

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения.
Лактационный мастит
и лактостаз**

**Роль сахарного диабета
типа MODY в структуре
гестационного сахарного
диабета**

**Эндометриоз-
ассоциированное бесплодие.
Клинико-anamнестические
особенности**

**Анализ времени
нахождения в целевом
диапазоне в зависимости от
метода оценки уровня глюкозы**

**Состояние гемостаза
у женщин с ожирением
и метаболическим синдромом**

**Венозный
конгестивный синдром –
междисциплинарная проблема**



№ 5 | 7 (165 | 167), 2022

**Эндокринология
Тиреодология
Гинекология**

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

XV Международный конгресс ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

**7-8 сентября
2022**
г. Алматы

Регистрация с 6 августа
по 7 сентября 2022 г.

Страница Конгресса:
<https://congress.chil.kz>

Участие БЕСПЛАТНО!

**В ОНЛАЙН-РЕЖИМЕ,
ПРЯМАЯ ТРАНСЛЯЦИЯ**

По вопросам участия обращайтесь:

+7 (775) 820 41 44, +7 (747) 556 27 87 – Абаева Лаура

laura.abayeva@mail.ru

t.me/chelovekilekarstvokz

www.chil.kz

[Человек-Лекарство-Казахстан](#)

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

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсева Гульмира

Редакционный совет:

Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Нур-Султан)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Нур-Султан)
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. (Нур-Султан)
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. (Нур-Султан)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Нур-Султан)
Тоғизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Нур-Султан)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:
Владимирская Валентина,
Петрова Оксана

Технический редактор:
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна

Фотографы:

Судаков Николай, Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
50016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Куняева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
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

Человек и Лекарство –

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

Казахстан

№ 5 | 7 (165 | 167), 2022

Эндокринология | Гинекология

Уважаемые читатели!

Вы открываете очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются проблемы гинекологии и эндокринологии. Этот выпуск открывает Клинический протокол диагностики и лечения. Лактационный мастит и лактостаз.

В рубрике «События» мы публикуем Резолюцию по итогам Совета экспертов с международным участием «Кардиоренальный континуум в практике врача-эндокринолога, пути менеджмента при сахарном диабете 2 типа. Влияние инновационных подходов в терапии на качество и продолжительность жизни пациентов». Совет экспертов проводился при участии РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана», ОО «Общество специалистов по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике». На совещании в гибридном формате с участием международных экспертов были освещены актуальные вопросы кардиоренального континуума в практике врача-эндокринолога и путей менеджмента при сахарном диабете 2 типа (СД2), а также влияние инновационных подходов в терапии на качество и продолжительность жизни пациентов.

В рубрике «Актуальная тема» вашему вниманию представлена статья «Оценка комплаентности беременных женщин в отношении пролонгированного приема витаминно-минерального комплекса». В статье приведены данные объективных исследований, которые показывают, что с помощью микронутриентной коррекции в период прегравидарной подготовки и в течение беременности можно существенно снизить риск рождения детей с различными заболеваниями, а также минимизировать вероятность возникновения осложнений беременности и течения послеродового периода у женщин.

Практическим врачам будет интересна статья «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема современного мира». Обсуждение вопросов биоэтики СД является одной из важнейших задач современной медицины в связи с прогрессирующим ростом распространенности заболевания и смертности от причин, связанных с диабетом. Биоэтика включает самый широкий круг социально-экономических, морально-этических и юридических проблем современной медицины. В статье рассмотрены различные аспекты, приводящие к развитию диабета и получившие широкое распространение в ходе цивилизационного развития. Обсуждаются психологические расстройства пациентов с диабетом и роль самостигматизации. Изложены материалы глобальной «Повестки дня на период до 2030 года», разработанной Генеральной Ассамблеей ООН, и программы по биоэтике, этике науки и искусственного интеллекта ЮНЕСКО.

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсева Гульмира



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения. Лактационный мастит и лактостаз..... 6

СОБЫТИЯ

Резолюция по итогам Совета экспертов с международным участием «Кардиоренальный континуум в практике врача-эндокринолога, пути менеджмента при сахарном диабете 2 типа. Влияние инновационных подходов в терапии на качество и продолжительность жизни пациентов». *А.С. Аметов, Р.Б. Базарбекова, Е. Мошкович, А.Б. Канатбаева, А. А. Нурбекова, Г.А. Джунусбекова, А. В. Базарова, М.М. Тундыбаева, Л. Даныярова, А.М. Раисова, Ш.С. Абубакирова, Г.Ш. Темиргалиева, Г.Б. Батырханова, С.У. Смагулова, Г.К. Мейрамова, М.Ш. Нурланова, Г.А. Уразова, З.М. Туткушбаева* 14

Современный подход к менеджменту крови пациентов акушерско-гинекологического профиля 17

Роль сахарного диабета типа MODY в структуре гестационного сахарного диабета.
И.А. Беляева, А.К. Овсянникова, О.Д. Рымар 20

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Оценка комплаентности беременных женщин в отношении пролонгированного приема витаминно-минерального комплекса. *Н.И. Тапильская, Ю.Р. Рыжов, В.В. Русановский, Е.А. Силаева, Р.И. Глушаков* 24

Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Клинико-анамнестические особенности.
Н.В. Артымук, Л.Н. Данилова, О.А. Тачкова 30

Анализ времени нахождения в целевом диапазоне в зависимости от метода оценки уровня глюкозы.
Л.А. Суплотова, А.С. Судницына, Н.В. Романова, К.А. Сидоренко, Л.Ю. Радионова, Т.В. Грачева, Н.В. Плотников, Е.В. Хиева, О.Ю. Шабельникова, И.А. Ипатко, Г.В. Жуковец, М.А. Чередникова 37

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Менопаузальная гормональная терапия и венозные тромбозы: какова взаимосвязь? *М.Р. Кузнецов, О.В. Папышева* 46

Состояние гемостаза у женщин с ожирением и метаболическим синдромом. *И.А. Кузина, Е.В. Гончарова, Н.С. Мартиросян, М.Э. Тельнова, Ю.А. Атаманова, К.А. Юдина, Н.А. Петунина* 53

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль антисептиков в терапии бактериальных вагинозов. *Ж.С. Кызырова, Д.Ж. Максумова, З.А. Датхаева* ... 60

Тактика сохранения репродуктивного материала при раке шейки матки. *И.Е. Дмитриева, Я.О. Мартиросян, Л.Г. Джанашивили, В.О. Дементьева, Л.В. Адамян, Т.А. Назаренко* 66

ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Смена парадигмы терапии сахарного диабета: многогранный потенциал применения инновационного агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 семаглутида 70

Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема современного мира. *А.С. Аметов, Ю.Н. Саямов* 76

КЛУБ ПУЛЬМОНОЛОГОВ: НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

Гинекологиялық тәжірибедегі каберголин: мүмкіндіктері мен болашағы. *Э.В. Супрун* 80

Каберголин в гинекологической практике: возможности и перспективы. *Э.В. Супрун* 90

Генитальный эндометриоз: патогенез, диагностика и связь с онкологическими заболеваниями.
И.Ю. Ильина, Д.В. Бурдин, М.Р. Нариманова, Д.М. Ибрагимова 101

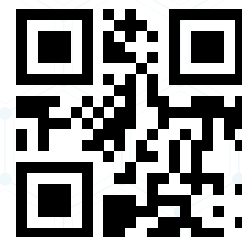
Тромбозы и гестагены. *Е.Н. Карева* 106

Венозный конгестивный синдром – междисциплинарная проблема.
Е.Ю. Антропова, Б.М. Шарфутдинов, М.И. Мазитова, Э.А. Газиев, Г.А. Хисамиева, В.В. Штерн 116

НОВОСТИ 121

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей



ТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ В МЕДИЦИНЕ



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

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

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

Подписка бесплатно на сайте:
www.chil.kz

Клинический протокол диагностики и лечения. Лактационный мастит и лактостаз

Одобен
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от «01» июля 2019 года. Протокол № 56

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код(ы) МКБ-10:

O91	лактационный мастит
O92.7	лактостаз, полигалактия и др.

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2018 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

МЖ	молочная железа
МК	международная классификация
УД	уровень доказательности
УЗИ	ультразвуковое исследование

1.5 Пользователи протокола: врачи общей практики, акушер-гинекологи, хирурги.

1.6 Категория пациентов: родильницы.

1.7 Шкала уровня доказательности:

Классификация силы рекомендаций

Уровень доказательности	Описание
I	Доказательства, полученные по крайней мере из одного качественного рандомизированного контролируемого испытания.
II-1	Доказательства, полученные, из хорошо спланированного контролируемого исследования без рандомизации.
II-2	Доказательства, полученные из хорошо спланированного когортного исследования или исследования типа «случай – контроль», одно- или многоцентрового.
III	Доказательства, полученные из нескольких серий случаев с наличием вмешательства и без вмешательства.

Степень рекомендаций

Класс А	Требует по крайней мере одного метаанализа, систематического обзора или РКИ, или доказательства расценены как хорошие и непосредственно применимые для целевой популяции.
Класс В	требует доказательств, полученных из хорошо проведенных клинических испытаний, непосредственно применимых для целевой популяции и демонстрирует полную согласованность результатов; или доказательства экстраполированы из метаанализа, систематического обзора и РКИ.
Класс С	требует доказательств, полученных из отчетов экспертных комиссий, или мнений и/или клинического опыта авторитетных лиц, указывает на недостаток клинических исследований хорошего качества.
Класс D	экспертное мнение без критической оценки, или основанное на клиническом опыте или лабораторных исследованиях.

1.9 Определение: Мастит – воспаление паренхимы и интерстициальной ткани молочной железы.

Лактостаз – дисфункциональное состояние лактирующей молочной железы, в основе которого лежит несоответствие процессов молокообразования и молокоотдачи.

1.10 Клиническая классификация [1, 2, 19]

По стадиям развития:

- серозный (неинфекционный-МК);
- инфильтративный (инфекционный-МК);
- гнойный (абсцесс-МК).

Хирургическая классификация

I. По функциональному состоянию МЖ:

1. Лактационный.
2. Нелактационный.

II. По причине заболевания:

1. Неспецифический.
2. Специфический.

III. По течению воспалительного процесса:

1. Острый.
2. Хронический.

IV. По распространенности процесса:

1. Ограниченный.
2. Диффузный.

V. По характеру воспаления:

1. Серозный.
2. Инфильтративный.
3. Гнойный:

- а) абсцедирующий
- б) инфильтративно-абсцедирующий
- в) флегмонозный
- г) гнойно-некротический.

4. Гангренозный.

VI. По локализации и глубине поражения:

1. Поверхностный:
 - а) подкожный
 - б) субареолярный.

2. Глубокий:
 а) интрамаммарный;
 б) ретромаммарный.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Диагностические критерии

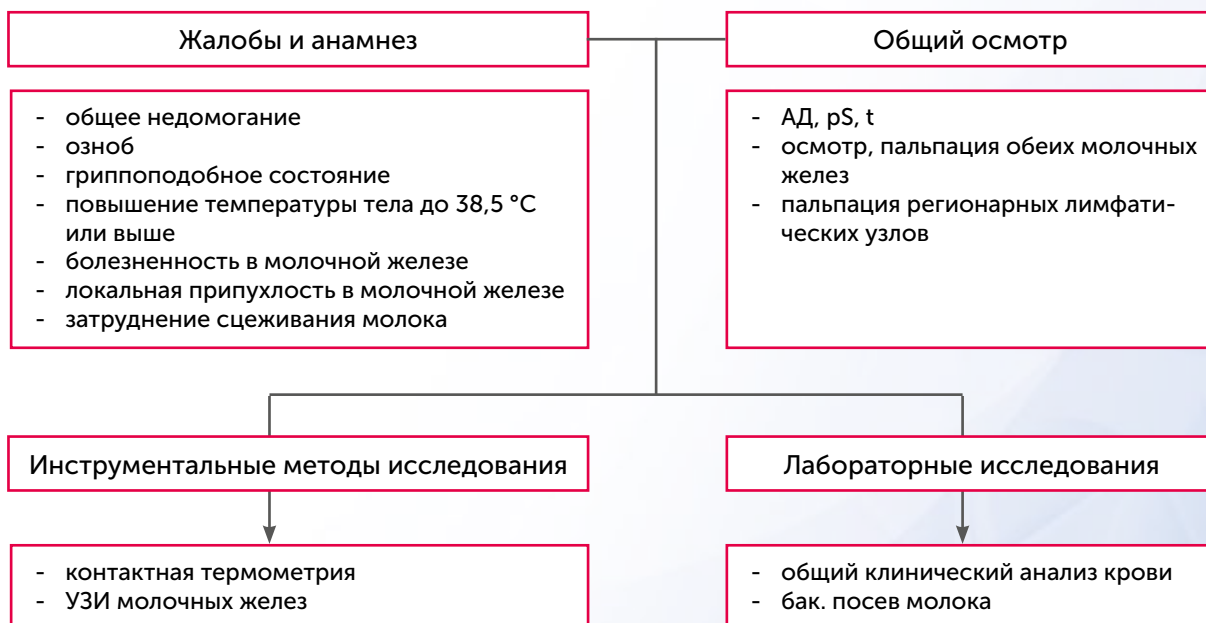
Предрасполагающие факторы (УД II-2) [18, 19]:

- поврежденный сосок, особенно если он колонизирован *Staphylococcus aureus*;
- нечастые кормления или частота графика кормления или продолжительность кормления;
- пропущенные кормления;
- плохое прикладывание или слабое, вялое сосание, приводящее к неэффективному отхождению молока;
- болезнь матери или ребенка;
- недостаточное потребление молока младенцем;
- быстрое отлучение от груди;
- давление на грудь (например, плотный бюстгальтер, автомобильный ремень безопасности);
- белое пятно на соске или заблокированное отверстие, или канал соска: молочный пузырь или «пузырь» (локализованная воспалительная реакция) [13];
- материнский стресс и усталость.

Жалобы и анамнез: Критерии диагноза мастит [1, 2, 8, 19]:

- повышение температуры тела до 38,5 °С или выше;
- болезненность в молочной железе;
- локальная припухлость в молочной железе;
- затруднение сцеживания молока;
- озноб, гриппоподобное состояние;

2.1 Диагностический алгоритм Схема 1.



- общее недомогание.

Физикальные обследования при мастите и лактостазе:

- повышение температуры тела до 38,0 °С и выше;
- контактная термография МЖ (выявляет повышение локальной температуры в МЖ).

Лабораторные исследования:

Клинический анализ крови, характерные изменения показателей периферической крови:

- лейкоцитоз до 10-12 тыс. и выше с палочкоядерным сдвигом;
- ускорение СОЭ до 20-30 мм/ч и выше;
- моноцитоз;
- эозинофилия.

Бактериологический посев (УД II-2) [19] грудного молока и тестирование на чувствительность флоры к антибиотикам должны быть предприняты, если:

- нет реакции на введение антибиотиков в течение 2 дней;
- имеется рецидив мастита;
- подтвержден госпитально-приобретенный мастит;
- у пациента аллергия на обычные терапевтические антибиотики или тяжелые, необычные случаи;
- если картина мастита не улучшается через 48 часов после начала лечения препаратами первой линии.

Показания для консультации специалистов:

- консультация клинического фармаколога – при неэффективности проводимой антибиотикотерапии;
- консультация хирурга – при гнойно-деструктивных формах мастита.

2.2 Дифференциальный диагноз:

Таблица 1. Дифференциальная диагностика лактостаза и мастита

Лактостаз	Мастит
Общее состояние кормящей при остром застое молока ухудшается незначительно. Отсутствуют два основных признака воспалительного процесса: гиперемия и гипертермия.	Заболевание начинается остро, с озноба, повышения температуры, потливости, слабости, ощущения разбитости, резких болей в железе. Переход начальной формы мастита в гнойную характеризуется усилением общих и местных симптомов воспаления, при этом выражены признаки гнойной интоксикации. Инфильтрат в железе увеличивается, гиперемия кожи нарастает, в одном из участков железы появляется флюктуация.
Температура тела, клинические анализы крови чаще остаются нормальными, при исследовании секрета МЖ изменений не определяется.	Температура тела повышена до 38 °С и выше. В крови наблюдается лейкоцитоз до 10-12 тыс., СОЭ ускорена до 20-30 мм/ч.
Опухолевидное образование соответствует контурам долек МЖ, уплотнение в МЖ подвижное, с четкими границами, бугристой поверхностью, безболезненное. При надавливании на это образование молоко выделяется свободно, сцеживание его безболезненно. Уплотнение определяется на фоне болезненности и напряженности всей железы. После сцеживания женщина ощущает облегчение.	Грудь увеличивается в размере, пальпация ее становится болезненной, инфильтрат определяется нечетко. Сцеживание молока болезненно и не приносит облегчения.
Острое начало на 3-4-е сутки после родов у не кормящих и не сцеживающих молоко женщин	Острое начало на 5-8-е сутки после родов на фоне выраженного лактостаза или на 2-4-й неделе у кормящих женщин
Боль, чувство тяжести, диффузное уплотнение, гиперемия и гипертермия обеих молочных желез	Боль, уплотнение, гиперемия и гипертермия в одной молочной железе
Затрудненное и резко болезненное сцеживание обеих молочных желез	Затрудненное и болезненное сцеживание одной молочной железы

3.1. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

При лактостазе, а также при серозной (неинфекционной) или инфильтративной (инфекционной-МК) формах мастита, если системные признаки заболевания ограничены лихорадкой и умеренным недомоганием, то лечение может проводиться в амбулаторных условиях.

3.2. Немедикаментозное лечение.

Режим лечебно-охранительный. Пациентку оградить от отрицательных эмоций и болевых ощущений.

Диета: Стол № 15

- при лактостазе рекомендуется провести мероприятия, направленные на устранение его причины;
- выяснить режим кормления, провести консультирование кормящей для обеспечения кормления по требованию, только грудного вскармливания без

дополнительного применения смесей, сосок, бутылочек и т.д.;

- проконтролировать правильность прикладывания новорожденного к груди;
- при явном избытке молока в первые дни становления лактации можно перед кормлением новорожденного излишки молока сцеживать.

Основные принципы лечения мастита:

- лечение трещин сосков.
- продолжение грудного вскармливания.
- своевременная регулярная эвакуация молока.
- элиминация возбудителя, начиная с инфильтративных форм мастита (инфекционный мастит – МК) – антибактериальная терапия. Задержка лечения увеличивает частоту формирования абсцесса.

3.3. Медикаментозное лечение

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

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Нестероидные противовоспалительные препараты	Ибупрофен	Перорально, 200 мг 3-4 раза в сутки	УД III [1, 7, 9, 15].

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

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Цефалоспорины первого поколения:	Цефазолин	500 мг, 3 раза в день, внутримышечно, в течение 10 дней	УД III [6, 10, 12, 16]
	Цефалексин (цефалексин безопасен для женщин с подозрением на аллергию на пенициллин)	500 мг, 4 раза в день, перорально, в течение 10 дней	
Линкозамиды	клиндамицина фосфат (клиндамицин предлагается для случаев тяжелой гиперчувствительности к пенициллину)	450 мг, 3 раза в день, перорально, в течение 10 дней	[6, 10, 12, 16] (УД III).

3.4 Хирургическое вмешательство. В амбулаторных условиях не проводится.

3.5 Дальнейшее ведение. На начальных стадиях мастита показана комплексная консервативная терапия, в деструктивную фазу процесса — хирургическая операция с последующим лечением гнойной раны (в стационаре).

3.6 Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения

- регресс клинических симптомов;
- нормализация температуры тела;
- исчезновение опухолевидного уплотнения в молочных железах;
- незатрудненное (безболезненное) сцеживание молочных желез;
- улучшение лабораторных показателей (снижение лейкоцитоза, показателя СОЭ, уменьшение палочкоядерного сдвига влево);
- продолжение грудного вскармливания.

4 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- отсутствие положительной динамики в течение 24 часов амбулаторного лечения;
- гнойный, абсцедирующий мастит.

5 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.2 Немедикаментозное лечение:

Режим:

- лечебно-охранительный. С обезболивающей целью рекомендуется применять теплые компрессы на молочные железы до кормления и холодные – после;
- обильное питье и хороший отдых между кормлениями ребенка [1, 7, 9, 14]; пациентку необходимо

оградить от отрицательных эмоций и болевых ощущений;

- обеспечить частое и эффективное отхождение молока, так как часто исходным фактором при мастите является застой молочной железы (УД III) [17];
- матерей следует поощрять чаще кормить грудью, начиная с пораженной груди;
- если боль препятствует прикладыванию к груди, то кормление может начаться со здоровой груди, переключаясь на больную грудь, как только будет достигнуто снижение объема молока;
- поза младенца при вскармливании: подбородок или нос должен быть направлен в сторону застоя;
- во время кормления, для облегчения удаления молока может применяться массажирование молочной железы с использованием пищевого масла или нетоксичной смазки на пальцах. Массаж, который проводится матерью или помощником, должен иметь направление от заблокированной области к соску;
- после кормления молоко можно сцедить вручную или молокоотсосом.

Альтернативный подход для распухшей груди — это отток жидкости, который направлен на продвижение ее в подмышечные лимфатические узлы. Мать откидывается назад, и нежными движениями рук начинают гладить поверхность кожи от ареолы до подмышечной впадины (УД III) [5].

5.3 Медикаментозное лечение

Анальгезия должна быть рекомендована. Ибупрофен более эффективен в снижении воспалительных симптомов, чем простой анальгетик, такой как парацетамол/ацетаминофен. Ибупрофен совместим с грудным вскармливанием, так как в дозах до 1,6 г не обнаруживается в грудном молоке (УД III) [1, 7, 9, 15].

Ибупрофен не был обнаружен в грудном молоке после доз до 1,6 г, совместимым с грудным вскармливанием (УД III) [1, 7, 9, 15].

NB! У большинства родильниц можно избежать применения антибиотиков с появления первых клинических симптомов заболевания, так как более эффек-

тивным предупреждением развития гнойной формы лактационного мастита является активное опорожнение молочных желез в течение 24 ч без антибактериальных средств. При неострых симптомах мастита продолжительностью менее 24 часов достаточно консервативного ведения (эффективного оттока молока и вспомогательных мер) [6].

