>Наличие ревматоидного фактора может приводить к ложноположительным результатам теста на антитела (IgM) к <math>\beta</math>-гликопротеину I и кардиолипину. Рекомендуется избегать иктеричных, гемолитических, липемических образцов. Наличие гетерофильных антител, человеческих антител к клеткам животных и высокие уровни моноклональных иммуноглобулинов могут приводить к ложноположительным результатам</p>
<p><b>6. Двойной или однократный анализ образца</b></p>	<p>Ручной иммуноферментный анализ: повторное тестирование калибраторов, контрольных образцов и образцов пациентов. Автоматизированные платформы: оценить неточность; если она составляет менее 10%, может быть рассмотрено однократное тестирование образцов пациентов и контрольных образцов; следует дублировать анализ калибраторов</p>
<p><b>7. Стандарты и калибровка</b></p>	<p>Всегда необходимо определять соответствие первичному стандарту. Вторичные калибраторы могут использоваться в повседневной практике. В каждое проведение иммуноферментного анализа должна быть включена многоточечная калибровочная кривая (<math>\geq 6</math> точек), охватывающая весь диапазон</p>
<p><b>8. Подсчет результатов</b></p>	<p>Нет доступных международных единиц. Результаты подсчитываются в соответствии с калибровочной шкалой теста. Низкие и высокие результаты представлены как «ниже предела обнаружения» или «выше верхнего значения диапазона измерения»</p>
<p><b>9. Референтный интервал</b></p>	<p>Использовать референтный интервал, рассчитанный для реагентов/приборов, используемых в лаборатории. Необходимо протестировать по меньшей мере 120 плазм или сывороток и рассчитать 99-й перцентиль или подтвердить референтный интервал производителя на ограниченном количестве здоровых доноров (<math>\geq 20</math>). Референтный интервал производителя может быть использован, если статистический метод указан, а популяция доноров сопоставима с местным населением. Если это возможно, клинические лаборатории должны сопоставить референтные интервалы с клиническими проявлениями, связанными с тромбозом/осложнениями беременности, у местного населения</p>
<p><b>10. Интерпретация результатов и подготовка отчета</b></p>	<p>Результаты определения АФА следует интерпретировать с учетом клинической картины. Необходимо выяснить, являются ли результаты положительными или отрицательными, в соответствии с методом и референтным интервалом. Рассмотреть технические характеристики тест-системы. Подтвердить положительный результат через 12 недель и рассмотреть только устойчивые положительные результаты как клинически значимые. Выполнить все 3 анализа (на волчаночный антикоагулянт, антитела к <math>\beta 2</math>-гликопротеину I и кардиолипину) для увеличения диагностической значимости. Интерпретировать комплексно. Подготовить отчет, включающий результаты анализа и интерпретацию результатов</p>

зования остаются без ответа [18].

Очевидно, что особенности сбора, хранения и обработки образцов биоматериала для ИФА менее критичны, чем для коагуляционных тестов. Однако результаты определения антител к  $\beta$ -гликопротеину I и кардиолипину, полученные с помощью разных тест-систем в разных лабораториях, варьируют, несмотря на попытки стандартизации процесса тестирования. Различия в результатах возникают из-за методологических проблем при выполнении анализов, особенностей калибровки и отсутствия консенсуса в интерпретации положительных и отрицательных результатов. В своем недавнем исследовании мы проанализировали степень совпадения результатов применения двух тест-систем зарубежного производства для измерения уровня антител к  $\beta$ -гликопротеину I и кардиолипину методом ИФА. В исследовании участвовали пациенты с ранним (развившимся в возрасте до 50 лет) острым некардиоэмболическим инсультом, с рецидивирующими тромбозами глубоких вен нижних конечностей, а также с привычным невынашиванием беременности ( $n = 127$ ). Результаты применения тест-систем для выявления антител к  $\beta$ -гликопротеину I совпали в 70% случаев, антител (IgG и IgM) к кардиолипину – соответственно в 88% и 70%. При сопоставлении количественных результатов применения тест-систем разных производителей для выявления АФА методом ИФА каппа Коэна составила 0,045 для результатов выявления антител к  $\beta$ -гликопротеину I, 0,061 и 0,068 – соответственно для антител (IgM и IgG) к кардиолипину. Таким образом, степень совпадения результатов применения тест-систем разных производителей, популярных в российских лабораториях, оказалась низкой [19]. Так как высокая вариабельность результатов и низкая специфичность теста обуславливают спорную клиническую значимость АФА, целесообразно оценить преимущества новых ме-

тодов, лишенных этих недостатков.

В течение последних лет были разработаны новые методы выявления АФА – методы твердофазного ИФА. Они основаны на новом подходе к сорбции антигена, обеспечивающем большую плотность антигена на твердофазном носителе. Связывание молекул  $\beta$ 2-гликопротеина I в твердой фазе имеет решающее значение, поскольку определяет конформационное изменение белка, необходимое для связывания аутоантител.

### **Хемилюминесцентный анализ**

Автоматизированный хемилюминесцентный анализ считается альтернативой методу ИФА, но имеет ряд важных преимуществ [20]. Антитела, присутствующие в образце, связываются с твердой фазой, представленной магнитными частицами, которые покрыты антигеном. При добавлении реагентов, которые вызывают хемилюминесцентную реакцию, испускаемый свет измеряется оптической системой прибора. Этот сигнал прямо пропорционален концентрации АФА в образце. Результаты сравнения диагностических характеристик хемилюминесцентного анализа и планшетного ИФА при выявлении АФА позволили сделать ряд заключений [21, 22]. Во-первых, полностью автоматизированные и компьютеризированные анализаторы значительно сокращают время работы. Во-вторых, хотя хемилюминесцентный анализ и менее чувствителен по сравнению с ИФА, он более эффективен для диагностики АФС. Это можно объяснить особенностями твердой фазы для сорбции антигена, поскольку, в отличие от полистероловых ИФА-планшетов, магнитные частицы обеспечивают большую площадь поверхности и плотность сорбции антигена. Кроме того, широкий диапазон концентраций АФА, определяемых с помощью автоматических анализаторов, обусловлен особенностями хемилюминесцентной реакции анализа, которая по-

зволяет добиться очень высокой точности при измерении высоких титров АФА. Таким образом, в диагностике АФС хемилюминесцентные анализаторы демонстрируют чувствительность, достигающую 100%, при специфичности 72,3% [22].

### **Мультиплексный лайн-дот**

Мультиплексный лайн-дот (МЛД), а также мультиплексные методы с применением магнитных частиц способны обеспечить одновременное выявление нескольких АФА [23]. Особенность МЛД – использование гидрофобной мембраны из поливинилидендифторида. В отличие от твердой фазы, обычно имеющей слабый отрицательный заряд, пористая структура мембраны обладает высоким сродством к гидрофобной части фосфолипидов, что приводит к более плотному их распределению на поверхности мембраны, которая взаимодействует с кофакторами и специфическими аутоантителами. Это позволяет приблизить реакцию *in vitro* к физиологическим условиям связывания аутоантител и антигена, которые происходят *in vivo*.

В нашем недавнем исследовании мы проанализировали диагностическую ценность МЛД в постановке серологического диагноза АФС. Мы собрали биоматериал пациентов с тромбозами и невынашиванием беременности ( $n = 127$ ) [24] и использовали тест-системы для выявления антител к кардиолипину и  $\beta$ 2-гликопротеину I методом ИФА, МЛД – для выявления антител к кардиолипину,  $\beta$ -гликопротеину I, аннексину V, протромбину, фосфатидной кислоте, фосфатидилглицеролу, фосфатидилинозитолу, фосфатидилхолину, фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину. При анализе частоты выявления средних и высоких титров антител к кардиолипину и  $\beta$ -гликопротеину I метод МЛД оказался вдвое чувствительнее ИФА. В общей когорте пациентов чаще всего обнаруживались антитела к  $\beta$ -гликопротеину I, фосфатидилсерину, кардиолипину, аннексину V, фосфатидной кисло-

те; у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей – антитела к фосфатидной кислоте (40%), фосфатидилсерину (33%), аннексину V (22,1%), протромбину (7,4%); у пациентов с острым инсультом – антитела к фосфатидной кислоте (46,2%), фосфатидилсерину (37,2%), аннексину V (13,3%), фосфатидилинозитолу (8,9%), протромбину (8,9%), фосфатидилглицеролу (6,7%); у пациенток с акушерской патологией – антитела к аннексину V (26%), фосфатидилхолину (15,9%), фосфатидилглицеролу (13,6%), фосфатидной кислоте (13,5%), протромбину (9,4%), фосфатидилинозитолу (6,8%), фосфатидилэтаноламину (4,5%). У пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей и острым инсультом значительно чаще обнаруживались антитела (IgG и IgM) к фосфатидной кислоте и фосфатидилсерину (точный критерий Фишера,  $p = 0,0093$ ,  $OD = 0,2355$ ;  $p = 0,0044$ ,  $OD = 0,2308$ ).

Мы использовали МЛД для выявления АФА в группе пациенток с акушерской патологией и проанализировали спектр обнаруженных антител. Для этого мы разделили пациенток с первичным АФС на группы:

1) с положительным результа-

том анализа на ВАК, антитела к кардиолипину и  $\beta$ 2-гликопротеину I;

2) с положительным результатом анализа на ВАК и антитела к  $\beta$ -гликопротеину I и отрицательным результатом анализа на антитела к кардиолипину;

3) с положительным результатом анализа на один из видов антител (ВАК, антитела к кардиолипину или  $\beta$ -гликопротеину I).

Метод МЛД выявляет больше пациентов с положительным результатом анализа на все 3 вида антител, позволяя более эффективно оценить риск развития патологии беременности и выделить группу наибольшего риска осложнений.

Еще одно преимущество этого теста для выявления АФА – возможность обнаружения антител к домену 1  $\beta$ -гликопротеина I. После связывания  $\beta$ -гликопротеина I с отрицательно заряженными иммобилизованными анионными фосфолипидами посредством домена 5 домен 1 образует «верхнюю» часть открытой формы  $\beta$ -гликопротеина I, которая взаимодействует с АФА. Благодаря высокой плотности гидрофильных участков фосфолипидов на

мембране МЛД домены 4 и 5 участвуют в связывании иммобилизованных фосфолипидов и более не доступны для взаимодействия с АФА [25, 26].

Наши данные указывают на то, что МЛД для выявления АФА можно рекомендовать как эффективную мультипараметрическую тест-систему для одновременного полуквантитетного обнаружения спектра АФА в одном образце. Уникальные свойства МЛД позволяют рассматривать его как инструмент для оценки риска развития клинических проявлений АФС.

### Заключение

Информативность тест-систем для обнаружения антител к кардиолипину и  $\beta$ -гликопротеину I методом иммуноферментного анализа в диагностике антифосфолипидного синдрома остается спорной ввиду сложности их стандартизации. В настоящем обзоре мы оценили возможности новых методов выявления антифосфолипидных антител, преимущества которых заключаются в улучшении параметров сорбции антигенов, автоматизации, мультиплексном подходе. Новые методы могут способствовать повышению точности диагностики аутоиммунных заболеваний.

### Список литературы

1. De Laat B., Derksen R.H., van Lummel M., Pennings M.T., de Groot P.G. Pathogenic anti-beta2-glycoprotein I antibodies recognize domain I of beta2-glycoprotein I only after a conformational change. *Blood*. 2006; 107(5): 1916–24. DOI: 10.1182/blood-2005-05-1943
2. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4(2): 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
3. Hoxha A., Ruffatti A., Mattia E., Meneghel L., Tonello M., Salvan E. et al. Relationship between antiphosphatidylserine/prothrombin and conventional antiphospholipid antibodies in primary antiphospholipid syndrome. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015; 53(8): 1265–70. DOI:10.1515/cclm-2014-1129
4. Meroni P.L., Borghi M.O., Raschi E., Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7(6): 330–9. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.52
5. Inês L., Silva C., Galindo M., López-Longo F.J., Terroso G., Romão V.C. et al. Classification of systemic lupus erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics versus American College of Rheumatology criteria. A comparative study of 2,055 patients from a real-life, international systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res.* 2015; 67(8): 1180–5. DOI: 10.1002/acr.22539
6. Mankai A., Manoubi W., Ghazzi M., Melayah S., Sakly W., Ghedira I. High frequency of antiphospholipid antibodies in primary biliary cirrhosis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2015; 29(1): 32–6. DOI: 10.1002/jcla.21723
7. Versini M. Thyroid autoimmunity and antiphospholipid syndrome: not such a trivial association. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2017; 8: 175. DOI: 10.3389/fendo.2017.00175
8. Abdel-Wahab N., Talathi S., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E. Risk of developing antiphospholipid syndrome following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2018; 27(4): 572–83. DOI: 10.1177/0961203317731532

9. Tincani A., Taraborelli M., Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. *Autoimmun. Rev.* 2010; 9(4): 200–2. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.04.001
10. Quéméneur T., Lambert M., Hachulla E., Dubucquoi S., Caron C., Fauchais A.L. et al. Significance of persistent antiphospholipid antibodies in the elderly. *J. Rheumatol.* 2006; 33(8): 1559–62.
11. Meroni P.L., Chighizola C. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome (APS). *Rev. Med. Interne.* 2012; 33 (suppl. 2): A2–4. DOI: 10.1016/j.revmed.2012.09.010
12. Mahler M., Norman G.L., Meroni P.L., Khamashta M. Autoantibodies to domain 1 of beta 2 glycoprotein 1: a promising candidate biomarker for risk management in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun. Rev.* 2012; 12(2): 313–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.05.006
13. Chighizola C.B., Pregnotato F., Andreoli L., Bodio C., Cesana L., Comerio C. et al. Beyond thrombosis: anti-β2GPI domain 1 antibodies identify late pregnancy morbidity in anti-phospholipid syndrome. *J. Autoimmun.* 2018; 90: 76–83. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.02.002
14. Pengo V., Ruffatti A., Legnani C., Gesele P., Barcellona D., Erba N. et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(2): 237–42. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x
15. Otomo K., Atsumi T., Amengual O., Fujieda Y., Kato M., Oku K. et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(2): 504–12. DOI: 10.1002/art.33340
16. Sciascia S., Sanna G., Murru V., Roccatello D., Khamashta M.A., Bertolaccini M.L. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(8): 1397–403. DOI: 10.1093/rheumatology/kes388
17. Devreese K.M. Antiphospholipid antibody testing and standardization. *Int. J. Lab. Hematol.* 2014; 36(3): 352–63. DOI: 10.1111/ijlh.12234
18. Devreese K.M., Pierangeli S.S., de Laat B., Tripodi A., Atsumi T., Ortel T.L. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12(5): 792–5. DOI: 10.1111/jth.12537
19. Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Лазарева Н.М., Шмонин А.А., Соловьева Л.Н., Бондарева Е.А. и др. Сравнительный анализ информативности тест-систем разных производителей для определения антифосфолипидных антител для диагностики антифосфолипидного синдрома. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62(1): 40–4. [Tkachenko O.Yu., Lapin S.V., Lazareva N.M., Shmonin A.A., Solov'eva L.N., Bondareva E.A. et al. Sravnitel'nyi analiz informativnosti testsistem raznykh proizvoditeli dlya opredeleniya antifosfolipidnykh antitel dlya diagnostiki antifosfolipidnogo sindroma. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2017; 62(1): 40–4. (in Russian)]
20. Van Hoeske F., Persijn L., Decavele A.S., Devreese K. Performance of two new, automated chemiluminescence assay panels for anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies in the laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome. *Int. J. Lab. Hematol.* 2012; 34(6): 630–40. DOI: 10.1111/j.1751-553X.2012.01448.x
21. Capozzi A., Lococo E., Grasso M., Longo A., Garofalo T., Misasi R. et al. Detection of antiphospholipid antibodies by automated chemiluminescence assay. *J. Immunol. Methods.* 2012; 379(1–2): 48–52. DOI: 10.1016/j.jim.2012.02.020
22. Noubouossie D., Valsamis J., Corazza F., Rozen L., Debaugnies F., Demulder A. An automated chemiluminescence immunoassay may detect mostly relevant IgG anticardiolipin antibodies according to revised Sydney criteria. *Acta Clin. Belg.* 2012; 67(3): 184–9. DOI: 10.2143/ACB.67.0.2062000
23. Egerer K., Roggenbuck D., Büttner T., Lehmann B., Kohn A., von Landenberg P. et al. Single-step autoantibody profiling in antiphospholipid syndrome using a multi-line dot assay. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13(4): R118. DOI: 10.1186/ar3421
24. Ткаченко О.Ю., Лапин С.В., Шмонин А.А., Соловьева Л.Н., Бондарева Е.А., Сельков С.А. и др. Анализ спектра антифосфолипидных антител у пациентов с тромбозами и привычным невынашиванием беременности. *Медицинская иммунология.* 2018; 20(5): 753–62. [Tkachenko O.Yu., Lapin S.V., Shmonin A.A., Solov'eva L.N., Bondareva E.A., Sel'kov S.A. i dr. Analiz spektra antifosfolipidnykh antitel u patsientov s trombozami i privychnym nevnashivaniem beremennosti *Meditsinskaya immunologiya.* 2018; 20(5): 753–62. (in Russian)]
25. Roggenbuck D., Borghi M.O., Somma V., Büttner T., Schierack P., Hanack K. et al. Antiphospholipid antibodies detected by line immunoassay differentiate among patients with antiphospholipid syndrome, with infections and asymptomatic carriers. *Arthritis Res. Ther.* 2016; 18(1):111. DOI: 10.1186/s13075-016-1018-x
26. Nalli C., Somma V., Andreoli L., Büttner T., Schierack P., Mahler M. et al. Anti-phospholipid IgG antibodies detected by line immunoassay differentiate patients with anti-phospholipid syndrome and other autoimmune diseases. *Auto Immun. Highlights.* 2018; 9(1): 6. DOI: 10.1007/s13317-018-0106-0

# Гормоны и сосуды: pro et contra



М.Р. Кузнецов<sup>1,2</sup>, О.В. Папышева<sup>2</sup>, Б.Б. Орлов<sup>2</sup>, И.В. Сорокина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, г. Москва

**Цель обзора:** изложить современные представления о применении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для профилактики патологических состояний, возникающих у женщин в пери- и постменопаузе.

**Основные положения.** МГТ обладает мощнейшими профилактическими свойствами в отношении развития атеросклероза, сахарного диабета, абдоминального ожирения, сосудистой и дегенеративной деменции.

Пероральная форма МГТ в 4–5 раз эффективнее, чем трансдермальные. При назначении МГТ следует учитывать терапевтическое окно – не более 5–10 лет после наступления менопаузы. Для снижения риска развития венозных тромбозных осложнений предпочтительно использовать натуральный эстроген в минимально возможной дозировке, из гестагенов наиболее безопасен дидрогестерон.

**Заключение.** Своевременно назначенная МГТ позволяет профилактировать развитие многих опасных для жизни патологических состояний, а правильный выбор препаратов для МГТ – существенно снизить тромботические риски.

**Ключевые слова:** менопауза, менопаузальная гормональная терапия, атеросклероз, сахарный диабет, деменция, венозные тромбозные осложнения, эстрогены, дидрогестерон.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кузнецов М.Р., Папышева О.В., Орлов Б.Б., Сорокина И.В. Гормоны и сосуды: pro et contra.

Доктор.Ру. 2020; 19(6): 85–90. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-85-90

## Hormones and Vessels: Pros and Cons

M.R. Kuznetsov<sup>1,2</sup>, O.V. Papyshva<sup>2</sup>, B.B. Orlov<sup>2</sup>, I.V. Sorokina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health.

<sup>2</sup>S.S. Yudin City Clinical Hospital (a Government-funded Healthcare Institution), Moscow City Department of Health.

**Objective of the Review:** To describe the current understanding of menopausal hormone therapy (MHT) as a means to prevent perimenopausal and postmenopausal disorders.

**Key Points:** MHT provides extremely powerful protection against atherosclerosis, diabetes mellitus, abdominal obesity, and vascular and degenerative dementia.

Oral MHT is four to five times more effective than transdermal MHT. A therapeutic window of no more than five-ten years after the onset of menopause should be respected in prescribing MHT. Minimal doses of natural estrogen are preferable for reducing the risk of venous thromboembolic events, while dydrogesterone is the safest gestagen.

**Conclusion:** MHT, initiated in a timely fashion, prevents many life-threatening disorders, and the correct choice of medications significantly reduces the risk of thrombotic events.

**Keywords:** menopause, menopausal hormone therapy, atherosclerosis, diabetes mellitus, dementia, venous thromboembolic events, estrogens, dydrogesterone.

Contributions: Dr. M.R. Kuznetsov contributed to writing the article (section about vascular and degenerative dementia) and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. O.V. Papyshva contributed to writing the article (introduction and sections about impairment in lipid and carbohydrate metabolism and ischemic heart disease). Dr. B.B. Orlov contributed to writing the article (section about venous thromboembolic events). Dr. I.V. Sorokina selected published source materials.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Материал подготовлен по заказу ТОО «Абботт Казахстан»

Информация предназначена для медицинских или фармацевтических работников для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.

Согласно отчету Федеральной службы государственной статистики (2011), каждая пятая женщина боится принимать препараты на основе половых гормонов в связи с возможным развитием осложнений, в первую очередь связанных с сердечно-сосудистой системой [1]. Чаще пользуются данными препаратами в виде гормональной контрацепции молодые женщины. Женщины среднего и пожилого возраста относятся к ним более настороженно. В то же время при наступлении менопаузы происходит глобальная перестройка в организме женщины, приводящая к инициации многих патологических процессов. Помимо вазомоторных симптомов, проявляющихся сразу и значительно снижающих качество жизни пациенток, постепенно и малозаметно развиваются более опасные для жизни осложнения, такие как остеопороз, саркопения, метаболический синдром, сахарный диабет (СД), атеросклероз различной локализации (коронарные, церебральные и периферические артерии). Осложнения данных заболеваний могут стать причиной преждевременной смерти. При этом начинают прогрессировать патологические состояния и со стороны головного мозга: нарушения сна, тревожность, депрессия, мигрень, деменция и др. [2].

По данным исследования GBD (Глобальное бремя болезней), основными причинами смерти в экономически развитых странах являются сердечно-сосудистые заболевания, онкологические болезни, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), СД [2]. При этом приоритетность смертельных заболеваний у женщин различается в зависимости от их возраста, что связано с длительностью временного периода после наступления менопаузы.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, в группах женщин 50–69 и ≥ 70 лет лидируют ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт, что связано с крайне негативным влиянием менопаузы на развитие атеросклероза. На ее фоне

Таблица 1. Ведущие причины смерти женщин в постменопаузе [2]

Возраст	
50–69 лет	70 лет и более
Ишемическая болезнь сердца	Ишемическая болезнь сердца
Инсульт	Инсульт
Рак молочной железы	Болезнь Альцгеймера
Рак легких	Инфекции нижних дыхательных путей
Колоректальный рак	Хроническая обструктивная болезнь легких
Цирроз печени	Другие сердечно-сосудистые заболевания
Рак яичников	Гипертоническая болезнь
Сахарный диабет	Рак легких
Рак поджелудочной железы	Сахарный диабет
Рак желудка	Рак молочной железы
Рак шейки матки	Хронические заболевания почек

происходит целый комплекс патологических изменений непрямого и прямого действия на артерии: нарушается липидный обмен, развиваются инсулинорезистентность, артериальная гипертензия и висцеральное ожирение, активируется ренин-ангиотензиновая система, снижается уровень NO-синтазы, усиливается оксидантный стресс, повышается ригидность артерий, формируется эндотелиальная дисфункция и т.д. [3].

Не следует забывать и о таком факторе, как снижение физической активности, которое тоже способствует развитию ожирения. Если набор веса в среднем возрасте – это просто проявление старения, не связанное с менопаузальными гормональными изменениями, то снижение уровня эстрогенов в менопаузальном периоде может способствовать накоплению абдоминальной жировой ткани [4–7]. Показано, что у женщин без метаболических нарушений и с нормальным ИМТ (<25 кг/м<sup>2</sup>), но с окружностью талии более 80 см повышен риск развития рака молочной железы (РМЖ): ОР = 1,38; 95 %-й ДИ: 1,09–1,75. По всей видимости, повышенный риск РМЖ и других онкологических болезней связан с хроническим воспалением, возникающим на фоне ожире-

ния [8]. Увеличение веса приводит также ко многим психологическим проблемам. В частности, снижается самооценка, возникают сексуальная дисфункция, депрессия и в целом психологический дистресс [4].

Назначение же менопаузальной гормональной терапии (МГТ) положительно влияет на гомеостаз глюкозы и липидов за счет воздействия на β-клетки поджелудочной железы, скелетные мышцы, печень и жировую ткань. Это приводит к уменьшению абдоминального жира, улучшению метаболизма глюкозы и чувствительности к инсулину, снижению заболеваемости СД 2 типа [9–11]. В одном из мета-анализов, включавшем 107 исследований, показано, что у женщин, изначально не имеющих СД, МГТ уменьшает заболеваемость на 30 %, а у женщин с диабетом МГТ снижает уровень глюкозы крови натощак на 11,5 %, а индекс инсулинорезистентности – на 36 %. При этом пероральная терапия оказывала более выраженное положительное влияние на показатели углеводного обмена [12].

Еще в одном исследовании представлены результаты наблюдения за женщинами, которые в течение 2 лет во время менопаузы принимали эстрадиол/дидрогестерон 1/10 в циклическом режиме

перорально. Получено статистически значимое снижение уровня глюкозы крови натощак (с  $5,13 \pm 0,07$  до  $4,87 \pm 0,06$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) и инсулина (с  $4,14 \pm 0,13$  до  $2,88 \pm 0,11$  МЕ/л,  $p < 0,01$ ), на основании чего авторы вынесли заключение, что МГТ при таком сочетании препаратов может предотвращать развитие инсулинорезистентности и СД 2 типа [13].

В 2018 г. были опубликованы рекомендации Европейского общества по мено- и андропauзе (англ. European Menopause and Andropause Society – EMAS) «Менопауза и сахарный диабет», в которых обобщены полученные результаты и, в частности, говорится [14]:

- МГТ оказывает положительное действие на гликемический профиль у женщин как без СД, так и с диагностированным СД 2 типа;
- своевременно начатая МГТ может отсрочить развитие СД 2 типа;
- предпочтительна пероральная МГТ, так как она обладает наиболее выраженным эффектом в отношении углеводного обмена (за исключением случаев абсолютных противопоказаний);
- при наличии высокого риска тромбозов можно попробовать использовать трансдермальные формы МГТ;
- из доступных и исследованных гестагенов в составе пероральной МГТ предпочтительны метаболически нейтральные, не снижающие положительного влияния эстрогенов на углеводный обмен (такие как прогестерон и дидрогестерон).

На прошедшем в мае 2019 г. в Берлине Европейском конгрессе по мено- и андропauзе также подробно обсуждались вопросы эффективности и безопасности различных видов МГТ. Было показано, что при пероральном приеме эстрогены всасываются в кишечнике и портальной циркуляцией доставляются в гепатоциты, чем достигается супрафизиологиче-

ская концентрация в печени перед разбавлением внутри системной циркуляции [15–17]. Это позволяет положительно влиять на метаболизм липидов в гепатоцитах в виде повышения синтеза ЛПВП и элиминации из кровотока ЛПНП, а также на углеводный обмен в виде повышения чувствительности к инсулину. При трансдермальной терапии эстрогенами таких супрафизиологических дозировок в печени, сохраняющих терапевтическую дозу, достичь невозможно, поэтому трансдермальная терапия не может оказывать благоприятного действия на липидный и углеводный обмен. При этом следует отметить тот факт, что на примере МГТ с дидрогестероном показано статистически значимое повышение концентрации антиатерогенных ЛПВП в плазме крови [18, 19].