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

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Нестероидные противовоспалительные препараты	Ибупрофен	Перорально, 200 мг	УД III [4, 8, 20]
Цефалоспорины первого поколения:	Цефазолин	500 мг, 3 раза в день, внутримышечно, в течение 10 дней	УД III [4, 8, 20]
	Цефалексин (цефалексин для женщин с аллергией на пенициллин безопасен)	500 мг, 4 раза в день, перорально, в течение 10 дней	
Линкозамиды	Клиндамицина фосфат (клиндамицин предлагается для случаев тяжелой гиперчувствительности к пенициллину)	450 мг, 3 раза в день, перорально, в течение 10 дней	УД III [4, 8, 20]

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

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Гликопептиды	Трициклический гликопептид (ванкомицин) применяется при метициллинорезистентном стафилококке (кормление грудью прекращается, согласно официальной инструкции к препарату).	Рекомендуется 10-14 дневный курс антибиотиков	УД III [6, 10, 12, 16]

NB! При лечении мастита грудное вскармливание рекомендуется продолжать, так как оно является доказано безопасным для здоровья новорожденного, даже при развитии гнойной формы заболевания [1, 19].

5.4 Хирургическое вмешательство:

- вскрытие и опорожнение абсцессов молочной железы;
- санация и дренирование полости абсцесса.

5.5 Дальнейшее ведение:

- передача информации о пациенте в поликлинику по месту жительства для динамического наблюдения и проведения реабилитационных мероприятий в амбулаторно-поликлинических условиях.

Профилактические мероприятия [18] (УД III):

ВОЗ рекомендует:

Факт 1: Грудное вскармливание в течение первых шести месяцев критически важно

- матерям начинать грудное вскармливание в течение первого часа после родов;
- проводить исключительное грудное вскармливание детей в течение первых шести месяцев жизни

Критерии начала антибиотикотерапии:

- симптомы не улучшаются в течение 24 часов (сохраняется гипертермия тела и имеется болезненное уплотнение в молочной железе через 24 ч от начала активной тактики);
- острая боль в молочной железе [19].

для обеспечения их оптимального роста, развития и здоровья. Затем для удовлетворения изменяющихся потребностей детей в питании следует вводить надлежащий по составу питательных веществ и безопасный прикорм в дополнение к продолжающемуся грудному вскармливанию;

- продолжать грудное вскармливание до двухлетнего возраста и позже.

Факт 2: Грудное вскармливание обеспечивает защиту детей от детских болезней

Грудное молоко является идеальной пищей для новорожденных и детей грудного возраста. Оно содержит все питательные вещества, необходимые детям для здорового развития. Оно безопасно и содержит антитела, способствующие защите детей от распространенных детских болезней, таких как диарея и пневмония, которые являются двумя основными причинами смерти детей в мире. Грудное молоко легкодоступно и приемлемо по стоимости, что способствует обеспечению надлежащего питания для детей грудного возраста.

Факт 3: Грудное вскармливание обеспечивает также преимущества для матерей

Исключительное грудное вскармливание связано с естественным (но не гарантированным) методом регулирования рождаемости (98-процентная защита в первые шесть месяцев после родов). Оно снижает риски развития рака молочной железы и яичников позднее в жизни, диабета типа 2 и послеродовой депрессии.

Факт 4: Детские смеси не содержат антител, обнаруживаемых в грудном молоке

Детские смеси не содержат антител, обнаруживаемых в грудном молоке. Долговременные преимущества грудного вскармливания для матерей и детей нельзя воспроизвести с помощью детских смесей. В случае ненадлежащего приготовления детской смеси существуют риски, связанные с использованием небезопасной воды и нестерильных принадлежностей или с потенциальным присутствием бактерий в сухой смеси. Чрезмерное разбавление смеси в целях «растягивания» запасов может приводить к недостаточности питания. Запасы грудного молока поддерживаются благодаря частому грудному вскармливанию, поэтому в случае, когда использованная детская смесь становится недоступной, возврат к грудному вскармливанию может оказаться невозможным из-за уменьшенной выработки грудного молока.

Факт 5: Передачу ВИЧ при грудном вскармливании можно снизить с помощью лекарственных средств.

ВИЧ-инфицированная мать может передать инфекцию своему ребенку во время беременности, родов или грудного вскармливания. Антиретровирусные препараты (АРВ), предоставляемые матери или ребенку, подвергающемуся риску воздействия ВИЧ, снижают риск передачи инфекции. Грудное вскармливание в сочетании с АРВ обладает потенциалом для значительного улучшения шансов на выживание детей, остающихся ВИЧ-неинфицированными. По рекомендациям ВОЗ, кормящие ВИЧ-инфицированные матери должны получать АРВ и следовать руководящим принципам ВОЗ по кормлению детей грудного возраста.

Факт 6: Маркетинг заменителей грудного молока тщательно контролируется

В 1981 г. был принят Международный свод правил сбыта заменителей грудного молока. Он призывает

- размещать на всех этикетках детских смесей информацию о преимуществах грудного вскармливания и рисках заменителей для здоровья;
- не стимулировать продажу заменителей грудного молока;
- не предоставлять бесплатные образцы заменителей беременным женщинам, матерям или их семьям;
- не распространять бесплатно заменители и не

предоставлять на них субсидии работникам здравоохранения и медицинским учреждениям.

Факт 7: Матерям необходима поддержка

Грудному вскармливанию необходимо учиться. В начале многие женщины сталкиваются с трудностями. Многие общепринятые практические методики, такие как пребывание матери и ребенка в отдельных палатах, использование палат для новорожденных и прикорм детскими смесями в действительности осложняют грудное вскармливание для матерей и детей. Медицинские учреждения, поддерживающие грудное вскармливание, избегают использовать вышеуказанные методики и благодаря наличию подготовленных консультантов по вопросам грудного вскармливания, доступных для новых матерей, способствуют повышению показателей этой практики.

Для оказания такой поддержки и улучшения медицинской помощи для матерей и новорожденных большинство стран осуществляют Инициативу ВОЗ-ЮНИСЕФ. Они создают в больницах благоприятные условия для грудного вскармливания, которые устанавливают стандарты на качественную медицинскую помощь.

Факт 8: Выйдя на работу, матери должны продолжать грудное вскармливание

Многие матери, возвращающиеся на работу, отказываются от грудного вскармливания частично или полностью в связи с тем, что не имеют достаточно времени или места, где они могли бы кормить детей, сцеживаться и хранить свое молоко. Для матерей необходимо обеспечить безопасное, чистое и уединенное место на работе или поблизости от нее с тем, чтобы они могли продолжать грудное вскармливание. Условия, обеспечивающие возможности для матерей, такие как оплачиваемый декретный отпуск, неполный рабочий день, ясли по месту работы, места для сцеживания и хранения грудного молока и перерывы, предоставляемые для грудного вскармливания, могут способствовать грудному вскармливанию.

Факт 9: В шесть месяцев следует постепенно вводить твердую пищу

Для удовлетворения возрастающих потребностей детей в возрасте шести месяцев следует вводить твердую пищу в виде пюре в дополнение к продолжающемуся грудному вскармливанию. Еду для детей можно готовить отдельно или из продуктов питания, предназначенных для других членов семьи. ВОЗ отмечает, что

- при введении твердой пищи не следует уменьшать количество грудного молока;
- твердую пищу следует давать ложкой или в чашке, но не в бутылочке;
- твердая пища должна быть чистой, безопасной и доступной на местах;
- детям раннего возраста необходимо время для того, чтобы научиться употреблять в пищу твердые продукты питания [цит. по 21].

- эффективное управление полнотой и наполнением груди;
- кормящим матерям следует помочь улучшить привязанность младенцев к груди;
- кормление не должно ограничиваться;
- кормящих матерей следует научить быстрому реагированию на переполнение молока в молочных железах путем прикладывания младенца к груди; если младенец не может уменьшить полноту груди, то для этих целей можно использовать молокоотсос (если он доступен); однако все кормящие мамы должны быть в состоянии сцедить себя вручную, поскольку потребность в его использовании может возникнуть неожиданно;
- быстрое внимание к любым признакам лактостаза;
- мать должна учиться проверять свою грудь на уплотнение, боль или покраснение;
- если кормящая мать замечает какие-либо признаки лактостаза, ей необходимо отдохнуть, увеличить частоту грудного вскармливания, нанести тепло на грудь до кормления и массировать любые уплотнения, как описано в разделе эффективное удаление молока;
- матери должны связаться со своим врачом, если симптомы не улучшатся в течение 24 часов;
- непосредственное внимание к другим проблемам, связанным с грудным вскармливанием;
- требуется квалифицированная помощь для матерей с поврежденными сосками или тем, у которых недовольные и расстроенные младенцы или тем, кто считает, что у них недостаточное количество молока;
- адекватный отдых кормящей матери;
- хорошая гигиена: качественное мытье рук; молокоотсос должен быть тщательно промыт мылом и горячей водой после использования [3].

6. ИНДИКАТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

- регресс клинических симптомов;
- отсутствие гипертермии;
- улучшение лабораторных показателей;
- отсутствие осложнений (гангрена молочной железы, сепсис);
- грудное вскармливание

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Искаков Серик Саятович – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 НАО «Медицинский университет Астана», кандидат медицинских наук, PhD, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории;

- 2) Малгаждарова Бахыт Сексембаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 НАО «Медицинский университет Астана», врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории;
- 3) Тулемисова Айсулу Абдоллақызы – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 НАО «Медицинский университет Астана», врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории;
- 4) Шегенов Галым Амиржанович – PhD, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 НАО «Медицинский университет Астана», врач акушер-гинеколог второй квалификационной категории.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3. Рецензенты:

- 1) Сакиева Каншайым Жарасовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. М. Оспанова», врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории.
- 2) Бапаева Гаури Биллахановна – доктор медицинских наук, руководитель отдела акушерства и гинекологии КФ УМС «Национальный научный центр материнства и детства», врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, профессор.

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

7.5 Список использованной литературы:

- 1) ABM. Clinical Protocol 4: Mastitis Revision, May 2008 Breastfeeding Medicine Vol 3, N 3.
- 2) ABM. Clinical Protocol #4: Mastitis, Revised, March 2014 Breastfeeding Medicine Vol 3, N 3.
- 3) Amir LH, Garland SM, Lumley J. A case-control study of mastitis: Nasal carriage of Staphylococcus aureus. BMC Fam Pract 2006
- 4) Antibiotic Expert Group. Therapeutic Guidelines: Antibiotic. Therapeutic Guidelines Ltd., Melbourne, 2010
- 5) Bolman M, Saju L, Oganesyanyan K, et al. Recapturing the art of therapeutic breast massage during breastfeeding. J Hum Lact 2013; 29:328–331
- 6) Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD005458
- 7) Hale T. Medication and Mother's Milk, 11th ed., Pharm soft Medical Publishing, Amarillo, TX, 2004
- 8) Lawrence R.A. The puerperium, breastfeeding,

- and breast milk. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1990; 2:23–30)
- 9) Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession*, 6th ed. Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005
 - 10) Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession*, 7th edition. Mosby, St. Louis, 2011
 - 11) Matheson I, Aursnes I, Horgen M, et al. Bacteriological findings and clinical symptoms in relation to clinical outcome in puerperal mastitis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67:723–726.
 - 12) Neifert MR. Clinical aspects of lactation: Promoting breastfeeding success. *Clin Perinatol* 1999; 26:281–306
 - 13) O'Hara M-A. Bleb histology reveals inflammatory infiltrate that regresses with topical steroids; a case series [platform abstract]. *Breastfeed Med* 2012;7(Suppl 1) :S-2
 - 14) Reddy P, Qi C, Zembower T, et al. Postpartum mastitis and community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2007;13: 298–301
 - 15) Sachs HC; Committee on Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics. *Pediatrics* 2013; 132:796–809
 - 16) Therapeutic Guidelines: Antibiotic, Therapeutic Guidelines Ltd., North Melbourne, Australia, 2006
 - 17) Thomsen AC, Espersen T, Maigaard S. Course and treatment of milk stasis, noninfectious inflammation of the breast, and infectious mastitis in nursing women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149:492–495)
 - 18) Walker M. Mastitis in lactating women. Lactation Consultant Series Two. Schaumburg, IL: La Leche League International, 2004
 - 19) World Health Organization: Mastitis: Causes and Management, Publication Number WHO/FCH/CAH/00.13, 2000.35
 - 20) Clinical Practice Guideline: Mastitis: management of, Reviewed October 2016, P.6
 - 21) C. Victora, R. Bahl, A. Barros, G.V.A Franca, S. Horton, J. Krusevec, S. Murch, M. J. Sankar, N. Walker, and N. C. Rollins. 2016. “Breastfeeding in the 21st Century: Epidemiology, Mechanisms and Lifelong Effect.” *The Lancet* 387 (10017):475-490.

Приложение.

Культура бактерий из молока может быть получена путем сбора сцеженного вручную образца в стерильный контейнер (то есть, небольшое количество первоначально сцеженного молока отбрасывается, чтобы избежать загрязнения образца флорой кожи, а последующее молоко сцеживается в стерильный контейнер, при этом необходимо следить за тем, чтобы не касаться внутренней части контейнера). Гигиена соска до сбора может дополнительно уменьшить загрязнение кожи и минимизировать результаты ложноположительной культуры. Большая симптоматика связана с более высокими бактериальными показателями и/или патогенными бактериями (УД III) [11].

Резолюция по итогам Совета экспертов с международным участием «Кардиоренальный континуум в практике врача-эндокринолога, пути менеджмента при сахарном диабете 2 типа. Влияние инновационных подходов в терапии на качество и продолжительность жизни пациентов»

А.С. Аметов, Р.Б. Базарбекова, Е. Мошкович, А.Б. Канатбаева, А. А. Нурбекова, Г.А. Джунусбекова, А. В. Базарова, М.М. Тундыбаева, Л. Даниярова, А.М. Раисова, Ш.С. Абубакирова, Г.Ш. Темиргалиева, Г.Б. Батырханова, С.У. Смагулова, Г.К. Мейрамова, М.Ш. Нурланова, Г.А. Уразова, З.М. Туткушбаева

Совет экспертов проводился при участии РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана», ОО «Общество специалистов по артериальной гипертонии и сердечно-сосудистой профилактике». На состоявшемся 9 октября 2021 г. совещании в гибридном формате с участием международных экспертов были освещены актуальные вопросы кардиоренального континуума в практике врача-эндокринолога и путей менеджмента при сахарном диабете 2 типа (СД2), а также влияние инновационных подходов в терапии на качество и продолжительность жизни пациентов.

Как известно сердечно-сосудистая, почечная и метаболическая системы в силу тесной взаимосвязи подвержены общим факторам риска. Функциональное нарушение одной системы может ускорить появление дисфункции в других, что приводит к прогрессированию таких взаимосвязанных заболеваний, как СД2, сердечно-сосудистые заболевания, в том числе сердечная недостаточность и заболевания почек, т. е. к развитию кардио-рено-метаболических осложнений, а, следовательно, к повышенному риску сердечно-сосудистой смерти. И, наоборот, улучшение состояния одной из систем может привести к положительным сдвигам во всех остальных. В связи с этим улучшение качества медицинской помощи пациентам с кардио-рено-метаболическими нарушениями – группой взаимосвязанных заболеваний, которыми страдает более миллиарда человек во всем мире и которые являются основной причиной смерти в настоящее время, является очень актуальной проблемой.

В ходе состоявшейся научной дискуссии и обмена мнениями экспертами был обсужден ряд моментов, в их числе: влияние общих факторов риска на формирование коморбидных состояний при СД2, роль междисциплинарной команды в снижении риска осложнений, вызванных нарушениями в кардио-рено-метаболической системе.

В рекомендациях АДА (Американская Диабетическая Ассоциация) и ESC (Европейское общество кардиологов) последних лет указано, что у пациентов с СД2 в сочетании с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями эффективно применение

аналогов АР ГПП-1 и ингибиторов SGLT2. Применение ингибиторов SGLT2 рекомендовано также больным с СД2, сочетающимся с хронической болезнью почек (ХБП) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

СД2, сердечно-сосудистые заболевания, ХСН и ХБП, рассматриваемые с позиций единого кардио-рено-метаболического континуума, ложатся тяжким бременем на медицинское сообщество. Среди пациентов с диабетом макрососудистые осложнения, включающие ИБС, инсульт, ХСН и поражение периферических сосудов, являются ведущей причиной инвалидизации и смертности. От сердечно-сосудистых осложнений умирают две трети пациентов с диабетом. В то же время эксперты отмечают, что совершенствование методов диагностики и медицинских технологий привело к отчетливому снижению частоты и смертности от ряда осложнений С 2, включая инфаркт миокарда, инсульт и сердечную недостаточность.

В настоящее время в основе понимания процессов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежит концепция сердечно-сосудистого континуума. Основная задача врача, работая в мультидисциплинарной команде, – не упустить время и выбрать правильный менеджмент пациента с СД2 для предупреждения развития осложнений, основываясь на современных рекомендациях.

Был обсужден вопрос о месте ингибиторов SGLT2 в предупреждении и лечении кардио-рено-метаболического синдрома при СД2.

Появление класса ингибиторов SGLT2 явилось прорывом в подходах к лечению СД2 и привело к из-

менению кардиологических рекомендаций, в том числе рекомендаций по ведению пациентов с ХСН и ХБП. Так, изучение влияния эмпаглифлозина на основные сердечно-сосудистые и почечные исходы в спектре кардио-рено-метаболических нарушений в клинических исследованиях показало, что ингибитор SGLT2 – эмпаглифлозин оказывает выраженное протективное воздействие на почки, сердечно-сосудистую систему и способность снижать общую и сердечно-сосудистую смертность уже через 3 месяца терапии.

Эмпаглифлозин продолжает изучаться в программе клинических исследований EMPOWER, которая включает пациентов с СН, ХБП, инфарктом миокарда. Данная программа исследования эмпаглифлозина EMPOWER позволит расширить спектр его фармакологических эффектов в отношении пациентов, где современная терапия имеет серьезные ограничения. Результаты завершенных исследований EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved выявили дополнительные перспективы применения эмпаглифлозина у пациентов с ХСН без СД, в т. ч. со сниженной почечной функцией и вне зависимости от применения ряда препаратов базисной терапии ХСН.

Эксперты сделали акцент на том, что необходимо актуализировать и решить многие другие вопросы, в частности преодоления клинической инертности в назначении инновационных классов сахароснижающих препаратов, льготного обеспечения фиксированными комбинациями, повышающими степень приверженности лечению.

Была подчеркнута важность взаимодействия специалистов в мультидисциплинарной команде при оказании помощи пациентам с СД2.

Эксперты выразили общее мнение, что кардиоренальный синдром (КРС) у пациентов с СД 2 типа имеет очень важное значение. Наличие данного синдрома у пациента с СД2 является мультидисциплинарной проблемой, требующей усилий клиницистов разных специальностей. Изучение причин и механизмов формирования КРС, раннее выявление биомаркеров повреждения и факторов риска помогут определить оптимальные методы коррекции с целью улучшения выживаемости и повышения качества жизни пациентов. Можно констатировать, что с появлением ингибиторов SGLT2 в арсенале эндокринологов и кардиологов появилось мощное оружие, позволяющее снизить как общую смертность, так и частоту развития осложнений, связанных с сердечной недостаточностью. К настоящему времени накоплено достаточное количество данных в отношении эмпаглифлозина, назначение которого в крупном плацебо-контролируемом исследовании ассоциировалось с благоприятным влиянием на сердечно-сосудистую систему, сопоставимым с эффектами антигипертензивной и гиполипидемической терапии, а также малым числом побочных эффектов. Примечательно, что перечисленные положительные эффекты наблюдались также у пациентов с СН без СД2.

Был обсужден вопрос о возможности применения ингибиторов SGLT2 для лечения диабетической нефропатии (ДН).

Диабетическое поражение почек встречается у 6-7% пациентов, получающих лечение в специализированных нефрологических отделениях. Причем, в основном это больные с ХБП 3-5 стадии, имеющие высокие риски сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и прогрессирования почечной недостаточности. Первые проявления ДН развиваются через 3-4 года от дебюта заболевания и достигают своего максимума через 15-20 лет. Ранняя диагностика ДН, основанная на выявлении и оценке выраженности снижения СКФ, а также соотношения альбумин/креатинин, является залогом эффективного лечения. Важнейшим звеном терапии больных с ДН является назначение сахароснижающих препаратов с доказанным нефропротективным эффектом, к которым относится новый класс препаратов ингибиторы SGLT2.

Актуальность проблемы кардио-рено-метаболического континуума для врача общей практики.

В 70% случаев впервые повышение уровня глюкозы в крови, сердечно-сосудистые осложнения и признаки ХБП выявляют врачи общей практики, что указывает на настоятельную необходимость актуализации данного вопроса среди этой группы медицинских работников.

Пациент-ориентированный подход в терапии СД 2 типа и его осложнений.

Основное направление современной диабетологии – персонализированный подход к пациенту. Однако персонализированная стратегия и тактика не ограничиваются только индивидуализацией целей и выбором наиболее оптимальной схемы сахароснижающей терапии. Основой для индивидуализированного рассмотрения пациента является понимание СД2 как прогрессирующего заболевания в рамках кардио-рено-метаболического континуума с целью предупреждения ССО и ХБП. Чрезвычайно актуальна также проблема привлечения пациента к совместному принятию решения о необходимости интенсификации терапии, что, несомненно, повышает его мотивацию и комплаентность.

По результатам обсуждения научных докладов и дискуссий было признано, что для пациентов с СД2 характерен повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, что автоматически переводит пациента в группу высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, а наличие диабетической нефропатии, ХБП – в экстремально высокую группу риска.

Ранняя диагностика КРМС позволяет своевременно начать необходимое лечение, предупредить развитие осложнений и снизить летальность, а иногда предотвратить развитие тяжелой кардиоренальной патологии.

Наличие у пациента КРМС является мультидисциплинарной проблемой, требующей усилий клиницистов разных специальностей. Изучение причин и механизмов формирования типов кардио-рено-метаболического синдрома, раннее выявление факторов риска помогут определить оптимальные методы коррекции КРМС с целью улучшения выживаемости и повышения качества жизни пациентов.

Понимание врачами-клиницистами сложной взаимосвязи кардиальной, метаболической и почечной дисфункции, механизмов формирования КРМС, применение этих знаний на практике будут способствовать улучшению диагностики, своевременному лечению и профилактике тяжелых осложнений и предотвращению их прогрессирования.

В настоящее время для терапии СД2 имеется широкий спектр терапевтических опций, в числе которых ингибиторы SGLT2. Применение ингибиторов SGLT2, реализующее мультидисциплинарный подход к снижению риска сердечно-сосудистой смерти, повторных госпитализаций по причине сердечной недостаточности (СН) и снижения потери почечной функции, было доказано в исследовании EMPA-REG OUTCOME. Эмпаглифлозин убедительно доказал свое выраженное протективное воздействие на почки, сердечно-сосудистую систему и способность снижать общую и сердечно-сосудистую смертность уже через 3 месяца терапии.

Программа исследования эмпаглифлозина EMPower позволит расширить спектр его фармакологических эффектов в ведении пациентов с коморбидной патологией.

По результатам обсуждения в ходе Совещания научных докладов и дискуссий была признана необходимость осуществления следующих мероприятий.

- Создание для врачей общей практики рекомендаций в виде алгоритмов, «pocket book» для оказания помощи пациентам с СД 2 типа и кардио-рено-метаболическим синдромом с участием мультидисциплинарной команды.
- Организация образовательных семинаров для врачей ПМСП.
- Формирование междисциплинарной команды для обучения врачей первичного звена.

Список литературы:

1. Stefan D. Anker et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021 Published online August 27, 2021 DOI: 10.1056/NEJMoa2107038 <https://www.nejm.org/>
2. Mitchel L. Zoler. EMPEROR-Preserved: Empagliflozin Scores HFpEF Breakthrough. Medscape News August 27, 2021
3. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. nenglj med 383;15 nejm.org October 8, 2020. M. Packer, S.D. Anker, J et al.
4. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes Bernard Zinman, M.D. et al. 17, 2015, at NEJM.org.DOI: 10.1056/NEJMoa1504720 Copyright © 2015 Massachusetts Medical Society.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 10-й выпуск – М.; 2021.DOI: 10.14341/DM12802.
6. ADA Releases 2021 Standards of Medical Care in Diabetes Centered on Evolving Evidence, Technology, and Individualized Care December 09, 2020 | Arlington, Virginia
7. 2019 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3839.doi:10.15829/1560-4071-2020-3839

*Статья подготовлена при поддержке фармацевтической компании «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х.» в РК - SC-KZ-00441-
e-mail: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingenlheim.com*

Современный подход к менеджменту крови пациентов акушерско-гинекологического профиля

Совет экспертов Республики Казахстан по теме «Современный подход к менеджменту крови пациентов акушерско-гинекологического профиля» при поддержке компании «DELTA MEDICAL» состоялся 13 мая т.г. в Алматы. Модератор Локшин Вячеслав Нотанович, д.м.н., академик НАН РК, академик РАМТ, президент Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, президент Международной академии репродуктологии, представил спикеров-экспертов Совета:

- Мирзахметова Динара Досалыевна, PhD, MD, MPH, Председатель правления АО «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии», главный внештатный акушер-гинеколог МЗ РК;
- Алиева Тамара Джумамуратовна, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Международного института постдипломного образования РК;
- Исенова Сауле Шайкеновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова;
- Рамазанова Райгуль Муханбетовна, д.м.н, профессор кафедры внутренних болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, президент ОФ «Казахстанское профессиональное общество онкогематологов»;
- Тургунова Людмила Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 2 НАО «Медицинский университет Караганды, врач-гематолог;
- Виноградова Мария Алексеевна, к.м.н., заведующая отделением репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова.

В приветственном слове академик В.Н. Локшин отметил, что цель настоящего заседания Совета экспертов – усовершенствование существующей практики оказания медикаментозной помощи пациентам акушерско-гинекологического профиля с железодефицитной анемией (ЖДА) с учетом собственных выводов клиницистов, современных методических рекомендаций/протоколов РК и других стран.

В мире около 1,8 миллиардов (!) человек страдает анемией, ведущей причиной которой является недостаток железа (Fe). Чаще подвержены железодефицитной анемии (ЖДА) женщины фертильного возраста, особенно в период беременности и после родов. В Казахстане доля беременных женщин с анемией, особенно в северных регионах, имеет критические цифры и составляет 28,2 %, что превышает в 5,6 раза (!) установленный ВОЗ пороговый уровень 5 %, при котором анемия как проблема общественного здравоохранения является значимой и требующей усиленного мониторинга.

Профилактика возникновения железодефицита и адекватная его коррекция особенно важны ввиду серьезных последствий как для матери, так и для ребенка. Последнее особенно важно, так как наиболее часто у плода развивается гипотрофия и гипоксия, задержка внутриутробного развития, морфофункциональная незрелость, увеличение риска внутриутробного инфицирования, асфиксии, анемии. А это в свою очередь повышает риск перинатальной и неонатальной смертности. Питание с низким содержанием Fe, заболевания желудочно-кишечного тракта, обильные меноррагии, повторяющиеся частые бере-

менности являются наиболее частыми причинами ЖДА.

«Большая пятерка» (big five) причин материнской смертности: кровотечения, эклампсия, сепсис, осложненные роды, опасный аборт. Показатель материнской смертности в РК по данным бюро национальной статистики (2020 г.) имеет тенденцию к возрастанию.

Эксперт С.Ш. Исенова подчеркнула, что в алгоритм лечения ЖДА у хирургических пациентов должны быть включены в/венные препараты Fe, если дата запланированной операции <6 недель. Это способствует эффективному повышению Hb, быстрому восстановлению запасов Fe; отсутствием проблем с приверженностью к терапии.

В группу риска развития ЖДА входят подростки: менструальные кровопотери и ювенильные маточные кровотечения у девочек, интенсивный рост органов и тканей на фоне алиментарной недостаточности; доноры при отсутствии компенсации железодефицита; пожилые люди: хронические гастроинтестинальные кровотечения, алиментарный фактор.

Усвоение Fe контролируется в основном пептидным гормоном гепцидином, продуцируемый печенью. Уровень гепцидина определяется при подозрении на рефрактерную ЖДА. При классической ЖДА уровень гепцидина ниже предела обнаружения. Генетическая патология с мутацией ингибитора гепцидина характеризуется ЖДА с несоответственно нормальным или высоким уровнем гепцидина. При такой патологии прием препаратов Fe per os неэффективен, для оптимального ответа необходимы

внутривенные препараты Fe. Поскольку гепцидин регулирует абсорбцию, его определение может в перспективе указать на чувствительность к приему препаратов Fe внутрь и соответственно эффективность такого применения.

Следует дифференцировать ЖДА с другими видами анемий при обязательном участии врача-гематолога (!) или терапевта. Существующие в настоящее время профилактические и лечебные подходы на основе международных рекомендаций позволяют коротким медикаментозным курсом без побочных реакций устранить ЖДА.

Большинство спикеров отметило, что в РК недостаточно установленных алгоритмов, позволяющих привести в единую систему профилактические, диагностические и терапевтические действия при ЖДА у женщин.

Для выявления ЖДА при первом посещении у беременной исследуется общий анализ крови и концентрация сывороточного ферритина (СФ). Для определения анемии у беременных руководствуются показателями гемоглобина (Hb): I триместр – Hb <110 г/л; II триместр Hb <105 г/л; III триместр Hb <110 г/л (UpToDate 20.04.2022; UK guidelines/Br J Haematol. 2020; КП РК, 2020; ВОЗ, 2016). Анемия в послеродовом периоде: Hb <110 г/л; в период грудного вскармливания Hb <120 г/л. Показатель СФ <30 мкг/л указывает на железодефицит. Ввиду этого следует включать **скрининг на СФ в первый пренатальный визит и далее не реже 1 раза в триместр, а наиболее оптимальный вариант профилактики ЖДА беременных – скрининг на СФ в период прегравидарной подготовки.**

NB! – отсутствие ретикулоцитарного криза (2-10-кратное повышение количества ретикулоцитов) свидетельствует об ошибочном назначении или неадекватной дозе препарата.

Исследование показателя среднего объема эритроцитов (MCV-mean corpuscular volum) в ОАК указывает на 3 группы анемий:

- MCV < 80 фл (фемтолитр) – микроцитарная анемия: ЖДА, гемоглобинопатия (талассемия?), анемия воспаления (цервициты, кольпиты, бактериальный вагиноз, пиелонефрит и т.п.).
- MCV 80-100 фл – нормоцитарная анемия: ЖДА, анемия воспаления, анемия при заболеваниях почек, щитовидной железы.
- MCV > 100 фл – макроцитарная анемия: витамин B12- и фолиевые дефицитная анемии, анемии при заболеваниях печени.

Учитывая, что анемия – симптом многих заболеваний, крайне важно проведение дифференциальной диагностики с привлечением профильных специалистов. Так, профессор Л.Г. Тургунова отметила признаки анемии, указывающие на другие нозологии:

- отрицательный скрининг показателей обмена Fe;
- нормохромная/гиперхромная анемия;
- макроцитоз (MCV>100 фл);

- другие цитопении, такие как тромбоцитопения или нейтропения;
- аномально высокое количество лейкоцитов (WBC) или тромбоцитов;
- патологические изменения в лейкоформуле;
- отсутствие эффекта терапии препаратами Fe.

Частая проблема неэффективности терапии препаратами Fe – ошибочная верификация диагноза анемии, без определения СФ.

Участие гематолога показано на всех этапах менеджмента анемии, а именно при тяжелой анемии (Hb <70 г/л) и/или если она связана с выраженными симптомами; поздний срок беременности (>34 недель); низкий уровень Hb через 2 недели приема Fe per os.

Только после верификации диагноза ЖДА переходят к терапии. Обычно на старте назначают пероральные препараты Fe с максимальной эффективностью, высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

И, как отметила в своем выступлении спикер М.А. Виноградова, этим требованиям отвечает железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс, особенно в сравнении с солями Fe (сульфат хлорид, используемый в РК).

Критерии эффективности терапии: прирост Hb, увеличение числа ретикулоцитов, улучшение клинической картины.

В период прегравидарной подготовки, на ранних сроках гестации, I триместр беременности снижение СФ <30 мкг/л независимо от уровня Hb является показанием для назначения препаратов Fe – железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс 100 мг 2 раза в день, курс не менее месяца.

Эксперт подчеркнула, что отсутствие эффекта не означает немедленную смену препарата, а требует выявления причин (комплексное дефицитное состояние, ЖДА в сочетании с воспалительными процессами, низкий уровень комплаентности, синдром мальабсорбции, целиакия, энтериты и т.д.).

Для солей Fe характерны побочные реакции, которые не позволяют провести полноценный медикаментозный курс. В этом случае при сроке беременности более 13 недель (!), показателях Hb <80 г/л (при необходимости более быстрого достижения эффекта), повышенном риске послеродовых кровотечений показана терапия внутривенными препаратами Fe, например, железа карбоксимальтозат (ЖКМ; Феринжект®, Дельта Медикал).

Также актуальна внутривенная коррекция при впервые выявленной анемии после 34 недель беременности, во время грудного вскармливания.

Отличает железа карбоксимальтозат, как наномедицинский препарат, наличие углеводной оболочки (лиганд) вокруг многоядерного железного ядра, которая определяет физико-химические свойства.

В рандомизированных клинических исследованиях с участием женщин с ЖДА во 2-м и 3-м

триместрах беременности коррекция анемии на препарате Феринжект® в 2 раза эффективнее, чем на сульфате Fe. Одной инфузией/инъекцией можно ввести до 1000 мг элементарного железа в течение 15 минут. Введение тест-дозы не требуется. Максимальная рекомендуемая суммарная доза препарата Феринжект® составляет 1000 мг железа (20 мл препарата Феринжект®) в неделю. Индивидуальная потребность в железе для восполнения посредством препарата Феринжект® определяется на основании массы тела и уровня гемоглобина (Hb) пациента.

Определение потребности в железе

Hb		Пациент с массой тела		
г/дл	ммоль/л	меньше 35 кг	от 35 до < 70 кг	от 70 кг и выше
< 10	< 6,2	500 мг	1500 мг	2000 мг
от 10 до < 14	от 6,2 до < 8,7	500 мг	1000 мг	1500 мг
≥ 14	≥ 8,7	500 мг	500 мг	500 мг

После восполнения уровня железа следует проводить регулярные оценки, чтобы убедиться в том, что уровень железа нормализовался и сохраняется на должном уровне.

Повторную оценку уровня железа должен проводить клинический специалист на основании индивидуального состояния пациента. Оценка уровня Hb необходимо проводить не ранее чем через 4 недели после последнего применения препарата Феринжект®, чтобы дать достаточное время для эритропоэза и усвоения железа. Если пациенту необходимо дальнейшее восполнение запасов железа в организме, то потребность в железе необходимо рассчитать повторно с использованием данных вышеприведенной таблицы по определению потребности в железе.

Парентеральная терапия препаратами Fe может осуществляться в дневном стационаре под наблюдением терапевта. В особых случаях при ЖДА до 36 недель беременная госпитализируется в терапевтическое или гематологическое отделение. После 36 недель – в отделение патологии беременности.

Не следует впадать и в другую крайность – назначение парентеральных препаратов Fe ввиду **быстро-**

ты наступления эффекта и удобства применения, всем пациентам с ЖДА независимо от степени тяжести, что влечет аллергические реакции (декстрансодержащие препараты), гипофосфатемия (карбоксимальтат железа).

Следует учитывать, что, например, гипофосфатемия в большинстве случаев транзиторная и бессимптомная и склонны к ней пациенты с изначально низким уровнем фосфора, дефицитом витамина D, мальабсорбцией, тяжелым железодефицитом.

Решение о гемотрансфузии пациентке в послеродовом периоде должно быть тщательно продумано, прежде всего при наличии риска кровотечения, нарушениях сердечной деятельности и т.д.

В заключение, резюмируя выступления экспертов, академик В.Н. Локшин сформулировал выводы Совета экспертов:

- ввиду недостаточной эффективности пероральных препаратов железа при анемии различного генеза в настоящее время во всем мире происходит смена лечебной парадигмы в пользу внутривенных препаратов железа в качестве терапии первой линии;
- эффективность, высокий профиль безопасности, хорошая переносимость инновационных форм внутривенного железа должны привлечь внимание клиницистов на активное включение подобных препаратов при выборе терапевтической тактики;
- железа карбоксимальтат – Феринжект® – достойный представитель наномедицинских технологий позволяет за 15 минут внутривенного введения при кратности 1 раз в неделю устранить железодефицит у пациенток акушерско-гинекологического профиля, что позволяет оптимизировать процесс лечения;
- подготовить и направить служебную записку в профильный департамент МЗ РК о необходимости пересмотра существующих нормативных документов по ведению больных с ЖДА с возможностью включения новых эффективных действующих веществ с указанием клинических показаний, дозировки, продолжительности курса.

У.Т. Садыкова, к.м.н., корреспондент

DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-68-72

Роль сахарного диабета типа MODY в структуре гестационного сахарного диабета

И.А. Беляева¹, А.К. Овсянникова^{2,3}, О.Д. Рымар²¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Новосибирск³ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; Россия, г. Новосибирск

Цель обзора: систематизация данных о течении MODY (диабета взрослого типа у молодых) во время беременности.

Основные положения. MODY у беременных следует отличать от типичных случаев гестационного сахарного диабета, так как при этих состояниях требуется разная тактика ведения беременности. Обсуждаются комбинированные критерии дифференциальной диагностики типов сахарного диабета при беременности и показания к проведению молекулярно-генетического исследования. Представлены клинические случаи, демонстрирующие зависимость исходов беременности от того, наследуется ли мутация плодом. Рассматриваются перспективы неинвазивной диагностики статуса мутации у плода и возможность изменения терапевтической тактики в зависимости от результата.

Заключение. Диагностика и лечение MODY являются актуальной проблемой в связи с отсутствием алгоритмов и относительно небольшим объемом мирового клинического опыта.

Ключевые слова: MODY, гестационный сахарный диабет, GCK-MODY, HNF1A-MODY.

Вклад авторов: Беляева И.А. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста; Овсянникова А.К. – анализ данных, написание текста; Рымар О.Д. – проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № 121090800101-7. Для цитирования: Беляева И.А., Овсянникова А.К., Рымар О.Д. Роль сахарного диабета типа MODY в структуре гестационного сахарного диабета. Доктор.Ру. 2021; 20(11): 68–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-68-72

Maturity-Onset Diabetes of the Young and the Structure of Gestational Diabetes Mellitus

I.A. Belyaeva¹, A.K. Ovsyannikova^{2,3}, O.D. Rymar²¹Federal Research Centre, Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Science; 10 Academician Lavrentiev Pr., Novosibirsk, Russian Federation 630090²Scientific and Research Institute of General and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Division of the Russian Academy of Sciences; 175/1 Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630089³Novosibirsk National Research State University; 1 Pirogov Str. Novosibirsk, Russian Federation 630090

Objective of the Review: To systematise the information on MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) during pregnancy. Key Points. MODY in pregnant patients should be distinguished from typical gestational diabetes mellitus, since these conditions require early pregnancy management. The article discusses combined criteria for differential diagnosis of types of diabetes mellitus in pregnancy and indications for molecular genetic testing. We describe clinical cases demonstrating the dependence of pregnancy outcomes on whether the foetus inherits the mutation or not. Also, the article describes the outlooks of non-invasive diagnosis of mutation status of the foetus and possible modification of therapy depending on the result.

Conclusion. Diagnosis and therapy of MODY is a burning issue since there are no algorithms and the clinical experience is quite sparse.

Keywords: MODY, gestational diabetes mellitus, GCK-MODY, HNF1A-MODY.

Contributions: Belyaeva, I.A. – review of thematic publications, text of the article; Ovsyannikova, A.K. – data analysis, text of the article; Rymar, O.D. – review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

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

Source of funding: The article was prepared under the State Assignment within budget topic No. 121090800101-7.

For citation: Belyaeva I.A., Ovsyannikova A.K., Rymar O.D. Maturity-Onset Diabetes of the Young and the Structure of Gestational Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2021; 20(11): 68–72. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-11-68-72

Введение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявляемой во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (СД) [1]. Этот тип СД устанавливается в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) по одному или нескольким значениям уровня венозной плазмы: $\geq 5,1$ ммоль/л, но $<7,0$ ммоль/л натощак; $\geq 10,0$ ммоль/л через 1 час после углеводной нагрузки; $\geq 8,5$ ммоль/л, но $<11,1$ ммоль/л через 2 часа [1, 2]. Определение глюкозы проводят только в венозной плазме после предварительного голодания не менее 8 и не более 12 часов в сроки 6–24 недель беременности; ПГТТ в случае отсутствия гипергликемии в первой половине беременности выполняют в сроки 24–28 недель, в случаях высокого риска – в сроки до 32 недель [3].

ГСД является актуальной проблемой как в мире, так и в Российской Федерации. Согласно результатам исследований, распространенность ГСД среди беременных составляет 5,4 % в Европе [4], 6 % в США [5], 11,5 % в Азии [6], при этом во всех исследуемых популяциях отмечаются высокие темпы ее прироста. В России в 2016 г. данный показатель оценивался в 4,5 % [7], за период 2005–2017 гг. заболеваемость выросла в 27,8 раза [8]. По данным департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, в 2018 г. прирост заболеваемости ГСД в нашей стране составил 61 % [9].

Наличие у женщины родственников с СД 2 типа существенно увеличивает риск ГСД. В частности, если эта форма заболевания диагностирована у братьев или сестер, то риск ГСД повышается в 4 раза. У женщин, чьи матери больны СД 2, ГСД развивается вдвое чаще. Зачастую ГСД встречается у женщин, имеющих генные мутации, которые приводят к MODY (англ. Maturity Onset Diabetes of the Young – диабет взрослого типа у молодых) [10]. По результатам обзора, выполненного S. Colom и R. Corcoy, на MODY 1, 3 и 5-го под-

типов, диагностированный во время беременности, приходится около 1 % случаев ГСД [11]. По данным некоторых ученых, среди женщин с ГСД MODY 2 диагностируется с частотой до 3 % [12]. От корректной верификации типа СД при беременности зависит тактика дальнейшего ведения женщины.

Целью обзора было систематизировать данные о течении MODY во время беременности, в частности определить его особенности и проанализировать влияние генотипа плода на гестационные исходы, осветить представленные в литературе клинические случаи беременности при редких формах MODY, обсудить клиническую значимость статуса мутации у плода для исходов беременности и возможности пренатальной неинвазивной диагностики.

Поиск информации выполнен в научных базах eLIBRARY.RU, PubMed/MEDLINE, Cochrane Library.

ГСД ассоциируется с повышенным риском развития пренатальных осложнений [13]. Одно из крупнейших исследований по изучению влияния гипергликемии на исходы беременности – HAPO (англ. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) (2008). До проведения этого исследования ГСД считался предиктором СД у матери, но влияние его на плод не учитывалось [14]. В ходе HAPO было установлено, что гипергликемия связана с макросомией плода, повышенным уровнем С-пептида в сыворотке пуповинной крови и неонатальной гипогликемией [15]. Позднее было определено, что среди матерей, не получающих терапию при ГСД, на 30 % повышается относительный риск перинатальной смерти, развития пороков сердечно-сосудистой системы и респираторного дистресс-синдрома новорожденных [16]. Показано, что установление диагноза ГСД увеличивает относительный риск гестационной артериальной гипертензии, многоводия, а также опасного осложнения беременности – преэклампсии [17].

Основными изученными и доказанными факторами риска развития ГСД являются: 1) выявление

ГСД в предыдущих беременностях; 2) возраст матери старше 35 лет; 3) избыточная масса тела и ожирение; 4) отягощенный семейный анамнез по СД; 5) большой набор веса при беременности; 6) южно-азиатское происхождение [18]. Активно обсуждаются такие факторы риска, как выявление метаболического синдрома во время беременности, ранний возраст менархе (<12 лет), синдром поликистозных яичников в анамнезе [19]. Большой интерес вызывают генетические маркеры, отмечается повышение относительного риска развития ГСД при носительстве генотипов KCNJ11 CC, PPARG CC, TCF7L2 (IVS4) GG [20].

Механизм развития ГСД состоит из нескольких патогенетических звеньев, одним из которых является изменение чувствительности к инсулину, нарастающее по мере созревания плаценты [21, 22]. Этому способствуют эстроген, прогестерон, лептин, кортизол, плацентарный лактоген и плацентарный гормон роста [22].

По данным исследователей, чувствительность к инсулину может снижаться на 50–60 %, при этом эндогенный синтез глюкозы печенью увеличивается на 30 % [23]. У лиц, не имеющих нарушений углеводного обмена, β -клетки поджелудочной железы адаптируются и вырабатывают большее количество инсулина, что позволяет поддерживать состояние нормогликемии. Метаболический профиль у здоровых матерей возвращается к исходным показателям в течение года после родов [24]. Но у некоторых беременных повышенная потребность в инсулине превышает функциональный резерв β -клеток, что проявляется гипергликемией и приводит к ГСД.