Вслед за рекомендациями по менопаузе и сахарному диабету EMAS в 2020 г. опубликованы новые рекомендации по менопаузе и дислипидемиям, в которых отмечено [20]:

- системные эстрогены при пероральном приеме в составе МГТ индуцируют значительное дозозависимое снижение уровней общего холестерина, ЛПНП и липопротеина (а), а также увеличение концентрации ЛПВП;
- предпочтительными гестагенами в составе комбинированной МГТ являются метаболически нейтральные гестагены: дидрогестерон или прогестерон;
- пациенткам с выраженной триглицеридемией могут рекомендоваться трансдермальные формы эстрогенов в сочетании с метаболически нейтральными гестагенами (дидрогестерон или прогестерон);
- МГТ должна применяться совместно с основным видом терапии дислипидемий, с коррекцией питания и физических нагрузок.

Учитывая вышеизложенное, применение пероральных эстрогенов и дидрогестерона может рас-

сматриваться как терапия выбора у женщин с дислипидемией без выраженной триглицеридемии. Данные рекомендации еще раз подтвердили благоприятное влияние системной пероральной МГТ на метаболические нарушения.

Выявлено, что во время менопаузы повышаются уровни провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 $\beta$ , IL-6 и ФНО- $\alpha$ , и снижается концентрация противовоспалительного IFN- $\gamma$ . МГТ частично устраняет влияние старения на иммунитет за счет увеличения количества В- и Т-клеток и снижения уровней провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и IL-6. Кроме этого, МГТ улучшает баланс цитокинов Th1/Th2. Все это позволяет лучше бороться с различными инфекционными и онкологическими процессами [21].

В одном из последних отечественных исследований обнаружено, что стандартная, низко- и ультранизкодозированная пероральная МГТ с дидрогестероном оказывает положительное влияние на уровни провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов, которые характерны для коморбидных пациентов с СД 2 типа, ХОБЛ и климактерическим синдромом, и помогает достигать индивидуальных целевых показателей гликемии [22]. Как отмечено выше, ИБС является основной причиной смерти женщин в постменопаузе. Поэтому именно на ИБС проводились многочисленные исследования влияния МГТ на развитие атеросклероза. В целом современные данные свидетельствуют об эффективности МГТ в отношении профилактики коронарных событий. При этом положительный эффект может зависеть от возраста женщины, времени начала терапии и длительности менопаузы, типа и дозы гормонов, в особенности гестагена.

Так, были проанализированы данные финского национального регистра за 2002–2009 гг., включавшего 91 130 женщин в постменопаузе; продолжительность наблюдения составила 378 602 пациенто-года, а



длительность применения МГТ – от 1 года до 9 лет. Женщины были разделены на две группы в зависимости от возраста начала применения МГТ – до и после 60 лет [23]. Смертность у женщин, начавших принимать МГТ в более молодом возрасте (до 60 лет), была в 2,5 раза ниже, чем у женщин, начало лечения которых пришлось на более поздний срок (после 60 лет).

Это может быть связано с защитными эффектами МГТ в более молодом возрасте, когда еще нет сформированной атеросклеротической бляшки. В таком случае эстрогены усиливают вазодилатацию за счет увеличения концентраций NO и PGI<sub>2</sub>, уменьшается воспаление эндотелия в связи со снижением уровней САМs, MCP-1 и ФНО-α, снижается пролиферация гладкомышечных клеток, уменьшается активация тромбоцитов и перекисного окисления ЛПНП, в меньшей степени откладывающихся в сосудистой стенке. Назначение же МГТ при уже сформированной атеросклеротической бляшке, имеющей покрышку, чревато вредными эффектами, ведущими к ее нестабильности. Это обусловлено сниженной экспрессией и функцией эстрогеновых рецепторов, уменьшением эстрогенопосредованной вазодилатации на фоне повышения воспалительного процесса, уровня ММР и неоваскуляризации [24]. Именно поэтому крайне важно инициировать терапию в пределах окна терапевтических возможностей.

Отдельно следует остановиться на деменции, которая может носить сосудистый характер (быть

следствием атеросклероза церебральных и прецеребральных артерий) и иметь дегенеративную природу, проявляющуюся болезнью Альцгеймера – третьей по частоте причиной смерти у женщин старше 70 лет (см. табл. 1). Показано, что наряду с классическими симптомами одним из признаков репродуктивного старения выступают нарушения когнитивных способностей: внимания, восприятия, памяти, речи, интеллекта – возможностей познавать мир и взаимодействовать с ним [25]. При этом установлено, что переломный момент в снижении когнитивных способностей приходится на период перименопаузы [26]. В одном из исследований выявлена статистически значимая взаимосвязь между возрастом на момент ранней овариэктомии и возникновением деменции (ОР = 1,46; 95 %-й ДИ: 1,13–1,90; p = 0,005), а также паркинсонизма (ОР = 1,68; 95 %-й ДИ: 1,06–2,67; p = 0,003). С другой стороны, среди женщин, перенесших овариэктомию до 45 лет, но получавших заместительную терапию эстрогенами до 50 лет (т.е. до того возраста, когда в среднем наступает менопауза), повышения риска развития когнитивных нарушений и деменции не отмечалось [27].

При наступлении менопаузы в головном мозге женщины происходит целый комплекс патологической разбалансировки нейромедиаторов (табл. 2), ведущий к формированию депрессивного состояния [28]. Назначение пероральных эстрогенов способно восстановить их нормальные уровни и

уменьшить проявления депрессии.

Неоднократно проводились исследования, направленные на выяснение причины развития когнитивных нарушений у женщин после менопаузы. Так, в шведском проспективном популяционном исследовании, которое длилось 20 лет и включало 6103 женщины в возрасте 57,5 ± 5,9 года, изучалась связь атеросклероза с различными подтипами деменции и соответствующими заболеваниями. Авторы сделали вывод, что развившаяся у 462 человек деменция была связана с более высоким индексом интима-медиа сонной артерии, т.е. во многом была связана с атеросклерозом [29].

Еще в одном исследовании показано, что дефицит эстрогенов в перименопаузе приводит к снижению когнитивных функций ЦНС и является преморбидным фоном для формирования тревожно-депрессивных расстройств, в то время как эстрогены обладают антидепрессивным эффектом. Своевременно начатая МГТ, воздействуя в том числе на стволовые клетки гиппокампа, профилактирует развитие нейродегенеративных заболеваний и, по данным мета-анализа, снижает риск развития болезни Альцгеймера [30].

Таким образом, в целом эстрогены оказывают целый комплекс благоприятных воздействий на головной мозг: улучшают обмен нейромедиаторов, повышают интеграцию нейронов, имеют нейротрофическое и нейропротективное свойства, способствуют повышению утилизации глюкозы клетками

Таблица 2. Динамика нейромедиаторов головного мозга на фоне менопаузы и менопаузальной гормональной терапии (МГТ)

Менопауза		МГТ	
↓	Серотонин	↑	Серотонин
↓	Норадреналин	↑	Норадреналин
↑↓	Дофамин	↑↓	Дофамин
↑	Моноаминоксидаза	↓	Моноаминоксидаза
↓	γ-аминомасляная кислота	↑	γ-аминомасляная кислота
↓	Опиоидные пептиды	↑	Опиоидные пептиды
↑	β-адренергические рецепторы	↓	β-адренергические рецепторы

головного мозга, обладают антигипоксантами эффектами, увеличивают мозговой кровоток [31]. Кроме этого, эстрогены уменьшают патологические отложения амилоида – ключевого звена патогенеза болезни Альцгеймера – и подавляют активность клеток микроглии [32].

Тот факт, что около двух третей случаев болезни Альцгеймера развивается именно у женщин в постменопаузе, указывает на гендерный характер этого распространенного заболевания в отсутствие должного уровня эстрогенов. Для подтверждения этой гипотезы было проведено несколько исследований. В одном из них – проспективном когортном исследовании когнитивных функций и старения (США), длившемся 12 лет и включавшем 2114 белых женщин старше 65 лет, оценивалось влияние эстрогенов на когнитивный статус. Авторы пришли к заключению, что как более продолжительный репродуктивный период, так и применение МГТ ассоциируется с профилактикой когнитивных нарушений. При этом более раннее назначение МГТ (в пределах 5 лет после последней менструации) ассоциировано с улучшением когнитивной функции по сравнению с более поздним началом [29].

В другой работе – финском проспективном когортном исследовании, продолжавшемся 20 лет, с 1989 по 2009 г., изучалась связь между МГТ и болезнью Альцгеймера. По полученным данным, применение эстрогена в постменопаузе не имеет ассоциации с риском развития болезни Альцгеймера и, напротив, длительное применение МГТ статистически значимо ассоциируется со снижением этого риска [33].

Можно сделать следующий общий вывод: ранний период после менопаузы связан со снижением когнитивной функции, что подчеркивает потенциальную важность эстрогенов; начало МГТ вскоре после менопаузы и продолжение ее в долгосрочной перспективе снижают риск развития болезни Альцгеймера и других когнитивных нарушений.

Наряду с однозначной эффективностью МГТ в плане профилак-

тики атеросклероза, СД, сосудистой и дегенеративной деменции, повышения иммунитета, снижения хронического воспаления и т.д., существует другая сторона медали – возможность венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), которая обуславливает страх женщин и врачей перед этой терапией. Однако риск таких осложнений при применении МГТ во многом зависит от вида эстрогена и его концентрации: как правило, синтетический эстроген значительно опаснее, чем натуральный, а увеличение дозировки эстрогена ассоциируется с повышением риска развития ВТЭО [34]. Это во многом связано с вазодилатирующими свойствами эстрогенов, обеспечивающими замедление тока крови в венах, а также с повышением содержания в крови некоторых факторов свертывания [35]. Следует отметить, что после года МГТ риск возникновения ВТЭО значительно снижается, поскольку за это время обычно реализуются скрытые тромбофилические состояния [34].

В отношении возможного развития венозного тромбоза большое значение имеют и гестагены. В одном из последних исследований, проведенных в Великобритании, осуществлялся анализ баз данных QResearch и Clinical Practice Research Datalink в 1997–2017 гг. методом «случай – контроль». Исследованием было охвачено значительное количество женщин ( $n = 80\,396$ ) [36]. Результаты проведенной работы показали, что:

- МГТ эстрадиолом в сочетании с дидрогестероном характеризуется минимальным, не имеющим статистической значимости повышением риска ВТЭО, в отличие от другой комбинированной МГТ;
- ни циклическая, ни непрерывная схема приема эстрадиола с дидрогестероном не сопряжена со статистически значимым повышением риска ВТЭО;
- использование МГТ с различными дозировками эстрадиола связано с низким риском

ВТЭО при условии использования дидрогестерона;

- при МГТ с дидрогестероном у пациенток в возрасте 65–79 лет шанс развития ВТЭО меньше, чем при терапии с другими гестагенами;
- наиболее предпочтительной комбинацией МГТ у пациенток с избыточной массой тела является сочетание эстрадиола с дидрогестероном;
- комбинированная терапия с медроксипрогестероном ассоциирована с более высоким риском ВТЭО.

Статистически значимое повышение риска ВТЭО в описываемом исследовании отмечено при МГТ со всеми гестагенами, кроме дидрогестерона, в том числе с дроспиреноном и норгестрелом. Однако в связи с малым количеством участниц исследования, принимавших норгестрел/левоноргестрел или дроспиренон, авторы анализировали эти препараты как один тип, что потенциально может исказить результаты [36]. Можно предположить, что отсутствие в базах данных информации о применении названных гестагенов (менее 1 %) говорит о достаточно редком их использовании в когорте женщин Великобритании.

### Заключение

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) не только устраняет различные климактерические проявления, но и обладает мощнейшими профилактическими свойствами в отношении развития атеросклероза, сахарного диабета, абдоминального ожирения, сосудистой и дегенеративной деменции. Пероральная форма МГТ в 4–5 раз эффективнее, чем трансдермальные, однако для лечения необходимо использовать терапевтическое окно, составляющее не более 5–10 лет после наступления менопаузы. Для снижения риска развития венозных тромбоэмболических осложнений предпочтительно использовать натуральный эстроген в минимально возможной дозировке, а из гестагенов самым безопасным и нейтральным является дидрогестерон.

## Список литературы:

1. Федеральная служба государственной статистики. Репродуктивное здоровье населения России: резюме отчета. 2011. URL: [https://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf](https://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf) (дата обращения – 01.04.2020). [Federal State Statistics Service. Reproductive health of the Russian population: Report Summary, 2011. URL: [https://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf](https://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdravo-2011.pdf) (Accessed April 1, 2020). (in Russian)]
2. Van Dijk G.M., Kavousi M., Troup J., Franco O.H. Health issues for menopausal women: the top 11 conditions have common solutions. *Maturitas*. 2015; 80(1): 24–30. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.09.013
3. Davis S.R., Lambrinoudaki I., Lumsden M., Mishra G.D., Pal L., Rees M. et al. Menopause. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015; 1: 15004. DOI: 10.1038/nrdp.2015.4
4. Davis S.R., Castelo-Branco C., Chedraui P., Lumsden M.A., Nappi R.E., Shah D. et al.; Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012; 15(5): 419–29. DOI: 10.3109/13697137.2012.707385
5. Samal S., Panigrahi P., Dutta A. Social epidemiology of excess weight and central adiposity in older Indians: analysis of Study on global AGEing and adult health (SAGE). *BMJ Open*. 2015; 5(11): e008608. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008608
6. Levine J.A. Poverty and obesity in the U.S. *Diabetes*. 2011; 60(11): 2667–8. DOI: 10.2337/db11-1118
7. Kinge J.M., Strand B.H., Vollset S.E., Skirbekk V. Educational inequalities in obesity and gross domestic product: evidence from 70 countries. *J. Epidemiol. Community Health*. 2015; 69(12): 1141–6. DOI: 10.1136/jech-2014-205353
8. Kolb R., Sutterwala F.S., Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2016; 29: 77–89. DOI: 10.1016/j.coph.2016.07.005
9. Kalantaridou S.N., Naka K.K., Papanikolaou E., Kazakos N., Kravariti M., Calis K.A. et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(8): 3907–13. DOI: 10.1210/jc.2004-0015
10. Kodama M., Komura H., Kodama T., Nishio Y., Kimura T. Estrogen therapy initiated at an early age increases bone mineral density in Turner syndrome patients. *Endocr. J.* 2012; 59(2): 153–9. DOI: 10.1507/endocr.ej11-0267
11. Cartwright B., Robinson J., Seed P.T., Fogelman I., Rymer J. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101(9): 3497–505. DOI: 10.1210/jc.2015-4063
12. Salpeter S.R., Walsh J.M., Ormiston T.M., Greyber E., Buckley N.S., Salpeter E.E. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes. Metab.* 2006; 8(5): 538–54. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x
13. Godsland I.F., Manassiev N.A., Felton C.V., Proudler A.J., Crook D., Whitehead M.I. et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2004; 60(5): 541–9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02017.x
14. Slopian R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczekalski B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek J.D. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018; 117: 6–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009
15. Walsh B.W., Schiff I., Rosner B., Greenberg L., Ravnikar V., Sacks F.M. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325(17): 1196–204. DOI: 10.1056/NEJM199110243251702
16. Duncan A.C., Lyall H., Roberts R.N., Petrie J.R., Perera M.J., Monaghan S. et al. The effect of estradiol and a combined estradiol/ progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(7): 2402–7. DOI: 10.1210/jcem.84.7.5836
17. Barrett-Connor E., Laakso M. Ischemic heart disease risk in postmenopausal women: effects of estrogen on glucose and insulin levels. *Arteriosclerosis*. 1990; 10(4): 531–4. DOI: 10.1161/01.atv.10.4.531
18. Stevenson J.C., Rioux J.E., Komer L., Gelfand M. 1 and 2 mg 17beta-estradiol combined with sequential dydrogesterone have similar effects on the serum lipid profile of postmenopausal women. *Climacteric*. 2005; 8(4): 352–9. DOI: 10.1080/13697130500345190
19. Cieraad D., Conrad C., Jesinger D., Bakowski M. Clinical study comparing the effects of sequential hormone replacement therapy with oestradiol/dydrogesterone and conjugated equine oestrogen/ norgestrel on lipids and symptoms. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2006; 274(2): 74–80. DOI: 10.1007/s00404-006-0132-4
20. Anagnostis P., Bitzer J., Cano A., Ceausu I., Chedraui P., Durmusoglu F. et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: an EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2020; 135: 82–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.03.007
21. Özdemir B.C., Dotto G.P. Sex hormones and anticancer immunity. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25(15): 4603–10. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0137
22. Паневина А.С., Сметнева Н.С., Василенко А.М., Шестакова М.В. и др. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких в период перименопаузы. *Терапевтический архив*. 2018; 10: 79–83. [Panevina A.S., Smetneva N.S., Vasilenko A.M., Shestakova M.V. The effects of menopausal hormone therapy on proinflammatory cytokines and immunoglobulins in perimenopausal patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Therapeutic archive*. 2018; 10: 79–83. (in Russian)]
23. Tuomikoski P., Lyytinen H., Korhonen P., Hoti F., Vattulainen P., Gissler M. et al. Coronary heart disease mortality and hormone therapy before and after the Women's Health Initiative. *Obstet. Gynecol.* 2014; 124(5): 947–53. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000461

24. Reslan O.M., Khalil R.A. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. *Rev. Recent. Clin. Trials.* 2012; 7(1): 47–70. DOI: 10.2174/157488712799363253
25. Brinton R.D., Yao J., Yin F., Mack W.J., Cadenas E. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015; 11(7): 393–405. DOI: 10.1038/nrendo.2015.82
26. Weber M.T., Rubin L.H., Maki P.M. Cognition in perimenopause: the effect of transition stage. *Menopause.* 2013; 20(5): 511–7. DOI: 10.1097/GME.0b013e31827655e5
27. Rocca W.A., Grossardt B.R., Maraganore D.M. The long-term effects of oophorectomy on cognitive and motor aging are age dependent. *Neurodegener. Dis.* 2008; 5(3–4): 257–60. DOI: 10.1159/000113718
28. Archer J.S. NAMS/Solvay Resident Essay Award. Relationship between estrogen, serotonin, and depression. *Menopause.* 1999; 6(1): 71–8.
29. Matyi J.M., Rattinger G.B., Schwartz S., Buhusi M., Tschanz J.T. Lifetime estrogen exposure and cognition in late life: the Cache County Study. *Menopause.* 2019; 26(12): 1366–74. DOI: 10.1097/GME.0000000000001405
30. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016; 19(2): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
31. Henderson V.W. Action of estrogens in the aging brain: dementia and cognitive aging. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1800(10): 1077–83. DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.11.005
32. Fuente-Martin E., Garcia-Caceres C., Morselli E., Clegg D.J., Chowen J.A., Finan B. et al. Estrogen, astrocytes and the neuroendocrine control of metabolism. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2013; 14(4): 331–8. DOI: 10.1007/s11154-013-9263-7
33. Imtiaz B., Tuppurainen M., Rikkinen T., Kivipelto M., Soininen H., Kröger H. et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: a prospective cohort study. *Neurology.* 2017; 88(11): 1062–8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003696
34. Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Maturitas.* 2015; 82(3): 304–7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.06.040
35. Raffetto J.D., Qiao X., Beauregard K.G., Khalil R.A. Estrogen receptor-mediated enhancement of venous relaxation in female rat: implications in sex-related differences in varicose veins. *J. Vasc. Surg.* 2010; 51(4): 972–81. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.11.074
36. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2019; 364: k4810. DOI: 10.1136/bmj.k4810

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия	НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты
АД – артериальное давление	ОР – относительный риск
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
АСТ – аспартатаминотрансфераза	ОШ – отношение шансов
АЧТВ – активированное частичное тромбластиновое время	ПЦР – полимеразная цепная реакция
ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов	СД – сахарный диабет малого таза
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека	СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	УЗИ – ультразвуковое исследование
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии	ФНО, TNF – фактор некроза опухоли
ДИ – доверительный интервал	ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ИВЛ – искусственная вентиляция легких	ЦНС – центральная нервная система
ИМТ – индекс массы тела	ЭКО – электрокардиография, электрокардиограмма
ИППП – инфекции, передаваемые половым путем	ЭТТ – эндотрахеальная трубка
ИФА – иммуноферментный анализ	САМ – клеточные адгезивные молекулы
ЛГ – лютеинизирующий гормон	СРБ – С-реактивный белок
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности	IFN – интерферон
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	Ig – иммуноглобулин
МКБ-10 – Международная классификация болезней	IL – интерлейкин 10-го пересмотра
МРТ – магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма	МСР – моноцитарный хемоаттрактантный протеин
	ММР – матриксная металлопротеиназа
	PGI2 – простагландин I2

Впервые опубликовано в журнале «Гинекология», том 19, № 6 (2020) | Доктор.ру 87

# Ишемическая болезнь сердца и миома тела матки: клиническое наблюдение пациентки с сочетанной патологией

Б.М. Шарафутдинов<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Антропова<sup>3</sup>, И.В. Абдульянов<sup>1</sup>, С.А. Рыжкин<sup>1,2</sup>, Э.А. Газиев<sup>1</sup>, М.И. Мазитова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

<sup>3</sup>КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Казань, Россия

<sup>4</sup>ГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

**Миома тела матки (МТМ) представляет собой гормонозависимое опухолеподобное доброкачественное заболевание, возникающее из гладкомышечных структур маточной стенки. По данным различных источников, у 30–70 % женщин в периоде менопаузального перехода имеется МТМ [1–7]. Однако истинная распространенность этого заболевания в популяции, вероятно, недооценена из-за отсутствия данных о распространенности опухолей без клинической симптоматики. Симптоматическая МТМ может вызывать боли в области таза, поясницы, диспептические явления, обильные менструальные кровотечения, а также осложненные роды и бесплодие [8].**

К установленным факторам риска (ФР) МТМ относятся возраст, раннее наступление менархе, отсутствие родов в анамнезе, поздний возраст первой беременности, синдром поликистозных яичников [1]. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, образ жизни (курение и др.) и ожирение [9] одновременно являются распространенными ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связаны с развитием атеросклероза [10]. Общие паттерны подтверждают предположение о том, что развитие атеросклеротических бляшек и МТМ имеют общий биологический механизм. Помимо этого, пролиферация гладкомышечных клеток моноклонального происхождения имеет решающее значение в развитии и атеросклероза, и МТМ [11].

С-реактивный белок (СРБ) служит характерным воспалительным предиктором атеросклероза. Повышение уровня СРБ может указывать на субклинический атеросклеротический процесс [12]. Гипергомоцистеинемия, являясь независимым ФР развития атеросклероза, может привести к усилению окислительного стресса, угнетению синтеза

оксида азота, пролиферации гладких мышц, дисфункции эндотелия и тромбозу [13]. Повышение концентрации гомоцистеина от легкой до умеренной степени связано с повышенным риском развития атеросклеротических сосудистых заболеваний. Кроме того, гипергомоцистеинемия была предложена в качестве ФР эстроген-индуцированного онкогенеза. В исследовании Y. He et al. уровень СРБ был положительно связан с риском развития МТМ. В этом же исследовании была выявлена обратная связь между уровнем гомоцистеина и развитием МТМ, данная корреляция исчезла после хирургического удаления миомы [14].

В настоящее время в Российской Федерации ишемической болезнью сердца (ИБС) страдают 15–17 % взрослого населения, причем после 30 лет ИБС выявляется у 30 % женщин [15]. По данным зарубежных авторов, распространенность МТМ варьирует в пределах 20–40 % [16, 17]. Однако на сегодняшний день нет данных о распространенности сочетанной патологии (ИБС и МТМ) в общей популяции. Назначение дезагре-

гантной, а в отдельных случаях антикоагулянтной терапии при проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациенток с МТМ должно настораживать относительно повышенного риска кровотечений.

Аномальное маточное кровотечение является распространенным состоянием и часто сопутствует МТМ. В ретроспективном исследовании A. Sjölander et al. частота жалоб на обильные маточные кровотечения в группе исследуемых увеличилась с 17,8 % до 29,5 % после назначения антикоагулянтной терапии. Аномальные маточные кровотечения усугубляются не только при приеме антагонистов витамина К, но и при комбинированной дезагрегантной терапии [18]. Помимо этого, при назначении новых пероральных антикоагулянтов по поводу фибрилляции предсердий в периоде менопаузального перехода не оценивается их безопасность в отношении маточных кровотечений. В дополнение к этому долгосрочные последствия маточных кровотечений при моно- или двойной дезагрегантной терапии (ДДТ) часто

игнорируются или недооцениваются. В частности, ДДТ, назначенная после ЧКВ, может приводить к обильному маточному кровотечению, увеличивая риск анемии, что особенно опасно для пациенток с установленной ИБС [19, 20].

### Клиническое наблюдение

Пациентка Ю., 1970 г. р., поступила в отделение кардиологии медико-санитарной части ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» с жалобами на боли в прекардиальной области (за грудиной, в 3–4-м межреберьях слева), иррадирующие в спину при физической нагрузке (ходьбе, подъеме по лестнице на 1–2 этажа), купирующиеся в покое, повышение артериального давления до 160/90 мм рт. ст., общую слабость, периодические боли внизу живота, обильные менструации.

### Anamnesis morbi et vitae

Вышеуказанные жалобы беспокоят пациентку около 2 лет. Ранее наблюдалась у кардиолога с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения, функциональный класс II. Амбулаторно принимает периндоприл 2 мг/сут, розувастатин 20 мг/сут. Последние 2 мес. отмечает значительное снижение толерантности к физической нагрузке. Инсульты, инфаркты отрицает, гиперхолестеринемия выявлена около 4 лет назад. Вредные привычки отрицает. Амбулаторно проведена мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий

(МСКТ), по данным которой выявлены критические стенозы правой коронарной артерии (ПКА). Находилась на диспансерном учете в женской консультации по поводу МТМ с 2005 г., наблюдался прогрессивный рост. Трижды проведены диагностические выскабливания полости матки по поводу гиперпластических процессов эндометрия (подтвержденных гистологически), от радикальных оперативных вмешательств в гинекологических отделениях пациентка отказывалась в связи с ИБС. Амбулаторно был назначен агонист гонадотропин-рилизинг-гормона № 6, с последующей установкой внутриматочной системы с левоноргестрелом.

Госпитализирована в отделение кардиологии в плановом порядке.

### Предварительный клинический диагноз

**Основное заболевание:** ИБС. Стенокардия напряжения, функциональный класс III. Атеросклероз коронарных артерий (по данным МСКТ-коронарографии). Гипертоническая болезнь III степени, риск 4.

**Осложнения:** хроническая сердечная недостаточность I стадии (функциональный класс III).

**Сопутствующее заболевание:** множественная интерстициально-субсерозная МТМ с геморрагическим синдромом.

### Результаты обследования и лечения

С учетом сопутствующего диагноза совместно кардиологом и

гинекологом принято решение о первичном проведении коронароангиографии (КАГ) и дальнейшей тактике лечения.

КАГ: тип коронарного кровоснабжения миокарда – правый. При ангиографии левой коронарной артерии (ЛКА) выявлены стенозы в пределах 35–40 %, межсистемные коллатерали в дистальные отделы ПКА (рис. 1 А). При ангиографии ПКА выявлены: стеноз устья 80 %, критический стеноз проксимального сегмента, функциональная окклюзия с уровня медиального сегмента (рис. 1 В). С учетом результатов КАГ принято решение о проведении ЧКВ на ПКА на первом этапе лечения и эмболизации маточных артерий (ЭМА) на втором этапе.

В отделении ангиографических и рентгенооперационных исследований выполнены баллонная ангиопластика и стентирование устья, проксимального и медиального сегментов ПКА (установлено 3 стента с лекарственным покрытием – эверолимусом) с удовлетворительным ангиографическим результатом (рис. 1С).

В раннем послеоперационном периоде пациентка отмечала улучшение самочувствия в виде отсутствия ангинозных болей при физической нагрузке и в покое. При выписке назначено медикаментозное лечение: антиагрегантная и антикоагулянтная терапия (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут; клопидогрел 75 мг/сут), гиполипидемическая терапия (розувастатин

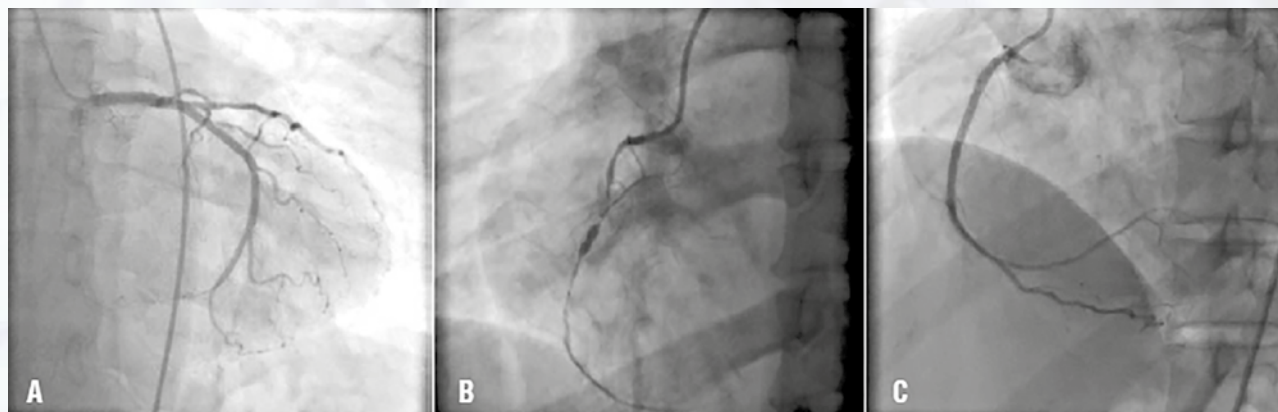
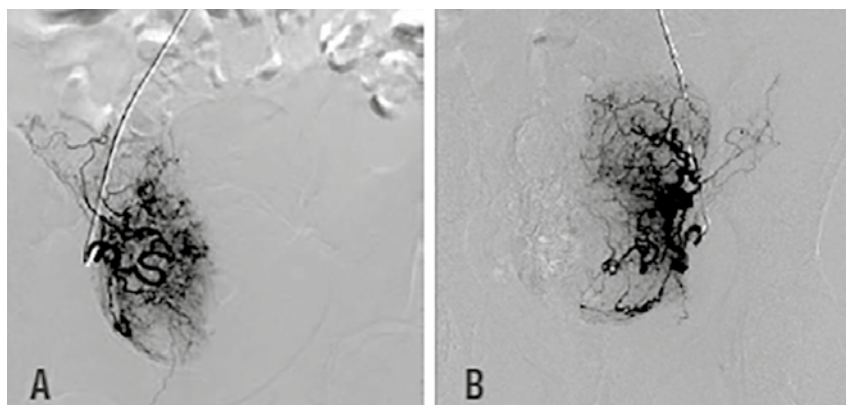
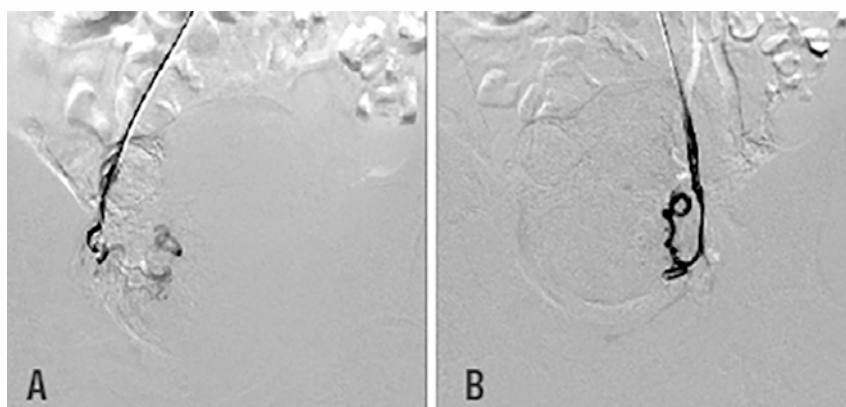


Рисунок 1. Пациентка Ю. Коронароангиография: А – левая коронарная артерия; В – правая коронарная артерия до ЧКВ; С – правая коронарная артерия после ЧКВ



**Рисунок 2.** Пациентка Ю. Ангиография маточных артерий до ЭМА справа (А) и слева (В)



**Рисунок 3.** Пациентка Ю. Ангиография маточных артерий после ЭМА справа (А) и слева (В)

20 мг/сут), антигипертензивная терапия (периндоприл 4 мг/сут), рекомендована гиполипидемическая диета. До второй госпитализации в гинекологическое отделение находилась на амбулаторном наблюдении у кардиолога и гинеколога, отмечала увеличение объема кровопотери при менструации.

Спустя месяц пациентка поступила на второй этап лечения. Через лучевой доступ проведена ЭМА левой и правой маточных артерий микросферами размером 500–700 мкм до стаза контраста в дистальных сегментах артерий (рис. 2 и 3). По результатам послеоперационного ультразвукового исследования (УЗИ) с цветным доплеровским картированием (ЦДК) признаков кровотока в миоматозных узлах не выявлено. Жалобы на момент выписки отсутствовали. Выписана на 5-е сут под амбулаторное наблюдение кардиолога и гинеколога.

Через 6 мес. проведена контрольная КАГ: ЛКА – без динами-

ки, стенты, установленные в ПКА, проходимы на всем протяжении, без признаков рестеноза. Повторно обследована кардиологом и гинекологом, наблюдалась положительная динамика по обоим патологиям: выявлены повышение толерантности к физической нагрузке (по результатам нагрузочных проб) и регрессия размеров миоматозных узлов с отсутствием признаков кровотока (по результатам УЗИ с ЦДК органов малого таза).

### Обсуждение

Выявление у пациентов кардиологического профиля сопутствующих заболеваний, повышающих риск развития геморрагических осложнений, должно быть неотъемлемой частью первичного обследования. В связи с ростом числа женщин, получающих антикоагулянтную и/или дезагрегантную терапию по поводу ССЗ, распространенность аномальных маточных

кровоотечений увеличивается. Лечение пациенток с ИБС и МТМ должно проводиться совместно кардиологом и гинекологом, с проведением ЧКВ на первом этапе лечения ввиду превалирующего значения ИБС как более жизнеугрожающего заболевания.

Кардиолог должен оценить репродуктивный статус пациентки перед началом ДДТ, гематологические параметры при аномальных маточных кровотечениях, возможность смены ДДТ при возникновении патологических кровотечений, а также своевременно направить к гинекологу для дальнейшего обследования. Гинекологу в свою очередь следует провести оценку менструального анамнеза, выполнить УЗИ с ЦДК органов малого таза, а также избегать назначения гормонального лечения при установленной ИБС, перенесенном инсульте или венозных тромбоэмболических осложнениях [21, 22].

Таким образом, лечение пациенток с сочетанием ССЗ и МТМ требует привлечения различных специалистов (рентгенэндоваскулярных и сосудистых хирургов, гинекологов, кардиологов) для определения наиболее подходящей тактики лечения. Проведение рентгенэндоваскулярного вмешательства позволяет не только объективно подтвердить, но и получить полноценное представление о характере и распространенности патологии. Выбор тактики лечения в пользу рентгенэндоваскулярной эмболизации привел к адекватному и быстрому устранению патологии с учетом основного заболевания.

В настоящее время не существует клинических рекомендаций по тактике лечения пациенток с сочетанной ИБС и МТМ, а также данных о влиянии ДДТ на возникновение рецидивов кровотечений после проведения ЭМА. Проведение клинических исследований позволит выработать оптимальный междисциплинарный подход к ведению этой категории больных.

## Список литературы:

- Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(4):589–601.
- Baird D.D., Dunson D.B., Hill M.C. et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(1):100–107.
- Селихова М.С., Вдовин С.В. Современные подходы к ведению пациенток с миомой матки. *РМЖ. Мать и дитя.* 2017; 26:1938–1940. [Selikhova M.S., Vdovin S.V. Modern approaches to managing the patients with uterine myoma. *Russian J of Woman and Child Health.* 2017; 26:1938–1940 (in Russ.)].
- Гришин И.И., Рощина В.А., Каусева О.И. и др. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: актуальный подход в современных реалиях. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018; 2:169–172. [Grishin I.I., Roshchina V.A., Kauseva O.I. et al. Embolization of the uterine arteries in treatment of uterine myoma: the actual approach in current realities. *Russian J of Woman and Child Health.* 2018;1(00):169–172 (in Russ.)].
- Тапильская Н.И., Глушаков Р.И. Медикаментозное лечение миомы матки в период менопаузального перехода. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018;5(1):10–15. [Tapilskaya N.I., Glushakov R.I. Pharmacological treatment of uterine myoma in the period of the menopausal transition. *Russian J of Woman and Child Health.* 2018;5(1):10–15 (in Russ.)].
- Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Гончаров И.Ю. Миома матки. Безоперационное лечение. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018;2(1):3–6. [Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I. Yu., Goncharov I. Yu. Uterine myoma. Non-surgical treatment. *Russian J of Woman and Child Health.* 2018;2(1):3–6 (in Russ.)].
- Антропова Е.Ю., Чечулина О.В., Мазитова М.И. и др. Опыт лечения пациенток с перешеечным расположением миоматозных узлов. *РМЖ. Мать и дитя.* 2017; 12:905–907. [Antropova E. Yu., Chechulina O.V., Mazitova M.I. et al. Experience in the treatment of patients with the isthmus myomatous nodes. *Russian J of Woman and Child Health.* 2017; 12:905–907 (in Russ.)].
- Parker W.H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *FertilSteril.* 2007;87(4):725–736.
- Faerstein E., Szklo M., Rosenshein N.B. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *Am J Epidemiol.* 2001;153(1):11–19.
- Danese C., Vestri A.R., D'Alfonso V. et al. Do hypertension and diabetes mellitus influence the site of atherosclerotic plaques? *Clin Ter.* 2006;157(1):9–13.
- Parazzini F., Chiaffarino F., Polverino G. et al. Uterine fibroids risk and history of selected medical conditions linked with female hormones. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(3):249–253.
- Paul A., Ko K.W., Li L. et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation.* 2004;109(5):647–655.
- Borgfeldt C., Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25–40 years. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(3):202–207.
- He Y., Zeng Q., Li X. et al. The Association between Subclinical Atherosclerosis and Uterine Fibroids. *PLoS One.* 2013;8(2): e57089.
- Латфуллин И.А., Ишемическая болезнь сердца: основные факторы риска, лечение. (Электронный ресурс). URL: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785000198407.html> (дата обращения: 24.03.2020). [Latfullin I.A. Coronary heart disease: main risk factors, treatment. (Electronic resource). URL: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785000198407.html> (access date: 24.03.2020) (in Russ.)].
- Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2014; 6:95–114.
- Тихомиров А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. М.: Медицина; 2013. [Tikhomirov A.L. Миома, pathogenetic substantiation of organ-preserving treatment. М.: Medicina; 2013 (in Russ.)].
- Själänder A., Friberg B., Svensson P. et al. Menorrhagia and minor bleeding symptoms in women on oral anticoagulation. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;24(1):39–41.
- Ahmed B., Dauerman H.L. Women, bleeding, and coronary intervention. *Circulation.* 2013;127(5):641–649.
- Филиппов Е.В. Ведение пациентов с ишемической болезнью сердца и высоким риском кровотечений. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019; 6:5–10. [Filippov E.V. Patient management in CHD and high risk of hemorrhage. *RMJ. Medical Review.* 2019; 6:5–10 (in Russ.)].
- Dresler E., Poulsen L.G., Antonsen S.L. et al. EMAS clinical guide: assessment of the endometrium in peri and postmenopausal women. *Maturitas.* 2013;75(2):181–190.
- Trelle S., Reichenbach S., Wandel S. et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7086.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Ishemicheskaya\\_bolezny\\_serdca\\_i\\_mioma\\_tela\\_matki\\_klinicheskoe\\_nablyudenie\\_pacientki\\_s\\_sochetannoy\\_patologiy/#ixzz6sYyWoBEi](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Ishemicheskaya_bolezny_serdca_i_mioma_tela_matki_klinicheskoe_nablyudenie_pacientki_s_sochetannoy_patologiy/#ixzz6sYyWoBEi)

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», рубрика: Гинекология Кардиология, № 6 от 07.04.2020 стр. 34-37



# Витамин В12 при сахарном диабете: систематический обзор и обоснование использования



Т.В. Мохорт  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск

**Резюме.** Представлен анализ данных литературы по механизму действия, включающему развитие гипергомоцистеинемии, и терапевтическому потенциалу витамина В12 при сахарном диабете. Обоснована целесообразность использования витамина В12 при лечении диабетической невропатии, депрессии, когнитивном дефиците, анемии. Определена связь дефицита витамина В12 и использования метформина, что является основой для его долгосрочного использования. Приведены данные, свидетельствующие об эффективности использования пероральных форм витамина В12.

**Ключевые слова:** витамин В12, гипергомоцистеинемия, сахарный диабет, диабетическая невропатия, когнитивный дефицит, метформин.

**Vitamin B12 in diabetes: a systematic review and rationale for use**

Mokhort T.V.

Belarusian State Medical University, Minsk

**Summary.** The analysis of literature data on the mechanism of action, including the development of hyperhomocysteinemia, and the therapeutic potential of vitamin B12 in diabetes mellitus is presented. The expediency of vitamin B12 usage in the treatment of diabetic neuropathy, depression, cognitive deficit, anemia. The relationship between vitamin B12 deficiency and metformin treatment was determined, which is the basis for its long-term use. The data testifying to efficiency of use of oral forms of vitamin B12 are resulted.

**Keywords:** vitamin B12, hyperhomocysteinemia, diabetes mellitus, diabetic neuropathy, cognitive deficit, metformin.

Аксиомой является факт системных нарушений метаболизма углеводов, липидов, белков, микро-нутриентов (нуклеотидов, витаминов, микроэлементов) при сахарном диабете (СД). Течение СД сопровождается нарушениями поступления в организм различных витаминов вследствие ограничений в питании, нарушениями их всасывания в желудочно-кишечном тракте, транспортировки кровью и акцепции клетками-мишенями, скорости их метаболизма и выведения. Одним из важнейших представителей витаминов группы В, привлекающих внимание специалистов, работающих с СД, является витамин В12 (цианокобаламин, гидроксокобаламин, две его коферментные формы – метилкобаламин и кобамамид).

С прошлого века продолжают клинические исследования по

оценке эффективности применения витамина В12 при различных клинических ситуациях, в том числе при СД. Одной из целей назначения витамина В12 является восполнение его дефицита, развивающегося при неполноценном питании или диетических ограничениях, особенно у вегетарианцев, хроническом алкоголизме, применении некоторых лекарственных препаратов (например, изониазида), после хирургических вмешательств на желудочно-кишечном тракте, синдроме мальабсорбции. Условием, усугубляющим снижение обеспеченности витамином В12, который имеет жизненно важное значение для обеспечения функции нервной системы, синтеза ДНК и РНК, является использование метформина – базисного антигипергликемического препарата, который, несмотря на более чем 60-летнюю

историю, является препаратом первого выбора во всех международных рекомендациях.

Недостаток витамина В12 в питании достаточно распространен. В США и Великобритании доля лиц с его дефицитом достигает 6 %, увеличиваясь в старших возрастных группах [4]. Этот факт определяет необходимость понимания факта взаимосвязи обеспеченности витамином В12 и фолиевой кислотой с уровнем гомоцистеина (ГЦС).

Для понимания патогенетических связей дефицита витамина В12 и структурных нарушений в нервной системе следует понимать, что это действие опосредовано стимулирующим влиянием на синтез ГЦС из метионина – непротеиногенной аминокислоты, являющейся гомологом цистеина, от которого он отличается одной метиленовой группой. Этот

факт определяет связь дефицита витамина В12 и гипергомоцистеинемии (ГГЦС), что прослеживается во многих исследованиях. Работами, проведенными в последние десятилетия, установлено, что ГЦС является независимым и значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда, инсульта и венозной тромбозной эмболии, атеросклероза [52, 57, 61]. Высказывается предположение, что ГГЦС является более информативным маркером ССЗ, чем холестерин, а повышенный уровень ГЦС является серьезным предиктором смертности людей с предшествующими ССЗ или выявленными другими факторами риска [37]. Поскольку СД, особенно 2-го типа, является фактором акселерации атеросклероза, ГГЦС при этой патологии приобретает особую значимость [10]. Более того, к настоящему времени доказано, что ГГЦС является фактором, потенцирующим гипергликемию и повышающим вероятность развития СД [38].

Механизм повреждающего действия ГЦС опосредован через влияние на эндотелий стенки сосудов, что способствует формированию атеросклеротической бляшки и активации тромбообразования. Факторами, вызывающими повреждение стенки сосудов, являются активация окислительного стресса, избыточное образование оксида азота и реактивных форм кислорода и маркеров немикробного воспаления [30].

Популяционные исследования позволили выявить связь определенных пищевых предпочтений, курения, потребления кофе, биохимических детерминант (содержание в плазме креатинина, В6, В12, фолатов) и других факторов (индекс массы тела, антигипертензивные препараты) с уровнем ГЦС. Среди факторов, влияющих на содержание ГЦС в крови, следует выделить наследственную предрасположенность, малоподвижный образ жизни, курение, избыточное потребление белка, кофе, алкоголя, недостаток витаминов группы В, фолатов [26, 41, 62]. Также обсуждается влияние некоторых препаратов на уровень ГЦС (пеницилламина, циклоспорина, метотрексата, карба-

мазепина, фенитоина, 6-азауридина, закиси азота), которые могут прямо или опосредованно выступать в качестве антагонистов ферментов и кофакторов, принимающих участие в метаболизме ГЦС.

Доказана связь дефицита витамина В12 и ГГЦС при СД с усугублением развития депрессии [3, 66]. В исследовании I. Bjelland и соавт. было определено, что риск развития депрессии ассоциирован с уровнем ГЦС более 15 мкмоль/л [14].

Доказательство влияния ГЦС на сосудистую стенку определяет потенциальную связь ГГЦС с развитием сосудистых осложнений при СД [23, 28].

Однако результаты исследований по оценке связи ГГЦС с развитием микрососудистых осложнений оказались неоднозначными. Тем не менее, системный метаанализ подтверждает, что ГГЦС является фактором риска развития диабетической ретинопатии, особенно ее пролиферативной стадии [46, 71].

Бесспорно, что ГГЦС усугубляется нарушением функции почек, что имеет принципиальное значение при СД [2, 18, 47].

Доказано, что дефицит витамина В12 сопровождается демиелинизацией серого вещества в головном и спинном мозге и периферических нервах. Одним из потенциальных факторов, обуславливающих демиелинизацию, может быть нарушение синтеза холина и холин-содержащих фосфолипидов (лецитин, сфингомиелин) вследствие недостатка активного метионина, возникающего при дефиците витамина В12. Это объясняет, почему применение витамина В12 является патогенетически обоснованным при отсутствии его дефицита в связи с тем, что в виде своих коферментов он принимает активное участие в биохимических процессах, обеспечивающих нормальную функциональную активность различных структур нервной системы. В этой связи витамин В12 часто называют нейротрофическим или нейротропным витамином, поэтому не является неожиданностью ассоциация дефицита витамина В12 и ГГЦС с развитием диабетической периферической невропатии [7, 43].

До настоящего времени недостаточно изучены поражения головного мозга при СД, которые проявляются когнитивными нарушениями, которые исторически рассматривались с позиций оценки понятий «деменция» или «слабоумие», характеризующих наиболее тяжелые когнитивные нарушения, приводящие к дезадаптации в повседневной жизни. Анализ связи деменции и СД свидетельствует о том, что риск деменции в среднем в 1,6–2,5 раза выше, сосудистой деменции – в 2,0–2,6 раза выше, болезни Альцгеймера – в 1,5 раза выше, чем в общей популяции, независимо от возраста начала СД [13]. В последние годы актуальность приобретают менее выраженные расстройства (легкие – при которых показатели психометрических шкал могут оставаться в пределах средне-статистической возрастной нормы или незначительно отклоняться при осознании пациентом снижения когнитивных способностей; умеренные – выходящие за рамки возрастной нормы, но не ограничивающие самостоятельности и независимости пациента).

Наиболее значимыми факторами в развитии когнитивных нарушений при СД являются хроническая гипергликемия и вариабельность уровней гликемии, которые приводят к системным метаболическим нарушениям, включающим активацию протеинкиназы С, митоген-активированной протеинкиназы, протеиновой тирозин фосфатазы SHP-1, фосфатов, накопления токсических метаболитов (конечных продуктов гликирования (КПГ), метилглиоксала, прооксидантов), нарушениям осмотического состояния клеток и редокс-потенциала, включающим активацию оксидативного и эндоплазматического стресса, провоспалительных цитокинов, калликреин-брадикининовой системы. КПГ накапливаются в нейрофибриллярных клубках и амилоидных бляшках в мозге, способствуя развитию болезни Альцгеймера, что усугубляется структурными изменениями в амилоиде [20, 22]. Как следствие, в нервной системе развиваются:

- атрофия головного мозга в результате нейродегенеративных

процессов, таких как потеря нейронов и ослабление их взаимосвязи;

- болезнь церебральных малых сосудов (Cerebral small vessel disease), сопровождающаяся вовлечением в патологические процессы различной этиологии небольших артерий, артериол, венул и капилляров головного мозга, которые вызывают изменения белого вещества, микрокровоизлияния, немые мозговые инфаркты и лакунарные аномалии и инфаркты, нарушения перфузии мозга [17, 40].

В качестве дополнительных факторов, усугубляющих развитие когнитивных расстройств, рассматриваются дисметаболические патологические состояния, включающие старение, гипотиреоз, нарушение функции печени или почек, дефицит витамина В12, фолиевой кислоты и др., сопутствующие СД. С этих позиций особое внимание привлекает дефицит витамина В12, развивающийся на фоне длительного использования метформина [5, 9]. Доказано, что дефицит витамина В12 и В9 (фолиевая кислота) у матери может привести к дефектам формирования нервной трубки у плода (миеломенингоцеле, недоразвитие, кисты, мальформации, гидроцефалия головного мозга), которые предупреждаются использованием адекватных доз фолиевой кислоты и витамина В12 [53, 67]. Более того, дефицит витамина В12 (по уровню общего ГЦС и метилмалоновой кислоты) в младенчестве связан с отставанием последующего нейрокогнитивного развития, которое оценивается по выполнению задач социального восприятия и зрительно-пространственным способностям в течение 5 лет [45]. Авторы отмечают, что долгосрочный эффект плохого состояния витамина В12 в младенчестве нуждается в дальнейших рандомизированных контролируемых исследованиях. Однако ранее были опубликованы данные, фактически подтверждающие лучшие результаты по большинству психологических тестов у подростков без дефицита кобаламина, что свидетельствует о

связи когнитивных функций и статуса витамина В12 [48].

Также доказана связь дефицита витамина В12, повышения уровня ГЦС со снижением когнитивной функции мозга и уменьшением общего объема головного мозга у взрослых [29, 64]. Повышение уровня ГЦС в крови до 14,5  $\mu\text{моль/л}$  приводит к двукратному увеличению риска возникновения болезни Альцгеймера в возрасте свыше 60 лет и прямо коррелирует с когнитивными расстройствами у лиц пожилого возраста [1, 24]. В долгосрочном исследовании (10 лет, 1648 пациентов) было установлено, что низкие показатели содержания витамина В12 в сыворотке крови сочетались с повышением концентрации метилмалоновой кислоты и коррелировали с ускоренными темпами снижения познавательных способностей у обследованных лиц [32]. Также в проспективном исследовании с участием 107 испытуемых в возрасте от 61 до 87 лет в течение 5 лет установлено наличие связи содержания витамина В12 и метилмалоновой кислоты в плазме крови с увеличением темпов атрофии вещества головного мозга и снижения познавательных способностей человека, что позволило авторам назвать дефицит витамина В12 модифицируемой причиной прогрессирования нарушений когнитивных функций [70].

В обзоре Е. Мооге и соавт. рассмотрены ассоциации между низким уровнем витамина В12, нейродегенеративными заболеваниями и когнитивными нарушениями. Авторы отмечают, что уровень витамина В12 в субклиническом низко-нормальном диапазоне ( $<250 \mu\text{моль/л}$ ) связан с болезнью Альцгеймера, сосудистой деменцией и болезнью Паркинсона. Вегетарианство и использование метформина способствуют снижению уровня витамина В12 и могут независимо увеличивать риск развития когнитивных нарушений. Дефицит витамина В12 ( $<150 \mu\text{моль/л}$ ) ассоциирован с когнитивными нарушениями [54].

Изучение соотношений таких критериев, как обеспеченность фолатами и витамином В12, ГЦС, показало наличие связи между ними.

Спорным является вопрос, влияет ли прием витамина В12 и фолатов на прогрессирование преклинических патологических состояний, а также соотношение польза/риск для здоровых лиц, потенциальная польза от коррекции дефицитарных состояний [55].

Рост заболеваемости СД 2-го типа с возрастом и увеличение продолжительности жизни определяют актуальность изучения взаимосвязи процессов старения, сопровождающихся полиэтиологическим снижением когнитивной функции, и статусом обеспеченности витамином В12. В исследовании пожилых людей, проживающих в регионах, не использующих фторификацию фолиевой кислотой, в Hordaland Health Study было определено, что дефицит витамина В12 ассоциирован с когнитивным снижением [27].

В качестве причин развития неврологических расстройств при дефиците витамина В12 обсуждаются нарушение синтеза метионина, замедление окисления жирных кислот и накопление токсичного для нервной системы метилмалоната, вызывающего жировую дистрофию нейронов и демиелинизацию нервных волокон, накопление в цереброспинальной жидкости нейротоксичных веществ и уменьшение содержания нейротрофических факторов [58]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях доказано, что недостаток витамина В12 сопровождается увеличением содержания в цереброспинальной жидкости фактора некроза опухоли, уменьшением концентрации эпидермального фактора роста нервов и интерлейкина-6, которые корригируются при использовании витамина В12 [63, 68].

Принципиально важным фактом является то, что использование препаратов витаминов группы В, в том числе В12, позволяет уменьшить содержание ГЦС в крови, что приводит к снижению скорости прогрессирования атеросклероза на ранних стадиях процесса [8, 36].

Представляет интерес мета-анализ, в который было включено 5 исследований с 879 участниками, получавшими различные комбинации витаминных (В6, В12 и фолиевая

кислота) добавок для предупреждения деменции или замедления когнитивных потерь у пациентов с легкими нарушениями [51]. Авторы отмечают, что данные об общей когнитивной функции были очень низкого качества, но тем не менее 1 исследование [29] показало, что в течение двух лет у участников, принимавших витамины группы В, атрофия мозга протекала медленнее. При этом отмечено, что максимальный эффект улучшения когнитивных функций (познание, эпизодическая и семантическая память) наблюдался у пациентов с повышенным уровнем ГЦС.

В другом метаанализе 18 исследований (7 систематических обзоров и 11 наблюдательных исследований) была выявлена связь между повышенным уровнем ГЦС в плазме и началом деменции. Авторы на основании данных умеренного качества отмечают, что лечение препаратами В12 (как пероральными, так и инъекционными) не приводит к заметному изменению когнитивных функций, но замедляет скорость атрофии мозга [35].