Патофизиологический аспект ГСД сложен и требует дальнейшего изучения, однако ясно, что первопричиной его является неспособность к адекватной секреции инсулина вследствие скрытой дисфункции β -клеток [25].

Важнейшими причинами скрытой и бессимптомной дисфункции β -клеток служат мутации, ассоциированные с генами MODY. Дебют MODY чаще всего является бессим-

птомным, отсутствуют клинические проявления гипергликемии, в связи с чем заболевание нередко бывает случайной находкой в ходе скрининга [26]. В настоящее время известно 14 подтипов MODY, в России наиболее часто встречается подтип MODY, обусловленный мутацией в гене глюкокиназы (GCK-MODY) [27].

По данным датских исследователей, у 6 % женщин, беременность которых осложнялась ГСД, был диагностирован MODY [28]. Такой тип диабета можно предполагать у женщин в возрасте до 25 лет с нормальным или сниженным ИМТ и отягощенным семейным анамнезом по гипергликемии [29]. Были предложены комбинированные критерии для диагностики MODY при беременности: глюкоза плазмы крови натощак $\geq 5,5$ ммоль/л и ИМТ до беременности <25 кг/м². Чувствительность критериев – 68 %, специфичность – 96 %, при тестировании 3 женщин с ГСД выявляется один случай GCK-MODY¹.

Диагностика MODY во время беременности является важным аспектом в эндокринологии и акушерстве, так как тактика ведения таких пациентов отличается от тактики, применяемой в отношении типичных случаев ГСД, при которых необходимо достижение целевых показателей углеводного обмена.

Например, GCK-MODY у любых пациентов характеризуется невысокой гипергликемией натощак (6,0–7,0 ммоль/л), не требующей медикаментозной коррекции, и имеет благоприятное течение [30]. При беременности у женщин с GCK-MODY назначение инсулинотерапии рассматривается индивидуально в зависимости от уровня гликемии. В исследовании Диабетологического центра Ковлера (Чикагский университет) 56 % (22/39) матерей с GCK-MODY, получавших инсулинотерапию, испытывали гипогликемию, при этом 23 % (9/39) – тяжелую гипогликемию. При получении матерями с GCK-MODY инсулинотерапии у новорожденных, являвшихся носителями мутаций гена GCK, вес при рождении был статистически значимо ниже, чем при отсутствии лече-

ния (2967 г и 3725 г соответственно, $p = 0,005$) [31]. Полученные данные показывают важность молекулярно-генетической диагностики не только у матерей, но и у плодов. Если у женщины имеется GCK-MODY, вес при рождении зависит от наличия или отсутствия мутаций у плода: в случае наследования мутаций вес ниже [32]. Описано множество клинических случаев, в которых матери с GCK-MODY, беременные плодами – носителями аналогичных мутаций, не получавшие инсулинотерапию, но поддерживавшие диету с ограничением простых углеводов и достигавшие целевых показателей гликемии натощак, не имели осложнений ни в ходе беременности, ни во время родов; у их новорожденных был нормальный вес при рождении и отсутствовала неонатальная гипогликемия [33]. Такие наблюдения также подтверждают важность антенатальной диагностики генотипа плода.

Совершенно другая тактика ведения беременности применяется при диагностике HNF1A-MODY. Установлено, что у таких женщин необходимо достичь целевых значений гликемии, чтобы снизить риски неблагоприятных последствий гипергликемии [34]. Описан клинический случай многоплодной беременности, когда один плод имел аналогичную мутацию, а второй нет. Мать получала инсулинотерапию в базально-болюсном режиме, и у нее были достигнуты целевые уровни углеводного обмена, однако у плода, имевшего мутацию, диагностировалась неонатальная гипогликемия, в отличие от плода без мутации [35]. Сложность ведения беременных с HNF1A-MODY заключается в том, что производные сульфонилмочевины, применяемые для достижения целевых уровней гликемии, проникают через трансплacentарный барьер и вызывают антенатальную гипогликемию и макросомию плода [36]. Поэтому рекомендуется или переход на инсулинотерапию в прегравидарном периоде [37], или применение минимальной дозы глибенкламида в первом триместре с иницированием инсулинотерапии во втором триместре [38]. Ис-

следователи Чикагского университета отмечают, что у беременных с HNF1A-MODY и HNF4A-MODY с 28-й недели следует каждые 10–14 дней проводить ультразвуковую диагностику, при наличии признаков макросомии плода должен решаться вопрос о досрочном родоразрешении для профилактики тяжелой неонатальной гипогликемии [36]. В крупном исследовании, выполненном в Великобритании, определено, что мутации в гене HNF4A связаны со значительным увеличением массы тела при рождении и макросомией и являются причиной неонатальной гипогликемии, а гиперинсулинемия при рождении предполагает снижение секреции инсулина и диабет в более позднем возрасте [39].

Таким образом, диагностика HNF1A- и HNF4A-MODY очень важна для определения тактики лечения во время беременности, для прогнозирования рисков осложнений при родах, связанных с макросомией и неонатальной гиперинсулинемической гипогликемией, которая может сохраняться в течение нескольких месяцев и требовать лечения [40]. Своевременная диагностика HNF1A-MODY у беременной женщины может способствовать более жесткому контролю гликемии во время беременности и отсрочить начало диабетических осложнений у ребенка, унаследовавшего тот же MODY-вариант [41].

Другие формы MODY являются более редкими, тактика ведения беременности и родов при них до конца не определена ввиду редкости данных форм. Описан клинический случай в Китае, когда у 21-летней беременной были обнаружены двурогая матка, гипергликемия и начальная стадия почечной недостаточности. В результате ультразвукового сканирования на 19-й неделе у плода были выявлены поликистоз и дисплазия правой почки. В результате молекулярно-генетического исследования матери был диагностирован HNF1B-MODY. На 32-й неделе беременности произошел разрыв околоплодных оболочек, начались преждевременные роды. Через неделю в ходе УЗИ у новорож-

¹ Diabetes Research Department and the Centre for Molecular Genetics at the University of Exeter Medical School, Royal Devon and Exeter Hospital, UK. Guidelines For Genetic Testing In MODY. 2019. URL: <https://www.diabetesgenes.org/tests-for-diabetes-subtypes/guidelines-for-genetic-testing-in-mody/> (дата обращения – 01.11.2021).

денной обнаружили двурогую матку и отсутствие правой почки [42].

Важным вопросом является влияние мутации в гене GSK у матери и плода на формирование пороков развития плода, в том числе синдрома каудальной регрессии (СКР). СКР является одним из проявлений диабетической фетопатии; у новорожденных, подверженных гипергликемии, риск его развития в 170–200 раз выше, чем в общей популяции [43]. Описан клинический случай беременности женщины с подтвержденным GSK-MODY, плод которой также являлся носителем патогенной мутации. На 19-й неделе гестации в ходе УЗИ у плода был обнаружен III тип агенезии копчика (отсутствие крестцовых позвонков, аномалии L4, L5). МРТ плода подтвердила отсутствие крестца и копчика, позвоночный канал резко обрывался на уровне L4, нижние конечности были заметно атрофированными. Было принято решение о прерывании беременности. Признавая возможность «случайного» развития СКР, авторы отметили, что гипергликемия матери может повышать риски формирования врожденных пороков развития, в том числе СКР [44].

В России также активно публикуются клинические случаи MODY во время беременности с описанием не только их выяв-

ления, но и особенностей клинического течения, тактики ведения. Так, показано, что HNF4A-MODY характеризуется материнской гипергликемией, при наследовании мутации плодом – макросомией и неонатальной гиперинсулинемической гипогликемией. У плода без мутации, в случае хорошего гликемического контроля у матери, отмечаются нормальный вес при рождении и отсутствие гипогликемии [45]. Оптимальным является междисциплинарное ведение беременных с MODY, включающее наблюдение акушеров-гинекологов, эндокринологов, генетиков и педиатров. Молекулярно-генетическое исследование – дорогостоящая и сложная процедура, но появляются рекомендации относительно скрининга на MODY. Важно не только установить верный диагноз у матери, но и определить статус мутации у плода, что может влиять на лечебную тактику и исход беременности.

С развитием современных технологий стала возможна пренатальная неинвазивная диагностика с выделением ДНК плода из материнской крови [46]. Неинвазивное генотипирование плода позволяет более точно определить необходимую степень коррекции гликемии у матери, особенно при GSK-MODY [47]. Описаны случаи неинвазивного пре-

натального тестирования в семьях с неонатальным диабетом, результаты которого оказали влияние на лечебную тактику [48]. В Великобритании разработаны цифровые капельные ПЦР-тесты для вариантов GSK-MODY и HNF4A-MODY, утвержденные для анализа ДНК плода. В ходе исследования данные тесты не показали ни одного ложноположительно-го результата [49].

Заключение

Диагностика и профилактика гестационного сахарного диабета являются актуальной проблемой. Основные сложности, с которыми сталкиваются лечащие врачи, связаны с диагностикой MODY (англ. Maturity Onset Diabetes of the Young – диабет взрослого типа у молодых), ведением беременных с данной патологией и недостаточной доступностью генотипирования плода.

Разработка критериев для скрининга на MODY значительно облегчит работу генетических лабораторий. Важна разработка методических рекомендаций по ведению женщин с MODY во время беременности и в раннем послеродовом периоде. Возможность использования неинвазивных пренатальных методов генотипирования плода повысит успешность лечения как матерей, так и новорожденных.

Список литературы:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др.; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск). Сахарный диабет. 2019; 22(151): 1–144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al.; eds. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. (9th edition). Diabetes mellitus. 2019; 22(151): 1–144. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM221S1
2. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Winhofer-Stöckl Y. et al. Gestational diabetes mellitus (Update 2019). Wien. Klin. Wochenschr. 2019; 131 (Suppl. 1): S91–102. DOI: 10.1007/s00508-018-1419-8
3. Дедов И.И., Краснополяский В.И., Сухих Г.Т.; рабочая группа экспертов Российской ассоциации эндокринологов и Российской ассоциации акушеров-гинекологов. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Сахарный диабет. 2012; 15(4): 4–10. [Dedov I.I., Krasnopol'skiy V.I., Sukhikh G.T. Russian National Consensus Statement 'Gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care'. Diabetes mellitus. 2012; 15(4): 4–10. (in Russian)]. DOI: 10.14341/2072-0351-5531
4. Eades C.E., Cameron D.M., Evans J.M.M. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis. Diabetes Res. Clin. Pract. 2017; 129: 173–81. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.03.030
5. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. Am. Fam. Physician. 2015; 91(7): 460–7.
6. Lee K.W., Ching S.M., Ramachandran V. et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2018; 18(1): 494. DOI: 10.1186/s12884-018-2131-4
7. Древал А.В., Шестакова Т.П., Бунак И.В. Гестационный сахарный диабет (по материалам скринингового исследования в Московской области). Альманах клинической медицины. 2016; 44(4): 406–13. [Dreval A.V., Shestakova T.P., Bunak I.V. Gestational diabetes mellitus (based on the results of a screening study in the Moscow region). 2016; 44(4): 406–13. (in Russian)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-406-413

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», том 20, № 11 (2021)

DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-

Оценка комплаентности беременных женщин в отношении пролонгированного приема витаминно-минерального комплекса

Н.И. Тапильская^{1,2}, Ю.Р. Рыжов¹, В.В. Русановский², Е.А. Силаева³, Р.И. Глушаков^{2,3,4}¹Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация;²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;⁴Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель – изучить безопасность, эффективность и комплаентность приема витаминно-минерального комплекса (ВМК) «Митеравел плюс» у женщин при прегравидарной подготовке, а также в период беременности.

Пациенты и методы. Проведено проспективное исследование (n = 1793) по оценке безопасности, переносимости и комплаентности среди беременных и женщин при планировании беременности в отношении ВМК «Митеравел Плюс», содержащего витамины, микроэлементы и полиненасыщенные жирные кислоты. Длительность приема ВМК оставалась на усмотрение беременной и лечащего врача. Во время исследования проводилось трехкратное анкетирование: до начала приема ВМК, через 1 мес. после окончания приема ВМК и в течение 1 мес. после родоразрешения.

Результаты. Более одного месяца препарат принимали 12,77 %, в течение 2 мес. – 14,05 %, 3 мес. и более – 73,17 % беременных женщин; при анкетировании на 3-м этапе анемия отсутствовала у 72,58 % (n = 1281) женщин, беременность закончилась срочными родами у 94,14 % (n = 1688), были удовлетворены переносимостью «Митеравел плюс» 99,67 % (n = 1787) женщин.

Заключение. С помощью микронутриентной коррекции в период прегравидарной подготовки и в течение беременности можно существенно снизить риск рождения детей с различными заболеваниями, а также минимизировать вероятность возникновения осложнений беременности и течения послеродового периода у женщин.

Ключевые слова: беременность, витамины, микронутриенты, «Митеравел Плюс»

Для цитирования: Тапильская Н.И., Рыжов Ю.Р., Русановский В.В., Силаева Е.А., Глушаков Р.И. Оценка комплаентности беременных женщин в отношении пролонгированного приема витаминно-минерального комплекса. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(6). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-

Assessment of pregnant women's compliance with long-term use of vitamin and mineral supplements

N.I. Tapilskaya^{1,2}, Yu.R. Ryzhov¹, V.V. Rusanovsky², E.A. Silaeva³, R.I. Glushakov^{2,3,4}¹D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russian Federation;²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;³S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation;⁴Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Objective. To study the efficacy and safety of the use of vitamin and mineral complex (VMC) "Miteravel Plus" and women's compliance during the preconception period and pregnancy.

Patients and methods. A prospective study (n = 1793) was conducted to assess the safety and tolerability of VMC "Miteravel Plus", containing vitamins, micronutrients, and polyunsaturated fatty acids, as well as compliance among pregnant women and women planning pregnancy. The duration of VMC administration was at the discretion of pregnant women and their attending physician. A three-stage questionnaire was carried out during the study: before the beginning of VMC intake, one month after the end of VMC intake, and within 1 month after delivery.

Results. 12.77 % of pregnant women took the medication for more than a month; 14.05 % of patients – for 2 months; 73.17 % of patients – for 3 months or more. During the third stage of questionnaire, 72.58 % (n = 1281) of women didn't have anemia; 94.14 % (n = 1688) of pregnant women underwent emergency delivery; 99.67 % (n = 1787) of women were satisfied with the tolerability of "Miteravel Plus".

Conclusion. By means of micronutrient correction during the preconception period and pregnancy, it is possible to significantly reduce the risk of giving birth to children with various diseases and minimize the likelihood of complications during pregnancy and the postpartum period in women.

Key words: pregnancy, vitamins, micronutrients, "Miteravel Plus"

For citation: Tapilskaya N.I., Ryzhov Yu.R., Rusanovsky V.V., Silaeva E.A., Glushakov R.I. Assessment of pregnant women's compliance with long-term use of vitamin and mineral supplements. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021; 20(6). (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-

Витаминная и минеральная недостаточность – это акушерская и перинатальная проблема. В России она регистрируется у 40–70 % беременных женщин в зависимости от места проживания [1]. Поэтому возмещение поливитаминоминеральной недостаточности в клинической практике прегравидарной подготовки и ведения беременности сохраняет актуальность.

Внутриутробный период является коротким относительно всей человеческой жизни, однако это важнейшее время в развитии и программировании человеческого организма, при этом органогенез и эпигенетическая модификация генома определяет генетически детерминированные рамки предрасположенности к той или иной патологии [2].

Вклад нутриционных факторов в органогенез плода, особенно на ранних стадиях эмбриогенеза, колоссален. Современное общество в силу особенностей технологического прогресса, организации социума и социально-демографических тенденций столкнулось с рядом общецивилизационных проблем, влияющих на здоровье населения: высокий уровень стрессогенных факторов и избыток информации, несбалансированное питание с дефицитом витаминов и избытком жиров и углеводов, дефицит сна, экологические проблемы. Состояние здоровья населения, включая беременных, в определенной степени определяется особенностями рациона. Поэтому здоровое и правильное питание беременных в условиях техногенного преобразования биосферы, особенно в мегаполисе, является актуальной проблемой, влияющей на здоровье беременной женщины и нормальное развитие ее будущего ребенка [3–5].

Полноценность питания определяется не только энергетической ценностью пищи, сбалансированностью рациона, но и наличием микроэлементов и витаминов, обеспечивающих нормальный рост и развитие плода, профилактику заболеваний и устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов среды. С учетом сложности орга-

низации полноценного питания в условиях современного мегаполиса необходимость дополнительного потребления витаминов и минералов в период прегравидарной подготовки и в процессе беременности подтверждается и доказана многочисленными клиническими исследованиями. На сегодняшний день у большинства россиянок реальное потребление витаминов, макро- и микроэлементов с продуктами питания значительно ниже уровня, необходимого для благоприятного течения беременности и лактации, поэтому возникает потребность в экзогенной коррекции дефицитов.

Применение в прекоцептуальный период, в течение беременности и в послеродовом периоде витаминно-минеральных комплексов (ВМК) является значимым не только при гиповитаминозе и недостатке минералов, но и для профилактики различных осложнений (угрозы прерывания, анемии, гестоза, плацентарной недостаточности, инфекционных заболеваний) [6–10].

Согласно рекомендациям Минздрава России, витаминотерапию проводят при прегравидарной подготовке, нормальном и осложненном течении беременности, физиологическом и осложненном послеродовом периоде [11].

Выбор оптимального ВМК, обеспечивающего восполнение дефицита витаминов и микронутриентах в прекоцептуальный период и особенно в период беременности, является крайне важным условием течения нормальной беременности [2, 4].

Цель – изучить безопасность, эффективность и комплаентность приема ВМК «Митеравел плюс» у женщин при прегравидарной подготовке, а также в период беременности.

Пациенты и методы

Было выполнено анкетирование женщин на этапе прегравидарной подготовки (n = 64) и женщин в I–III триместре беременности (n = 1729), которые включались в исследование согласно критериям включения, не-включения и исключения.

Критерии включения: возраст 18–45 лет включительно; планирование женщиной беременности и одноплодная беременность со сроком гестации от 4 до 20 нед; латентный дефицит железа; наличие в анамнезе угрожающего выкидыша, невынашивания беременности или преждевременных родов не являлось критерием не включения в исследование.

Критерии исключения: наличие тяжелой соматической патологии (хронической артериальной гипертензии, сахарного диабета 1-го и 2-го типа), так как таким пациенткам требуется комплексная профилактическая терапия; неспособность выполнять требования протокола исследования; отзыв письменного информированного согласия на участие в исследовании.

После подписания информированного согласия проводился сбор анамнестических данных. Изучение безопасности, переносимости и комплаентность потребителей биологически активной добавки (БАД) «Митеравел плюс» во время беременности проводили проспективно с помощью метода анкетирования, по специально разработанным анкетам. Проведено трехкратное анкетирование потребителей БАД «Митеравел плюс»:

- до приема БАД «Митеравел плюс» (1-й этап);
- в течение месяца после окончания приема БАД «Митеравел плюс» (2-й этап);
- в течение месяца после родоразрешения (3-й этап). Пациенты, включенные в исследование, принимали «Митеравел плюс» во время беременности по 1 капсуле 1 раз в день во время еды, запивая водой. На этапе прегравидарной подготовки прием «Митеравел плюс» начали 64 женщины, затем продолжившие прием в течение беременности. Длительность приема не была регламентирована и оставалась на усмотрение наблюдающего беременную лечащего врача. В настоящем исследовании финальный мониторинг и анализ полученных данных проводился после 3-го этапа анкетирова-

ния. Выдача препарата производилась лечащим врачом 1 раз в месяц.

На 1-м этапе анкетирования приняла участие 2151 женщина. Полностью завершили все три этапа 1793 субъекта исследования. Данные 324 женщин не подлежали анализу ввиду неполных данных или ответов, не подлежащих аналитической обработке.

Большинство женщин, включенных в исследование, были повторно беременные (73,17 %) с предстоящими вторыми родами (46,01 %), находящиеся замужем (69,83 %), работающие (67,71 %). Средний возраст пациенток ($n = 1793$) составил $33,86 \pm 7,12$ года, средний рост $166,15 \pm 6,49$ см, средний вес до наступления беременности – $63,21 \pm 9,48$ кг. До начала приема БАД «Митеравел Плюс» 286 (15,96 %) беременных не были удовлетворены состоянием кожи, 389 (21,7 %) – состоянием волос, 355 (19,8 %) – состоянием ногтей, после приема ВМК количество удовлетворенных состоянием кожи, волос и ногтей составило 1686 (94,03 %), 1696 (94,59 %) и 1695 (94,53 %) человек соответственно. Таким образом, большинство беременных отмечали улучшение состояния кожи, волос и ногтей после приема «Митеравел плюс».

Жалобы на тошноту/рвоту, характерную для токсикоза первой половины беременности, до приема «Митеравел плюс» отмечали 50,64 % ($n = 908$) женщин, после приема отметили улучшение 94,03 % ($n = 1686$) беременных.

Удовлетворены переносимостью БАД «Митеравел Плюс» были 755 (42,11 %) респондентов, полностью удовлетворены – 1032 (57,56 %) респондента. Серьезных нежелательных явлений на фоне приема «Митеравел Плюс» не было, нежелательные явления и сложности при приеме БАД отметили 9 (0,5 %) участниц исследования, среди которых четко сформулированы следующие: оранжевый цвет мочи, тошнота, крупная таблетка. При анкетировании на 1-м этапе большинство (73,17 %, $n = 1312$) пациенток планирова-

ли принимать ВМК «Митеравел Плюс» 3 мес. и более. В течение 1 мес. препарат принимали 229 (12,77 %) беременных, в течение 2 мес. – 252 (14,05 %) женщины.

У более чем 72 % (1281) женщин, получавших «Митеравел плюс», не был выставлен диагноз «анемия» в течение беременности, что позволяет говорить об удовлетворительной коррекции имевшегося латентного железодефицита. Дефицит некоторых витаминов и микроэлементов (витамин D, хром, биотин) является причиной инсулинорезистентности, метаболического синдрома, гестационного сахарного диабета. При опросе женщин на 3-м этапе гестационный сахарный диабет не был диагностирован у 1690 (95,75 %) беременных. Беременность закончилась срочными родами у 94,14 % ($n = 1688$) женщин. Количество баллов по шкале Апгар для новорожденных ≥ 8 на 1-й минуте отмечали 92,5 % женщин.

Обсуждение

Дефицит витаминов в период беременности, начиная с момента имплантации эмбриона, наносит урон здоровью матери и плода, повышает риск возникновения перинатальной патологии [3]. Нерациональное питание во время прегравидарной подготовки и беременности приводит к увеличению удельного веса осложнений беременности и родов, задержки роста плода, патологии новорожденного, гипогалактии в послеродовом периоде. С другой стороны, рациональное питание беременных и адекватное обеспечение витаминами и микронутриентами способствуют значительному снижению уровня перинатальной патологии [4].

Биологически активная добавка к пище «Митеравел плюс с Омега-3, витаминами и минералами» (RU.77.99.11.003. E.001430.04.19 15.04.2019) представляет собой капсулы по 1180 мг ($\pm 7,5$ %), содержащие следующие компоненты: докозагексаеновая кислота – 240 мг, эйкозапентаеновая кислота – 60 мг, витамины: фолиевая кислота – 500 мкг, B1 – 1,4 мг, B2

– 1,4 мг, никотинамид – 10 мг, B6 – 1,90 мг, B12 – 2,60 мкг, C – 70 мг, D3 – 5 мкг, α -токоферола ацетат – 15 мг, биотин – 30 мкг, β -каротин – 2 мг; минеральные вещества: железо – 20 мг, медь – 1 мг, йод – 140 мкг, магний – 90 мг, селен – 30 мкг, цинк – 11 мг, хром – 10 мкг, молибден – 30 мкг [6], что в полной мере отвечает задачам супплементации беременных не только основными витаминами и полиненасыщенными жирными кислотами, но и такими критическими микроэлементами, как хром, марганец, селен и молибден. Хром крайне необходим для нормального углеводного обмена [8]. Марганец входит в состав Mn-супероксиддисмутазы и Mn-пероксидазы и обладает антиоксидантным эффектом [9]. Селенопротеины необходимы для нормального развития центральной нервной системы плода, а также профилактики внутрипеченочного холестаза в период беременности. Молибден необходим для синтеза молибденового ко-фактора тетрагидроптерина, врожденный и приобретенный дефицит которого может приводить к прогрессирующей энцефалопатии новорожденных [10].

Заключение

Многочисленные данные объективных исследований показывают, что с помощью микронутриентной коррекции в период прегравидарной подготовки и в течение беременности можно существенно снизить риск рождения детей с различными заболеваниями, а также минимизировать вероятность возникновения осложнений беременности и течения послеродового периода у женщин.

Проспективное исследование по безопасности, переносимости и комплаентности среди потребителей БАД «Митеравел плюс» во время беременности продемонстрировало, что 99,67 % участников проспективного исследования были удовлетворены переносимостью БАД «Митеравел Плюс», при этом серьезных нежелательных явлений на фоне приема ВМК выявлено не было.

Таким образом, ВМК «Митеравел плюс» поддерживает женщину в период прегравидарной подготовки, обеспечивая хорошее самочувствие будущей мамы и правильное развитие плода. Входящие в состав комплекса «Митеравел плюс» компоненты способствуют полноценному развитию и росту будущего ребенка, снижают риск развития врожденных пороков, а также вероятность возникновения анемии, плацентарной

недостаточности, повышают иммунитет. Применение сбалансированного ВМК «Митеравел плюс» при беременности является необходимым и обязательным для улучшения исходов беременности и родов.

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support. No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие.

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Informed consent. In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

Список литературы:

1. Сокур ТН, Дубровина НВ. Витамины и минералы: значимость приема во время беременности. Гинекология. 2015;17(6):27-31.
2. Jouanne M, Oddoux S, Noël A, Voisin-Chiret AS. Nutrient Requirements during Pregnancy and Lactation. Nutrients. 2021 Feb 21;13(2):692. DOI: 10.3390/nu13020692.
3. Cortés-Albornoz MC, García-Guáqueta DP, Velez-van-Meerbeke A, Talero-Gutiérrez C. Maternal Nutrition and Neurodevelopment: A Scoping Review. Nutrients. 2021 Oct 8;13(10):3530. DOI: 10.3390/nu13103530.
4. Тапильская НИ, Гайдуков СН. Оценка значимости восполнения дефицита фолатов и полиненасыщенных жирных кислот во время беременности и лактации: данные доказательной медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013;36:12-23.
5. Santander Ballestín S, Giménez Campos MI, Ballestín Ballestín J, Luesma Bartolomé MJ. Is Supplementation with Micronutrients Still Necessary during Pregnancy? A Review. Nutrients. 2021 Sep 8;13(9):3134. DOI: 10.3390/nu13093134.
6. Скворцова МЮ, Денисова ТВ, Денисова ЮВ. Дискуссионные вопросы нутриентной поддержки беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(2):85-95. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-2-85-95.
7. Махова АА, Ших ЕВ, Хайтович ЕД. Микронутриентная поддержка: влияние на течение беременности и состав грудного молока. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(3):114-123. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-114-123.
8. Adams JB, Sorenson JC, Pollard EL, Kirby JK, Audhya T. Evidence-Based Recommendations for an Optimal Prenatal Supplement for Women in the U.S., Part Two: Minerals. Nutrients. 2021 May 28;13(6):1849. DOI: 10.3390/nu13061849.
9. Громова ОА, Андреева ЕН, Торшин ИЮ, Тапильская НИ, Уварова ЕВ. Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(1):103-113. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-103-113.
10. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетрашвили НК, Тапильская НИ. 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.
11. Прилепская ВН, Короткова НА. Применение витаминно-минеральных комплексов при подготовке к зачатию, во время беременности и после родов. Эффективная фармакотерапия. 2013;51:24-28.

Информация о соавторах:

Рыжов Юлиан Эммович, младший научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, 3 Телефон: (812) 328-9822 E-mail: julian.ryzhov@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-5073-8279

Русановский Владимир Васильевич, доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2 Телефон: (812) 416-5259 E-mail: rusv2058@gmail.com

Силаева Елена Африкановна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6 Телефон: (812) 412-5254

E-mail: bulgatova@mail.ru ORCID: 0000-0003-4017-2934

Глушаков Руслан Иванович, кандидат медицинских наук, начальник отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6 Телефон: (921) 885-6147 E-mail: glushakovruslan@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-0161-5977

Information about co-authors:

Yulian R. Ryzhov, Junior Researcher, Department of Assisted Reproductive Technologies, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology

Address: 3 Mendeleevskaya line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation Phone: (812) 328-9822 E-mail: julian.ryzhov@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-5073-8279

Vladimir V. Rusanovsky, MD, PhD, DSc, Professor; Professor, Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Address: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation Phone: (812) 416-5259 E-mail: rusv2058@gmail.com

Elena A. Silaeva, MD, PhD, Senior Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, S.M. Kirov Military Medical Academy

Address: 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation Phone: (812) 412-5254 E-mail: bulgatova@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-4017-2934

Ruslan I. Glushakov, MD, PhD, Head of the Department of Medical and Biological Research, Scientific and Research Center, S.M. Kirov Military Medical Academy; Associate Professor, Department of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Associate Professor, Department of Pharmacology, Saint Petersburg State Medical University

Address: 6 Academician Lebedev str., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

E-mail: glushakovruslan@gmail.com ORCID ID: 0000-0002-0161-5977

Впервые опубликовано в журнале «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии», 2021, том 20, № 6, Тапильская Н.И. и др.



Митеравел Плюс с Омега-3, витаминами и минералами

в период планирования беременности
во время беременности

в период кормления грудью

От подготовки к беременности до рождения маленького умницы

www.митеравел.рф

Регулярное употребление комплекса витаминов и минералов при планировании, во время беременности и лактации способствует развитию здорового ребенка и сохранению здоровья матери, обеспечивая повышенные потребности в них, когда это особенно необходимо.

Митеравел Плюс Омега-3, 11 витаминов и 8 минералов.

Учитывает суточные потребности в витаминах и минералах беременных и кормящих женщин, женщин детородного возраста.

В состав Митеравел Плюс входят витамины и минералы для комплексной заботы о самом дорогом – здоровье будущего малыша и его мамы.

ОМЕГА-3

Способствуют правильному развитию ребенка

Докозагексаеновая кислота в составе Омега-3 необходима для развития и поддержания функций головного мозга и сетчатки глаза. Прием Омега-3 во время беременности, способствует развитию когнитивных способностей будущего малыша.

А также требуется для правильного протекания беременности, способствуя снижению риска преждевременных родов и предотвращая возникновение послеродовой депрессии. Докозагексаеновая кислота в составе Омега-3 снижает риск развития преэклампсии и артериальной гипертензии у беременных.

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА

Фолиевая кислота снижает риск самопроизвольного выкидыша на ранних сроках беременности. Употребление фолиевой кислоты способствует предотвращению возникновения врожденных внутриутробных пороков развития: дефекта нервной трубки и других видов пороков развития, в т.ч. пороков сердца и недоразвития конечностей, связанных с дефицитом поступления фолиевой кислоты во время внутриутробного развития.

Йод

Йод необходим для синтеза тиреоидных гормонов и нормальной функции щитовидной железы; участвует в липидном и белковом обмене. Снижает риск возникновения осложнений во время беременности, развивающихся на фоне дефицита потребления йода, а именно внутриутробной гибели плода и самопроизвольного прерывания беременности. Предупреждает возникновение врожденных внутриутробных пороков развития головного мозга ребенка, нарушений формирования щитовидной железы, опорно-двигательного аппарата, отставания в физическом и умственном развитии.

ЖЕЛЕЗО

Железо является важной составной частью гемоглобина, обеспечивающего транспорт кислорода к тканям, принимает участие в эритропоэзе. Прием железа предупреждает развитие железодефицитной анемии, в том числе во время беременности.

СЕЛЕН

Селен – микроэлемент, входящий в состав всех клеток организма. Обеспечивает антиоксидантную защиту клеточных мембран и ДНК плода, препятствует образованию свободных радикалов, потенцирует действие витамина Е, необходим для работы иммунной системы.

Прием селена может снижать риск: преждевременного прерывания беременности, задержки развития плода, преэклампсии, послеродовой депрессии.

ХРОМ

Хром участвует в метаболизме углеводов, гликемическом контроле, способствует улучшению чувствительности к инсулину.

Потребление хрома способствует нормализации уровня глюкозы в крови. У пациентов с глюкозотолерантностью хром не только улучшает состояние метаболизма глюкозы, но и уменьшает уровень липопротеинов низкой плотности, улучшает атерогенный индекс.

МОЛИБДЕН

Молибден необходим для профилактики анемии беременных и формирования врожденных пороков развития мозга у плода. Применение молибдена может способствовать ослаблению токсикоза – тошноты и рвоты беременных.

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Витамин В1 (тиамин) играет важную роль в белковом, углеводном и жировом обмене, а также в работе нервной системы (участвует в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах).

Во время беременности тиамин снижает риск возникновения врожденных пороков развития у плода.

Витамин В2 (рибофлавин) – важнейший катализатор процессов клеточного дыхания и зрительного восприятия, регулирует окислительно-восстановительные процессы, участвует в тканевом дыхании, углеводном, белковом и жировом обменах, а также в синтезе гемоглобина и эритропоэтина. Способствует нормальному росту и развитию плода.

В3 (РР, никотинамид) необходим для активности ферментов биосинтеза АТФ, принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, участвует в метаболизме жиров, белков, аминокислот, пуринов, тканевом дыхании.

Нормализует общее физическое состояние организма; является жизненно-важным витамином для поддержания здоровой кожи; уменьшает боли и улучшает подвижность суставов при остеоартрите; оказывает мягкое седативное действие и полезен при лечении эмоциональных и психических расстройств, включая мигрень, тревогу, депрессию, снижение внимания; улучшает микроциркуляцию крови; оказывает слабое антикоагулянтное воздействие.

Витамин В6 (пиридоксин) участвует в обмене веществ; необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Предупреждает развитие тошноты и рвоты при токсикозе беременных.

Восполняет дефицит пиридоксина, который может возникать в случае приема пероральных контрацептивов до беременности.

Способствует повышению всасывания магния в кишечнике.

В7 (Биотин, Витамин Н) принимает участие в процессах катаболизма жиров и углеводов, синтеза АТФ, способствует улучшению состояния кожи, ногтей и волос.

Витамин В12 (цианокобаламин) участвует во многих процессах обмена веществ, необходим для синтеза ДНК. Цианокобаламин участвует в образовании миелина, компонента оболочки нервных волокон; при дефиците цианокобаламина во время беременности у плода может замедляться процесс формирования миелиновой оболочки нервов. Повышает устойчивость эритроцитов к гемолизу. Повышает способность тканей к регенерации.

ВИТАМИН С (АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА)

Витамин С участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, свертываемости крови, регенерации тканей; повышает устойчивость организма к инфекциям. Снижает риск преждевременного отслоения плаценты и преждевременного отхождения вод при родах. Прием аскорбиновой кислоты беременными снижает риск инфекций мочеполовой системы более чем в 2 раза.

ВИТАМИН D3 (ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ)

Витамин D3 способствует абсорбции кальция в кишечнике и поддерживает необходимые уровни кальция и фосфатов в крови для обеспечения минерализации костной ткани. Он также необходим для роста костей и процесса костного ремоделирования. Достаточ-

ный уровень витамина D предотвращает развитие рахита у детей и остеопороза у взрослых.

Восполнение дефицита витамина D во время беременности снижает риск преэклампсии, инфекций, преждевременных родов, кесарева сечения, гестационного диабета.

ВИТАМИН Е (α-ТОКОФЕРОЛ)

Витамин Е обладает антиоксидантным действием, участвует в процессах тканевого дыхания, метаболизме белков, жиров и углеводов. Способствует нормальному росту и развитию плода, снижает риск возникновения артериальной гипертензии во время беременности. Снижает риск отслойки плаценты.

МЕДЬ

Медь необходима для нормального усвоения железа, формирования соединительной ткани, клеток крови. Дефицит меди провоцирует развитие нарушений дыхания у новорожденных.

Восполнение дефицита меди уменьшает риск нарушения формирования сердечно-сосудистой системы, скелета, коллагена и эластина.

МАГНИЙ

Магний уменьшает возбудимость нервных клеток, участвует во многих ферментативных реакциях. Магний принимает участие в формировании мышечной и костной тканей, а также в синтезе белка.

Потребление магния снижает риск возникновения повышенного тонуса матки, самопроизвольного аборта, аномалий развития плода.

ЦИНК

Цинк участвует в метаболизме и стабилизации клеточных мембран. Входит в состав основных ферментов, участвует в различных биохимических реакциях. Цинк стимулирует процессы регенерации кожи и рост волос, а также оказывает иммуномодулирующее действие. Цинк участвует в делении и дифференцировке клеток, что обуславливает высокую чувствительность плода к его дефициту на ранних этапах развития. Необходим для поддержания нормального развития тканей плода.

КАРОТИНОИДЫ

Каротиноиды – предшественник витамина А. Участвуют в антиоксидантной защите организма. Необходимы для роста костей, нормальной репродуктивной функции, для регуляции деления и дифференцировки эпителия, а также для нормальной функции сетчатой оболочки глаза, принимают участие в формировании органа зрения и скелета во время внутриутробного развития плода.

МИТЕРАВЕЛ ПЛЮС С ОМЕГА-3, ВИТАМИНАМИ И МИНЕРАЛАМИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ

Форма выпуска: Мягкие желатиновые капсулы массой 1180,0 мг, по 15 капсул в блистере, по 2 блистера в пачке картонной, вместе с листком-вкладышем.

Каждая мягкая желатиновая капсула содержит:	Содержание в 1 капсуле	% от рекомендуемого суточного потребления для женщин		
		детородного возраста и 1-я половина беременности	2-я половина беременности	для кормящих женщин
Сумма полиненасыщенных жирных кислот семейства омега-3, в т.ч.	300 мг	15**	15**	15**
ДГК (докозагексаеновая кислота)	240 мг	34**	34**	34**
ЭПК (эйкозапентаеновая кислота)	60 мг	10**	10**	10**
Фолиевая кислота	500 мкг	120	83	100
Витамин В1 (тиамина гидрохлорид)	1,4 мг	93	82	78
Витамин В2 (рибофлавин)	1,4 мг	78	70	67
Витамин В3 (никотинамид)	10 мг	50	45	43
Витамин В6 (пиридоксина гидрохлорид)	1,90 мг	90	87	80
Витамин В12 (цианокобаламин)	2,60 мкг	87	74	74
Витамин С (аскорбиновая кислота)	70 мг	78	70	58

Витамин D3 (холекальциферол)	5 мкг	50	40	40
Витамин Е (dl-альфа-токоферола ацетат)	15 мг	59	52	47
Биотин	30 мкг	60	60	60
Бета-каротин	2 мг	40	40	40
Железо (железа фумарат)	20 мг	111	61	111
Медь (меди сульфат)	1 мг	100	91	71
Йод (калия йодид)	140 мкг	93	64	48
Магний (магния оксид)	90 мг	23	20	20
Селен (натрия селенат)	30 мкг	54	46	46
Цинк (цинка сульфат)	11 мг	92	73	73
Хром (хрома пиколинат)	10 мкг	20	20	20
Молибден (натрия молибдат)	30 мкг	43	43	43

1. МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М., 2008; * ТР ТС 022/2011; ** – «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» таможенного союза ЕврАзЭС.

Состав (на 1 капсулу): Рыбий жир (600 мг), с содержанием докозагексаеновой кислоты 240 мг, эйкозапентаеновой кислоты 60 мг, капсула (желатин из шкур КРС, Е422, Е420, Е297, Е172, ароматизатор шоколадная ваниль (растительное масло, вкусоароматические компоненты, Е218), магния оксид, рафинированное соевое масло, аскорбиновая кислота, железа фумарат, гидрогенизированное растительное масло, пчелиный воск Е901, цинка сульфат, Е322, Е551, альфа-токоферола ацетат, никотинамид, ароматизатор, шоколадная ваниль (растительное масло, вкусоароматические компоненты), натуральная смесь каротиноидов, меди сульфат, пиридоксина гидрохлорид, тиамин гидрохлорид, рибофлавин, фолиевая кислота, цианокобаламин, калия йодид, хрома пиколинат, натрия молибдат, натрия селенат, Е320, Е321, биотин, холекальциферол

Пищевая и энергетическая ценность 1 капсулы: белок – 0,6 г, жиры – 0,6 г; энергетическая ценность – 7,8 ккал (32,6 кДж).

Область применения: Для реализации через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети в качестве биологически активной добавки к пище – источника полиненасыщенных жирных кислот омега-3, в том числе докозагексаеновой кислоты, дополнительного источника витаминов и минеральных веществ для женщин: в период планирования беременности, во время беременности (1, 2, 3 триместры), в период кормления грудью.

Рекомендации по применению: Принимать по 1 капсуле 1 раз в день во время еды, запивая водой.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, состояния, при которых противопоказаны препараты йода. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом, лицам с заболеваниями щитовидной железы рекомендуется проконсультироваться с врачом-эндокринологом.

Срок годности: 2 года.

Условия хранения: Хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003. E.001430.04.19 от 15.04.2019 г.

Производитель: Softgel Healthcare Private Limited, Survey No.20/1, Vandalur – Kelambakkam Road, Pudupakkam Village, Kancheepuram District, Tamilnadu – 603 103, Индия.

Импортер/Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей:

АО «РАНБАКСИ», Российская Федерация, 107023, г. Москва, ул. Электровзводская, д. 27, стр. 8, пом. 14/1. Тел: +7 (495) 234-51-70.
www.miterawell.ru

DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-34-38

Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Клинико-anamnestические особенности



Н.В. Артымук¹, Л.Н. Данилова², О.А. Тачкова¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Кемерово

²ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи
имени М.А. Подгорбунского»; Россия, г. Кемерово

Цель исследования: провести сравнительную оценку клинико-anamnestических особенностей женщин с эндометриоз-ассоциированным (ЭАБ) и трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ).

Дизайн: ретроспективное исследование типа «случай – контроль».

Материалы и методы. В исследование включены 300 пациенток: 150 с гистологически подтвержденным диагнозом ЭАБ, которые составили I (основную) группу, и 150 женщин с ТПБ, которые вошли во II группу (сравнения). Проведены общеклиническое, антропометрическое и специальное гинекологическое обследования всех участниц, а также лапароскопия и гистероскопия, согласно общепринятой методике. Для оценки тяжести эндометриоза и распространенности спаечного процесса использована пересмотренная классификация Американского общества фертильности R-AFS. Интенсивность болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале. У всех пациенток с эндометриозом определяли минимальную сохраненную функцию и индекс фертильности при эндометриозе (Endometriosis Fertility Index, EFI).

Результаты. Пациентки с ЭАБ были старше женщин с ТПБ (31 vs 29 лет, $p = 0,002$), у них чаще наблюдались тазовые боли (41,3 %), дисменорея (29,3 %), диспареуния (31,3 %), аномальные маточные кровотечения (12,7 %) были только у участниц с ЭАБ (во всех случаях $p = 0,001$). Очаги эндометриоза у этих пациенток локализовались преимущественно на тазовой брюшине, связочном аппарате матки и яичниках. I–II стадия эндометриоза зарегистрирована у 57 % пациенток с ЭАБ, III и IV стадии – у 43 %, при этом не установлена взаимосвязь между стадиями заболевания и его клиническими проявлениями. Минимальная сохраненная функция у пациенток с ЭАБ составила в среднем $12,8 \pm 5,6$ балла, EFI – $6,7 \pm 2,6$ балла. Диагностика эндометриоза с верификацией диагноза осуществлялась с задержкой, в среднем через 3 года после появления симптомов заболевания.

Заключение. Пациентки с ЭАБ по сравнению с женщинами с ТПБ имели определенные клинико-anamnestические особенности. Несмотря на то что диагностика эндометриоза с верификацией диагноза осуществлялась в среднем через 3 года после появления симптомов заболевания, опираясь на EFI, можно предположить, что эффективность хирургического лечения бесплодия у этих пациенток будет достаточно высокой. Требуются дальнейшие исследования для оценки необходимости и времени проведения лапароскопии у данной категории пациенток.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, эндометриоз-ассоциированное бесплодие, трубно-перитонеальное бесплодие.