Учитывая небольшое количество проведенных исследований и разнородные группы пациентов в них, нельзя доказать позитивный эффект фолиевой кислоты с витамином В12 или без него на когнитивные функции пожилых людей с и без когнитивных нарушений. В то же время у пациентов с болезнью Альцгеймера, получающих ингибиторы холинэстеразы, было отмечено улучшение реакции на лечение. Также отмечено улучшение познавательной функции при использовании фолиевой кислоты и витамина В12 у здоровых пожилых людей с высокими уровнями ГЦС [49]. Очевидно, что необходимы дополнительные исследования по этому важному вопросу, а эффект наиболее выражен при начальных проявлениях когнитивного дефицита, то есть в тех случаях, когда еще не развились необратимые структурные изменения в мозге. С этих позиций важно понимать, что адекватное потребление витамина В12, направленное на нормализацию уровня ГЦС и метаболических процессов в мозге, необходимо для сохранности

когнитивной функции. Что же следует понимать под адекватным потреблением витамина В12? Согласно международным стандартам взрослым рекомендуется употребление 2,4 мкг в сутки независимо от пола. Однако этот норматив, предложенный на основании исследования W. Darby и соавт. в 1958 году, был определен на малочисленной группе пациентов с пернициозной анемией и включал рекомендацию по диапазону использования 0,6–2,8 мкг/сут. для нормализации гемопоза [25]. Современные исследования, проведенные M.V. Vog и соавт., основанные на оценке уровней биомаркеров обеспеченности витамином В12 (голотранскобаламин, метилмалоновая кислота, общий ГЦС), доказали, что для нормализации этих маркеров суточное потребление витамина В12 должно составлять от 4 до 7 мкг [16]. Достижение адекватной обеспеченности витамином В12, как и многими другими витаминами, может быть обеспечено за счет рационального составления рациона питания и использования достаточного количества продуктов животного происхождения (мясо, печень, яйца, рыба), что, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, является предпочтительным, или за счет использования витаминов. При этом следует учитывать, что СД относится к заболеваниям, при которых адекватная обеспеченность витамином В12 актуальна, что обусловлено системным вовлечением в патологический процесс нервной системы (центральной и периферической); увеличением вероятности развития анемии; частым использованием метформина, усугубляющего дефицит витамина В12, и др. Несмотря на понимание основ биологической роли витамина В12, необходимы дальнейшие исследования, основанные на клинических, нейropsychологических, лабораторных и морфологических данных, для решения биохимических загадок этого вещества.

Для клинической практики важно знать, что витамин В12:

- обладает анальгетическим эффектом, что широко используется в лечении болевых

синдромов различной этиологии, включая болевую форму диабетической дистальной невропатии, в качестве монотерапии и при сочетании с другими лекарственными средствами [42, 65];

- оказывает влияние на кроветворение и используется при лечении анемии [21];
- способствует снижению развития депрессии [12];
- уменьшает проявления астении и депрессии [34];
- не вызывает повышения риска развития рака и не приводит к ухудшению прогноза при онкологических заболеваниях, несмотря на участие в синтезе нуклеиновых кислот и в процессе репликации клеток, и может быть использован с целью уменьшения нейротоксического действия химиопрепаратов [31, 73].

Отдельно необходимо обсудить связь между дефицитом витамина В12 и использованием метформина. Результаты программ профилактики диабета (Diabetes Prevention Program Outcomes Study) и одного из крупнейших и продолжительных исследований по использованию метформина у лиц с преддиабетом свидетельствуют о том, что использование метформина повышает риск возникновения гиповитаминоза. На 5-й год приема уровень цианкобаламина оказался снижен у 5,3 % участников исследования, принимавших препарат, а на 13-й год нехватка этого витамина была обнаружена у 9,2 % добровольцев [9]. Кроме того, в рамках исследования было показано, что на фоне приема метформина повышается уровень ГЦС.

Другие работы продемонстрировали, что даже краткосрочное использование метформина может оказать влияние на обеспеченность витамином В12, однако выраженность дефицита витамина В12 зависит от дозы и не зависит от использования других антигипергликемических препаратов [6]. Метаанализ 29 исследований, включивший анализ наблюдений за 8089 пациентами с СД, продемонстриро-

вал увеличение числа случаев дефицита витамина В12 при использовании метформина (ОР 2,45, 95 % ДИ 1,74–3,44,  $p < 0,0001$ ) и подтвердил статистически значимые эффекты метформина на формирование дефицита В12 [56].

Клиническая практика показывает, что у 10–30 % пациентов, которые принимали метформин, часто отмечаются уровни кобаламина в крови ниже 200 пмоль/л [19, 50].

Использование метформина характеризуется нарушениями в тонком кишечнике и может сопровождаться развитием синдрома мальабсорбции – типичным побочным эффектом терапии бигуанидами. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что бигуаниды (фенформин, буформин, метформин), не изменяя объема стула или экскреции жира через желудочно-кишечный тракт, снижают содержание желчных кислот в кишечном содержимом за счет увеличения деконъюгации гликохолевой кислоты и всасывания холевой кислоты в кишечнике. В результате снижения содержания желчных кислот ухудшается всасывание витамина В12 в тонком кишечнике [44].

В эксперименте было доказано перераспределение витамина В12 в организме при приеме метформина с увеличением его накопления в печени и снижением содержания в почках и сыворотке крови, что рассматривается как один из потенциальных факторов замедления акселерации старения [33, 60]. Важно отметить, что всасывание комплекса витамина В12 с белком-транспортером кобаламина в кишечнике зависит от концентрации ионов  $Ca^{2+}$ , поэтому комплементарное употребление кальция способствует улучшению всасывания В12 за счет уменьшения мальабсорбции, инду-

цированной метформином [11].

Факторами, усугубляющими развитие недостаточности В12, являются пожилой возраст, вегетарианство (особенно веганство), беременность, атрофический гастрит, в том числе ассоциированный *Helicobacter pylori*, гастрэктомия (тотальная или парциальная), нарушения абсорбции в кишечнике вследствие различных причин (в т.ч. болезнь Крона, целиакия и др.), хронический панкреатит с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, кишечные инфекции, глистные инвазии ленточными червями, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, лямблиоз, злоупотребление алкоголем, использование некоторых лекарственных средств (метформин, антагонисты  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, ингибиторы протонной помпы, парааминосалициловая кислота, колхицин, хлорид калия, холестирамин), наследственные аномалии [39].

Сочетание метформина с антагонистами  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, ингибиторами протонной помпы усугубляет вероятность развития дефицита витамина В12, особенно при развитии невропатии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [72].

С 1998 года после окончания Великобритании проспективного исследования частота использования метформина как препарата 1-й линии лечения СД 2-го типа нарастает, также метформин используется в комплексной терапии поликистоза яичников, при преддиабете с инсулинорезистентностью и в других ситуациях. Длительное использование метформина в терапевтических дозах является фактором, усугубляющим нарушения гомеостаза витамина В12 и способствующим развитию его недостаточности.

Обсуждается вопрос о методе введения в организм витамина В12. Традиционно инъекционный путь являлся предпочтительным, что обусловлено ассоциацией с непосредственным поступлением вещества в кровотоки и с точки зрения пациентов является более эффективным. Тем не менее следует учитывать, что инъекционные курсы лечения являются относительно кратковременными в связи с ограничениями комплаентности. Кроме того, различными исследователями доказано, что использование перорального пути поступления в организм витамина В12 сравнимо с внутримышечным введением для получения краткосрочных гематологических и неврологических ответов у пациентов с дефицитом витамина В12 [15, 59, 69].

Коморбидные состояния, сопровождающие СД, и их лечение определяют повышение риска развития дефицита витамина В12 и, как следствие, периферической полинейропатии, когнитивных нарушений, астении, сердечно-сосудистой патологии, существенно осложняющих течение СД 2-го типа и качество жизни пациентов. Поскольку большинство витаминов не накапливаются в организме, пациентам с СД необходимо регулярное восполнение дефицита витамина В12, который должен являться компонентом комплексной терапии СД, направленной на нормализацию метаболических процессов, предупреждение ГПЦС и прогрессию потенциальных осложнений. Группой особого риска являются пациенты с СД 2-го типа, получающие терапию метформином и/или придерживающиеся вегетарианства. Для достижения адекватной обеспеченности витамином В12 оптимальным по комплаентности вариантом является использование пероральных лекарственных форм.

#### Список литературы:

1. Калашникова Л.А., Добрынина Л.А., Устюжанина М.К. // Неврологический журнал. – 2004. – №9 (3). – С.48–54.
2. Навменова Я.Л., Мохорт Т.В. // Здоровоохранение. – 2012. – №11. – С.18–20.
3. Abou-Saleh M.T., Coppen A. // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1989. – Vol.80. – P.78–82.
4. Allen L.H. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol.89, N2. – P.6935–6965.
5. Agrawal A., Ilango K., Singh P.K., et al. // *Behavioural Brain Research.* – 2015. – Vol.283. – P.139–144.
6. Ahmed M.A. // *J. Pharm. Sci.* – 2016. – Vol.19, N3. – P.382–398.
7. Ambrosch A., Dierkes J., Lobmann R., et al. // *Diabet. Med.* – 2001. – Vol.18, N3. – P.185–192.
8. Andrès E., Vogel T., Federici L., et al. // *Drugs Aging.* – 2008. – Vol.25, N11. – P.927–932.
9. Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B., et al. // *JCEM.* – 2016. – Vol.101, N4. – P.1754–1761.
10. Audelin M.C., Genest J.J. // *Atherosclerosis.* – 2001. – Vol.159, N2. – P.497–511.

11. Bauman W.A., Shaw S., Jayatilleke E., et al. // *Diabetes Care*. – 2000. – Vol.23, N9. – P.1227–1231.
12. Biemans E., Hart H.E., Rutten G.E., et al. // *Acta Diabetol.* – 2015. – Vol.52, N2. – P.383–393.
13. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E., et al. // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol.5. – P.64–74.
14. Bjelland I., Tell G.S., et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – Vol.60, N6. – P.618–626.
15. Bolaman Z., Kadikoylu G., Yukselen V., et al. // *Clin. Ther.* – 2003. – Vol.25, N12. – P.3124–3334.
16. Bor M.V., von Castel-Roberts K.M., Kauwell G.P., et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol.91, N3. – P.571–577.
17. Bornstein N.M., Brainin M., Guekht A., et al. // *Neurol. Sci.* – 2014. – Vol.35, N7. – P.995–1001.
18. Bostom A.G., Culleton B.F. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol.10. – P.891–900.
19. Buvat D.R. // *Am. Fam. Physician.* – 2004. – Vol.69, N2. – P.264.
20. Castellani R.J., Harris P.L., Sayre L.M., et al. // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – Vol.31, N2. – P.175–180.
21. Chan C.Q.H., Low L.L., Lee K.H. // *Front Med (Lausanne).* – 2016. – Vol.3. – P.38.
22. Cheignon C., Tomas M., Bonnefont-Rousselot D., et al. // *Redox Biol.* – 2018. – Vol.14. – P.450–464.
23. Cho H. // *Diabetes Metab. J.* – 2011. – Vol.35, N6. – P.595–601.
24. Clarke R., Birks J., Nexo E., et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol.86, N5. – P.1384–1391.
25. Darby W.J., Bridgforth E.B., le Brocq J., et al. // *JAMA.* – 1958. – Vol.25, N5. – P.726–732.
26. Dierkes J., Luley C., Westphal S. // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2007. – Vol.3. – P.99–108.
27. Doets E.L., Ueland P.M., Tell G.S., et al. // *Br. J. Nutr.* – 2014. – Vol.111, N6. – P.1085–1095.
28. de Luis D., Fernández N., Aller R. // *Med. Clin. (Barc).* – 2004. – Vol.22, N1. – P.27–32.
29. de Jager C.A., Oulhaj A., Jacoby R., et al. // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* – 2012. – Vol.27, N6. – P.592–600.
30. Eldibany M.M., Caprini J.A. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2007. – Vol.131. – P.872–884.
31. Fang P., Zhang D., Cheng Z., Yan C., et al. // *Diabetes.* – 2014. – Vol.63, N12. – P.4275–4290.
32. Garrod M.G., Green R., Allen L.H., et al. // *Clin. Chem.* – 2008. – Vol.54, N7. – P.1210–1217.
33. Greibe E., Miller J.W., Foutouhi S.H., et al. // *Biochimie.* – 2013. – Vol.95, N5. – P.1062–1065.
34. Haskell C.F., Scholey A.B., Jackson P.A., et al. // *Br. J. Nutr.* – 2008. – Vol.100. – P.1086–1096.
35. Health Quality Ontario Vitamin B12 and Cognitive Function An Evidence-Based Analysis // *Ont. Health Technol. Assess Ser.* – 2013. – Vol.13, N23. – P.1–45.
36. Hodis H.N., Mack W.J., Dustin L., et al. // *Stroke.* – 2009. – Vol.40, N3. – P.730–736.
37. Homocysteine Studies Collaboration // *JAMA.* – 2002. – Vol.288. – P.2015–2022.
38. Huang T., Ren J.J., Huang J., Li D. // *BMC Genomics.* – 2013. – Vol.14. – P.867.
39. Hunt A., Harrington D., Robinson S. // *BMJ.* – 2014. – Vol.349. – P.5226.
40. Imamine R., Kawamura T., Umemura T., et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol.94. – P.91–99.
41. Jamison R.L., Hartigan P., Kaufman J.S., et al. // *JAMA.* – 2007. – Vol.298. – P.1163–1170.
42. Jayabalan B., Low L.L. // *Singapore Med. J.* – 2016. – Vol.57, N2. – P.55–59.
43. Jianbo L., Yuche C., Ming S., et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol.93, N1. – P.38–42.
44. Kapadia C.R., Essandoh L.K. // *Dig. Dis. Sci.* – 1988. – Vol.33, N11. – P.1377–1382.
45. Kvestad I., Hysing M., Shrestha M., et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2017. doi: 10.3945/ajcn.116.144931.
46. Lei X., Zeng G., Zhang Y., et al. // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2018. – Vol.10. – P.61. doi: 10.1186/s13098-018-0362-1. eCollection 2018.
47. Li J., Shi M., Zhang H., et al. // *Clin. Nephrol.* – 2012. – Vol.77, N4. – P.305–310.
48. Louwman M.W.J., van Dusseldorp M., van de Vijver F.J.R., et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol.72. – P.762–769.
49. Malouf R., Grimley E.J. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Vol.4. – CD004514.
50. Marwan A.A., Muntingh G., Rheeder P. // *BMC Pharmacol. Toxicol.* – 2016. – Vol.17. – P.44.
51. McCleery J., Abraham R.P., Denton D.A., et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – Vol.11. – CD011905. doi: 10.1002/14651858.CD011905.pub2.
52. Moat S.J. // *Ann. Clin. Biochem.* – 2008. – Vol.45. – P.345–348.
53. Molloy A.M., Kirke P.N., Troendle J.F., et al. // *Pediatrics.* – 2009. – Vol.123, N3. – P.917–923.
54. Moore E., Mander A., Ames D., et al. // *Int. Psychogeriatr.* – 2012. – Vol.24, N4. – P.541–556.
55. Moretti R., Torre P., Antonello R.M., Cattaruzza T., et al. // *Neurol. India.* – 2004. – Vol.52. – P.310–318.
56. Niafar M., Hai F., Porhomayon J., Nader N.D. // *Intern. Emerg. Med.* – 2015. – Vol.10, N1. – P.93–102.
57. Naess I.A., Christiansen S.C., Romundstad P.R., et al. // *Br. J. Haematol.* – 2008. – Vol.141. – P.529–535.
58. Nardin R.A., Amic A.N., Raynor E.M. // *Muscle Nerve.* – 2007. – Vol.36, N4. – P.532–535.
59. Nyholm E., Turpin P., Swain D., Cunningham B., Daly S., Nightingale P., et al. // *Postgrad. Med. J.* – 2003. – Vol.79, N930. – P.218–220.
60. Obeid R., Jung J., Falk J., et al. // *Clin. Biochem. Rev.* – 2008. – Vol.29. – P.27–30.
61. Potter K. // *Clin. Biochem. Rev.* – 2008. – Vol.29. – P.27–30.
62. Real J.T., Merchante A., Gomez J.L., et al. // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2005. – Vol.15. – P.134–139.
63. Scalabrino G. // *Prog. Neurobiol.* – 2009. – Vol.88, N3. – P.203–220.
64. Smith A.D., Smith S.M., de Jager C.A., et al. // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol.5, N9. – e12244. doi: 10.1371/journal.pone.0012244.
65. Sun Y., Lai M.S., Lu C.J. // *Acta Neurol. Taiwan.* – 2005. – Vol.14, N2. – P.48–54.
66. Tolmunen T., Hintikka J., et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol.80, N6. – P.1574–1578.
67. Tompson M.D., Cole D.E., Ray J.G. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol.89, N2. – P.697–701.
68. Veber D., Mutti E. // *J. Neuroimmunol.* – 2006. – Vol.176, N1–2. – P.24–33.
69. Vidal-Alaball J., Butler C., Cannings-John R., et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol.3. – CD004655. doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub2.
70. Vogiatzoglou A., Refsum H. // *Neurology.* – 2008. – Vol.71, N11. – P.826–832.
71. Xu C., Wu Y., Liu G., Liu X., et al. // *Diagn. Pathol.* – 2014. – Vol.9. – P.167.
72. Zdilla M.J. // *Clinical Diabetes.* – 2015. – Vol.33, N2. – P.90–95.
73. Zhang S.L., Chen T.S., Ma C.Y., et al. // *Medicine, Baltimore.* – 2016. – Vol.95, N31. – e3485.

*Впервые опубликовано в журнале «Медицинские новости», – 2019. – №10. – С. 4-8.*

# У ВАС ЕСТЬ ВЫБОР



## **B<sub>12</sub> Анкерманн®**

Цианокобаламин Суалособаламин

Таблетки, покрытые оболочкой

**Состав:** Одна таблетка содержит:  
активное вещество: цианокобаламин 1,0 мг  
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат,  
полидон К30, кислота стеариновая, краскармеллоза натрия.  
**Состав оболочки:** сахароза, титан диоксид (E171).

**Дозировка:** Согласно прилагаемой инструкции.

50 таблеток



## **B<sub>12</sub> АНКЕРМАНН® - ПЕРОРАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА B<sub>12</sub>**

- Профилактика и лечение макроцитарных анемий, связанных с дефицитом витамина B<sub>12</sub> в результате гастрозкотмии, мальабсорбции, строгого вегетарианства
- Клинический дефицит витамина B<sub>12</sub> в виде неврологических расстройств, таких как полинейропатия, фуникулярный миелоз

Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства

**B<sub>12</sub> Анкерманн®**

Торговое название B<sub>12</sub> Анкерманн®

Международное непатентованное наименование

Цианокобаламин

**Показания к применению**

- пернициозная анемия (болезнь Аддисона) или B<sub>12</sub>-дефицитная анемия (злокачественная анемия) обусловленная нарушением кроветворения из-за недостатка в организме витамина B<sub>12</sub>

- профилактика и лечение других макроцитарных анемий, связанных с дефицитом витамина B<sub>12</sub> (гематологические нарушения, гиперхромная макроцитическая мегалобластная анемия и прочие анемии), в результате гастрозкотмии, мальабсорбции, строгого вегетарианства

- клинический дефицит витамина B<sub>12</sub> в виде неврологических расстройств, таких как полинейропатия, фуникулярный миелоз (заболевание спинного мозга), подтвержденные пробой Шиллинга (Schilling test)

**Способ применения и дозы**

Таблетку, покрытую оболочкой, следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством жидкости, предпочтительно утром натощак. Длительность лечения определяется терапевтическим ответом. С помощью целевой диагностики и контроля лечения определяется оптимальная доза цианокобаламина для пациента.

**Взрослые**

В отсутствие иных предиспаний, для взрослых суточная доза составляет 1 таблетку B<sub>12</sub> Анкерманн® при лечении клинического дефицита витамина B<sub>12</sub>. В тяжелых случаях на начальном этапе лечения рекомендуется принимать по 2 таблетки B<sub>12</sub> Анкерманн®. При тяжелых неврологических симптомах на начальном этапе рекомендуется парентеральное применение (1000,0 мкг внутримышечно).

**Дети и подростки**

Для детей и подростков цианокобаламин для перорального применения в суточной дозе до 1,0 мг рекомендуется принимать в качестве альтернативы парентеральной терапии дефицита витамина B<sub>12</sub>.

Пациенты пожилого возраста

Пожилым пациентам рекомендуются обычные режимы дозирования.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациенты с умеренной почечной недостаточностью могут принимать B<sub>12</sub> Анкерманн® в обычной дозировке. В случаях тяжелой почечной недостаточности рекомендуется снижение дозы и регулярный контроль уровня витамина B<sub>12</sub> в сыворотке.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетические данные и клинический опыт у пациентов с нарушениями функции печени отсутствуют. Безопасность и эффективность у пациентов с нарушениями функции печени не установлены.

**Побочные действия**

Для оценки побочных эффектов представлена классификация ВОЗ с данными о частоте проявления:

Часто: (от 1/1000 до <1/100)

- тяжелые реакции гиперчувствительности, которые могут проявляться в виде аллергической сыпи, кожной сыпи или зуда на больших участках тела

Неизвестно:

- угриевидные кожные реакции, буллезные извержения

- лихорадка как общее расстройство, тремор, озноб, горячий прилив к лицу, головокружение, недомогание, тошнота и нарушение в месте введения

- реактивный тромбоцитоз

**Противопоказания**

- повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ

- редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность, мальабсорбция глюкозы-галактозы, непереносимость фруктозы или недостаточность сахаразы-изомальтазы

- при детоксикации цианидов (например, пациентам с токсической табачной амблиопией или ретробульбарным невритом при злокачественной анемии), в этом случае необходимо принимать другие производные кобаламина

- при подверженности атрофии зрительного нерва Лебера

- мегалобластная анемия у беременных

- выявленный дефицит фолатов и фолиевой кислоты

- детский возраст до 6 лет

**Особые указания**

Беременность и лактация

Витамин B<sub>12</sub> проникает через плаценту и проявляется в грудном молоке.

Примем витамина B<sub>12</sub> в период беременности и лактации представляет минимальный риск для плода и младенца, наоборот, очевидна польза для матери и плода, в случае дефицита витамина B<sub>12</sub>.

Особенности влияния препарата на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами.

Не влияет

**Условия отпуска из аптеки**

Без рецепта

**Рекомендуется перед назначением и применением внимательно прочитать инструкцию по медицинскому применению.**

**Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.**

Наименование, адрес и контактные данные организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Представительство WDRWAG PHARMA GmbH & Co.KG (Верваг Фарма ГмбХ энд Ко.КГ) в Республике Казахстан и Средней Азии. Адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, Бостандыкский район. Индекс 050040/A1510G9. Бизнес-центр «ГРАНД АЛТАУ» ул. Тимирязева 28В, оф. 310. тел./факс: +7 (727) 341 09 75, 341 09 76

e-mail: info@wdrwagpharma.kz

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ РК-ЛС-5N-023612

Дата государственной регистрации (перерегистрации): 23.04.2018, N-014592

Действительно до: 23.04.2023

## Инфекционно–воспалительные заболевания в акушерско–гинекологической практике



Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются самой частой причиной бесплодия, эктопических беременностей, невынашивания беременности, пороков развития плода и др. Риск развития ВЗОМТ непосредственно зависит от сексуальной активности и частоты смены партнеров, возраста женщины и способа контрацепции, проведения инвазивных гинекологических вмешательств. Пик заболеваемости данной патологией наблюдается у молодых женщин. На вопросы РМЖ об особенностях течения и терапии ВЗОМТ ответил **Владимир Николаевич Серов – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент Российского общества акушеров–гинекологов, заслуженный деятель науки РФ.**

- Владимир Николаевич, известно, что в России женщины с ВЗОМТ составляют до 65 % амбулаторных гинекологических больных и до 30 % – госпитализированных. В чем с позиций акушера–гинеколога Вы видите причины и факторы риска?

– Действительно, ВЗОМТ стабильно занимают первое место в структуре гинекологической заболеваемости и считаются одной из основных медицинских проблем, оказывающих значительное влияние на здоровье женщин репродуктивного возраста. Как правило, ВЗОМТ – результат восходящей из эндометрикса инфекции, способной привести к развитию эндометрита, сальпингита, параметрита, оофорита, тубоовариальных абсцессов и пельвиоперитонита. В числе этиологических факторов – возбудители инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), такие как *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, анаэробы и другие микроорганизмы. ВЗОМТ могут быть представлены как одной нозологической формой (эндометрит, саль-

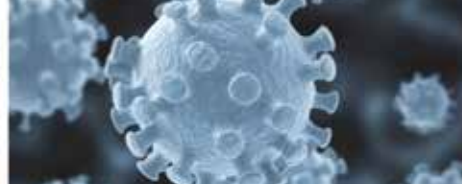
пингит, оофорит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит), так и любыми их сочетаниями.

В верхних отделах половых органов, особенно в маточных трубах, перивариальной брюшине основными возбудителями воспалительного процесса являются хламидии и гонококки. Это было показано при лапароскопии и взятии материала из маточных труб и перивариальных участков брюшины.

Последствиями воспалительных заболеваний придатков матки являются трубное бесплодие и гнойно-воспалительные образования в виде сальпингоофоритов, гнойников яичников, лечение которых в основном хирургическое.

Воспалительные заболевания обусловлены ИППП. Это связано с несоблюдением принципов безопасного секса, в частности с отказом от использования барьерных методов контрацепции, в особенности презервативов. Гормональные методы контрацепции предупреждают незапланированную беременность, а от ИППП защищает презерватив. Применение двойного метода контрацепции вполне себя оправдывает.





В то же время воспалительным заболеваниям способствуют аборт. Доказано, что после двукратного аборта в 100 % случаев возникает хронический эндометрит с последующим невынашиванием беременности, преждевременными родами, бесплодием.

Развитие ВЗОМТ ассоциировано с молодым возрастом, наличием нескольких половых партнеров, ИППП в анамнезе (у пациентки или ее полового партнера), прерыванием беременности, введением внутриматочного средства.

#### – Каковы особенности течения ВЗОМТ? С какими проблемами может столкнуться врач?

– Безусловно, течение ВЗОМТ имеет определенные особенности, и без их учета диагностика и успешное лечение этой группы состояний затруднительны. Следует отметить, что острое начало воспалительного процесса наблюдают редко, как правило, заболевание развивается постепенно, без ярко выраженных клинических проявлений; в ряде случаев формируется первично-хроническое течение. Еще раз акцентирую внимание врачей на том, что инфекция распространяется восходящим путем из эндоцервикса; характерны неспецифичность с участием возбудителей ИППП, а также участие условно-патогенной микрофлоры (например, анаэробов, *Gardnerella vaginalis*, энтеробактерий).

В преобладающем числе случаев имеет место субклиническое течение заболевания, и такие пациентки могут лечиться в амбулаторных условиях, в 36 % – легкое или среднетяжелое и лишь в 4 % наблюдений – тяжелое течение. Формулируя цели, стоящие перед акушером-гинекологом при лечении пациентки с ВЗОМТ, можно сказать следующее: чрезвычайно важны эрадикация патогенной микрофлоры, купирование воспаления и предупреждение поздних осложнений, в числе которых хронические тазовые боли, эктопическая беременность и бесплодие.

По-видимому, значительное число больных ВЗОМТ частично объясняется недостаточно интенсивным лечением в начале заболевания. Начавшееся с инфекции заболевание нередко приобретает аутоиммунный характер с образованием антител к тканям яичника, антифосфолипидных и антиспермальных антител и др. Как показали исследования последних лет, аутоиммунные состояния, особенно на фоне хламидийной инфекции, способствуют уничтожению фолликулярного аппарата яичников и преждевременному истощению их функции. Беременность в таком случае нельзя получить даже путем экстракорпорального оплодотворения.

При аутоиммунном поражении эндометрия, т.е. при хроническом эндометрите, нарушается система эстрогеновых и прогестероновых рецепторов с последующим бесплодием. Экстракорпоральное оплодотворение при хроническом эндометрите оказывается неэффективным.

Следовательно, первоначально воспалительный процесс постепенно осложняется аутоиммунным состоянием, напоминающим ревматизм или полиартрит. Как известно, у больных аутоиммунными воспалительными заболеваниями ограничиться антибиотиками не удастся, необходимо комплексное антибактериальное, физиотерапевтическое лечение, применение факторов, подавляющих провоспалительные цитокины, стимулирующих иммунную систему.

С учетом значимости хламидийной и гонорейной инфекций в возникновении ВЗОМТ и ИППП особое значение для успешного лечения и благоприятного прогноза приобретает включение в схемы эмпирической антибактериальной терапии макролидных антибиотиков, в частности азитромицина и цефалоспоринов 3-го поколения – цефтриаксона, назначаемых в соответствии с международными рекомендациями.

#### – Оправданна ли эмпирическая терапия?

– Как мы говорили, диагностика хламидиоза и многих форм гонореи представляет большие трудности, а последствия инфицирования многообразны. Необходимо как можно раньше начать лечение, в связи с чем оправданна эмпирическая антибактериальная терапия. Комбинация цефтриаксона и азитромицина является наиболее эффективной.

Благоприятное действие азитромицина объясняется целым рядом уникальных фармакологических свойств: быстрой абсорбцией и высокой биодоступностью, способностью длительно (в течение 5–7 дней) сохранять высокую концентрацию в тканях и клетках (в 10–50 раз выше, чем в плазме, а в очаге инфекции – на 24–34 % больше, чем в здоровых тканях); широким спектром антимикробной активности, в т.ч. направленной против внутриклеточных возбудителей, включая *S. trachomatis*, *M. pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*. Азитромицин длительно сохраняется в высоких концентрациях в воспаленных тканях, что очень важно с клинической точки зрения. Способность накапливаться в лизосомах фагоцитирующих клеток позволяет азитромицину формировать высокие терапевтические концентрации в фаголизосомах и цитоплазме клеток – основной среде обитания *S. trachomatis*. Удобный режим приема (1 р./сут) и короткий курс применения обеспечивают высокую приверженность терапии.

Подтверждена целесообразность применения азитромицина в лечении острых форм ВЗОМТ, вызванных хламидийной, гонорейной и сочетанной (хламидийной и гонорейной) инфекцией, а выздоровление пациенток в результате монотерапии азитромицином и комбинацией азитромицина и метронидазола при острых ВЗОМТ происходит в 97,6 % и 95,5 % наблюдений соответственно.

- В этом году, насколько нам известно, вниманию практикующих врачей предложена новая версия руководства «Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология», к созданию которого Вы имеете непосредственное отношение. Что нового появилось в лечении ВЗОМТ?

– Издание 2014 г. – дополненная и переработанная версия клинических рекомендаций, опубликованных ранее. В соответствии с современными международными руководствами, рекомендациями профессиональных медицинских сообществ, систематическими обзорами, клиническими испытаниями авторским коллективом были обновлены рекомендации по профилактике, диагностике и лечению актуальных акушерско-гинекологических патологических состояний. Если говорить о теме нашей сегодняшней беседы, то можно отметить тот факт, что, к примеру, в рекомендации по лечению пациенток с неосложненными формами гнойного воспаления органов малого таза, в частности с острым гнойным сальпингитом, в качестве препарата выбора включен азитромицин (в дозе 1 г однократно, затем – 1 г через неделю) в составе комбинированной терапии (в сочетании с цефалоспоридами 3-го поколения). В главе, посвященной ИППП, тоже есть изменения, и они касаются терапии хламидийной инфекции. Так, азитромицин стал препаратом 1-го выбора при лечении неосложненной хламидийной инфекции нижних отделов мочеполовой системы у подростков и взрослых (рекомендуемая доза – 1 г однократно). В случае диагностированной хламидийной инфекции верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза у подростков и взрослых азитромицин используется по другой схеме – 1 г/сут в 1, 7 и 14-й день, курсовая доза – 3 г.

Хотел бы еще заострить внимание врачей на актуальности проблемы урогенитального микоплазмоза,

который как моноинфекция встречается реже, чем в ассоциации с хламидиями. Во многих случаях микоплазмы вызывают латентную инфекцию, которая под влиянием разных стрессовых факторов может перейти в хроническую рецидивирующую или острую форму. И азитромицин – препарат выбора при диагностированной с помощью молекулярно-диагностических методов микоплазменной инфекции (у женщины или ее полового партнера), а также при отсутствии возможности выполнения тестов на выявление *M. genitalium* у пациентов с клиническими проявлениями воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта.

- Владимир Николаевич, расскажите, пожалуйста, о тактике врача в случае диагностирования у беременной женщины хламидийной инфекции. Нужна ли антибактериальная терапия? Препараты выбора?

– В случае выявления неосложненной хламидийной инфекции у беременной женщины нельзя забывать о возможности развития серьезных и жизненно опасных осложнений, способных возникнуть как у женщины (синдром хронических тазовых болей, перигепатит, синдром Рейтера и др.), так и у ребенка (например, конъюнктивит у новорожденного и пневмония в первые полгода после рождения). Врачу следует обязательно принимать меры, в данном случае – проводить антибактериальную терапию начиная со 2-го триместра беременности. Препаратом первого выбора в этом случае – опять азитромицин в дозе 1 г однократно.

Важно заметить, что лечение, начатое с опозданием всего лишь на несколько дней, существенно повышает риск развития осложнений.

**Спасибо Вам за интервью!**

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): [https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Infekcionno-vospalitelnyye\\_zabolevaniya\\_v\\_akushersko-ginekologicheskoy\\_praktike/#ixzz6ruE0LSCC](https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Infekcionno-vospalitelnyye_zabolevaniya_v_akushersko-ginekologicheskoy_praktike/#ixzz6ruE0LSCC)  
Follow us: rusmedjournal on Facebook

*Впервые опубликовано в журнале «РМЖ. Мать и дитя», Рубрика: Гинекология Акушерство, № 19 от 09.09.2014 стр. 1386*

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от 07.08.2019 г.  
№ РК-ЛС-5№018529

**Торговое наименование**  
Азитро®

**Международное непатентованное название**  
Азитромицин

**Лекарственная форма, дозировка**  
Таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоинфекционные препараты для системного использования. Антибактериальные препараты для системного применения. Макролиды, линкозамиды и стрептограммины. Макролиды. Азитромицин.  
Код АТХ J01FA10

**Показания к применению**

Азитро® показан к применению у взрослых, пожилых и детей с массой тела >45 кг.

- бронхит синусит,
  - внебольничная пневмония
  - фарингит/тонзиллит
  - средний отит
  - инфекции кожи и мягких тканей
  - неосложненные инфекции половых органов, вызванных *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*
- Предъявляемые терапевтические рекомендации, относительно надлежащего использования антибактериальных лекарственных препаратов, должны соблюдаться неукоснительно.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

**Противопоказания**

- гиперчувствительность к действующему веществу азитромицину, эритромицину, группе макролидов/кетолитов или к вспомогательным веществам
- совместный прием с алкалоидами (дигидроэрготамин, эрготамин)
- тяжелые нарушения функции печени
- тяжелые нарушения функции почек
- беременность и период лактации
- дети с массой тела менее 45 кг

**Необходимые меры предосторожности при применении**

**Гиперчувствительность**

Как и в случае с эритромицином и другими макролидами, сообщалось о редких серьезных аллергических реакциях, в том числе отеке Квинке и анафилаксии (в редких случаях со смертельным исходом), лекарственной реакции с эозинофилией, тяжелой кожной реакции, включая острый генерализованный экзантематозный пустулез (AGEP) эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (в редких случаях со смертельным исходом) и системными симптомами (DRESS-синдром). Некоторые из этих реакций на азитромицин ведут к развитию рецидивирующих симптомов и требуют более длительного периода наблюдения и лечения.

**Гепатотоксичность**

Печень является основным органом для выведения азитромицина, поэтому азитромицин следует с осторожностью назначать пациентам с выраженным заболеванием печени. Сообщались случаи молниеносного гепатита, потенциально ведущего к опасной для жизни печеночной недостаточности. У некоторых пациентов, возможно, имелись существующие заболевания печени или они принимали другие гепатотоксические лекарственные средства. В случае появления признаков и симптомов дисфункции печени, таких как быстро развивающаяся астения, сопровождающаяся с желтухой, изменением цвета мочи, склонностью к кровотечениям или печеночной энцефалопатией, немедленно провести функциональные пробы печени, анализы. При развитии дисфункции печени необходимо прекратить прием азитромицина.

**Производные алкалоидов спорыньи**

У пациентов, получающих производные эрготамина, появление эрготизма спровоцировано одновременным приемом некоторых макролидных антибиотиков. Нет данных относительно возможности взаимодействия

между спорыньей и азитромицином. Тем не менее, из-за теоретической возможности развития эрготизма, азитромицин и производные спорыньи принимаются раздельно.

**Удлинение интервала QT**

Пролонгированная сердечная реполяризация и удлинение интервала QT, ведущие к риску развития сердечной аритмии и двунаправленной тахикардии, отмечались при лечении с другими макролидами, включая азитромицин. Следующие состояния повышают риск развития желудочковых аритмий (в том числе двунаправленной тахикардии), которые могут привести к остановке сердца, вследствие чего азитромицин следует применять с осторожностью у пациентов с текущими проаритмогенными состояниями (особенно женщины и пожилые пациенты), например:

- врожденным или документально подтвержденным удлинением интервала QT
- больные, которые в настоящее время проходят лечение с другими активными веществами, известными как удлиняющие интервал QT, например, антиаритмические средства класса IA (хинидин и прокаинамид) и класса III (дофетиллид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин; антипсихотические средства, такие как пимозид; антидепрессанты, такие как циталопрам; и фторхинолоны, такие как моксифлоксацин и левофлоксацин
- с нарушением электролитного баланса, особенно в случаях гипокальциемии и гипомagneмии
- с клинически значимой брадикардией, сердечной аритмией или тяжелой сердечной недостаточностью.

**Суперинфекции**

Как и при приеме любых антибиотиков, рекомендуется наблюдение за признаками суперинфекции, вызванной резистентными микроорганизмами, включая грибы.

**Clostridium difficile-ассоциированная диарея**

Диарея, вызванная *Clostridium difficile*, сообщалась во всех случаях использования антибактериальных агентов, включая азитромицин, и может варьироваться по степени тяжести от легкой диареи до смертельного колита. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору кишечника, что ведет к чрезмерному росту *C. difficile*.

*C. difficile* производит токсины A и B, которые способствуют развитию диареи, ассоциированной с *C. difficile* (CDAD). Штамм, производящий гипертоксин *C. difficile* приводит к повышенной заболеваемости и смертности, так как эти инфекции могут быть резистентными к антимикробной терапии и могут потребовать проведение колэктомии. CDAD должен учитываться у всех больных, которые жалуются на диарею после использования антибиотиков. Необходим тщательный анамнез, так как CDAD может развиться через два месяца после введения антибактериальных агентов.

**Стрептококковые инфекции**

Пенициллин, как правило, является препаратом выбора при лечении ларингита/тонзиллита, вызванных *Streptococcus pyogenes* и используется в качестве профилактики в острой ревматической лихорадке.

Азитромицин, как правило, эффективен против стрептококковой фарингита, но нет информации, касательно его эффективности для предотвращения острой ревматоидной лихорадки.

**Почечная недостаточность**

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл / мин) наблюдалось 33% увеличение системного воздействия азитромицина.

**Печеночная недостаточность**

Печень является основным органом для выведения азитромицина, поэтому азитромицин следует с осторожностью назначать пациентам с выраженным заболеванием печени. Сообщались случаи молниеносного гепатита, потенциально ведущего к опасной для жизни печеночной недостаточности.

У некоторых пациентов, возможно, имелись существующие заболевания печени или они принимали другие гепатотоксические лекарственные средства.

В случае появления признаков и симптомов дисфункции печени, таких как быстро развивающаяся астения, связанная с желтухой, темная моча, склонность к кровотечениям или печеночной энцефалопатией, немедленно провести функциональные пробы печени, анализы. При развитии дисфункции печени необходимо остановить прием азитромицина.

**Миастения гравис**

Обострение симптомов миастении и новое начало синдрома миастении были зарегистрированы у пациентов, получающих азитромицин.

**Взаимодействия с другими лекарственными препаратами**

**Антациды:** при изучении влияния одновременного применения антацидов на фармакокинетику азитромицина не отмечали изменений биодоступности, хотя максимальная концентрация азитромицина в плазме крови снижалась на 25%. Пациентам не следует одновременно принимать азитромицин и антациды.

**Цетиризин:** у здоровых добровольцев, совместный прием 5-дневного курса азитромицина с цетиризином 20 мг в равновесном состоянии не привело к фармакокинетическому взаимодействию и значимому изменению в интервале QT.

**Диданозин (дидезоксиинозин):** совместный прием 1200 мг/сут азитромицина 400 мг/сут диданозина у ВИЧ-положительных больных, не влияет на равновесное состояние фармакокинетики диданозина по сравнению с плацебо.

**Дигоксин и колицин (субстраты P-гликопротеина):** Одновременное применение макролидных антибиотиков, в том числе азитромицина, с субстратами P-гликопротеина, такими как дигоксин и колицин, приводит к повышению концентрации субстрата P-гликопротеина в сыворотке крови. Таким образом, при одновременном применении азитромицина и дигоксина, необходимо учитывать возможность повышения концентрации дигоксина в сыворотке крови.

**Зидовудин:** при однократном применении 1000 мг и многократном применении 1200 мг или 600 мг азитромицина выявлено незначительное влияние на плазменную фармакокинетику или выведение с мочой зидовудина или его глюкоронидных метаболитов. Однако прием азитромицина повышал концентрацию фосфорилированного зидовудина (клинически активного метаболита) в мононуклеарах периферической крови. Остается неопределенной клиническая значимость данных показателей, но возможно они могут пригодиться пациентам.

Азитромицин не взаимодействует с системой цитохрома P450 печени. Он не участвует в фармакокинетическом лекарственном взаимодействии, как эритромицин и другие макролиды.

Азитромицин не индуцирует или инактивирует цитохром P450 с помощью комплекса цитохром-метаболит. **Производные эрготамина:** из-за теоретической возможности развития эрготизма, одновременное использование азитромицина с производными спорыньи не рекомендуется.

Фармакокинетические исследования были проведены с азитромицином и следующими препаратами с известным цитохром P450 опосредованным метаболизмом.

**Аторвастатин:** совместное введение аторвастатина (10 мг ежедневно) и азитромицина (500 мг ежедневно) не изменяло концентрацию аторвастатина в плазме крови (на основе анализа HMG CoA-редуктазы). Тем не менее, зарегистрированы постмаркетинговые случаи рабдомиолиза у пациентов, получающих азитромицин со статином.

**Карбамазепин:** в исследовании фармакокинетического взаимодействия азитромицина на здоровых добровольцев, препарат не оказал значительного влияния на уровень карбамазепина в плазме крови или на его активные метаболиты.

**Циметидин:** изменение фармакокинетики азитромицина не отмечалось в фармакокинетическом исследовании, изучающем действие разовой дозы циметидина, принятой за 2 часа до азитромицина, на фармакокинетику азитромицина.

**Пероральные кумариновые антикоагулянты:** в фармакокинетических исследованиях взаимодействия азитромицин не меняет антикоагулянтный эффект однократной дозы 15 мг варфарина, введенной здоровым добровольцам. В постмаркетинговый период получены сообщения об усилении антикоагуляции после совместного приема азитромицина и пероральных кумариновых антикоагулянтов. Хотя причинно-следственная связь не установлена, следует учитывать частоту мониторинга протромбинового времени, при назначении азитромицина больным, получающим пероральные антикоагулянты, типа кумарина.

**Циклоспорин:** в фармакокинетическом исследовании у здоровых добровольцев, которые в течение 3 дней перорально получали 500 мг/день азитромицина, а затем однократно перорально 10 мг/кг циклоспорина,  $C_{max}$  и  $AUC_{0-5}$  циклоспорина оказались значительно повышенными. Следовательно, следует проявлять осторожность, прежде чем рассматривать одновременное введение этих препаратов. Если совместное введение этих препаратов необходимо, следует контролировать уровни циклоспорина и соответствующим образом скорректировать дозу.

**Эфавиренз:** совместный прием однократной дозы азитромицина 600 мг и 400 мг эфавиренза в день в течение 7 дней не приводит к клинически значимым фармакокинетическим взаимодействиям.

**Флуконазол:** совместный прием однократной дозы 1200 мг азитромицина не изменяет фармакокинетику однократной дозы 800 мг флуконазола. Общее воздействие и период полувыведения азитромицина не изменялись при совместном введении с флуконазолом, однако, наблюдалось клинически незначительное снижение  $C_{max}$  (18%) азитромицина.

**Индинавир:** совместный прием однократной дозы 1200 мг азитромицина не оказал статистически значимого воздействия на фармакокинетику индинавира, вводимого в дозировке 800 мг три раза в день в течение 5 дней.

**Метилпреднизолон:** В исследовании фармакокинетического взаимодействия у здоровых волонтеров азитромицин не проявил значительного влияния на фармакокинетику метилпреднизолона.

**Мидазолам:** у здоровых добровольцев совместное введение с азитромицином 500 мг/сут в течение 3 дней не вызывает клинически значимых изменений в фармакокинетике и фармакодинамике однократной дозы 15 мг мидазолама.

**Нелфинавир:** совместное введение азитромицина (1200 мг) и нелфинавира в равновесном состоянии (750 мг три раза в день) привело к увеличению концентрации азитромицина. Клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось и коррекции дозы не требуется.

**Рифабутин:** одновременное применение азитромицина и рифабутина не повлияло на концентрацию этих препаратов в плазме крови.

Нейтропению выявляли при одновременном применении азитромицина и рифабутина. Хотя нейтропения была связана с применением рифабутина, причинная связь с одновременным приемом азитромицина не была установлена.

**Силденафил:** у нормальных здоровых мужчин-добровольцев не получено доказательств влияния азитромицина (500 мг ежедневно в течение 3 дней) на AUC и  $C_{max}$  силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

**Терфенадин:** в фармакокинетических исследованиях не сообщалось о взаимодействии между азитромицином и терфенадином. В некоторых случаях невозможно полностью исключить вероятность взаимодействия. Тем не менее, не было получено конкретных доказательств того, что такое взаимодействие имело место.

**Теофиллин:** не получено доказательств клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между азитромицином и теофиллином при их одновременном применении здоровыми волонтерами.

**Триазолам:** у 14 здоровых добровольцев совместное введение азитромицина 500 мг на 1 день и 250 мг на 2 день с 0,125 мг триазолама на 2 день не оказало существенного влияния на любую из фармакокинетических переменных для триазолама, по сравнению с совместным введением триазолама и плацебо.

**Триметоприм/сульфаметоксазол:** совместное введение триметоприма/сульфаметоксазола DS (160 мг / 800 мг) в течение 7 дней с азитромицином 1200 мг на 7 день не оказало существенного влияния на максимальную концентрацию, общее воздействие или выведение триметоприма или сульфаметоксазола. Концентрации азитромицина в сыворотке были похожи на таковые, наблюдаемые в других исследованиях.

### Специальные предупреждения

#### Во время беременности или лактации

Адекватные данные о применении азитромицина у беременных отсутствуют. В исследованиях репродуктивной токсичности на животных тератогенного вредного воздействия азитромицина на плод не выявлено, однако препарат проникал через плаценту. Безопасность применения азитромицина во время беременности не подтверждена, поэтому в этот период азитромицин назначают только в том случае, если предполагаемая польза превышает риск.

Сообщалось, что азитромицин проникает в грудное молоко, но соответствующих и должным образом контролируемых клинических исследований, которые давали бы возможность охарактеризовать фармакокинетику экскреции азитромицина в грудное молоко, не проводилось. Применение азитромицина в период кормления грудью возможно только в случаях, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

Исследование фертильности проводили на крысах; показатель беременности снижался после введения азитромицина. Релевантность этих данных относительно человека неизвестна.

**Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**

Данных о влиянии азитромицина на способность пациента управлять машиной или потенциально опасными механизмами нет.

В связи с возможностью возникновения таких нежелательных эффектов, как головокружение и судороги, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и занятиях с опасными механизмами.

### Рекомендации по применению

#### Режим дозирования

Детям с массой тела >45 кг и взрослым, включая пожилых:

Суточная доза составляет 500 мг в день, в один прием, в течение 3 дней (общая доза 1500 мг). При несложных инфекциях половых органов, вызванных хламидиями, назначают однократно 1000 мг в сутки. Для восприимчивых гонококков рекомендуемая доза азитромицина составляет 1000 мг или 2000 мг в комбинации с 250 мг или 500 мг цефтриаксона, в соответствии с практическими рекомендациями для лечения. Для пациентов, страдающих аллергиями на пенициллин и(или) цефалоспорины, перед назначением препаратов следует проконсультироваться с лечащим врачом.

### Особые группы пациентов

#### Дети

Препарат Азитро® в таблетках не предназначен для пациентов с массой тела менее 45 кг.

#### Пациенты с печеночной недостаточностью

Поскольку азитромицин метаболизируется в печени и выводится с желчью, препарат не следует назначать пациентам, страдающим тяжелыми заболеваниями печени.

#### Пациенты с почечной недостаточностью

Для пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации 10 - 80 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Следует проявлять осторожность при назначении азитромицин пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <10 мл / мин).

#### Метод и путь введения

Азитро® следует принимать за час до еды или через 2 ч после еды. Препарат принимают 1 раз в сутки.

#### Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

**Симптомы:** временная потеря слуха, сильная тошнота, рвота и диарея.

**Лечение:** общая симптоматическая и поддерживающая терапия, при необходимости активированный уголь.

#### Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Не принимайте двойную дозу, чтобы восполнить забытую дозу.

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

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем применять лекарственный препарат.

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

##### Очень часто

- диарея, боль в животе, тошнота, метеоризм

##### Часто

- головокружение, головная боль, извращение вкуса, парестезии
- нарушение зрения
- глухота
- рвота, диспепсия, анорексия
- зуд, сыпь
- артралгия, усталость
- снижение количества лимфоцитов, повышение количества эозинофилов, снижение содержания бикарбоната в сыворотке крови

##### Нечасто

- кандидоз (включая оральный), вагинальные инфекции
- лейкопения, нейтропения, эозинофилия
- ангионевротический отек, гиперчувствительность
- нервозность
- гипестезия, бессонница, сонливость
- нарушение слуха, шум в ушах
- сердцебиение
- запор, гастрит, гастроэнтерит, гиперсекреция слюнных желез
- гепатит
- реакция фоточувствительности, крапивница, синдром Стивенса-Джонсона
- отек, астенция, недомогание, боль в груди
- повышение уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, повышение билирубина, мочевины и креатинина в крови, аномальный уровень калия в крови
- остеоартрит, миалгия, боль в спине, боль в шее
- дизурия, боль в области почки
- метроррагия, поражение яичек

##### Редко

- возбуждение
- головокружение
- аномальная печеночная функция
- острый генерализованный экзантематозный пу-стуллез (AGEP)
- лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром)

##### Неизвестно

- псевдомембранозный колит

- тромбоцитопения, гемолитическая анемия
- анафилактическая реакция
- агрессия, тревога
- обмороки, судороги, психомоторная гиперактивность, аносмия, агевзия, паросмия, миастения gravis
- двуправленная (пируэтная) тахикардия, аритмия, включая желудочковую тахикардию, удлинение QT интервала на электрокардиограмме
- артериальная гипотензия
- панкреатит, изменение цвета языка
- печеночная недостаточность (в редких случаях с летальным исходом), молниеносный гепатит, некроз печени, холестатическая желтуха
- токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема
- острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит

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 медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

### Дополнительные сведения

#### Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит активное вещество – азитромицин дигидрат 524,0 мг (в пересчете на азитромицин) 500,0 мг вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, повидон, натрия крахмала гликолят, кремния диоксид коллоидный, кальция стеарат состав оболочки: гипромеллоза, титана диоксид (E 171), триацетин, масло вазелинового.

#### Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки, покрытые оболочкой, овальной формы, двояковыпуклые, белого или белого с сероватым оттенком цвета, на одной стороне имеется риска.

#### Форма выпуска и упаковка

По 3 таблетки помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке вместе с утвержденной инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Допускается информация из инструкции по применению на казахском и русском языках наносить на пачку. Пачки с лекарственным препаратом помещают в коробки из картона.

#### Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

#### Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### Условия отпуска из аптек

По рецепту

#### Сведения о производителе

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты [complaints@santo.kz](mailto:complaints@santo.kz)

#### Держатель регистрационного удостоверения

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты [complaints@santo.kz](mailto:complaints@santo.kz)

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

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610150)

Адрес электронной почты

[phv@santo.kz](mailto:phv@santo.kz); [infomed@santo.kz](mailto:infomed@santo.kz)



DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-6-10

# Тактика ведения беременных женщин с внутриматочной инфекцией



Самарский  
государственный  
медицинский  
университет

И.В. Курносенко, М.В. Асташкина, В.Ф. Долгушина, Ю.А. Семёнов  
ФГБУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Челябинск

**Цель исследования:** оценить эффективность антибактериальной терапии у женщин с внутриматочной инфекцией (ВМИ) во II триместре беременности для профилактики преждевременных родов.

**Дизайн:** ретро- и проспективное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 112 беременных женщин с субклинической ВМИ, которые были разделены на две группы. В основную группу вошли 52 беременные женщины с ВМИ, которым во II триместре была назначена системная антибактериальная терапия. Группа сравнения (исторического контроля) сформирована на основании ретроспективного анализа 5115 историй родов методом сплошной выборки. В результате были отобраны 60 женщин с ВМИ, которые антибактериальную терапию во время беременности не получали.

**Результаты.** Назначение системной антибактериальной терапии во время беременности у женщин с ВМИ снижает риск преждевременных родов более чем в 2 раза (относительный риск (ОР) = 2,29, NNT = 2,6,  $p < 0,0001$ ), при этом экстремально ранних – в 12 раз (ОР = 12,1, NNT = 4,7,  $p < 0,0001$ ). При анализе структуры патологии новорожденных детей от обследованных женщин выявлено, что в основной группе диагноз внутриутробной инфекции имел место в 11,5 % случаев, тогда как в группе сравнения ставился практически каждому третьему новорожденному – 33,3 % ( $p\chi^2 = 0,007$ ). Задержка внутриутробного развития при рождении значительно реже наблюдалась у новорожденных основной группы (17,3 %), чем в группе исторического контроля (41,7 %;  $p\chi^2 = 0,007$ ). Церебральная ишемия была установлена у 21,2 % новорожденных основной группы, в группе сравнения – у 53,3 % ( $p\chi^2 < 0,0001$ ). Респираторный дистресс-синдром диагностирован у 15,4 % новорожденных основной группы, а в группе исторического контроля – у 56,7 % ( $p\chi^2 < 0,0001$ ). В группе сравнения произошло 6 (10 %) ранних неонатальных смертей, тогда как в основной группе их не было ( $pF = 0,029$ ).

**Заключение.** Проведенное исследование свидетельствует о целесообразности обоснованного применения системной антибактериальной терапии у женщин с субклинической ВМИ. Своевременное назначение системной антибактериальной терапии пациенткам с ВМИ улучшает перинатальные исходы.

**Ключевые слова:** внутриматочная инфекция, инфекционный процесс, преждевременные роды, антибактериальная терапия.

**Вклад авторов:** Долгушина В.Ф., Курносенко И.В. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта, ответственность за целостность всех частей статьи; Асташкина М.В. – сбор и обработка проспективного и ретроспективного материала, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Семёнов Ю.А. – сбор и обработка проспективного и ретроспективного материала, написание текста рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Курносенко И.В., Асташкина М.В., Долгушина В.Ф., Семёнов Ю.А. Тактика ведения беременных женщин с внутриматочной инфекцией. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 6–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-6-10

## Management of Pregnant Women with Intrauterine Infections

I.V. Kurnosenko, M.V. Astashkina, V.F. Dolgushina, Yu.A. Semenov

South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;

**Study Objective:** To assess the efficiency of antibacterial therapy in women with intrauterine infections (IUI) in the second trimester of pregnancy in order to prevent premature delivery.