Вклад авторов: Артымук Н.В. – разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор литературы, редактирование статьи, утверждение рукописи для публикации; Данилова Л.Н. – сбор материала, обработка полученных данных, разработка компьютерной программы, написание статьи; Тачкова О.А. – анализ полученных данных, редактирование статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Тачкова О.А. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие. Клинико-anamnestические особенности. Доктор.Ру. 2022; 21(1): 34–38. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-34-38

Endometriosis-Associated Infertility. Clinical and Anamnestic Characteristics

N.V. Artymuk¹, L.N. Danilova², O.A. Tachkova¹

¹Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 22a Voroshilov Str., Kemerovo, Russian Federation 650029

²M.A. Podgorbunsky Kuzbass Clinical Emergency Care Hospital; 22 Ostrovsky Str., Kemerovo, Russian Federation 650000
Study Objective: To compare clinical and anamnestic characteristics of women with endometriosis-associated (EAI) and tuboperitoneal (TPI) infertility.

Study Design: Retrospective case–control study.

Materials and Methods. The study enrolled 300 patients: 150 women with histologically confirmed EAI formed group I (study group), and 150 women with TPI who formed group II (controls). All subjects underwent clinical, anthropomet-

ric and specialised pelvic examination, laparoscopy and hysteroscopy in accordance with commonly used methods. The revised classification developed by the American Fertility Society (R-AFS) was used to evaluate the endometriosis severity and adhesive process prevalence. Pain intensity was evaluated using a visual analogue scale. All patients with endometriosis had their minimal preserved function and Endometriosis Fertility Index (EFI) calculated.

Study Results. Patients with EAI were older than patients with TPI (31 vs 29 years old, $p = 0.002$); they more frequently had pelvic pain (41.3 %), dysmenorrhea (29.3 %), dyspareunia (31.3 %), abnormal uterine bleedings (12.7 %) were reported only by patients with EAI ($p = 0.001$ in all cases). Endometriosis in these patients was localised primarily on the pelvic peritoneum, uterine ligaments and ovaries. Endometriosis stage I–II was recorded in 57 % of patients with EAI, stage III and IV – in 43 %; and no relationship has been found between disease stage and clinical signs of the disease. The minimal mean preserved function in patients with EAI was 12.8 ± 5.6 points, EFI – 6.7 ± 2.6 points. Endometriosis was diagnosed and verified late, at an average of 3 years after onset of symptoms.

Conclusion. Patients with EAI had some peculiar clinical and anamnestic characteristics vs. patients with TPI. Despite the fact that endometriosis was diagnosed and verified at an average of 3 years after onset of symptoms, EFI shows that the efficiency of surgery for infertility management is quite high in this group of patients. Further studies are required to evaluate the need in and the timing of laparoscopy in this category of patients.

Keywords: endometriosis, infertility, endometriosis-associated infertility, tuboperitoneal infertility.

Contributions: Artymuk, N.V. – study design, data analysis, literature review, text editing, approval of the manuscript for publication; Danilova, L.N. – material collection, data processing, software development, text of the article; Tachkova, O.A. – data analysis, text editing. Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Artymuk N.V., Danilova L.N., Tachkova O.A. Endometriosis-Associated Infertility. Clinical and Anamnestic Characteristics. Doctor.Ru. 2022; 21(1): 34–38. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-34-38

Введение

Наиболее масштабное исследование распространенности эндометриоза, проведенное A. Sarría-Santamera и соавт. (2020) и включавшее 28 660 652 женщин, показало, что объединенный уровень заболеваемости эндометриозом составляет 1,36 на 1000 человеко-лет (95 %-ный ДИ: 1,09–1,63) для исследований, основанных на выписках из больниц, 3,53 на 1000 человеко-лет (95 %-ный ДИ: 2,06–4,99) для когортных исследований и 1,89 на 1000 человеко-лет (95 %-ный ДИ: 1,42–2,37) для интегрированных информационных систем на уровне населения [1].

Исследования эпидемиологии эндометриоза выявили высокую вариабельность и неоднородность результатов, что, с одной стороны, связано с методологическими проблемами и конкретными ограничениями различных дизайнов исследований и анализируемых данных, а с другой – с присущей эндометриозу неоднородностью [1].

Распространенность эндометриоза, по-видимому, различается в разных популяциях и географических зонах [2]. У чернокожих женщин она меньше, чем у белых (ОР = 0,49, 95 %-ный ДИ: 0,29–0,83), а у азиаток, напротив, выше (ОР = 1,63, 95 %-ный ДИ: 1,03–2,58) [2].

При этом, согласно исследованию Y.M. Khine и соавт. (2016), частота эндометриоза увеличилась в настоящее время до 50 % у женщин с бесплодием [3]. В работе A. Pantou и соавт. (2019) показано, что эндометриоз выявляется у 58 % женщин, у которых лапароскопия стала конечным этапом обследования по поводу бесплодия [4].

Доля эндометриоз-ассоциированного бесплодия (ЭАБ) также, по-видимому, имеет расовые и географические особенности: в Корее эндометриозом страдают около 20–30 % женщин с бесплодием [5], в России эндометриоз выявляется у 57 % женщин, подвергшихся лапароскопии по поводу бесплодия [6].

Общепризнано, что «золотым стандартом» в диагностике ЭАБ является лапароскопия [7]. Кроме того, хирургическое лечение заболевания (абляция и экцизия очагов эндометриоза) доказано эффективно для улучшения показателей спонтанной беременности, подтвержденной при УЗИ, однако данные исследований касаются в большей степени легких и умеренных форм эндометриоза [8].

Опираясь на результаты проведенных метаанализов, профессиональные сообщества в настоящее время не рекомендуют рутинное

проведение лапароскопии асимптомным женщинам с необъяснимым бесплодием [9–11]¹. Поэтому крайне важна дооперационная оценка клиническо-анамнестических особенностей пациентки для своевременного определения показаний к хирургическому лечению.

Цель исследования: провести сравнительную оценку клинико-анамнестических особенностей женщин с ЭАБ и трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ).

Материалы и методы

Исследование проведено на базе гинекологического отделения ГАУЗ Кемеровской области «Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой» (директор – д.м.н. Ликстанов М.И.) с 2016 по 2018 г. и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 7 от 15 сентября 2015 г.). В исследование включена медицинская документация 300 пациенток: 150 с гистологически подтвержденным диагнозом ЭАБ, которые составили I (основную) группу, и 150 женщин с ТПБ, которые вошли во II группу (сравнения).

¹ Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline. 2017. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng73 (дата обращения – 21.09.2021); Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. и др. Эндометриоз. Клинические рекомендации. 2020. URL: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekol/2020/KR_259_endometrioz.pdf (дата обращения – 21.09.2021); Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Assessment and treatment for people with fertility problems (NICE clinical guideline 156). 2013. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/assessment-and-treatment-for-people-with-fertility-problems-nice-clinical-guideline-156/> (дата обращения – 21.09.2021).

Критерии включения в I группу: возраст 18–45 лет, отсутствие беременности в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции, гистологически подтвержденный диагноз наружного генитального эндометриоза. Критерии невключения в I группу: возраст моложе 18 и старше 45 лет, мужской фактор бесплодия, аденомиоз, патология эндометрия, по данным гистологического исследования (гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит), хроническая ановуляция, непроходимость маточных труб, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

Критерии включения во II группу: возраст 18–45 лет, отсутствие беременности в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции, непроходимость маточных труб с обеих сторон, подтвержденная при лапароскопии. Критерии невключения во II группу: возраст моложе 18 и старше 45 лет, мужской фактор бесплодия, хроническая ановуляция, эндометриоз любой локализации, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

Проведены общеклиническое, антропометрическое и специальное гинекологическое обследования всех пациенток, а также лапароскопия и гистероскопия, согласно общепринятой методике, с применением оборудования фирмы Karl Storz (Германия). Для оценки тяжести эндометриоза и распространенности спаечного процесса использована пересмотренная классификация Американского общества фертильности R-AFS [12].

У всех пациенток с эндометриозом определяли минимальную сохраненную функцию и индекс фертильности при эндометриозе (Endometriosis Fertility Index, EFI) [7]². Интенсивность болевого синдрома оценивали по ВАШ [13].

Аномальные маточные кровотечения (АМК) диагностировались в соответствии с рекоменда-

циями International Federation of Gynecology and Obstetrics (2018) как кровотечения, чрезмерные по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или частоте (менее 24 дней) [14]. Женское бесплодие диагностировалось при жалобе пациентки на неспособность к зачатию в течение 1 года регулярной половой жизни без контрацепции [15]³.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 20. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные данные представлены медианой (Me) и интерквартильным размахом (Q1–Q3), т.к. распределение величин в группах отличается от нормального. Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким количественным признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, или если вид распределений не анализировался, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна – Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Вилкоксона.

Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %). Для оценки статистической значимости качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности (четырёхпольная таблица) – критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости принят $p \leq 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток I группы составил 31 [28–34] год, пациенток II группы – 29 [26–32] лет ($p = 0,002$). Пациентки I группы чаще являлись жительницами города – 139 (92,7 % [87,4–95,9 %]), во

II группе – 119 (79,3 % [72,2–85,0 %]) ($p = 0,001$), в I группе имели высшее образование 113 (75,3 % [67,9–81,5 %]) участниц, во II группе – 93 (62,0 % [54,0–69,4 %]) ($p = 0,027$). В группах I и II по 133 (88,7 %) пациентки работали ($p = 0,349$), были замужем в I группе 125 (83,3 % [76,6–88,5 %]), во II группе – 122 (81,3 % [74,3–86,8 %]) женщины ($p = 0,650$).

В таблице представлена частота клинических проявлений у пациенток с ЭАБ и ТПБ, включенных в исследование.

Пациентки I группы значительно чаще страдали тазовой болью (41,3 %), дисменореей (29,3 %), диспареунией (31,3 %), АМК (12,7 %) наблюдались только у женщин с ЭАБ. Все пациентки с АМК предъявляли жалобы на менструации, чрезмерные по длительности (более 8 дней), объему кровопотери. Длительность клинических проявлений в обеих группах не имела статистически значимых различий по отдельным симптомам и составила в среднем 3 года.

Во время анкетирования были определены интервалы между временем появления первых симптомов заболевания, временем первого обращения за медицинской помощью и окончательной постановкой диагноза эндометриоза: время от появления жалоб на бесплодие до обращения к врачу составило в среднем 1,0 [0,0–2,0] год, время от первого обращения к врачу до установления диагноза – 1,5 [2,5–3,0] года, время от появления жалоб до установления диагноза – 3,0 [2,0–5,0] года.

Оперативное лечение осуществлялось у всех пациенток с эндометриозом, при этом у 95,3 % женщин операция проводилась впервые, у 4,0 % – дважды, у 0,7 % – более 2 раз. У всех участниц I группы произведено оперативное вмешательство лапароскопическим доступом. Степени тяжести эндометриоза у пациенток с ЭАБ, включенных в исследование, представлены на рисунке.

² Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. и др. Эндометриоз. Клинические рекомендации. 2020...

³ Корсак В.С., Долгушина Н.В., Корнеева И.Е. и др. Женское бесплодие. N97, N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8, N97.9. Клинические рекомендации. 2021. URL: <https://rd1.medgjs.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/jenskoe-besplodie-2021.pdf> (дата обращения – 21.09.2021).

Минимальная сохраненная функция у пациенток с ЭАБ составила в среднем $12,8 \pm 5,6$ балла, EFI – $6,7 \pm 2,6$ балла.

Эндометриоз локализовался на связочном аппарате в 120 (80,0 %), на тазовой брюшине – в 90 (60,0 %), яичниках – в 60 (40,0 %) случаях. Глубокий инфильтративный эндометриоз выявлен у 28 (18,7 %) пациенток с ЭАБ. Другие локализации эндометриоза (кишечник, мочевого пузыря) имелись у 6 (4,0 %) женщин.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что участницы с ЭАБ были старше, имели более высокий уровень образования и чаще проживали в городе, чем женщины с ТПБ. Пациентки как с ЭАБ, так и с ТПБ подвергались оперативному лечению в среднем через 3 года после установления бесплодия. Проведенные ранее исследования свидетельствуют, что диагностика эндометриоза запаздывает в среднем на 11,0–12,5 года [16, 17]. Более быстрое принятие решения об оперативном лечении у инфертильных пациенток с эндометриозом, вероятно, обусловлено мотивацией женщин на беременность, а также опасением лечащего врача по поводу снижения овариального резерва.

Женщины с ЭАБ чаще предъявляли жалобы на тазовую боль, АМК наблюдались только в I группе. Однако тазовая боль, включая нециклическую боль, дисменорею и диспареунию, регистрировалась только у 60 % женщин с ЭАБ, а у 40 % единственным клиническим проявлением являлось бесплодие. Ранее в ретроспективном исследовании, проведенном С. Meuleman и соавт. (2009), у 221 бесплодной женщины без предварительного хирургически установленного диагноза эндометриоза при диагностической лапароскопии эндометриоз был выявлен в 47 % случаев, при этом тазовая боль имела только у 54 % из этих женщин [18].

У большинства пациенток (63 %), страдающих бесплодием,

Таблица. Клиническая характеристика пациенток с эндометриоз-ассоциированным и трубно-перитонеальным бесплодием, Ме [25-й; 75-й квартиль]

Симптомы	Группа I (n = 150)	Группа II (n = 150)	P
Тазовая боль, n (%)	62 (41,3 [33,8–49,3])	4 (2,7 [1,0–6,7])	0,0001
Дисменорея, n (%)	44 (29,3 [22,6–37,1])	3 (2,0) [0,7–5,7])	0,0001
Диспареуния, n (%)	47 (31,3 [24,5–39,1])	3 (2,0) [0,7–5,7])	0,0001
Аномальные маточные кровотечения, n (%)	19 (12,7 [8,3–18,9])	0	0,0001
Длительность от появления первых симптомов до лапароскопии, годы	3,0 [2,0–5,0]	3,0 [2,0–7,0]	0,446

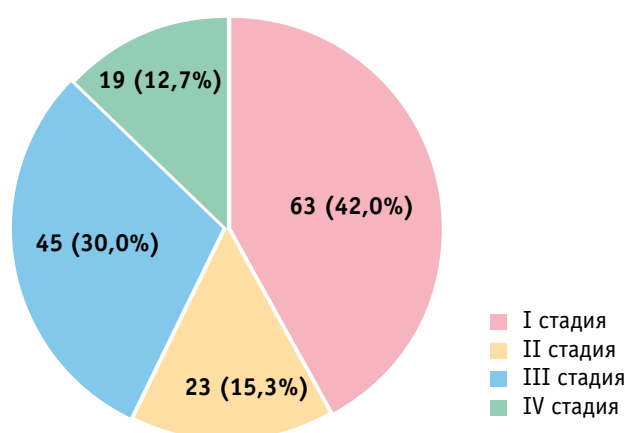


Рисунок. Стадии распространенности эндометриоза у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием

наблюдался минимальный или легкий эндометриоз [7, 18]. В результате проведенного нами исследования установлена сходная частота малых форм: эндометриоз I–II стадии выявлен у 57,3 % женщин с ЭАБ, и 42,7 % имели III и IV стадии заболевания.

Традиционно считалось, что эндометриоз является хирургическим заболеванием, требующим оперативного лечения [7]. Однако в 2019 г. Endometriosis Treatment Italian Club (ETIC) опубликовал 10 рекомендаций по ограничению хирургической активности при эндометриозе. Так, в этом документе рекомендуется не предлагать лапароскопию для выявления и лечения поверхностного перитонеального эндометриоза у бесплодных женщин без симптомов тазовой боли. Инициатива группы ETIC специально направлена на ограничение медицинского злоупотребления у

женщин с известным или предполагаемым эндометриозом [19].

В исследовании С. Tomassetti и соавт. (2019) показано, что EFI может быть надежно воспроизведен разными специалистами, что способствует его применению в повседневной клинической практике в качестве основного клинического инструмента для послеоперационного консультирования/лечения бесплодия у женщин с эндометриозом [20].

W. Wang и соавт. (2013) впервые сопоставили показатель EFI с параметрами классификации R-ASRM в популяции женщин с эндометриозом. Они выявили большую прогностическую ценность EFI, поскольку он включает в себя оценку репродуктивных факторов, таких как возраст, продолжительность бесплодия, историю беременности и репродуктивный потенциал, оценку состояния органов малого

таза. Частота беременности была выше у пациенток с EFI 6 баллов, чем 5 баллов [12].

В проведенном нами исследовании установлено, что у пациенток с ЭАБ EFI в среднем составил $6,7 \pm 2,6$ балла, что свидетельствует о высокой вероятности восстановления фертильности после оперативного лечения у большинства из них.

Заключение

Пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием по сравнению с женщинами с трубно-перитонеальным бесплодием имели определенные клинико-анамнестические особенности. Несмотря на то что диагностика эндометриоза с верификацией диагноза осуществлялась с поддержкой, в среднем через 3 года

после появления симптомов заболевания, опираясь на индекс фертильности, можно предположить, что эффективность хирургического лечения бесплодия у этих пациенток будет достаточно высокой. Требуются дальнейшие исследования для оценки необходимости и времени проведения лапароскопии у данной категории пациенток.

Список литературы:

1. Sarria-Santamera A., Orazumbekova B., Terzic M. et al. Systematic review and meta-analysis of incidence and prevalence of endometriosis. *Healthcare* (Basel). 2020; 9(1): 29. DOI: 10.3390/healthcare9010029
2. Bougie O., Yap M.I., Sikora L. et al. Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019; 126(9): 1104–15. DOI: 10.1111/1471-0528.15692
3. Khine Y.M., Taniguchi F., Harada T. Clinical management of endometriosis-associated infertility. *Reprod. Med. Biol.* 2016; 15(4): 217–25. DOI: 10.1007/s12522-016-0237-9
4. Pantou A., Simopoulou M., Sfakianoudis K. et al. The role of laparoscopic investigation in enabling natural conception and avoiding in vitro fertilization overuse for infertile patients of unidentified aetiology and recurrent implantation failure following in vitro fertilization. *J. Clin. Med.* 2019; 8(4): 548. DOI: 10.3390/jcm8040548
5. Hwang H., Chung Y.-J., Lee S.R. et al. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2018; 61(5): 553–64. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.5.553
6. Артымук Н.В., Беженарь В.Ф., Берлим Ю.Д. и др.; Дубровина С.О., Беженарь В.Ф., ред. Эндометриоз. Патогенез, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 352 с. [Artymuk N.V., Bezhenar V.F., Berlim Yu.D. et al.; Dubrovina S.O., Bezhenar V.F., eds. Endometriosis. Pathogenesis, diagnosis and management. M.: GEOTAR-Media; 2020. 352 p. (in Russian)]
7. Mettler L., Alkatout I., Keckstein J. et al., eds. Endometriosis: a concise practical guide to current diagnosis and treatment. Endo Press GmbH; 2018. 480 p.
8. Hodgson R.M., Lee H.L., Wang R. et al. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2020; 113(2): 374–82.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.031
9. Collinet P., Fritel X., Revel-Delhom C. et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines – short version. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2018; 47(7): 265–74. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.06.003
10. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil. Steril.* 2014; 101(3): 633–4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.032
11. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2014; 29(3): 400–12. DOI: 10.1093/humrep/det457
12. Wang W., Li R., Fang T. et al. Endometriosis fertility index score maybe more accurate for predicting the outcomes of in vitro fertilisation than r-AFS classification in women with endometriosis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2013; 11: 112. DOI: 10.1186/1477-7827-11-112
13. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T. et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short- Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2011; 63(11): 240–52. DOI: 10.1002/acr.20543
14. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S. et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2018; 143(3): 393–408. DOI: 10.1002/ijgo.12666
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2015; 103(6): e44–50. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.019
16. Зотова О.А., Артымук Н.В. Аденомиоз: клиника, факторы риска, проблемы диагностики и лечения. *Гинекология*. 2013; 6(15): 31–4. [Zotova O.A., Artymuk N.V. Adenomyosis: clinic, risk factors and problems of diagnosis and treatment. *Gynecology*. 2013; 6(15): 31–4. (in Russian)]
17. Barbieri R.L. Why are there delays in the diagnosis of endometriosis? *OBG Manag.* 2017; 29(3): 8, 10, 11.
18. Meuleman C., Vandenabeele B., Fieuws S. et al. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil. Steril.* 2009; 92(1): 68–74. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.056
19. ETIC Endometriosis Treatment Italian Club. When more is not better: 10 ‘don’ts’ in endometriosis management. An ETIC* position statement. *Hum. Reprod. Open.* 2019; 12(3): hoz009. DOI: 10.1093/hropen/hoz009
20. Tomassetti C., Bafort C., Meuleman C. et al. Reproducibility of the Endometriosis Fertility Index: a prospective inter-/intra-rater agreement study. *BJOG*. 2020; 127(1): 107–14. DOI: 10.1111/1471-0528.15880

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Кальцемин® Адванс

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета фармации Министерства
здравоохранения Республики Казахстан
от 24.06.2019 г. №N022133

Торговое название

Кальцемин® Адванс

Международное непатентованное название

Нет

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит

активные вещества:

витамин D3 (эквивалент холекальциферола)
в виде сухого витамина D3 (100 000 ME/r) 200 ME кальций (в виде кальция
карбонат и кальция цитрат) 500 мг магний (в виде магния оксида)
40 мг
цинк (в виде цинка оксида) 7,50 мг
медь (в виде меди оксида) 1,00 мг
марганец (в виде марганца сульфата) 1,80 мг
бор (в виде натрия бората) 0,25 мг

вспомогательные вещества: мальтодекстрин, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, кислота стеариновая, соевые полисахариды, натрия лаурилсульфат;

оболочка: гипромеллоза, титана диоксид (E 171), магния силикат, триацетин, масло минеральное, краситель красный № 40 лаковый (E 129), краситель желтый № 6 лаковый (E 110), краситель синий № 1 лаковый (E 133).

Описание

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с насечкой на одной из сторон, на изломе белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Минеральные добавки. Препараты кальция. Препараты кальция в комбинации с другими препаратами.

Код АТХ А12АХ

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Кальций всасывается из проксимальной части тонкой кишки за счет активного, витамин-D-зависимого транспортного механизма.

Холекальциферол всасывается из тонкого отдела кишечника в присутствии желчных кислот. В крови витамин D3 и его метаболиты связываются со специальным транспортным глобулином – витамином D3 связывающим белком – или с альбуминами. Элиминация холекальциферола происходит медленно (в течение 30 дней), но его активные метаболиты (кальцидиол, кальцитриол) исчезают значительно скорее (в течение 7-10 дней). Они подвергаются биотрансформации в печени, а образовавшиеся метаболиты выводятся с мочой.