**Study Design:** retrospective and prospective comparative study.

**Materials and Methods.** The study enrolled 112 pregnant women with asymptomatic IUI divided into two groups. The treatment group included 52 pregnant women with IUI, who were treated with antibacterials in the second trimester of pregnancy. The comparison group (historical control) was formed based on the retrospective analysis of 5,115 labour and delivery records (con-

tinuous sampling). We selected 60 women with IUI who were not treated with antibacterials during pregnancy. Study Results. Systemic antibiotic therapy during pregnancy in women with IUI results in more than 2-fold reduction in the risk of premature delivery (RR = 2.29, NNT = 2.6,  $p < 0.0001$ ), while the risk of extremely premature delivery is reduced 12-fold (RR = 12.1, NNT = 4.7,  $p < 0.0001$ ).

Analysis of pathologies in babies born by the studied women demonstrated that in the therapy group an intrauterine infection was diagnosed in 11.5 %, whereas in the comparison group one out of three babies had an infection (33.3 %) ( $p_{\chi^2} = 0.007$ ). Intrauterine growth retardation at birth was significantly more rare in babies born by the women from the therapy group (17.3 %) vs. the historical control group (41.7 %;  $p_{\chi^2} = 0.007$ ). Cerebral ischemia was diagnosed in 21.2 % of newborns from the treatment group and in 53.3% of newborns from the comparison group ( $p_{\chi^2} < 0.0001$ ). Respiratory distress syndrome was recorded in 15.4 % and 56.7 % of newborns in the treatment and comparison group, respectively ( $p_{\chi^2} < 0.0001$ ). In the comparison group, there were 6 (10 %) cases of early neonatal deaths, whereas no deaths occurred in the treatment group ( $pF = 0.029$ ).

**Conclusion.** The study confirms the justified system antibacterial therapy in women with asymptomatic IUI. Timely prescription of the system antibacterial therapy in patients with IUI improves perinatal outcomes.

**Keywords:** *intrauterine infection, infectious process, premature delivery, antibacterial therapy.*

Contributions: Dolgushina, V.F. and Kurnosenko, I.V. – study concept and design, manuscript editing, approval of the final article version, cohesion of all parts of the article; Astashkina, M.V. – collection and processing of retrospective and prospective materials, statistical data processing, thematic publications reviewing, manuscript preparation; Semenov, Yu.A. – collection and processing of retrospective and prospective materials, manuscript preparation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kurnosenko I.V., Astashkina M.V., Dolgushina V.F., Semenov Yu.A. Management of Pregnant Women with Intrauterine Infections. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 6–10. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-6-10

### Введение

Инфекционные процессы репродуктивного тракта во время беременности могут привести к неблагоприятным перинатальным исходам [1–4]. С непосредственным воздействием различных инфекционных агентов связывают до 50 % спонтанных преждевременных родов [4–6]. В последнее время активно обсуждается роль внутриматочной инфекции (ВМИ) во время беременности как причины многих акушерских и перинатальных осложнений [1, 2, 7, 8]. В качестве ВМИ можно рассматривать весь спектр инфекционно-воспалительных процессов в различных структурах последа [9].

ВМИ во время беременности может иметь как острое, так и субклиническое течение [10]. Диагностика острого инфекционно-воспалительного процесса в матке у беременных обычно не вызывает затруднений ввиду наличия характерного комплекса клинико-лабораторных проявлений. При этом используемый клиницистами термин «хориоамнионит» (ХА) указывает, как правило, на необходимость активной акушерской тактики.

Клинически выраженный ХА имеет место только в 1–5 % случаев от общего числа всех беременностей; однако гистологический ХА обнаруживается в значительно большем количестве наблюдений,

особенно при невынашивании беременности [10, 11].

Это является косвенным подтверждением преимущественно субклинического течения ВМИ во время беременности, так как ее верификация возможна только на основании морфологического исследования последа. Таким образом, диагноз ВМИ чаще ставится ретроспективно, когда в большинстве случаев уже реализовались связанные с ней неблагоприятные перинатальные исходы: преждевременные роды, неонатальные осложнения (бронхолегочная дисплазия, врожденная пневмония, некротический энтероколит, церебральный паралич, аутизм и неонатальный сепсис) [1, 2, 11].

Все это подчеркивает важность своевременной диагностики субклинической ВМИ во время беременности с целью профилактики и лечения, ассоциированных с ней осложнений. Патогенетически обоснованным лечением ВМИ может стать системная антибактериальная терапия, отношение к которой до настоящего времени остается неоднозначным. На сегодняшний день рекомендовано только проведение антибиотикопрофилактики при преждевременном разрыве плодных оболочек, тогда как по вопросам антибиотикотерапии во время беременности продолжается дискуссия [12].

Цель исследования: оценить эффективность антибактериальной терапии у женщин с ВМИ во II триместре беременности для профилактики преждевременных родов.

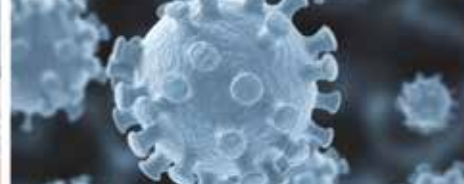
### Материалы и методы

Проведено ретроспективное и проспективное сравнительное исследование 112 беременных с ВМИ на базе ГБУЗ «Областной перинатальный центр» г. Челябинска в 2019–2020 гг.

Критерии включения в исследование:

- 1) срок гестации 14–24 недели;
- 2) информированное согласие на участие;
- 3) наличие ВМИ (не менее 4 баллов).

Диагноз субклинической ВМИ ставился на основании шкалы, предложенной Долгушиной В.Ф. и Курносенко И.В. (2016) [9]. Критерии ВМИ, которые оценивались в баллах: стойкая угроза прерывания беременности – 1 балл, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (хронический эндометрит, неразвивающаяся беременность, искусственные аборты, спонтанные выкидыши, преждевременные роды) – 1 балл, цервицит – 1 балл, изменения фетоплацентарного комплекса по данным УЗИ (структурные изменения в плаценте, многоводие, маловодие) – 1 балл, нарушение маточно-плодового



кровотока – 1 балл. При сумме 4–5 баллов риск наличия ВМИ расценивался как высокий, что в 88,9–100 % случаев подтверждалось морфологическим исследованием последов [10].

Критерии исключения: индуцированная, многоплодная беременность, экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации, клинически выраженный ХА.

В основную группу вошли 52 беременные женщины с ВМИ, которым во II триместре была назначена системная антибактериальная терапия.

Группа сравнения (исторического контроля) сформирована на основании ретроспективного анализа 5115 историй родов методом сплошной выборки. В результате были отобраны 60 женщин с ВМИ, которым антибактериальная терапия во время беременности не проводилась.

Нами изучены клиничко-анамнестические данные, особенности течения беременности, результаты микробиологических, инструментальных и морфологических исследований, а также перинатальные исходы. Обе группы были сопоставимы по сравниваемым показателям.

У женщин с ВМИ в качестве средств системной антибактериальной терапии применялись антибиотики из группы защищенных пенициллинов (амоксциллин + клавулановая кислота по 1000 мг 2 раза в сутки) в течение 7 дней. Выбор препарата обусловлен его широким спектром действия, безопасностью для плода (категория В по критериям Food and Drug Administration), хорошей переносимостью и высокой комплаентностью пациенток.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Анализ межгрупповых различий проводили с помощью критерия Пирсона ( $p_{\chi^2}$ ) и точного критерия Фишера ( $p_F$ ). Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали  $\leq 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст пациенток основной группы составил  $29,8 \pm 0,75$  года, группы сравнения –  $30,7 \pm 0,75$  года. Большинство женщин в каждой группе состояли в зарегистрированном браке: основная группа – 38 (73,1 %), группа сравнения – 43 (71,7 %;  $p_{\chi^2} = 0,868$ ); высшее образование имели 21 (40,4 %) и 23 (38,3 %) пациентки соответственно ( $p_{\chi^2} = 0,892$ ); являлись служащими 29 (55,8 %) и 27 (45 %;  $p_{\chi^2} = 0,535$ ).

Соматические заболевания имели место в основной группе у 34 (65,4 %) женщин, в группе сравнения – у 43 (71,7 %;  $p_{\chi^2} = 0,474$ ). В структуре экстрагенитальной патологии у беременных основной группы чаще всего встречались болезни мочевыводящей и эндокринной системы (по 13 (25 %) случаев); в группе исторического контроля – болезни системы кровообращения и мочевыводящей системы (18 (30 %) и 17 (28,3 %) наблюдений).

В обеих группах преобладали повторнородящие женщины, среди которых в основной группе первородящих было 14 (29,9 %), в группе исторического контроля – 11 (18,3 %;  $p_{\chi^2} = 0,374$ ).

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза между сравниваемыми группами не найдена значимая разница: частота искусственных абортов – 25 (44,2 %) в основной группе и 28 (46,7 %) в группе сравнения ( $p_{\chi^2} = 0,957$ ), спонтанных выкидышей – 14 (26,9 %) и 19 (31,7 %) соответственно ( $p_{\chi^2} = 0,583$ ), неразвивающейся беременности – 15 (28,8 %) и 9 (15 %;  $p_{\chi^2} = 0,075$ ), преждевременных родов – 7 (13,5 %) и 7 (11,7 %;  $p_{\chi^2} = 0,775$ ).

ВЗОМТ в анамнезе имели место у 28 (53,8 %) женщин основной группы и у 28 (46,7 %) группы сравнения ( $p_{\chi^2} = 0,957$ ). Инфекционные процессы влагалища и шейки матки в анамнезе регистрировались у 7 (13,5 %) пациенток основной группы, тогда как в группе сравнения – у 14 (23,3 %;  $p_{\chi^2} = 0,182$ ).

При анализе течения настоящей беременности до назначения антибактериальной терапии выявлено, что стойкая угроза прерывания

беременности во II триместре наблюдалась у 48 (92,3 %) пациенток основной группы против 58 (96,7 %) в группе исторического контроля ( $p_{\chi^2} = 0,307$ ). Истмико-цервикальная недостаточность диагностировалась у 11 (21,2 %) женщин в основной группе, у 10 (16,7 %) в группе сравнения ( $p_{\chi^2} = 0,544$ ), при этом у всех пациенток обеих групп была проведена ее коррекция. Гиперкоагуляционные сдвиги регистрировались у 15 (28,8 %) пациенток основной группы и у 20 (33,3 %) из группы исторического контроля ( $p_{\chi^2} = 0,609$ ). У большинства женщин обеих групп был выявлен воспалительный процесс шейки матки, который стал одним из критериев наличия ВМИ (табл. 1).

При оценке микробиоценоза нижнего отдела генитального тракта у пациенток сравниваемых групп обнаруживались полимикробные ассоциации условно-патогенной микрофлоры: в основной группе – у 22 (42,3 %), в группе исторического контроля – у 32 (53,3 %;  $p_{\chi^2} = 0,244$ ). Самыми частыми возбудителями были *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*.

По результатам инструментальных исследований (УЗИ, доплерометрии) установлено маловодие у 15 (28,8 %) пациенток основной группы и у 19 (31,7 %) в группе исторического контроля ( $p_{\chi^2} = 0,746$ ). Многоводие диагностировалось у 8 (15,4 %) женщин основной группы, у 7 (11,7 %) пациенток из группы сравнения ( $p_{\chi^2} = 0,564$ ), структурные изменения плаценты – у 4 (7,7 %) и 13 (21,7 %) соответственно ( $p_{\chi^2} = 0,063$ ).

Нарушение маточно-плодового кровотока регистрировалось статистически значимо чаще у женщин из группы исторического контроля – 40 (66,7 %) против 18 (34,6 %) в основной группе ( $p_{\chi^2} = 0,001$ ).

Таким образом, группы были сопоставимы по клиничко-анамнестическим данным, особенностям течения беременности в I и II триместрах, результатам микробиологического и инструментальных исследований.

Угроза прерывания беременности в III триместре зафиксирована

у 9 (17,3 %) пациенток основной группы и у 19 (31,7 %) в группе сравнения ( $p_{\chi^2} = 0,08$ ). Хроническая плацентарная недостаточность значительно чаще встречалась у беременных группы исторического контроля, чем в основной группе: 48 (80 %) против 28 (53,8%;  $p_{\chi^2} = 0,003$ ). При этом синдром задержки развития плода в основной группе выявлялся в 9 (17,3 %) случаях, в группе сравнения – в 25 (41,7 %;  $p_{\chi^2} = 0,007$ ).

При анализе исходов беременности (табл. 2) показано, что

преждевременные роды в группе сравнения происходили статистически значимо чаще, чем в основной ( $p_{\chi^2} < 0,0001$ ), в том числе экстремально ранние ( $p_{\chi^2} = 0,003$ ), ранние ( $p_{\chi^2} = 0,027$ ) и поздние ( $p_{\chi^2} = 0,003$ ).

При анализе структуры патологии новорожденных детей от обследованных женщин (табл. 3) выявлено, что в основной группе диагноз внутриутробной инфекции имел место в 11,5 % случаев, тогда как в группе сравнения ставился прак-

тически каждому третьему новорожденному – 33,3 % ( $p_{\chi^2} = 0,007$ ). Задержка внутриутробного развития при рождении значительно реже наблюдалась у новорожденных основной группы (17,3 %), чем в группе исторического контроля (41,7 %;  $p_{\chi^2} = 0,007$ ). Церебральная ишемия была установлена у 21,2 % новорожденных основной группы, в группе сравнения – у 53,3 % ( $p_{\chi^2} < 0,0001$ ). Респираторный дистресс-синдром диагностирован у 15,4 % новорожденных основной группы,

Таблица 1. Структура инфекционных процессов нижнего отдела репродуктивного тракта у участниц исследования, n (%)

Инфекционные процессы	Основная группа (n = 52)	Группа исторического контроля (n = 60)	P (критерий $\chi^2$ )
Дисбиотические процессы (дисбиоз, бактериальный вагиноз)	2 (3,8)	1 (1,7)	0,76
Цервицит	27 (51,9)	33 (55,0)	
Цервиковагинит	23 (44,2)	26 (43,3)	

Таблица 2. Исходы беременности у пациенток с внутриматочной инфекцией, n (%)

Исходы	Основная группа (n = 52)	Группа исторического контроля (n = 60)	P (критерий $\chi^2$ )
Своевременные роды	38 (73,1)	23 (38,3)	< 0,0001
Преждевременные роды:	14 (26,9)	37 (61,7)	< 0,0001
• экстремально ранние (22 нед – 27 нед 6 дней);	1 (7,1)	12 (32,4)	0,003
• ранние (28 нед – 31 нед 6 дней);	1 (7,1)	8 (21,7)	0,027
• преждевременные роды (32 нед – 33 нед 6 дней);	4 (28,6)	12 (32,4)	0,063
• поздние (34 нед – 36 нед 6 дней)	8 (57,2)	5 (13,5)	0,003

Таблица 3. Структура осложнений раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с внутриматочной инфекцией, n (%)

Осложнения	Основная группа (n = 52)	Группа исторического контроля (n = 60)	P
Церебральная ишемия	11 (21,2)	32 (53,3)	$p_{\chi^2} < 0,0001$
Респираторный дистресс-синдром	8 (15,4)	34 (56,7)	$p_{\chi^2} < 0,0001$
Бронхолегочная дисплазия	1 (1,9)	4 (6,7)	$p_F = 0,370$
Асфиксия при родах	7 (13,5)	2 (3,3)	$p_F = 0,079$
Аспирационный синдром	3 (5,8)	0	$p_F = 0,097$
Внутриутробная инфекция новорожденного	6 (11,5)	20 (33,3)	$p_{\chi^2} = 0,007$
Бактериальный сепсис новорожденного	0	3 (5,0)	$p_F = 0,247$
Некротический язвенный колит	0	2 (3,3)	$p_F = 0,498$
Задержка внутриутробного развития	9 (17,3)	25 (41,7)	$p_{\chi^2} = 0,007$
Внутричерепное кровоизлияние	1 (1,9)	7 (11,7)	$p_{\chi^2} = 0,066$
Неонатальная желтуха	6 (11,5)	12 (20,0)	$p_{\chi^2} = 0,224$
Ретинопатия недоношенных	2 (3,8)	1 (1,7)	$p_F = 0,596$





Таблица 4. Эффективность применения системной антибактериальной терапии (АБТ) во время беременности у женщин с внутриматочной инфекцией

Риск	АБТ- (n = 60), n (%)	АБТ+ (n = 52), n (%)	Относитель- ный риск	95%-ный доверительный интервал	NNT	P
Риск преждевременных родов	37 (61,7)	14 (26,9)	2,29	1,6...4,6	2,6	< 0,0001
Риск экстремально ранних преждевременных родов	12 (20,0)	1 (1,9)	12,1	1,7...89,2	4,7	< 0,0001

а в группе сравнения – у 56,7% ( $p_{\chi^2} < 0,0001$ ).

В группе сравнения произошло 6 (10%) ранних неонатальных смертей, тогда как в основной группе их не было ( $pF = 0,029$ ).

Анализируя заключения гистологического исследования после родов у обследованных женщин, мы обнаружили, что воспалительные изменения в последе статистически значимо чаще встречались у женщин группы исторического контроля, чем основной группы: 60 (100%) и 43 (82,7%) соответственно ( $p_{\chi^2} = 0,001$ ). В обеих группах преобладающими гистологическими формами были париетальный децидуит/хориодецидуит (19 (36,5%) и 26 (43,3%) соответственно;  $p_{\chi^2} = 0,563$ ). При этом в группе сравнения зна-

чимо чаще, чем в основной группе, выявлялся мембранит: 18 (30%) и 5 (9,6%) случаев соответственно;  $p_{\chi^2} = 0,008$ .

Мы рассчитали снижение ОР преждевременных родов (табл. 4), в том числе экстремально ранних, у пациенток с ВМИ.

По нашим данным, назначение системной антибактериальной терапии во время беременности женщинам с ВМИ снижает риск преждевременных родов более чем в 2 раза (ОР = 2,29, NNT = 2,6,  $p < 0,0001$ ), при этом экстремально ранних преждевременных родов – в 12 раз (ОР = 12,1, NNT = 4,7,  $p < 0,0001$ ).

### Заключение

Проведенное нами исследование свидетельствует о целе-

сообразности обоснованного применения системной антибактериальной терапии у женщин с субклинической внутриматочной инфекцией (ВМИ). Своевременное назначение системной антибактериальной терапии пациенткам с ВМИ улучшает перинатальные исходы. Особенную значимость она имеет для профилактики экстремально ранних и ранних преждевременных родов. С целью предупреждения перинатальной заболеваемости и смертности важна не только стратификация риска субклинически протекающей ВМИ, но и обоснованное назначение этиопатогенетической терапии.

*Список литературы находится в редакции*

### Информация об авторах:

*Курносенко Илона Владимировна* – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. E-mail: kurnosenko.ilona@gmail.com

*Асташкина Марина Владимировна* (автор для переписки) – ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0003-4756-4500>. E-mail: astashkina-marina83@mail.ru

*Долгушина Валентина Фёдоровна* – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>. E-mail: dolgushinavf@yandex.ru

*Семёнов Юрий Алексеевич* – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. <https://orcid.org/0000-0002-4109-714X>. E-mail: u-sirius@mail.ru

*Впервые опубликовано в журнале «Гинекология», том 20, № 1, 2021*

УДК 618.13

# Современная антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза



В.В. Скворцов, С.С. Байманкулов, Е.М. Скворцова  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

**Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ)** – собирательный термин, включающий в себя инфекционные воспалительные заболевания верхних отделов полового тракта женщин с вовлечением маточных (фаллопиевых труб), яичников и окружающих тканей. В данной статье описывается преимущество препарата Левозин® (левофлоксацин) при лечении этой группы заболеваний.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания органов малого таза, левофлоксацин.

## Modern antibacterial therapy of inflammatory diseases of the pelvic organs

V.V. Skvortsov, S.S. Baymankulov, E.M. Skvortsova, VSMU

**Summary:** Pelvic inflammatory disease (PID) is a collective term that includes infectious inflammatory diseases of the upper genital tract of women involving the fallopian tubes, ovaries, and surrounding tissues. This article describes the advantage of Levosin (levofloxacin) in the treatment of this group of diseases.

**Key words:** inflammatory diseases of the pelvic organs, levofloxacin.

### Этиология

В возникновении заболевания играют роль различные микроорганизмы. Спектр возбудителей, вызывающих воспаление женских половых органов, достаточно широкий и включает как бактерии, которые обычно колонизируют влагалище и нижний отдел цервикального канала (эндогенную флору), так и возбудителей, передающихся половым путем. Не потеряли своего значения такие возбудители, как стрептококк, стафилококк, кишечная палочка, протей, гонококк и прочие. Доказана роль анаэробной инфекции. В большинстве случаев воспалительные процессы носят полимикробный, смешанный характер. В результате заболевание теряет нозологическую специфичность [1, 2].

### Патогенез

Значительная роль в патогенезе хронических ВЗОМТ принад-

лежит аутоиммунным процессам. Антитела, образовавшиеся в ответ на стимулирующее влияние антигенов собственных тканей, оказывают отрицательное влияние на внутриклеточный обмен и функции соответствующих органов и тканей. Данный иммунопатологический процесс снижает клинический эффект лечения и обуславливает прогрессирование и рецидивы заболевания [3].

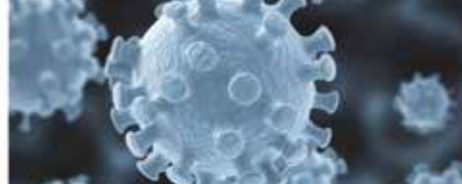
На современном этапе в патогенезе широкого спектра заболеваний, включая инфекционно-воспалительные, особая роль отводится изменению состояния свободно-радикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ). Так, недостаточная генерация активных форм кислорода (АФК), представляющих микробицидный потенциал фагоцитов, может привести к хронизации воспалительного процесса, а избыточная их

продукция при недостаточности антиоксидантной системы (АОС) инициирует перекисное окисление липидов (ПОЛ), способствует формированию синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) и оказывает повреждающее влияние на окружающие ткани, изменяет проницаемость клеточных мембран [5].

Выделяют следующие пути инфицирования при ВЗОМТ: восходящий активный путь, восходящий пассивный путь, гематогенный путь, лимфогенный путь, контактный путь.

Восходящий активный путь инфицирования при ВЗОМТ осуществляется посредством следующих механизмов:

- гонококки и хламидии чаще фиксируются на поверхности движущихся сперматозоидов или трихомонад;
- патогены способны активно транспортироваться через



цервикальный канал в полость матки, в трубы и в брюшную полость.

Восходящий пассивный транспорт, возможно, связан с сократительной деятельностью матки и маточных труб под влиянием отрицательного давления при движениях диафрагмы.

Гематогенный (нисходящий) путь диссеминации бактерий: из первичного экстрагенитального очага в маточные трубы и яичники (чаще характерен для туберкулеза половых органов).

Лимфогенный путь распространения инфекции характерен для травмы эндометрия в результате гинекологических манипуляций и/или при наличии длительного нахождения ВМК в полости матки.

Контактный путь распространения воспаления происходит в результате непосредственного контакта с воспаленным органом брюшной полости, в частности, при аппендиците (аппендикулярно-генитальный синдром), цистите, колите. [1, 2, 3]

### Клиника

Как правило, жалобы на некоторую болезненность в нижней части живота или таза, хотя она может быть незначительной. Другие симптомы могут включать в себя новые или аномальные выделения из влагалища, лихорадку или озноб, спазмы, дизурию и аномальное или посткоитальное кровотечение. У некоторых женщин также могут быть боль в пояснице, тошнота и рвота. К достоверным симптомам ВЗОМТ относятся: чаще билатеральная болезненность в нижних отделах живота, при бимануальном исследовании – чувствительность в области придатков матки, болезненная тракция за шейку матки, повышение температуры тела до 38°C [5].

Среди дополнительных диагностических критериев могут встречаться: наличие обильного количества лейкоцитов на микроскопии мазка, повышен-

ная скорость оседания эритроцитов, повышенный уровень С-реактивного белка. Отсутствие лейкоцитоза во влагалищном отделяемом свидетельствует об отсутствии ВЗОМТ с отрицательной прогностической ценностью (negative predictive value – NPV) до 95%, в то же время присутствие лейкоцитоза неспецифично – положительная прогностическая ценность составляет только 17% [4].

Важно выявление групп риска:

1. Наличие в анамнезе ИППП и предшествующих эпизодов ВЗОМТ.
2. Оперативные вмешательства на органах малого таза, особенно внутриматочные манипуляции.
3. Наличие в анамнезе осложненных беременностей и родов.
4. Длительное использование внутриматочных средств (ВМС).
5. Частая смена половых партнеров и отсутствие барьерных методов контрацепции [5,6].

### Диагностика

Помимо анамнестического и клинического метода исследования, а также бимануального исследования в диагностике ВЗОМТ применяют специфические методы: биопсия и гистологическое исследование эндометрия, трансвагинальная сонография, доплерометрия сосудов малого таза, магнитно-резонансная томография, лапароскопия. Активно обсуждается вопрос об использовании онкомаркера СА-125 в диагностике и мониторинге больных ВЗОМТ [6]. Использование дополнительных диагностических методов оправдано для точной локализации, оценки степени распространенности и характера воспалительного процесса, а также прогнозирования и профилактики осложнений. Важным этапом диагностики является микробиологическое исследование и детекция ИППП в половом тракте [4, 5].

### Лечение

Многочисленные работы последних лет свидетельствуют о том, что препаратом выбора при лечении ВЗОМТ в настоящее время считается Левофлоксацин (Левозин®).

Левозин – противомикробный препарат из группы фторхинолонов, действующим веществом которого является левофлоксацин. Левофлоксацин блокирует ДНК-гиразу (топоизомеразу II) и топоизомеразу IV, нарушает суперспирализацию и сшивку разрывов ДНК, подавляет синтез ДНК, вызывает глубокие морфологические изменения в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах бактерий.

В химической структуре левофлоксацина существенную роль играют две основные группы: 4-метил-пиперазинильная, обуславливающая усиление всасывания при приеме препарата внутрь, повышение его активности в отношении грамотрицательных бактерий, удлинение периода полувыведения, и оксазиновое кольцо, обуславливающее расширение спектра активности в отношении грамположительных бактерий, а также удлинение периода полувыведения.

Левофлоксацин характеризуется в 2 раза большей активностью, чем офлоксацин, и, следовательно, не уступает в активности ципрофлоксацину.

Левофлоксацин имеет широкий спектр антибактериальной активности против большинства грам (-) и грам (+) микроорганизмов, активен в отношении бактерий, устойчивых к действию других антибиотиков (аминогликозидов, макролидов и бета-лактамов). Резистентность к левофлоксацину вследствие спонтанных мутаций *in vitro* является редким случаем (в пределах от 10<sup>-9</sup> до 10<sup>-10</sup>).

Хотя перекрестная устойчивость наблюдалась между левофлоксацином и другими фторхинолонами, некоторые микроорганизмы, устойчивые к дру-

гим фторхинолоновым препаратам могут быть чувствительны к левофлоксацину.

Данный препарат активен в отношении большинства штаммов микроорганизмов:

- аэробные грам (+) микроорганизмы: *enterococcus faecalis* (многие штаммы только умеренно чувствительны), *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные штаммы), *Staphylococcus epidermidis* (метициллин-чувствительные штаммы), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* (в том числе пенициллин-устойчивые штаммы), *Streptococcus pyogenes*.
- аэробные грам (-) микроорганизмы: *enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*.