Фармакодинамика

Кальций – важный структурный компонент костной ткани. Обеспечивает межнейронную и нервно-мышечную проводимость, автоматизм сердца, принимает участие в сокращении поперечно-полосатых и гладких мышц, свертывании крови. **Кальция карбонат** является солью с наибольшим содержанием элементарного кальция. **Кальция цитрат** увеличивает биодоступность препарата у пациентов с гипоацидным состоянием желудочно-кишечного тракта, ахлоргидрией, на фоне приема H2-гистаминовых блокаторов, снижает риск камнеобразования в мочевыводящих путях при продолжительном приеме, обладает высоким антирезорбтивным потенциалом за счет ингибирования ПТГ, обладает кардиопротекторным действием за счет снижения уровня холестерина.

Витамин D3 (холекальциферол) увеличивает всасывание кальция в тонком кишечнике, стимулируя синтез кальцийсвязывающих белков, повышает реабсорбцию кальция в почечных канальцах. Витамин D3 активирует процессы ремоделирования костной ткани путем повышения синтеза коллагена, в которой и происходит отложение фосфорнокальциевых солей; стимулирует синтез остеокальцина – главного неколлагенового белка костной ткани, необходимого для костеобразования и отложения кальция в костях. Влияет на функциональное состояние щитовидной, паращитовидной, половых желез, обеспечивая кальцификацию костей скелета.

Магний принимает участие в метаболизме костной ткани, передаче нервного возбуждения, оказывает содействие удалению из организма ксенобиотиков и продуктов их метаболизма, активизирует ферменты

углеводного обмена, препятствует деминерализации костей, тормозит отложения кальция в стенках кровеносных сосудов, клапанах сердца, мышцах, мочевыводящих путях. Входит в систему антиоксидантной защиты организма.

Цинк является кофактором более 200 ферментов, которые принимают участие в синтезе белков, нуклеиновых кислот, ответственных за генную экспрессию, рост и восстановление клеток. Регулирует секрецию кальцитонина парафолликулярными клетками щитовидной железы. Цинк принимает участие в продукции остеобластами коллагена 1-го типа – основного элемента костного матрикса, влияет на процесс ремоделирования костной ткани, на половую функцию, в частности, на активность эстрогенов.

Медь принимает участие в построении важнейших белков соединительной ткани – коллагена и эластина, которые образуют матрицу костной и хрящевой ткани, является активатором щелочной фосфатазы.

Марганец нормализует синтез гликозаминогликанов, необходимых для формирования костной и хрящевой ткани. Дублирует кальцийсберегающие функции витамина D3.

Бор регулирует активность паратиреоидного гормона и через него – обмен кальция, магния, фосфора и холекальциферола, влияет на активность эстрадиола.

Показания к применению

- Как дополнение к специфической терапии остеопороза (включая менопаузальный, старческий, идиопатический, стероидный остеопороз или связанные с ним состояния, такие как периодонтальные и стоматологические заболевания и т.д.).
- При повышенной потребности организма в кальции и витамине D3, (например, при беременности, в период грудного вскармливания).
- Профилактика и лечение дефицита кальция, витамина D, магния, цинка, меди, марганца и бора.

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетку следует глотать целиком во время еды с достаточным количеством воды (200 мл воды).

Взрослым по 1 таблетке два раза в день во время еды. Максимальная разовая доза – 2 таблетки.

Максимальная суточная доза – 3 таблетки.

Максимальная суточная доза для беременных – 2 таблетки. Продолжительность курса лечения определяется врачом.

Побочные действия

Редко могут возникнуть боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота и рвота, сыпь, крапивница, отек, зуд, кардио-респираторный дистресс. **Очень редко** анафилактический шок.

После продолжительного приема препарата могут повыситься уровень кальция в моче и концентрация кальция в сыворотке крови, что должно контролироваться врачом.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата (аллергические реакции)
- гиперкальциемия и/или последствия, в результате гиперкальциемии, такие как саркоидоз, злокачественные опухоли и первичный гипертиреоз
- тяжелая гиперкальциурия
- нарушение функции почек
- почечнокаменная болезнь
- гипervитаминоз D
- детский возраст до 18 лет

Лекарственное взаимодействие

Пациентам, принимающим любые другие лекарства перед приемом препарата Кальцемин Адванс следует проконсультироваться с врачом.

Соли кальция могут взаимодействовать со многими веществами, как путем изменения уровня желудочного pH и скорости опорожнения желудка, так и путем образования комплексов с конкретными веществами, что приводит к снижению всасывания обоих веществ.

Вещества, которые образуют комплексы:

- Антибиотики и противовирусные препараты (например, тетрациклины, хинолоны): кальций снижает всасывание тетрациклиновых антибиотиков и хинолонов из-за образования нерастворимых комплексов с этими веществами. Поэтому интервал между приемом указанных препаратов должен быть не менее 2 часов до или через 4-6 часов после приема кальциевой добавки.
- Левотироксин: кальций снижает всасывание левотироксина путем образования нерастворимых комплексов. Рекомендуется принимать препараты кальция как минимум за 4 часа до или через 4

часа после приема данного препарата.

- Фосфаты, бисфосфонаты и фториды: кальциевые добавки снижают всасывание дифосфатов. Пациентам следует принимать бисфосфонаты по меньшей мере за 30 минут до кальция, но предпочтительнее – в другое время суток.
- Элтромбопаг: 59%-ное снижение содержания элтромбопага в плазме наблюдалось после завтрака с высоким содержанием жиров, и кальция (427 мг), тогда как пища с низким содержанием кальция (< 50 мг) не оказывала существенного влияния на содержание элтромбопага в плазме. Богатая кальцием пища и антациды, содержащие алюминий, кальций и магний, были связаны со значительным снижением показателей системного воздействия.
- Фторид натрия: кальциевые добавки снижают всасывание фторида натрия. Пациентам следует принимать фторид натрия за 2 часа до или через 2 часа после приема кальциевой добавки.

Сердечные гликозиды и блокаторы кальциевых каналов: гиперкальциемия повышает риск фатальной аритмии при приеме с сердечными гликозидами, такими как дигоксин, и снижается эффективность блокаторов кальциевых каналов, таких как верапамил, при мерцательной аритмии. Пациентам, принимающим одновременно кальций и/или витамин D и указанные препараты, рекомендуется контролировать уровни кальция в сыворотке крови.

Ингибиторы протеазы (например, ампренавир, атазанавир и типранавир): При применении препаратов, содержащих кальций или магний, включая буферные лекарственные средства, вместе с некоторыми ингибиторами протеаз, возможно снижение концентрации всех этих веществ в плазме крови. Ингибиторы протеаз следует принимать за 2 часа до или через 1 час после приема препаратов, содержащих алюминий, кальций или магний.

Тиазидные диуретики уменьшают экскрецию кальция с мочой. Из-за повышенного риска гиперкальциемии при одновременном применении тиазидных диуретиков и препаратов кальция рекомендуется регулярно проверять уровень кальция в сыворотке крови в случае длительного лечения. Некоторые лекарственные средства могут снижать желудочно-кишечное всасывание витамина D. Разделение приема этих лекарственных средств и витамина D по меньшей мере 2 часами до или 4-6 часами после приема витамина D поможет свести к минимуму это взаимодействие.

- Ионообменные смолы, такие как холестирамин, слабительные, орлистат: одновременный прием с данным препаратом уменьшает абсорбцию витамина D3 в желудочно-кишечном тракте. Рекомендуется принимать за 2 часа до или через 4-6 часов после приема витамина D.
- Карбамазепин, фенитоин или барбитураты повышают метаболизм витамина D к его неактивному метаболиту, что ведет к снижению активности витамина D3.

Взаимодействия с пищей / пищевыми добавками:

- Щавелевая кислота, фитиновая кислота: содержащаяся в шпинате и ревене щавелевая кислота и содержащаяся в цельных злаках фитиновая кислота могут подавлять всасывание кальция. Рекомендуется принимать препараты кальция через 2 часа после приема пищи, содержащей высокие концентрации щавелевой и фитиновой кислот.
- Железо, цинк, магний: кальциевые добавки могут снижать всасывание железа, цинка и магния. Пациентам с недостатком железа, цинка или магния следует принимать кальциевые добавки перед сном, а не во время еды.
- Волокна: компоненты пищевых волокон (фитиновая кислота (содержится в пшеничных отрубях), щавелевая кислота (содержится в шпинате и ревене) и урсоловая кислота (обычный компонент растительных волокон)) могут подавлять всасывание кальция. Однако, одновременное назначение псиллиума и кальция не приводит к значимому снижению всасывания кальция.

Особые указания

Доза препарата не должна превышать рекомендуемую суточную дозу. Пациентам, получающим другие витамины и поливитаминные препараты, содержащие витамин D или кальций, и любые другие лекарства, или находящимся под медицинским наблюдением, перед приемом этого лекарственного препарата необходимо обязательно проконсультироваться с врачом.

Следует проявлять осторожность, чтобы не превысить суммарный объем приема 2500 мг кальция и 4000 МЕ витамина D.

Во время длительного лечения комбинированными препаратами кальция и витамина D необходимо контролировать уровень кальция в сыворотке крови и моче, а также функцию почек путем измерения содержания креатинина в сыворотке крови, особенно у пожилых пациентов, и при сопутствующей терапии сердечными гликозидами, блокаторами кальциевых каналов и/или тиазидными диуретиками.

Комбинированные витаминные препараты следует применять с осторожностью у иммобилизованных (обездвиженных) пациентов с остеопорозом из-за повышенного риска гиперкальциемии.

Беременность и лактация

Препарат Кальцецин Адванс считается безопасным во время беременности и в период лактации при приеме в рекомендуемых дозах, но до-

лжен приниматься по рекомендации врача.

Не следует превышать рекомендованных доз, поскольку хроническое превышение дозы может нести опасность для плода и новорожденного. В период беременности суточная доза не должна превышать 1500 мг кальция и 600 МЕ витамина D.

В период беременности и лактации принимать не более 2 таблеток в сутки. Витамин D и кальций выделяются в грудное молоко. Это необходимо учитывать, если ребенок получает любые соответствующие добавки.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

Не влияет.

Передозировка

Симптомы – в редких случаях возможны резкие приступы головной боли, спутанность сознания, желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, запор, диарея).

В случае передозировки рекомендуется симптоматическое лечение – промывание желудка, большое количество воды и диета с низким уровнем кальция, также необходимо прекратить лечение и проконсультироваться с врачом.

Общее употребление кальция и витамина D свыше 2500 мг кальция и 4000 МЕ/сутки витамина D может вызвать отравление.

Пациенты с гиперкальциемией или состоянием, связанным с гиперкальциемией, почечной недостаточностью или склонностью к почечно-каменной болезни, подвержены отравлению кальцием и витамином D при более низких дозах. Применение продукта таким пациентам следует избегать.

Острое или длительное превышение дозы кальция и витамина D, особенно у предрасположенных пациентов, может вызвать гипервитаминоз D, гиперкальциемию, гиперкальциурию и гиперфосфатемию.

Последствия включают почечную недостаточность, «молочно-щелочной синдром», кальциноз сосудов и мягких тканей, в том числе кальциноз, ведущий к почечнокаменной болезни.

Форма выпуска и упаковка

По 30, 60 и 120 таблеток помещают во флаконы из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой из полиэтилена высокой плотности, с опечатанной мембраной из фольги алюминиевой на бумажной основе, покрытой смесью высокомолекулярных сополимеров этилена и винилацетата, ламинированных пенополистиролом. Флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Наименование и адрес организации-производителя

Контракт Фармакал Корпорейшн, США
135 Адамс Авеню, Хопог, Нью-Йорк 11788, США

Наименование и страна держателя регистрационного удостоверения

Байер Консьюмер Кэр АГ, Швейцария

Наименование и страна организации-упаковщика

Контракт Фармакал Корпорейшн, США

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

ТОО «Байер КАЗ»
ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301 050057 Алматы, Республика Казахстан,
тел.: +7 727 258 80 40, факс: +7 727 258 80 39
e-mail: kz.claims@bayer.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) 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

Анализ времени нахождения в целевом диапазоне в зависимости от метода оценки уровня глюкозы

Л.А. Суплотова¹, А.С. Судницына¹, Н.В. Романова², К.А. Сидоренко², Л.Ю. Радионова³, Т.В. Грачева⁴, Н.В. Плотников⁵, Е.В. Хиева⁵, О.Ю. Шабельникова⁶, И.А. Ипатко⁷, Г.В. Жуковец⁸, М.А. Чередникова⁹

¹Тюменский государственный медицинский университет, Россия, Тюмень

²Областная клиническая больница № 2, Россия, Тюмень

³Областная клиническая больница, Россия, Омск

⁴Свердловская областная клиническая больница № 1, Россия, Екатеринбург

⁵Курганская областная клиническая больница, Россия, Курган

⁶Государственная Новосибирская клиническая больница, Россия, Новосибирск

⁷Консультативно-диагностический центр, Россия, Сыктывкар

⁸Кировская клиническая больница № 7 имени В.И. Юрловой, Россия, Киров

⁹Городская клиническая больница № 1, Россия, Челябинск

Введение. В последние годы отмечается увеличение распространенности и заболеваемости сахарным диабетом (СД) 1-го типа. Качественный гликемический контроль является определяющим в снижении риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД. Самоконтроль уровня глюкозы крови (СГК) и профессиональное непрерывное мониторирование уровня глюкозы (ПНМГ) предоставляют массив данных, который должен быть интерпретирован при использовании многочисленных показателей гликемического контроля. Ряд исследователей продемонстрировали взаимосвязь времени нахождения в целевом диапазоне (time in range – TIR) и риска развития хронических осложнений СД. Учитывая недостаточное количество данных о различиях TIR в зависимости от метода оценки уровня глюкозы и значительный потенциал использования данного показателя для стратификации риска осложнений СД, изучение различий TIR на основании данных ПНМГ и СГК является актуальным в настоящее время.

Цель. Оценить время нахождения в целевом диапазоне по данным профессионального непрерывного мониторирования уровня глюкозы и самоконтроля уровня глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа для улучшения контроля течения заболевания.

Материалы и методы. Интервенционное открытое многоцентровое исследование у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. В исследование включены пациенты с СД 1-го типа в возрасте 18 лет и старше, длительностью заболевания более 1 года, получающие терапию аналоговыми инсулинами. Выполнялся расчет показателей времени нахождения в диапазонах гликемии на основании данных ПНМГ и СГК.

Результаты и обсуждение. Обследовано 218 пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Проанализированные данные демонстрируют статистически незначимые различия в оценке времени нахождения в диапазонах гликемии между данными СГК и ПНМГ.

Выводы. При оценке показателей времени нахождения в диапазонах гликемии, полученных на основании данных ПНМГ и СГК, продемонстрированы четкие корреляционные взаимосвязи и линейная зависимость, что свидетельствует о сопоставимости этих параметров вне зависимости от метода измерения.

Ключевые слова: время нахождения в целевом диапазоне, сахарный диабет 1-го типа, уровень глюкозы крови, самоконтроль, профессиональное непрерывное мониторирование уровня глюкозы

Для цитирования: Суплотова Л.А., Судницына А.С., Романова Н.В., Сидоренко К.А., Радионова Л.Ю., Грачева Т.В., Плотников Н.В., Хиева Е.В., Шабельникова О.Ю., Ипатко И.А., Жуковец Г.В., Чередникова М.А. Анализ времени нахождения в целевом диапазоне в зависимости от метода оценки уровня глюкозы. Медицинский совет. 2021;(7):46–55 doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-46-55.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of time in range depending on the method of assessing the glucose level

Lyudmila A. Suplotova¹, Anna S. Sudnitsyna¹, Natalia V. Romanova², Kseniya A. Sidorenko², Ludmila U. Radionova³, Tatiana V. Gracheva⁴, Nikolay V. Plotnikov⁵, Ekaterina V. Khieva⁵, Olesia Y. Shabelnikova⁶, Irina A. Ipatko⁷, Galina V. Zhukovets⁸, Marina A. Cherednikova⁹

¹Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625000, Russia

²Regional Clinical Hospital № 2; 75, Melnikaite St., Tyumen, 625039, Russia

³Regional Clinical Hospital; 3, Berezovaya St., Omsk, 644112, Russia

⁴Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1; 185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg, 620102, Russia

⁵Kurgan Regional Clinical Hospital; 63, Tomin St., Kurgan, 640002, Russia

⁶State Novosibirsk Clinical Hospital; 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

⁷Consultative and Diagnostic Center; 6, Kuratov St., Syktyvkar, 167981, Russia

⁸Kirov Clinical Hospital № 7 named. V.I. Yurlova; 59, Svoboda St., Kirov, 610014, Russia

⁹City Clinical Hospital № 1; 16, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Introduction. In recent years, there has been an increase in the prevalence and incidence diabetes type 1. The high-quality glycemic control is critical in reducing the risk of developing and progression of vascular complications and adverse outcomes of diabetes. Self-monitoring blood glucose (SMBG) and professional continuous glucose monitoring (PCGM) provide the data set which must be interpreted using multiple indicators of glycemic control. A number of researchers have demonstrated the relationship between the time in range (TIR) and the risk of developing both micro- and macrovascular complications of diabetes. Considering the insufficient amount of data on TIR differences depending on the glucose level assessment method and the significant potential of using this indicator for the stratification of the risk of both micro- and macrovascular complications of diabetes, the study of TIR differences based on the data of PCGM and SMBG is relevant at present.

Aims. To estimate the time, range according to professional continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose levels in the patients with diabetes type 1 among the adult population to improve the control of the disease course.

Materials and methods. An interventional open-label multicenter study in the patients with diabetes type 1 was conducted. The patients with diabetes type 1 aged 18 and older, with the disease duration of more than 1 year receiving the therapy with analog insulin was enrolled into the study. The calculation of the indicators of the time spent in the ranges of glycemia was carried out on the basis of the data of PCGM and SMBG.

Results and discussion. We examined 218 patients who met the inclusion criteria and did not have exclusion criteria. The presented differences in the indicators of time in ranges indicate the comparability of the SMBG and PCGM methods.

Conclusions. When assessing the indicators of time in the ranges of glycemia obtained on the basis of the data of PCGM and SMBG, clear correlations and linear dependence were demonstrated, which indicates the comparability of these parameters regardless of the measurement method.

Keywords: time in range, diabetes type 1, blood glucose levels, self-monitoring, professional continuous glucose monitoring.

For citation: Suplotova L.A., Sudnitsyna A.S., Romanova N.V., Sidorenko K.A., Radionova L.U., Gracheva T.V., Plotnikov N.V., Khieva E.V., Shabelnikova O.Y., Ipatko I.A., Zhukovets G.V., Cherednikova M.A. Analysis of time in range depending on the method of assessing the glucose level. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(7):46–55. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-46-55.

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

Введение

В последние годы отмечается увеличение распространенности и заболеваемости сахарным диабетом (СД) 1-го типа [1]. Качественный гликемический контроль является определяющим в снижении риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений и неблагоприятных исходов СД.

Уровень глюкозы в крови может претерпевать большие колебания в течение суток в связи с приемами пищи, физическими нагрузками, инсулинотерапией, а также в ответ на изменения в режиме лечения, что создает трудности в контроле заболевания [2–4]. Инструментами мониторинга, необходимыми для достижения целевых значений гликемии, являются устройства самоконтроля и непрерывное мониторирование уровня глюкозы (НМГ). Самоконтроль уровня глюкозы крови (СГК) является традиционным, доступным и надежным методом, который позволяет эффективно управлять СД и, наряду с гликированным гемоглобином (HbA1c), прогнозировать развитие хронических осложнений заболевания [5]. Однако СГК не позволя-

ет оценить весь спектр гликемических экскурсий.

Достижения в области технологии НМГ привели к значительному увеличению использования данных систем в связи с точностью определения гликемии, удобством и простотой использования [6–9]. Выделяют следующие системы НМГ: НМГ в реальном времени (НМГ-РВ), в «слепом» режиме или профессиональное НМГ (ПНМГ) и флеш-мониторирование глюкозы [10, 11]. Благодаря данным системам появилась возможность оценки краткосрочного гликемического контроля с определением закономерностей и тенденций гликемических экскурсий. Можно оценить внутрисуточную и межсуточную вариабельность гликемии, а также между днями недели. Однако существует ряд ограничений использования НМГ, такие как болезненность при установке сенсора, аллергическая реакция в месте введения, случайное удаление устройства, а также высокая стоимость [12, 13]. Поэтому СГК остается основным методом оценки концентрации глюкозы для людей с СД во всем мире [8, 9]. СГК

и НМГ предоставляют массив данных, который должен быть интерпретирован при использовании многочисленных показателей гликемического контроля. Однако у врачей и исследователей появились трудности в выборе подходящего критерия. В 2017 г. впервые было создано Международное руководство по НМГ, где выделено 14 стандартизированных показателей для оценки гликемических экскурсий. Особое внимание уделено времени нахождения в целевом диапазоне гликемии (time in range – TIR) с определением целевых значений уровня глюкозы (3,9–10,0 ммоль/л, возможно использование 3,9–7,8 ммоль/л). Также выделены показатели времени нахождения ниже целевого диапазона (time below range – TBR) и времени нахождения выше целевого диапазона (time above range – TAR) с выделением 2 уровней значений гликемии: TBR (1-й уровень <3,9 ммоль/л; 2-й уровень <3,0 ммоль/л) и TAR (1-й уровень > 10,0 ммоль/л; 2-й уровень > 13,9 ммоль/л) [14]. В последующем рядом исследователей продемонстрирована взаимосвязь TIR и риска развития как микро-, так и

макрососудистых осложнений СД [15, 16].

В 2019 г. Международный консенсус по НМГ был дополнен рекомендациями о времени нахождения в целевом диапазоне, где были приняты единые значения для целевого диапазона гликемии (3,9–10,0 ммоль/л) с возможностью установления индивидуальных целей в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний и/или приверженности пациента [17]. Показатели времени нахождения гликемии в диапазонах имеют преимущества в виде простоты расчета и интерпретации, что позволяет использовать их более эффективно. В исследовании DCCT изучалась взаимосвязь TIR на основании данных СГК с риском развития и прогрессирования микрососудистых осложнений СД. Было продемонстрировано, что снижение TIR на каждые 10 % ассоциировалось с повышением риска развития и прогрессирования ретинопатии на 64 % (95 % ДИ 51–78), микроальбуминурии на 40 % (95 % ДИ 25–56) ($p < 0,001$). Исследователями было высказано предположение о потенциальной возможности использования TIR, полученного по данным НМГ, для стратификации риска осложнений [18]. P. Avari et al. проанализировали данные НМГ-PB и СГК с использованием результатов исследования REPLACE-BG [19]. Авторы установили, что проценты времени нахождения в различных диапазонах гликемии по данным СГК и НМГ-PB статистически значимо отличаются. Также существуют данные о взаимосвязи TIR с методами оценки уровня глюкозы в детской популяции. В исследовании R. Fiallo-Scharer et al. установлено, что TIR был сопоставим на основании данных как НМГ-PB, так и СГК (49 % против 50 % соответственно) [20]. Также в исследовании R. Beck et al. отмечалось соответствие результатов, основанных на данных НМГ-PB и СГК [21]. TIR можно рассчитать на основании данных НМГ-PB, флеш-мониторирования и СГК, при этом

важно понимать, насколько TIR будет сопоставим в зависимости от метода оценки. Учитывая недостаточное количество данных о различиях TIR в зависимости от метода оценки уровня глюкозы и значительный потенциал использования данного показателя для стратификации риска микро- и макрососудистых осложнений СД, изучение различий TIR на основании данных ПНМГ и СГК является актуальным в настоящее время.