Левифлоксацин обладает уникальной, почти 100% биоэквивалентностью при оральном применении. Фармакокинетический профиль ЛФ аналогичен таковому у офлоксацина. Период полувыведения составляет 4–8 часов, то есть больше, чем у ципрофлоксацина,  $T_{max}$  – 1,5 часа (как у ципрофлоксацина и офлоксацина),  $C_{max}$  – 5,1 мг/л (то есть в 4 раза больше, чем у ципрофлоксацина), что практически соответствует  $C_{max}$  при парентеральном введении в эквивалентной дозе. Левифлоксацин почти в 10 раз лучше растворяется, чем офлоксацин [6].

Левифлоксацин имеет некоторые фармакокинетические преимущества перед другими фторхинолонами. Это определяется устойчивостью молекулы к трансформации и метаболизму в организме больного.

Длительный период полувыведения позволяет назначать левифлоксацин один раз в день, что повышает комплаентность паци-

ентов [7, 8, 9]. Оральная биодоступность ЛФ достигает 100% и не зависит от приема пищи, что также делает его удобным для применения. Выведение большинства фторхинолонов происходит двойным путем (через почки и печень) [10]. В противоположность им левифлоксацин выводится преимущественно через почки (90%), что требует коррекции его дозы при тяжелой почечной недостаточности.

Однако отсутствие метаболизма ферментами системы цитохрома р450 обуславливают отсутствие взаимодействия с варфарином и теофиллином и других значимых лекарственных взаимодействий. В клинико-фармакологическом исследовании взаимного влияния при одновременном назначении левифлоксацина с нестероидными противовоспалительными, антидиабетическими, антиаритмическими средствами I и III класса, теофиллином, варфарином, циклоспорином и циметидином не отмечено (Simpson I., 1999).

Левифлоксацин подвергается метаболизму всего на 5%, около 35% связывается с белками сыворотки крови, и поэтому препарат хорошо распределяется в тканях [12]. Следует подчеркнуть, что фторхинолоны, включая левифлоксацин, отлично проникают в различные ткани, создавая высокие концентрации в почках, простате, женских половых органах, желчи, органах ЖКТ, бронхиальном секрете, альвеолярных макрофагах, легочной паренхиме, костях, а также в цереброспинальной жидкости, поэтому эти препараты могут широко применяться при инфекциях практически любой локализации. Кроме того, хорошее внутриклеточное проникновение обеспечивает их активность в отношении атипичных патогенов [11].

Побочные эффекты левифлоксацина известны по данным европейских и других международных исследований.

В Европе исследованию подверглись более чем 5000 пациен-

тов, в мире во время испытаний было проведено приблизительно 130 млн назначений ЛФ.

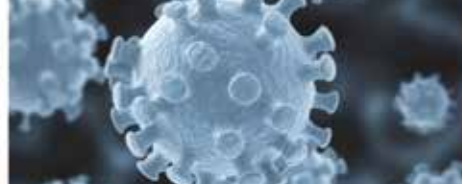
Левифлоксацин проявил себя, как наиболее безопасный фторхинолон с низким уровнем гепатотоксичности (1/650000). Левифлоксацин, наряду с офлоксацином и моксифлоксацином, более безопасен в отношении патологического влияния на ЦНС. Кардиоваскулярное негативное воздействие ЛФ наблюдалось значительно реже, чем при использовании других фторхинолонов (1/15 млн назначений, у спарфлоксацина – в 1–3% случаев). Диарея, тошнота и рвота – наиболее частые побочные эффекты, связанные с левифлоксацином, однако они встречаются гораздо реже, чем у других фторхинолонов [10].

### Заключение

Опыт применения левифлоксацина убедительно доказывает, что это высокоэффективный препарат. Практически в равной степени левифлоксацин эффективен в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной аэробной флоры, а также обладает высокой активностью в отношении атипичных возбудителей. Левифлоксацин имеет практически идеальные фармакокинетические параметры. Высокая бактерицидная активность левифлоксацина в сочетании с высокими значениями максимальных концентраций, хорошим проникновением в ткани, показателями AUC обеспечивает максимальный терапевтический эффект.

Среди других препаратов группы фторхинолонов левифлоксацин обладает наилучшей переносимостью с низким уровнем побочных эффектов.

Учитывая широкий антимикробный спектр, оптимальные фармакокинетические параметры, хорошую переносимость, левифлоксацин может применяться при инфекциях практически любой локализации (синуситы, инфекции мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, малого



таза, интраабдоминальные инфекции, тяжелые генерализованные инфекции, кишечные инфекции, инфекции, передающиеся половым путем, и др.).

Формирование резистентности к левофлоксацину возможно, однако в настоящее время устойчивость к препарату развивается наиболее медленно и не является перекрестной с другими антибиотиками.

Исходя из вышеперечисленного, препарат Левозин®, выпускаемый в дозировке 250-500-750 мг и принимаемый по 1 таблетке в день, является оптимальным лекарственным средством при ВЗОМТ. Отличной возможностью является новая форма выпуска – раствор для инфузии – Левозин 500мг/100мл, появившийся в 2021 г. Две формы выпуска Левозина позволяют индивидуально подходить к терапии

пациентов, как при стационарном, так и при амбулаторном лечении с учетом степени тяжести и признаков возможной диспепсии (тошнота, рвота). Назначается в дозе 500 мг внутривенно или внутримышечно 1 раз/сут. После улучшения состояния пациент может быть переведен на пероральный прием препаратов. Антибактериальная терапия левофлоксацином должна продолжаться в среднем 10–14 сут.

#### Список литературы:

1. Безбах, И.В. Применение структурно-резонансной терапии в восстановительном лечении больных хроническим сальпингоофортом / И.В. Безбах // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2006. – № 3. – С. 26-28
2. Воспалительные заболевания матки и придатков / Б.И. Медведев [и др.]. – Челябинск, 2001. – 278 с.
3. Генитальные инфекции / А.Н. Стрижаков [и др.]. – М.: Изд. дом «Династия», 2003. – 134 с.
4. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: патогенез, диагностика и лечебная тактика / В.И. Краснопольский [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т.7, №1. – С. 63-68.
5. ДеЧерни А.Х., Натан Л. Акушерство и гинекология: уч. пособие. М.: МЕД-пресс-информ, 2009. С. 216–217.
6. Саулева Т. Современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику и лечение бактериального вагиноза как заболевания, передаваемого половым путем // Вісник морської медицини. 2000. № 3. С. 28–32.
7. Davis R, Bryson HM, Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;47:677–700. 18. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther.* 1998;20:820–837.
8. Cooper I, Isbell DJ, Kruszynski JA et al. Comparative in vitro activity of L-ofloxacin and FK037 to other agents against 10,040 fresh clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents.* 1996;6:201–211.
9. DeAbate CA, Russel M, McElvaine P et al. Safety and efficacy of levofloxacin versus cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Care.* 1997;42:206–13.
10. Levison ME, Bush LM. Peritonitis and other intra-abdominal infections. 1995.
11. Guay DRP. Implications of quinolones pharmacokinetic drug interactions. *Hosp Pharm* 1997; 32:677–90.
12. Fish DN. Fluoroquinolones adverse effects and drug interactions. *Pharmacotherapy* 2002;21(10pt2);2535–72.
13. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolones toxicity prophyl; a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999;28:352–64.

DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-73-77

# Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины



А.Д. Купина, Ю.А. Петров, И.М. Оздоева  
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ростов-на-Дону

**Цель обзора:** провести анализ современных источников отечественной и зарубежной литературы, посвященных актуальным представлениям о взаимосвязи микробиоты органов репродуктивной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гинекологических заболеваний, а также осложнений периода гестации.

**Основные положения.** В данном обзоре приведены данные современных исследований, касающихся установления связи между микробиотой ЖКТ и органов репродуктивной системы. Описаны механизмы влияния микрофлоры кишечника на развитие гинекологических заболеваний. Раскрыта роль нарушений влагалищно-кишечного микробиоценоза в развитии эндометриоза и воспалительных заболеваний органов малого таза. Представлены данные об изменениях микробиоты пищеварительного тракта у женщин с преждевременными родами, описаны современные представления о взаимоформировании влагалищной и кишечной микробиоты.

**Заключение.** Нарушение качественного и количественного состава микробиоты пищеварительного тракта ведет к изменению урогенитального микробиоценоза. Изменения состава микрофлоры у женщин с эндометриозом характеризуются отсутствием микроорганизмов рода *Atopobium* в микробиоте влагалища и шейки матки, повышением количества *Gardnerella* в микробиоте шейки матки и преобладанием кишечной микробиоты *Escherichia* и *Shigella*. Нарушение микробиоценоза у женщин во время беременности, которая завершилась преждевременными родами, заключается в снижении уровней *Clostridium* кластеров XVIII и IV, субкластера XIVa и *Bacteroides* в фекальной микробиоте. У женщин с неспецифическим вульвовагинитом обнаружено высокое содержание кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* и др.) в области вульвы и слизистой оболочки влагалища. Таким образом, следует рассмотреть восстановление микробиоценоза пищеварительного тракта и органов репродуктивной системы как один из компонентов терапии различных гинекологических заболеваний, а также акушерских осложнений.

**Ключевые слова:** микробиота, влагалищно-кишечный микробиоценоз, преждевременные роды, эндометриоз, эндометрит.  
Вклад авторов: Купина А.Д. – выбор тематики обзора, поиск литературных источников, написание текста статьи; Петров Ю.А. – определение цели и задач обзора, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Оздоева И.М. – определение цели и задач обзора, поиск литературных источников.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Купина А.Д., Петров Ю.А., Оздоева И.М. Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 73–77. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-73-77

## Enteric and Vaginal Microbiocenosis and Implications for Female Reproductive Health

A.D. Kupina, Yu.A. Petrov, I.M. Ozdоеva

Rostov State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health;



**Objective of the Review:** To analyse Russian and foreign literature concerning the current knowledge of the relations between the reproductive system and gastrointestinal tract (GIT) microbiota and gynaecological disorders, and gestational complications.

**Key Points.** This review presents current studies of the relations between reproductive system and GIT microbiota. It describes the mechanisms of enteric microflora significance for gynaecological disorders. The role of disturbed vaginal and enteric microbiocenosis in endometriosis and pelvic inflammations is explained. Also, we present the information on the changes in the GIT microbiota in women with premature delivery and describe available information on the mutual formation of vaginal and enteric microbiota.

**Conclusion.** Qualitative and quantitative disturbances of enteric microbiota result in modified urinogenital microbiocenosis. Microflora alternations in women with endometriosis lead to absence of Atopobium in vaginal and cervical microbiota, increase in Gardnerella in vaginal microbiota, and prevalence of Escherichia and Shigella. Manifestations of disturbed microbiocenosis during pregnancy terminated with premature birth are reduced Clostridium XVIII and IV clusters, XIVa subcluster, and Bacteroides in faecal microbiota. Women with non-specific vulvovaginitis demonstrate high enteric microflora levels (Escherichia coli, Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus mirabilis, Morganella morganii, etc.) in vulva and vaginal mucosa. Therefore, measures should aim at restoration of enteric and reproductive microbiocenosis as a therapy for gynaecological diseases and obstetrical complications.

**Keywords:** *microbiota, vaginal and enteric microbiocenosis, premature delivery, endometriosis, endometritis.*

**Contributions:** Kupina, A.D. – selection of the area of the review, search for literature sources, text of the article; Petrov, Yu.A. – objective and aims of the review, academic postediting, approval of the manuscript for publication; Ozdoeva, I.M. – objective and aims of the review, search for literature sources.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Kupina A.D., Petrov Yu.A., Ozdoeva I.M. Enteric and Vaginal Microbiocenosis and Implications for Female Reproductive Health. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 73–77. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-73-77

В настоящее время большое внимание уделяется изучению микробиоценоза ЖКТ. По мере исследования его роли и состава появляются все больше терминов, разделены такие понятия, как микрофлора, микробиота (совокупность микроорганизмов, заселяющих определенные среды человеческого организма) и микробиом (совокупность их генов) [1]. Один из крупнейших научных проектов Human Microbiome Project по изучению микроорганизмов и их функций показал, что геномное разнообразие человеческого микробиома представляет собой по существу второй геном, который оказывает регулирующее влияние на собственные гены организма. Особенный интерес вызывает изучение взаимоформирования микробиоценоза ЖКТ и органов репродуктивной системы.

Цель статьи – провести анализ современных источников отечественной и зарубежной литературы, посвященных актуальным представлениям о взаимосвязи микробиоты органов репродуктивной системы и ЖКТ и гинекологических заболеваний, а также осложнений периода гестации.

### Понятие о микробиоте и микробиоме

Все микроорганизмы, то есть бактерии, археи, простейшие, гри-

бы и вирусы, живущие в теле и на нем, составляют микробиоту человека. Коллективные геномы микроорганизмов называются микробиомами. Микробиом человека включает почти в 150 раз больше генов, чем сам геном человека. Микробиота важна для нормального функционирования человеческого организма. Известным примером является необходимость микробиома кишечника для синтеза витаминов B12 и K, обеспечения целостности слизистой оболочки кишечника, предотвращения вторжения болезнетворных патогенов и созревания иммунной системы [2].

Следует отметить, что все количественное и качественное многообразие микроорганизмов в основном располагается в органах ЖКТ. На долю кишечной микрофлоры приходится около 70–80 % всей микробиоты человеческого организма, что подчеркивает ее значимость в состоянии здоровья всех органов и систем.

Недавние исследования представляют убедительные доказательства связи между дисбиозом, т.е. нарушением микробиоты кишечника, и воспалительными заболеваниями ЖКТ, психоневрологическими заболеваниями, псориазом, артритом и некоторыми видами онкологических заболеваний (в первую очередь, раком толстого

кишечника) [1, 3–5]. Это объясняется потенциальной иммунорегуляторной функцией микробиоты кишечника, имеющей большое значение в системном воспалительном клеточном ответе.

### Роль микробиоты в развитии эндометриоза

Одним из гинекологических заболеваний, патогенез и способы лечения которого до сих пор до конца не изучены, является эндометриоз, представляющий собой хроническое эстроген-зависимое состояние с развитием эндометриоидной железистой ткани и стромы вне полости матки. Считается, что от данного заболевания страдают около 10 % женщин [6, 7].

Эктопические эндометриоидные очаги чаще всего присутствуют в малом тазу, но они могут обнаруживаться и в других областях, включая кишечник, диафрагму и плевральную полость; при этом в эктопических очагах развивается воспалительная реакция [8]. Эндометриоз может протекать как с наличием клинической симптоматики (дисменореи, хронической тазовой боли, диспареунии и/или бесплодия), так и бессимптомно.

В настоящее время большой популярностью пользуется теория заноса жизнеспособных клеток эндометрия при ретроградной

менструации как причины и механизма развития данного заболевания [9]. Однако ретроградное попадание эндометриальных клеток в течение менструации в норме у многих женщин не позволяет рассматривать эту теорию как единственно возможную в рамках патогенеза эндометриоза.

Эпидемиологические данные предполагают генетическую предрасположенность, но многие исследования, проведенные на сегодняшний день, не смогли идентифицировать ни один ген или последовательность генов, которые ассоциированы с развитием эндометриоза [10, 11]. Предполагают, что иммунологические нарушения независимо или в сочетании с эпигенетическими изменениями могут играть свою роль в формировании заболевания [12].

Микробиота в кишечнике человека имеет большое значение для поддержания здоровья и при возникновении болезней. Микробиота кишечника взаимодействует с иммунной системой, способствуя созреванию иммунных клеток и нормальному развитию иммунных реакций. Поскольку считается, что аномальный воспалительный ответ и активация иммунных клеток в брюшной полости участвуют в патогенезе эндометриоза, предполагают, что существует связь между микробиотой и эндометриозом [13].

Проведенные исследования показывают, что дисбактериоз приводит к увеличению уровня эстрогена в крови [14]. Повышенные концентрации эстрогенов способны стимулировать рост эктопических очагов, а также усиливать воспалительную активность в них [15]. Таким образом, микробиота кишечника, участвующая в регуляции цикла эстрогенов, может быть связана с развитием эндометриоза.

Микробиота может принимать участие в патогенезе эндометриоза, влияя на эпигенетические, иммунологические и/или биохимические функции макроорганизма. Проведено сравнение микробиоты кишечника, влагалища и шейки

матки у женщин с эндометриозом и без него. В ходе этого исследования обнаружены различия в составе микробиоты у пациенток. Установлено отсутствие определенного рода *Atorobium* в микробиоте влагалища и шейки матки, повышенное присутствие *Gardnerella* в микробиоте шейки матки и преобладание кишечной микробиоты *Escherichia* и *Shigella* в группе женщин с подтвержденным диагнозом эндометриоза [16].

Интерес вызывают и другие исследования, которые продемонстрировали роль *Atorobium* в качестве гинекологического патогена, который связан с развитием бактериального вагиноза (БВ), акушерской бактериемией и, возможно, с раком эндометрия [17–19].

В недавнем исследовании, сравнивающем микробиом матки у женщин с раком эндометрия и с доброкачественными заболеваниями, сообщается о наличии *Atorobium vaginae* у 14 из 15 женщин с раком эндометрия и только у 4 из 10 женщин с доброкачественными заболеваниями. Авторы предполагают, что *Atorobium* может способствовать инфицированию видами *Porphyromonas*, которые способны жить внутриклеточно и нарушать регуляторные функции клеток, в итоге приводя к злокачественной трансформации клеток [18]. Нельзя также исключать, что отсутствие *Atorobium* может быть связано с возникновением эндометриоза, который представляет собой доброкачественную гинекологическую патологию, развивающуюся через другой механизм.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что инфекция нижних отделов половых путей является независимым фактором риска развития эндометриоза с ОШ = 2 (95 %-ный ДИ: 1,91–2,12;  $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой [20]. В другой работе отмечается, что при эндометриозе имеет место специфическая бактериальная колонизация, чаще *Mollicutes* (*Mycoplasma* spp. и *Ureaplasma* spp.), у 54 % обследованных (против 33% без эн-

дометриоза,  $p < 0,05$ ). Показано, что *Mycoplasma genitalium* связана с более высокой продукцией ИФН- $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$ , причем гены активации воспалительного ответа и презентация антигенов были активированы в эндометриоидной ткани женщин, полученной во время операции [21]. Из этого следует, что микробиом может стать полезным инструментом скрининга и/или диагностики эндометриоза, а также терапии. Необходимо отметить, что в данном исследовании у двух женщин с эндометриозом в кишечнике преобладали микроорганизмы рода *Escherichia/Shigella*, в то время как ни в одной из контрольных групп подобного состава не было. Этим пациенткам выполнили сегментарную резекцию толстой кишки в рамках хирургического лечения глубокого инфильтрирующего эндометриоза. Визуализация объема и глубины поражения тканей на дооперационном этапе часто затруднена, однако дальнейшие исследования, посвященные анализу микробиома кишечника, могут помочь в разработке дополнительного инструмента консультирования пациенток и прогнозирования резекции кишечника [16].

### Нарушение микробиоценоза и преждевременные роды

Преждевременные роды – основная причина перинатальной заболеваемости и смертности в развивающихся и развитых странах. Частота преждевременных родов составляет от 12 % до 13 % в США, от 5 % до 9 % во многих других развитых странах, включая Японию; в России сохраняется тенденция к увеличению их частоты [22].

Спонтанные преждевременные роды рассматриваются как синдром, возникающий по нескольким причинам, включая внутриутробную инфекцию, системную воспалительную реакцию, стресс, неблагоприятные условия социально-экономической среды и чрезмерное растяжение матки [23]. Факторы риска в западных





странах включают предыдущие преждевременные роды в анамнезе, принадлежность к негроидной расе, заболевания пародонта, низкий ИМТ матери, короткую шейку матки, применение стероидных лекарственных средств (при бронхиальной астме или коллагенозах), низкий уровень образования и плод мужского пола [24]. Хотя лечение антибиотиками может помочь при развитии БВ во время беременности, было обнаружено, что общий риск БВ у беременных существенно не снижается при назначении антибиотикотерапии [25].

До недавнего времени при использовании молекулярных методов ассоциация между преждевременными родами и кишечной микробиотой не была найдена, хотя доказана связь с изменением микробиоты влагалища в гестационном периоде. О. Koren и соавт. описали резкое ремоделирование микрофлоры кишечника во время беременности, которое было изучено с помощью геномного анализа на основе 16S ДНК [26]. Данные изменения кишечной микробиоты вызвали инсулинорезистентность во время беременности.

В другом исследовании с использованием анализа T-RFLP изучали микробиом в кале и выделениях из влагалища, чтобы определить различия микробиоты между тремя группами женщин: беременными, родившими доношенных детей без преждевременных родов; беременными, у которых были преждевременные роды, но родились почти доношенные дети; и женщинами, у которых в результате преждевременных родов родились недоношенные дети. Доказано, что микробиота кишечника у женщин с преждевременными родами и без них имеет существенные различия. Уровни *Clostridium* кластеров XVIII и IV, субкластера XIVa и *Bacteroides* в фекальной микробиоте у женщин с преждевременными родами значительно снижены.

Данное исследование включало женщин со срочными и преждевременными родами. В первой

группе показатели таксономических единиц *Clostridium* кластера XVIII составили  $2,12 \pm 0,34$ , кластера IV –  $0,52 \pm 0,15$ , субкластера XIVa –  $1,85 \pm 0,75$ , *Bacteroides* –  $0,84 \pm 0,13$ ; показатели в группе женщин с преждевременными родами *Clostridium* кластера XVIII составили  $0,70 \pm 0,35$ , кластера IV –  $0,18 \pm 0,18$ , субкластера XIVa –  $0,33 \pm 0,27$ , *Bacteroides* –  $0,60 \pm 0,27$  ( $p = 0,015$ ) [23]. Кроме того, более поздние исследования показали, что бактерии из ротовой полости наиболее часто обнаруживаются в околоплодных водах у пациенток с преждевременными родами. Таким образом, пародонтальные патогены и побочные продукты их жизнедеятельности способны достигать плаценты и распространяться по кровеносной системе плода, а также попадать в околоплодные воды [27]. Результаты этих исследований могут свидетельствовать о том, что оральная и/или кишечная, а не вагинальная микробиота способна индуцировать синтез и секрецию медиаторов воспаления, что, в свою очередь, вызывает преждевременные роды или дисбактериоз, а в результате делает матку и плацентарную ткань восприимчивыми к инфекции.

Установлено, что микроорганизмы рода *Clostridium* являются индукторами CD4+, CD25+, Foxp3+ и регуляторных Т-клеток (Тр); также показано, что *Bacteroides fragilis* активируют Тр-клетки у мышей [25]. Высказано предположение, что полисахарид А, продуцируемый *B. fragilis*, усиливает супрессорную активность регуляторных лимфоцитов.

Баланс между полезными и потенциально опасными видами в комменсальном микробном сообществе часто связывают с развитием воспалительных заболеваний кишечника [19]. При этом кишечные Тр-клетки играют ключевую роль в регуляции воспаления за счет продукции ИЛ-10 и других медиаторов воспаления [24, 28, 29]. Преждевременные роды можно рассматривать как воспаление, вызванное неверным соотношением

компонентов нормального бактериального сообщества.

Уменьшенное содержание *Clostridium* в кишечнике не может обеспечить активацию адекватного объема Тр-клеток, что приводит к повышенной восприимчивости к воспалению. Снижение объема и функции Тр-клеток в периферической крови также зарегистрировано при преждевременных родах [29–31], однако уровни кишечных Тр-клеток в данных работах не исследовались.

Необходимы дальнейшие наблюдения для установления взаимосвязи между кишечной микробиотой и содержанием периферических и кишечных Тр-клеток. Изучение кишечной микрофлоры во время беременности может предоставить важные сведения о взаимосвязи между колебаниями количественного и качественного состава микробных сообществ и риском развития неблагоприятных исходов гестации, таких как преждевременные роды.

Интерес вызывает исследование, показывающее снижение риска спонтанных преждевременных родов и пре-эклампсии при употреблении достаточного количества пробиотической пищи [32, 33].

### Взаимоформирование кишечной и влагалищной микрофлоры

Взаимосвязь кишечной и вагинальной микрофлоры не вызывает сомнений. Вместе с тем вагинальная микрофлора выполняет целый ряд функций как в норме, так и при развитии патологических процессов, в первую очередь речь идет об иммунорегуляторных возможностях микробиоты [34]. Установлено, что на количественный и качественный состав микрофлоры уrogenитального тракта у женщин оказывают влияние дисбактериоз кишечника, инфекционно-воспалительные заболевания желудка и кишечника, а также пероральный прием антибиотиков.

Уменьшение количества лактобацилл и бифидобактерий снижает резистентные способности и уве-

личивает восприимчивость к действию условно-патогенных и болезнетворных микроорганизмов, содержание которых повышается в 1000 раз и более.

Показано, что увеличение уровней условно-патогенных микроорганизмов (85 %) и снижение количества бифидо- и лактобактерий (менее 70 %) в кишечнике ассоциированы с повышением содержания условно-патогенных микроорганизмов в вагинальном биоптате у пациенток с инфекционно-воспалительными заболеваниями органов половой системы [35]. Это связано с тем, что сапрофиты и условно-патогенная микрофлора способны проникать в репродуктивные органы женщины при увеличении проницаемости слизистой оболочки кишечной стенки, а также в сосудистую сеть, что может наблюдаться, например, на фоне антибиотикотерапии [34].

На основании полученных данных, такие облигатные анаэробы, как *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* и прочие, обитающие в основном в ЖКТ, сейчас рассматриваются как главные патогены, вызывающие воспалительные реакции в органах репродуктивной системы женщины, а также участники коинфицирования на фоне существующего инфекционно-воспалительного процесса [36].

#### **Дисбаланс влагалищной и кишечной микрофлоры при раке шейки матки и воспалительных заболеваниях органов малого таза**

Нарушение баланса кишечного и влагалищного микробиоценоза, сопровождающееся изменением компонентов нормальной микрофлоры, способно стать причиной рака шейки матки [34, 36]. Показано, что при развитии воспалительного процесса в органах репродуктивной системы любой этиологии наблюдается рост числа патогенных и условно-патогенных

микроорганизмов [37, 38]. Более чем в половине случаев воспаление слизистой оболочки влагалища обусловлено действием микроорганизмов, которые, в свою очередь, тесно связаны с микробиотой ротоглотки и кишечника [34]. Установлено, что у пациенток с БВ наблюдается снижение уровней лактобацилл не только во влагалище, но и в ЖКТ.

Таким образом, необходимо рассмотреть возможность широкого применения пре- и пробиотиков в рамках терапии БВ, что позволит скорректировать нарушения микробиоты ЖКТ. У женщин с неспецифическим вульвовагинитом обнаружено высокое содержание кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* и др.) в области вульвы и слизистой оболочки влагалища, что вызвано инфекционно-воспалительными заболеваниями ЖКТ, анатомической близостью, физиологическими особенностями, а также несоблюдением личной гигиены.

Увеличение колонизации условно-патогенными микроорганизмами родов *Staphylococcus* и *Streptococcus* в несколько раз повышает вероятность острых ВЗОМТ, что может стать причиной различных акушерских осложнений: хориоамнионита, интраамниальной инфекции, острого эндометрита в послеродовом периоде с хронизацией процесса, а также гибели матери и плода [37]. У таких женщин в 9–12 раз чаще регистрируется внематочная беременность, которая требует хирургического вмешательства, возникает хронический болевой синдром, снижающий качество жизни пациенток, в 5–6 раз чаще развивается хроническое воспаление эндометрия, а также в 7–9 раз выше частота гистерэктомии [36]. Главная причина ВЗОМТ – нарушение микробиоценоза влагалища. Доказано, что основной путь

инфицирования матки и ее придатков – восходящий (особенно если этиологическими факторами являются *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp.). Это подчеркивает необходимость восстановления микрофлоры влагалища и пищеварительного тракта. Предрасполагающими факторами становятся снижение местного и системного иммунного ответа и нарушение функционирования эндокринной системы [34].

#### **Заключение**

Исходя из всего вышеизложенного можно сделать вывод о том, что нарушение качественного и количественного состава микрофлоры пищеварительного тракта ведет к изменению урогенитального микробиоценоза. Изменения состава микрофлоры у женщин с эндометриозом характеризуются отсутствием микроорганизмов рода *Atopobium* в микробиоте влагалища и шейки матки, повышением количества *Gardnerella* в микробиоте шейки матки и преобладанием кишечной микрофлоры *Escherichia* и *Shigella*.

Нарушение микробиоценоза у женщин во время беременности, которая завершилась преждевременными родами, заключается в снижении уровней *Clostridium* кластеров XVIII и IV, субкластера XIVa и *Bacteroides* в фекальной микробиоте.

У женщин с неспецифическим вульвовагинитом обнаружено высокое содержание кишечной микрофлоры (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* и др.) в области вульвы и слизистой оболочки влагалища.

Таким образом, следует рассмотреть восстановление микробиоценоза пищеварительного тракта и органов репродуктивной системы как один из компонентов терапии различных гинекологических заболеваний, а также акушерских осложнений.



## Список литературы:

1. Hold G.L., Smith B., Grange C. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(5): 1192–210. DOI: 10.3748/wjg.v20.i5.1192
2. Conlon M.A., Bird A.R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients.* 2014; 7(1): 17–44. DOI: 10.3390/nu7010017
3. Arvonen M., Berntson L., Pokka T. et al. Gut microbiota-host interactions and juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016; 14(1): 44. DOI: 10.1186/s12969-016-0104-6
4. Pärtty A., Kalliomäki M., Wacklin P. et al. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr. Res.* 2015; 77(6): 823–8. DOI: 10.1038/pr.2015.51
5. Zhuang Z.-Q., Shen L.-L., Li W.-W. et al. Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 63(4): 1337–46. DOI: 10.3233/JAD-180176
6. von Theobald P., Cottenet J., Iacobelli S. et al. Epidemiology of endometriosis in France: a large, nation-wide study based on hospital discharge data. *Biomed. Res. Int.* 2016; 2016: 3260952. DOI: 10.1155/2016/3260952
7. Eisenberg V.H., Weil C., Chodick G. et al. Epidemiology of endometriosis: a large population-based database study from a healthcare provider with 2 million members. *BJOG.* 2018; 125(1): 55–62. DOI: 10.1111/1471-0528.14711
8. Morassutto C., Monasta L., Ricci G. et al. Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in Northeast Italy: a data linkage study. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0154227. DOI: 10.1371/journal.pone.0154227
9. Ahn S.H., Monsanto S.P., Miller C. et al. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 795976. DOI: 10.1155/2015/795976
10. Anglesio M.S., Papadopoulos N., Ayhan A. et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(19): 1835–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814
11. Rahmioglu N., Nyholt D.R., Morris A.P. et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20(5): 702–16. DOI: 10.1093/humupd/dmu015
12. Kobayashi H., Higashiura Y., Shigetomi H. et al. Pathogenesis of endometriosis: the role of initial infection and subsequent sterile inflammation (review). *Mol. Med. Rep.* 2014; 9(1): 9–15. DOI: 10.3892/mmr.2013.1755
13. Laschke M.W., Menger M.D. The gut microbiota: a puppet master in the pathogenesis of endometriosis? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215(1): 68.e1–4. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.02.036
14. Flores R., Shi J., Fuhrman B. et al. Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. *J. Transl. Med.* 2012; 10: 253. DOI: 10.1186/1479-5876-10-253
15. Gunjur A. Cancer and the microbiome. *Lancet. Oncol.* 2020; 21(7): 888. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30351-X
16. Ata B., Yildiz S., Turkogeldi E. et al. The endobiota study: comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 2204. DOI: 10.1038/s41598-019-39700-6
17. Mendling W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S. et al. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019; 300(1): 1–6. DOI: 10.1007/s00404-019-05142-8
18. Walther-António M.R., Chen J., Multinu F. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 2016; 8(1): 122. DOI: 10.1186/s13073-016-0368-y
19. Mariano A., Salzo A., Felice V. et al. *Atopobium vaginae*: a literature review, on findings and potential clinical implications. *Microbiologia Medica.* 2019; 34(1): 12–15. DOI: 10.4081/mm.2019.8014
20. Lin W.-C., Chang C.Y.-Y., Hsu Y.-A. et al. Increased risk of endometriosis in patients with lower genital tract infection: a nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(10): e2773. DOI: 10.1097/MD.0000000000002773
21. Campos G.B., Marques L.M., Rezende I.S. et al. *Mycoplasma genitalium* can modulate the local immune response in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2018; 109(3): 549–60.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.009
22. Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов. *Проблемы репродукции.* 2014; 4: 11–14. [Skripnichenko Yu.P., Baranov I.I., Tokova Z.Z. Statistics of the preterm births. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2014; 4: 11–14. (in Russian)]
23. Shiozaki A., Yoneda S., Yoneda N. et al. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS One.* 2014; 9(11): e111374. DOI: 10.1371/journal.pone.0111374
24. Shiozaki A., Yoneda S., Nakabayashi M. et al. Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: a multicenter, prospective study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014; 40(1): 53–61. DOI: 10.1111/jog.12120
25. Kamba Y.M., Ngunde J.P., Akoachere J.-F.K.T. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors in pregnant women receiving antenatal care at the Kumba Health District (KHD), Cameroon. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19(1): 166. DOI: 10.1186/s12884-019-2312-9
26. Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C. et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* 2012; 150(3): 470–80. DOI: 10.1016/j.cell.2012.07.008
27. Madianos P.N., Bobetsis Y.A., Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J. Periodontol.* 2013; 84(4 suppl.): S170–80. DOI: 10.1902/jop.2013.1340015
28. Round J.L., Mazmanian S.K. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intesti-

- nal microbiota. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107(27): 12204–9. DOI: 10.1073/pnas.0909122107
29. Mei C., Yang W., Wei X. et al. The unique microbiome and innate immunity during pregnancy. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2886. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02886
  30. Gomez-Lopez N., Laresgoiti-Servitje E. T regulatory cells: regulating both term and preterm labor? *Immunol. Cell Biol.* 2012; 90(10): 919–20. DOI: 10.1038/icb.2012.48
  31. Faas M.M., Liu Y., Borghuis T. et al. Microbiota induced changes in the immune response in pregnant mice. *Front Immunol.* 2020; 10: 2976. Microbiota induced changes in the immune response in pregnant mice
  32. Baldassarre M.E., Palladino V., Amoroso A. et al. Rationale of probiotic supplementation during pregnancy and neonatal period. *Nutrients.* 2018; 10(11): 1693. DOI: 10.3390/nu10111693
  33. Browne P.D., Bolte A., Claassen E. et al. Probiotics in pregnancy: protocol of a double-blind randomized controlled pilot trial for pregnant women with depression and anxiety (PIP pilot trial). *Trials.* 2019; 20(1): 440. DOI: 10.1186/s13063-019-3389-1
  34. Кунгурцева Е.А., Лещенко О.Я., Данусевич И.Н. и др. Микроэкология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной функции. *Бюллетень ВСИЦ СО РАМН.* 2013; 2(2): 197–201. [Kungurtseva E.A., Leshchenko O.Ya., Danusevich I.N. et al. Vaginal microecology in women with the non-specific genital inflammatory diseases and reproductive function disorders. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal).* 2013; 2(2): 197–201. (in Russian)]
  35. Попкова С.М., Ракова Е.Б., Храмова Е.Е. и др. Микроэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников. *Бюллетень СО РАМН.* 2013; 33(4): 77–83. [Popkova S.M., Rakova E.B., Khramova E.E. et al. Microecological combinations of vaginal and intestinal biotopes in women with lower female reproductive tract inflammatory diseases and in adolescents girls with ovarian dysfunction. *The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences.* 2013; 33(4): 77–83. (in Russian)]
  36. Кунгурцева Е.А., Попкова С.М., Лещенко О.Я. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья. *Вестник РАМН.* 2014; 69(9–10): 27–32. [Kungurtseva E.A., Popkova S.M., Leshchenko O.Ya. Reciprocal formation of mucosal microflora of open cavities of different habitats in women as an important factor of their reproductive health. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2014; 69(9–10): 27–32. (in Russian)]
  37. Шаталов А.Е., Купина А.Д., Петров Ю.А. Стерильность женщин как следствие воспалительных заболеваний гениталий. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2020; 2: 74–7. [Shatalov A.E., Kupina A.D., Petrov Yu.A. Sterility of women as a consequence of inflammatory diseases of the genitals. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2020; 2: 74–7. (in Russian)]
  38. Петров Ю.А. Здоровье семьи – здоровье нации. М.; 2020. 312 с. [Petrov Yu.A. Family health is the health of the nation. М.; 2020. 312 p. in Russian)]

**Информация об авторах:**

*Купина Анастасия Дмитриевна* – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. <https://orcid.org/0000-0003-1676-4649>. E-mail: [anastasyal997@bk.ru](mailto:anastasyal997@bk.ru)

*Петров Юрий Алексеевич* (автор для переписки) – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>. E-mail: [mr.doktorpetrov@mail.ru](mailto:mr.doktorpetrov@mail.ru)

*Оздоева Изабэлла Махмуд-Башировна* – клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. <https://orcid.org/0000-0002-1283-6601>. E-mail: [Izabella.ozdoeva97@mail.ru](mailto:Izabella.ozdoeva97@mail.ru)

## Ультразвук – метод будущего при лечении сахарного диабета?

### Результаты экспериментального исследования, проведенного на лабораторных животных

В ходе нового исследования сотрудники Университета Джорджа Вашингтона (George Washington University), США, изучали вопрос о том, может ли ультразвук быть методом лечения нарушений углеводного обмена. Они пришли к выводу, что целевое ультразвуковое воздействие можно рассматривать в качестве эффективного, немедикаментозного и неинвазивного способа повышения уровня инсулина у людей с сахарным диабетом 2-го типа. Результаты, полученные в ходе исследования, ученые представили на 17-й встрече Американского акустического общества (Acoustical Society of America – ASA), которая прошла в Луисвилле, США.

По данным специалистов Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), только в США сахарный диабет 2-го типа диагностирован у 100 млн человек. Основным патогенетическим процессом при данной патологии является снижение выработки инсулина поджелудочной железой. По этой причине со временем организм становится менее чувствительным к данному гормону, развивается резистентность к инсулину.

В норме при повышении уровня глюкозы в крови  $\beta$ -клетки поджелудочной железы синтезируют, накапливают и выделяют инсулин. Такое усиление синтеза помогает поддерживать уровень глюкозы в пределах нормы, так как его повышение может повредить ткани и органы. На начальных этапах сахарного диабета  $\beta$ -клетки могут работать чрезмерно активно, что приводит к внутриклеточному накоплению инсулина и гибели клеток. Некоторые лекарства могут способствовать высвобождению инсулина, но они со временем становятся менее эффективными, оставаясь при этом очень дорогостоящими. По этим причинам исследователи стремятся найти другие способы стимуляции высвобождения инсулина, которые не связаны с приемом лекарственных препаратов.

#### Новое применение ультразвука

В ходе нового эксперимента на лабораторных животных исследователи изучали возможность стимуляции высвобождения инсулина из  $\beta$ -клеток под воздействием ультразвука. При этом воздействия на брюшную полость осуществлялись чрескожно, без повреждения тканей.

Ультразвуком называют звуковые волны, частота которых выше уровня восприятия человека. В медицинской практике ультразвук на протяжении нескольких десятилетий применяют в диагностических целях

для визуализации отдельных органов. В настоящее время специалисты изучают возможное применение ультразвука не только для диагностики заболеваний, но и для их лечения. Так, в некоторых случаях такое воздействие используется для дробления почечных конкрементов, находящихся в организме.

В некоторых исследованиях ученые предполагали, что ультразвук может стать дополнительным средством для лечения болезни Паркинсона. А в других – изучали возможность использования высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука для борьбы с раком предстательной железы.

#### Ультразвук и сахарный диабет

В ходе предыдущих работ ученые определили, что ультразвук может стимулировать высвобождение инсулина из  $\beta$ -клеток, культивируемых искусственно, однако можно ли достичь таких же результатов при воздействии на  $\beta$ -клетки в живом организме, до настоящего времени было неизвестно. Для ответа на данный вопрос ученые проводили лабораторным мышам либо фиктивную (контрольную) обработку, либо однократное 5-минутное воздействие ультразвуком с частотой 1 МГц.

До и после экспериментального воздействия у животных отбирались образцы крови. Ученые обнаружили, что у мышей, которые подвергались воздействию ультразвука, уровень инсулина был выше, чем у животных контрольной группы. При этом они отметили, что повышение уровня инсулина не сопровождалось снижением показателей глюкозы в крови. Последнее наблюдение оказалось неожиданным для авторов исследования, и они собираются изучить его причины в следующих работах.

Резюмируя полученные результаты, ученые высказали надежду, что их подход поможет разработать метод безопасной, контролируемой и прицельной стимуляции высвобождения инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Они подчеркнули, что для практического внедрения данного метода необходимо будет тщательно оценить применяемые параметры ультразвука, так как поджелудочная железа выполняет ряд других функций, помимо синтеза инсулина, включая выработку других гормонов и пищеварительных ферментов.

Другими словами, при стимуляции поджелудочной железы существует большая вероятность того, что наряду с усилением высвобождения инсулина может измениться активность синтеза и других биологических продуктов. В дальнейших исследованиях ученые надеются исследовать данную потенциальную проблему более подробно. В целом они подчеркнули, что ультразвук может быть полезным для лечения сахарного диабета 2-го типа, однако до его внедрения в практику пройдет еще много времени.

*Впервые опубликовано в редакции «Украинского медицинского журнала»  
Ю.С. Котикович*

## Нарушения сна, онкология и сахарный диабет: общее в пути создания лучшего лечения

**Описанная морфология рецепторов мелатонина расширяет возможности разработки эффективной терапии**

### Циркадные ритмы и мелатонин

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) – нейрогормон, поддерживающий функционирование циркадных ритмов путем синхронизации с сигналами окружающей среды и участвующий в разнообразных физиологических процессах, таких как регуляция артериального давления, поддержание температуры тела, онкогенез и иммунные функции. Синтезируясь в эпифизе путем трансформации 5-гидрокситриптамина (5-HT, или серотонина), мелатонин принимает участие в модуляции ритмов сна и бодрствования посредством активации двух высокоаффинных рецепторов, связанных с G-белком двух типов – 1A (MT1) и 1B (MT2).

В работе международной группы исследователей под руководством научных сотрудников Южно-Калифорнийского университета (University of Southern California), США, были описаны первые подробные карты двух рецепторов мелатонина. Результаты исследования были опубликованы в двух статьях, представленных в издании «Nature» 24 апреля 2019 г.

### Морфология рецепторов мелатонина

В ходе работы ученые применяли рентгеновские лучи от источника когерентного света Linac SLAC (LCLS) для картирования рецепторов MT1 и MT2, связанных с четырьмя различными химическими соединениями – активаторами рецепторов мелатонина – снотворным препаратом, соединением на основе мелатонина и серотонина, а также двумя аналогами мелатонина. В результате установлено, что структура каждого из подтипов рецепторов мелатонина предполагает наличие узких каналов, встроенных в липидные мембраны клеток организма. Такие каналы имеют сродство к мелатонину, при этом блокируя диффузию серотонина. Также показано, что отдельные более крупные соединения могут обладать тропностью к рецепторам MT1, в отличие от MT2, несмотря на структурное сходство между ними. Полученные данные могут послужить основой для разработки препаратов, избирательно воздействующих на рецепторы MT1.

Руководитель исследования доктор медицинских наук Южно-Калифорнийского университета Линда К. Йоханссон (Linda C. Johansson) отметила: «Описанные рецепторы выполняют чрезвычайно важные функции в организме человека, являясь основными терапевтическими мишенями, представляющими наибольший интерес для фармацевтической промышленности. Ре-

зультаты же проведенной работы позволяют глубже понять механизмы взаимодействия мелатонина с этими рецепторами».

Рецепторы мелатонина относятся к группе мембранных рецепторов, известных как G-протеин-связанные рецепторы (GPCR), регулирующие большинство физиологических и сенсорных процессов в организме человека. Рецепторы MT1 и MT2 выявлены во многих тканях, включая головной мозг, сетчатку глаза, сердечно-сосудистую систему, печень, почки, селезенку и кишечник. Эти рецепторы контролируют ритмику экспрессии циркадных генов организма.

### Рентгеновская кристаллография в изучении рецепторных структур

Одним из методов картирования протеинов, применяемых в исследовательских масштабах, является рентгенологический метод, называемый рентгеновской кристаллографией, позволяющий рассеивать рентгеновские лучи от протеиновых кристаллов и основанный на применении шаблонных трехмерных моделей. До настоящего времени возможности картирования протеинов MT1, MT2 и подобных им рецепторов были ограничены сложностями разработки достаточно крупных кристаллов для получения структур с достаточно высоким разрешением.

Ключевым элементом нового исследования стал уникальный метод, который ученые применили для создания протеиновых кристаллов и сбора данных дифракции рентгеновских лучей от них. Для этого авторы работы экспрессировали изучаемые рецепторы в клетках модельных организмов класса насекомых с последующим извлечением их, применяя детергент. Далее была проведена генетическая модификация указанных рецепторов с целью их стабилизации и последующей кристаллизации. После этапа очистки протеиновые структуры были помещены в мембраноподобный гель, поддерживающий формирование кристаллов непосредственно из мембранной среды. В дальнейшем исследователи применяли специально разработанный инжектор для создания узкого потока кристаллов, оцениваемого при помощи источника когерентных рентгеновских лучей.

В результате были отобраны сотни тысяч изображений рассеянного рентгеновского излучения, что позволило детально оценить трехмерную структуру мелатониновых рецепторов MT1 и MT2. Кроме того, был проведен анализ влияния десятков мутаций, что позволило углубить понимание того, как функционируют рецепторы. При этом в дополнение к описанию каналов, контролирующей активность рецепторов к мелатонину, исследователям удалось обозначить их мутации в рецепторе MT2, ассоциированные с предрасположенностью к развитию сахарного диабета 2 типа, впервые оценив точное местоположение этих мутаций в рецепторе.

*Н.А. Савельева-Кулик*

*Впервые опубликовано в редакции «Украинского медицинского журнала»*

Медицинское объединение профессионального роста  
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова  
Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК  
Ассоциация неврологов  
Ассоциация специалистов респираторной медицины  
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК  
Общество специалистов гепатологического и гастроэнтерологического профиля

ОНЛАЙН

# XIV Международный конгресс ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в  
**XIV Международном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан»,  
посвященном 30-летию Независимости Республики Казахстан**

**8–9 сентября 2021 года**

Министерство здравоохранения РК оказывает официальную и информационную поддержку Конгрессу. Конгресс входит в план научно-практических конференций МЗ РК на 2021 год.



Регистрация будет производиться с 7 августа по 7 сентября 2021 г.

Страница Конгресса:  
<https://chil.kz.webwebinar.online>

**Участие БЕСПЛАТНО!**

## 8 сентября 2021 г.

09:00-10:30	Торжественное открытие Пленарное заседание
10:30-18:00	<b>Зал 1.</b> Кардиология: клинические рекомендации и стандарты
13:00-14:30 <i>перерыв</i>	<b>Зал 2.</b> Научно-практическая конференция на тему «Клиническая гастроэнтерология: от теории к практике». Организатор: Общество специалистов гепатологического и гастроэнтерологического профиля.
	<b>Зал 3.</b> Научно-практическая конференция на тему «Пульмонология и аллергология: особенности терапии в период пандемии». Организатор: Ассоциация специалистов респираторной медицины

## 9 сентября 2021 г.

10:00-18:00	<b>Зал 1.</b> Научно-практическая конференция с международным участием на тему «Неврология в свете современных мировых тенденций». Организаторы: Ассоциация неврологов, КазНМУ С.Д. Асфендиярова
13:00-14:30 <i>перерыв</i>	<b>Зал 2.</b> Алгоритмы диагностики и лечения в эндокринологии
	<b>Зал 3.</b> Педиатрия: современные стандарты диагностики и лечения
15:00-18:00	<b>Зал 4.</b> Рациональная фармакотерапия в урологии
	ПОДВЕДЕНИЕ ИТОГОВ. ВЫДАЧА СЕРТИФИКАТОВ

Информационная поддержка

**Человек и Лекарство –  
Казахстан**

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал

По вопросам участия обращайтесь:

+7(727) 327 72 45, +7 (775) 820 41 44, +7 (747) 556 27 87 контактное лицо Абаева Лаура

[www.chil.kz](http://www.chil.kz)

[laura.abayeva@mail.ru](mailto:laura.abayeva@mail.ru)

[t.me/chelovekilekarstvokz](https://t.me/chelovekilekarstvokz)

[Человек-Лекарство-Казахстан](https://www.facebook.com/chelovekilekarstvokz)

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ  
ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

# ЛЕВОЗИН

250  
500  
750

## ЛЕВОФЛОКСАЦИН



**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:**

Взрослым с нормальной или умеренно сниженной функцией почек клиренс креатина (КК) > 50 мл/мин можно рекомендовать следующий режим дозирования:

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ	СУТОЧНАЯ ДОЗА (в зависимости от тяжести заболевания)	ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ (в зависимости от тяжести заболевания)
Острый бактериальный синусит*	500 мг 1 раз в сутки	10 - 14 дней
Обострение хронического бронхита бактериальной этиологии*	500 мг 1 раз в сутки	7 - 10 дней
Внебольничная пневмония*	500 мг 1-2 раза в сутки	7 - 14 дней
	750 мг 1 раз в сутки	5 дней
Пиелонефрит	500 мг 1 раз в сутки	7 - 10 дней
Осложненные инфекции мочевыводящих путей	500 мг 1 раз в сутки	7 - 10 дней
Неосложненный цистит	250 мг 1 раз в сутки	3 дня
Хронический бактериальный простатит	500 мг 1 раз в сутки	28 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей*	500 мг 1-2 раза в сутки	7 - 14 дней
	750 мг 1 раз в сутки	7 - 10 дней
Легочная форма сибирской язвы (постэкспозиционная профилактика и лечение)	500-750 мг 1 раз в сутки	8 недель

\* Для эффективного лечения инфекций левофлоксацин следует применять только в тех случаях, когда обосновано использование антибактериальных средств, которое обычно рекомендуется в качестве стандартной терапии данных инфекций.

**ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ.**

При нарушении функции почек (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин)

КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА	РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ		
	250 мг / 24 ч	500 мг / 24 ч	500 мг / 12 ч
≥ 50-20 мл/мин	первая доза: 250 мг затем: по 125 мг / 24 ч	первая доза: 500 мг затем: по 250 мг / 24 ч	первая доза: 500 мг затем: по 250 мг / 12 ч
19-10 мл/мин	затем: по 125 мг/48 ч	затем: по 125 мг/24 ч	затем: по 125 мг / 12 ч
< 10 мл/мин (в т.ч. гемодиализ и ПАЛД)	затем: по 125 мг / 48 ч	затем: по 125 мг / 24 ч	затем: по 125 мг / 24 ч

После гемодиализа или постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАЛД) не требуется введения дополнительных доз препарата.

**Нарушение функции печени.** Не требуется коррекция дозы, поскольку левофлоксацин метаболизируется в незначительной степени в печени и в основном выводится почками.

**Пациенты пожилого возраста.** Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов пожилого возраста, кроме связанных с функцией почек.

**Пациенты детского возраста.** Препарат противопоказан к применению у детей и подростков.

Дозировка зависит от типа, тяжести инфекции и чувствительности возбудителя. Максимальная разовая доза – 500 мг, максимальная суточная доза – 1000 мг. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости. При подборе доз таблетки можно разломить по разделительной линии. Препарат можно принимать во время еды и между приемами пищи. Разделительная линия на таблетке позволяет корректировать дозу для пациентов с нарушением функции почек. Неиспользованный препарат следует утилизировать соответствующим образом согласно местным природоохранным правилам.

**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ.** Часто: бессонница, головная боль, легкое головокружение, тошнота, рвота, диарея, повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ/АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТ). Нечасто: грибковая инфекция, включая инфекцию *Candida*, патогенная резистентность, лейкопения, эозинофилия, анорексия, беспокойство, состояние спутанности сознания, повышенная возбудимость, сонливость, тремор, дисгевзия, вертиго, одышка, боль в животе, диспепсия, метеоризм, запор, повышение уровня билирубина в крови, сыпь, зуд, крапивница, гипергидроз, артралгия, миалгия, повышение уровня креатинина в крови, астения.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к хинолонам, левофлоксацину, вспомогательным веществам, эпилепсия и другие поражения ЦНС с пониженным судорожным порогом, заболевания сухожилий, связанные с применением фторхинолонов в анамнезе, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность, период лактации.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Таблетку следует принимать не менее чем за 2 ч до или через 2 ч после приема солей железа, цинка, антацидных препаратов, содержащих магний или алюминий, либо диданозина (только лекарственные формы, содержащие буферные вещества с алюминием или магнием). Сульфатат. При применении левофлоксацина одновременно сульфататом, наблюдается снижение всасывания препарата. Поэтому пациенту необходимо принимать сульфатат через 2 часа после приема левофлоксацина в таблетках. Соли кальция не нарушают всасывание при пероральном приеме. Теофиллин, фенбуфен и нестероидные противовоспалительные препараты. Возможно снижение судорожного порога при совместном назначении хинолонов с теофиллином, нестероидными противовоспалительными препаратами. Фенбуфен повышает концентрацию левофлоксацина на 13%. Одновременный прием с глюкокортикостероидами повышает риск разрыва сухожилий.

Пробенецид и Циметидин. Левофлоксацин следует осторожно применять с препаратами пробенецид и циметидин, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. Почечный клиренс снижался циметидина (24%), пробенецид (34%).

Применение с карбонатом кальция, дигоксином, глибенкламидом, ранитидином не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику левофлоксацина.

Циклоспорин: Период полувыведения циклоспорина увеличивался на 33% при применении с левофлоксацином.

Антагонисты витамина К: Повышения показателей коагуляционных проб (ПВ/МНО) и/или возникновения кровотечения у пациентов, при применении левофлоксацина и антагониста витамина К (варфарина), необходимо проводить мониторинг результатов коагуляционных проб.

Лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT. Фторхинолоны следует осторожно применять с противоаритмическими препаратами класса IA и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами и нейрорепелтиками.

В исследованиях фармакокинетических взаимодействий левофлоксацин не оказывал влияния на фармакокинетику теофиллина (маркерный субстрат CYP1A2), тем самым не является ингибитором CYP1A2.

Пища: препарат в таблетках можно принимать независимо от приема пищи.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Беременность: существует ограниченное количество данных о применении у беременных женщин. Не выявлены прямые и косвенные вредные воздействия с точки зрения репродуктивной токсичности. Фторхинолоны не следует применять беременным женщинам.

Период лактации: противопоказано женщинам в период грудного вскармливания. Недостаточно информации относительно выделения левофлоксацина с грудным молоком; однако другие фторхинолоны выделяются с грудным молоком. Не следует применять женщинам в период грудного вскармливания.

Фертильность: левофлоксацин не вызывает нарушения фертильности или репродуктивной функции. Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Нежелательные эффекты (головокружение/вертиго, сонливость, нарушения зрения) могут ухудшать способность концентрировать внимание, снижать реакцию (управление автотранспортом или работа с оборудованием).

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту.

АО "Нобел Алматы Фармацевтическая Фабрика", Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е тел.: +7 (727) 399-50-50, факс: +7 (727) 399-60-60, e-mail: nobel@nobel.kz  
Лицензия № ИЛСР 64604515Р от 09.09.2003г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18 г. www.nobel.kz

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!  
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**