Цель

Оценить время нахождения в целевом диапазоне по данным профессионального непрерывного мониторинга уровня глюкозы и самоконтроля уровня глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа среди взрослого населения для улучшения контроля течения заболевания.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Интервенционное открытое многоцентровое исследование у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа.

Критерии соответствия

В исследование включены пациенты с СД 1-го типа в возрасте 18 лет и старше, длительностью заболевания более 1 года, получающие терапию аналоговыми инсулинами (гларгин 100, гларгин 300, деглудек, детемир, аспарт, лизпро, глулизин). СД 1-го типа верифицирован согласно классификации СД (ВОЗ, 1999, с дополнениями). Из исследования исключались пациенты с другими типами СД, в возрасте младше 18 лет, длительностью заболевания менее 1 года, тяжелыми соматическими, онкологическими и психическими заболеваниями, а также имеющие противопоказания для установки сенсора ПНМГ – отсутствие участков кожи, подходящих для установки сенсора, негативное поведение пациентов, аллергия на компоненты лейкопластыря или сенсора, отсутствие возможности или желания проводить регулярный самоконтроль гликемии [13].

Условия проведения

Набор материала осуществлен на базе ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 2», ГБУ «Курганская областная клиническая больница», ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», ГБУЗ Челябинской области «Челябинская областная клиническая больница», ГБУЗ Кировской области «Кировская клиническая больница № 7», МАУЗ Ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1», ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская клиническая больница», БУЗ Омской области «Областная клиническая больница», ГАУЗ Республики Коми «Консультативно-диагностический центр».

Продолжительность исследования

Период включения пациентов в исследование проводился с октября 2018 г. по март 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

Все обследования проводились после подписания пациентами информированных согласий. ПНМГ выполнялось с использованием устройства iPro2 Medtronic в течение 6 дней. Измерения уровня глюкозы интерстициальной жидкости осуществлялись каждые 5 мин. Сенсор вводился в подкожно-жировую клетчатку. СГК проводился пациентом не менее 4 раз в сутки с помощью индивидуальных портативных глюкометров, которые соответствовали ГОСТ Р ИСО 15197–2015 по аналитической и клинической точности. Медиана количества измерений глюкозы крови с использованием индивидуальных глюкометров составила 24,0 [20,0; 29,0] с максимальными значениями за период исследования – 55.

Пациентам исследованы антропометрические данные, такие как измерение роста и веса на электронных медицинских весах и ростомере Seca 285. Медицинское оборудование соответствует тре-

бованиям ГОСТ Р 50444– 92 (р.р. 3,4), ГОСТ Р 50267.0–92 (МЭК 601–1–88). Также был рассчитан индекс массы тела (ИМТ), который определялся как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах (кг/м²).

Для оценки углеводного обмена определялся уровень HbA1c с использованием метода, сертифицированного в соответствии с Национальной программой стандартизации (National Glycohemoglobin Standardization Program – NGSP).

TIR был определен как процент времени нахождения в целевом диапазоне значений глюкозы 3,9–10,0 ммоль/л в течение 24-часового периода, TBR – в диапазоне значений менее 3,9 ммоль/л, TAR – в диапазоне значений более 10,0 ммоль/л на основании данных международного консенсуса о времени нахождения в целевом диапазоне [22]. Для анализа показателей TIR, TAR, TBR по данным ПНМГ использовалась программа Medtronic Care Link iPro2. Процент времени нахождения в диапазонах гликемии по данным СГК был рассчитан в программе Microsoft Excel 2010 при помощи внесенных вручную формул: TAR = количество измерений гликемии более 10,0 ммоль/л/количество общих измерений x 100 %; TBR = количество измерений гликемии менее 3,9 ммоль/л/количество общих измерений x 100 %; TIR = 100-%TAR-%TBR.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России от 2 марта 2019 г. (выписка из протокола № 83).

Статистический анализ

Материалы исследования статистически обработаны с применением программы Microsoft Office Excel 2010, а также пакета прикладных программ, разработанных компанией IBM (США), – Statistical Package for the Social Science 26.0 for Windows (IBM SPSS Statistics 26-я версия). Соответствие нормальному закону распределения признаков проверяли с

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Показатель	n = 218
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	34 [27,0; 43,0]
Пол:	
Мужчины, n (%)	61 (28,0)
Женщины, n (%)	157 (72,0)
Длительность СД, лет, Ме [Q1; Q3]	14 [7,0; 23,0]
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	23,7 [21,3; 26,5]

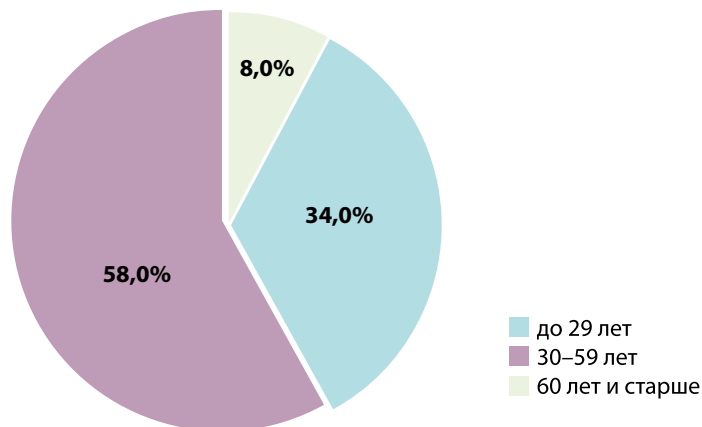


Рисунок 1. Возрастные группы участников исследования

помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Ввиду непараметрического распределения количественные признаки представлены в виде медианы (Ме) и 25; 75 (Q1;Q3) перцентилей. Для сравнения нескольких независимых выборок применяли непараметрический критерий U Манна – Уитни. С помощью рангового корреляционного анализа Спирмена оценивали силу связи количественных показателей. С целью изучения взаимосвязи между количественными переменными использовался метод парной линейной регрессии. Различия оцениваемых показателей считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

Обследовано 218 пациентов, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения (табл. 1). 28 % составляли мужчины и 72 % – женщины с длительностью заболевания 14 [7,0; 23,0] лет, с уровнем HbA1c 8,5 % [7,4; 10,1] и ИМТ, кг/м² 23,7 [21,3; 26,5].

Возраст исследуемых составил 34 [27,0; 43,0] года. Распределение в зависимости от возраста представлено на рис. 1.

55,7 % пациентов имели нормальную массу тела, однако 39,7 % пациентов соответствовали избыточной массе тела и ожирению I степени. Распределение пациентов в зависимости от ИМТ, кг/м² представлено на рис. 2.

Длительность заболевания участников исследования составила 14 [7,0; 23,0] лет, при этом 69,6 % пациентов имели СД 1-го типа более 10 лет, 13,7 % – 5–10 лет и 16,7 % – менее 5 лет. Распределение длительности заболевания в зависимости от возраста представлено в табл. 2. Также отмечаются статистически значимые различия длительности заболевания в зависимости от возраста ($p = 0,001$). Для оценки состояния углеводного обмена оценен уровень HbA1C, который составил 8,5 % [7,4; 10,1], что не соответствует индивидуальным целевым значениям в группе исследуемых. Распределение в зависимости от уровня HbA1c представлено на рис. 3.

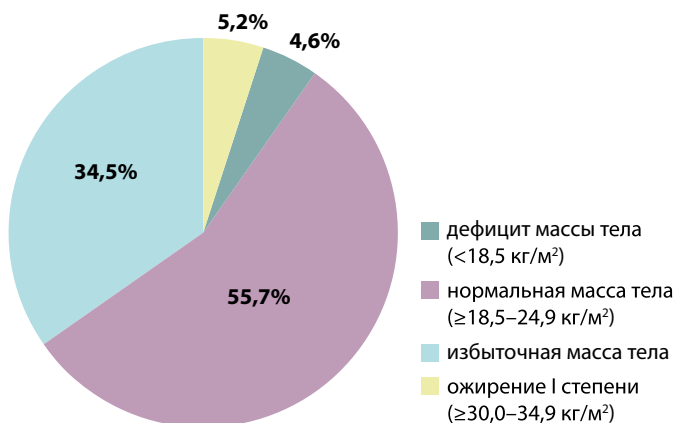


Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от ИМТ, кг/м²

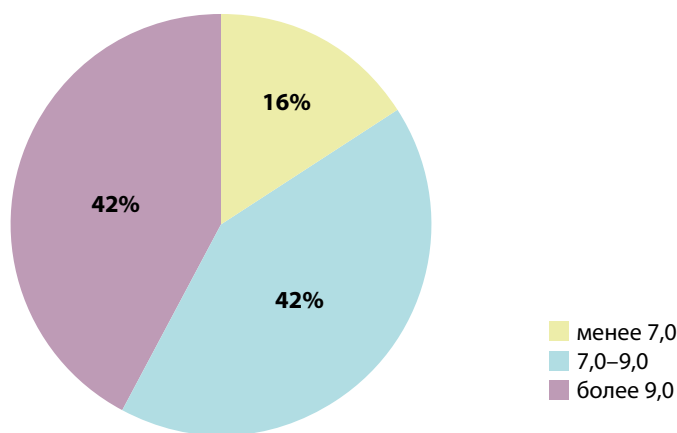


Рисунок 3. Распределение участников исследования в зависимости от уровня HbA1c

Таблица 2. Характеристика участников исследования по длительности заболевания в зависимости от возраста

Возраст, лет	Длительность сахарного диабета 1-го типа, лет		
	Me	[25; 75]	p
до 29	10,5	[4,0; 15,0]	P = 0,001
30–59	18,0	[10,0; 26,0]	p1–2 = 0,001
60 и более	29,5	[22,5; 48,0]	p1–3 = 0,001 p2–3 = 0,001

Примечание. Различия показателей статистически значимы при значении $p < 0,05$; Сравнение количественных показателей проводилось при использовании U-критерия Манна–Уитни.

Таблица 3. Анализ показателей времени нахождения в диапазонах по данным профессионального непрерывного мониторингирования уровня глюкозы и самоконтроля уровня глюкозы крови

Показатели, ЕД измерения	ПНМГ, n = 218		СГК, n = 218		p
	Me	[Q1; Q3]	Me	[Q1; Q3]	
TIR, %	60,2	[46,0; 71,8]	60,0	[48,0; 71,4]	0,725
TAR, %	28,0	[14,0; 47,9]	26,0	[13,3; 42,4]	0,228
TBR, %	7,1	[2,0; 14,8]	8,9	[3,3; 17,4]	0,332

*Различия показателей статистически значимы при значении $p < 0,05$; сравнение количественных показателей проводилось при использовании U-критерия Манна–Уитни.

В группе исследуемых HbA1c у мужчин составил 8,1 % [7,0; 9,8], у женщин – 8,9 % [7,6; 10,3], при проведении сравнительного анализа отмечаются статистически незначимые различия ($p = 0,051$). Сравнивая HbA1c в зависимости от возраста ($p = 0,243$) и ИМТ ($p = 0,973$), статистически значимых различий не выявлено.

Основные результаты исследования

В табл. 3 представлено сравнение показателей TIR, TAR, TBR по данным ПНМГ и СГК. Медианы показателей времени нахождения в диапазонах, вне зависимости от метода оценки уровня глюкозы, не соответствовали целевым значениям, установленным на основании Международного консенсуса о времени нахождения в целевом диапазоне. Медиана TIR (3,9–10,0 ммоль/л), полученная на основании данных ПНМГ, составила 60,0 %, что соответствовало значению, рассчитанному на основе данных СГК, – 60,2 % ($p = 0,725$). TBR (<3,9 ммоль/л) по данным СГК являлся более высоким 8,9 [3,3; 17,4], чем при ПНМГ на уровне 7,1 % [2,0; 14,8] ($p = 0,332$). Медиана TAR (>10,0 ммоль/л), полученная из данных СГК, была значительно ниже, чем значение из данных ПНМГ, 26,0 % [13,3; 42,4] против 28,0 % [14,0; 47,9] соответственно ($p = 0,228$). Таким образом, показатели времени нахождения в диапазонах гликемии статистически значимо не различались между данными ПНМГ и СГК.

При сравнительном анализе TIR, TAR, TBR, в зависимости от метода оценки уровня глюкозы, статистически значимых различий в зависимости от пола, возраста и значений ИМТ не выявлено (табл. 4).

При проведении корреляционного анализа между показателями времени нахождения в диапазонах по данным ПНМГ и СГК отмечались прямые и обратные статистически значимые высокой силы корреляции TIR и TAR (СГК), а также значимые обратные корреляции различной силы TAR с индексами TIR, TBR (СГК) и прямая корреляция с сильной связью с TAR (СГК), TBR имел прямые и обратные корреляции разной силы с TAR и TBR (СГК) (табл. 5). Как следует из данных табл. 5, показатели TIR и TBR по данным ПНМГ и СГК статистически значимых корреляционных связей не имели.

В связи с выявлением корреляций высокой и средней силы проведена оценка зависимости показателей времени нахождения в диапазонах в зависимости от метода контроля уровня глюкозы.

При оценке зависимости % TIR по данным ПНМГ и СГК было получено следующее уравнение линейной регрессии (1):

$$Y_{TIR_ПНМГ} = 10,41 + 0,81 \times X_{TIR_СГК}, (1)$$

где Y TIR_ПНМГ – % TIR по данным ПНМГ, X TIR_СГК – % TIR по данным СГК.

Также была оценена зависимость % TBR по данным ПНМГ и СГК, где было получено уравнение линейной регрессии (2):

$$Y_{TBR_ПНМГ} = 2,74 + 0,62 \times X_{TBR_СГК}, (2)$$

где Y TBR_ПНМГ – % TBR по данным ПНМГ, X TBR_СГК – значение % TBR по данным СГК.

Выполнен анализ зависимости % TAR по данным ПНМГ и СГК, уравнение линейной регрессии получено следующее (3):

$$Y_{TAR_ПНМГ} = 5,37 + 0,9 \times X_{TAR_СГК}, (3)$$

где Y TAR_ПНМГ – % TAR по данным ПНМГ, X TAR_СГК – значение % TAR по данным СГК.

Исходя из полученных значений коэффициента регрессии, увеличение TIR по данным СГК на 1 % сопровождалось увеличением на 0,81 % TIR по данным ПНМГ, увеличение TBR (СГК) на 1 % сопровождалось увеличением на 0,62 % TBR (ПНМГ), увеличение TAR (СГК) на 1 % сопровождалось увеличением на 0,9 % TAR (ПНМГ). Согласно полученным значениям коэффициента детерминации R² (определяет долю % TIR, TBR, TAR по данным СГК, вошедшую в модель, от общего числа всех факторов, определяющих значение % TIR, TBR, TAR по данным ПНМГ), в полученной модели учтены 64,5, 47,5, 74,8% факторов соответственно, определяющих изменения % TIR, TBR, TAR.

Взаимосвязи между показателями времени нахождения в диапазонах по данным СГК и ПНМГ представлены на рис. 4–6.

Таблица 4. Сравнительный анализ показателей времени нахождения в диапазонах по данным профессионального непрерывного мониторингования уровня глюкозы и самоконтроля уровня глюкозы крови в зависимости от пола, возраста и ИМТ

Показатель	TIR, Ме [Q1; Q3]	TAR, Ме [Q1; Q3]	TBR, Ме [Q1; Q3]
	ПНМГ		
Пол	p = 0,408	p = 0,225	p = 0,660
Возраст, лет	p = 0,648	p = 0,195	p = 0,449
ИМТ, кг/м ²	p = 0,873	p = 0,696	p = 0,458
СГК			
Пол	p = 0,571	p = 0,880	p = 0,801
Возраст, лет	p = 0,300	p = 0,282	p = 0,458
ИМТ, кг/м ²	p = 0,802	p = 0,949	p = 0,837

Примечание. Различия показателей статистически значимы (p < 0,05); сравнение количественных показателей проводилось при использовании U-критерия Манна-Уитни.

Таблица 5. Корреляция между показателями времени нахождения в диапазонах в зависимости от метода оценки гликемии

Показатель	ПНМГ		
	TIR	TAR	TBR
СГК	Коэффициент корреляции, r		
TIR	0,773* p = 0,001	-0,740* p = 0,001	0,134 p = 0,052
TAR	-0,718* p = 0,001	0,856* p = 0,001	-0,444* p = 0,001
TBR	0,045 p = 0,513	-0,303* p = 0,001	0,735* p = 0,001

*Различия показателей статистически значимы при значении p < 0,05; корреляционный анализ показателей проводился при использовании метода ранговой корреляции Спирмена.

Нежелательные явления

При проведении исследования нежелательных явлений отмечено не было.

Обсуждение

Представленный анализ демонстрирует статистически незначимые различия в оценке времени нахождения в диапазонах гликемии между данными СГК и ПНМГ, полученные у пациентов с СД 1-го типа в течение 6 дней. Установлены связи высокой и средней силы и линейная зависимость показателей времени нахождения в диапазонах гликемии по данным ПНМГ и СГК. Представленные значения показателей времени нахождения в диапазонах свидетельствуют о сопоставимости методов СГК и ПНМГ.

Ряд авторов сообщают о противоположных результатах. P. Avari et al. установили, что методы СГК и НМГ-РВ не сопоставимы (p < 0,001)

и могут только дополнять друг друга [19]. A. Michalak et al. также выявили, что НМГ-РВ и ФМГ различаются в оценке клинически значимых показателей гликемического контроля (в т.ч. и показателей времени нахождения в диапазонах гликемии) [23]. Авторы сделали вывод, что данные индексы не могут быть сопоставлены между людьми, использующими разные системы НМГ.

Однако в исследовании R. Fiallo-Scharery et al. при обследовании 200 детей в течение 3 дней установлено, что TIR был сопоставим на основании данных НМГ-РВ и СГК с восьмикратным определением, 49 % против 50 % соответственно [20]. В исследовании R. Beck et al., объединяющем данные шести ранее проведенных исследований, наблюдалось соответствие результатов, полученных на основании НМГ-РВ и СГК [21]. % TIR составил 60 % вне зависимости от метода определения глюкозы.

Ограничения исследования

Ограничением является продолжительность проведения ПНМГ в течение 6 дней, т.к. международным консенсусом по времени нахождения в целевом диапазоне регламентировано использование НМГ в течение 14 дней.

Выводы

Несмотря на появление новых технологий в управлении сахарным диабетом, таких как ПНМГ, оценивающих весь спектр гликемических экскурсий, СГК на сегодняшний день по-прежнему остается доступным, надежным и эффективным методом, который позволяет качественно контролировать углеводный обмен и своевременно профилактировать

развитие хронических осложнений СД. Проанализированные в нашем исследовании показатели времени нахождения в диапазонах гликемии на основании данных ПНМГ и СГК, продемонстрировали четкие корреляционные взаимосвязи и линейную зависимость, что свидетельствует о сопоставимости этих параметров вне зависимости от метода измерения.

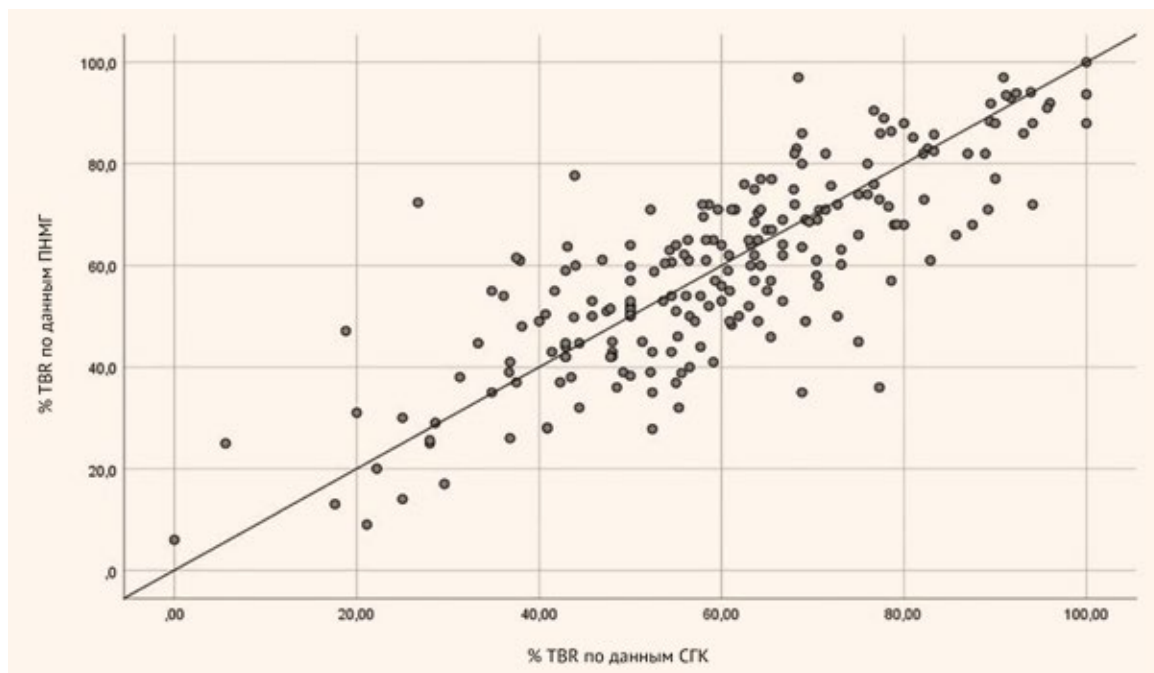


Рисунок 4. График регрессионной функции, характеризующий зависимость % TIR по данным самоконтроля уровня глюкозы крови от % TIR по данным профессионального непрерывного мониторинга уровня глюкозы

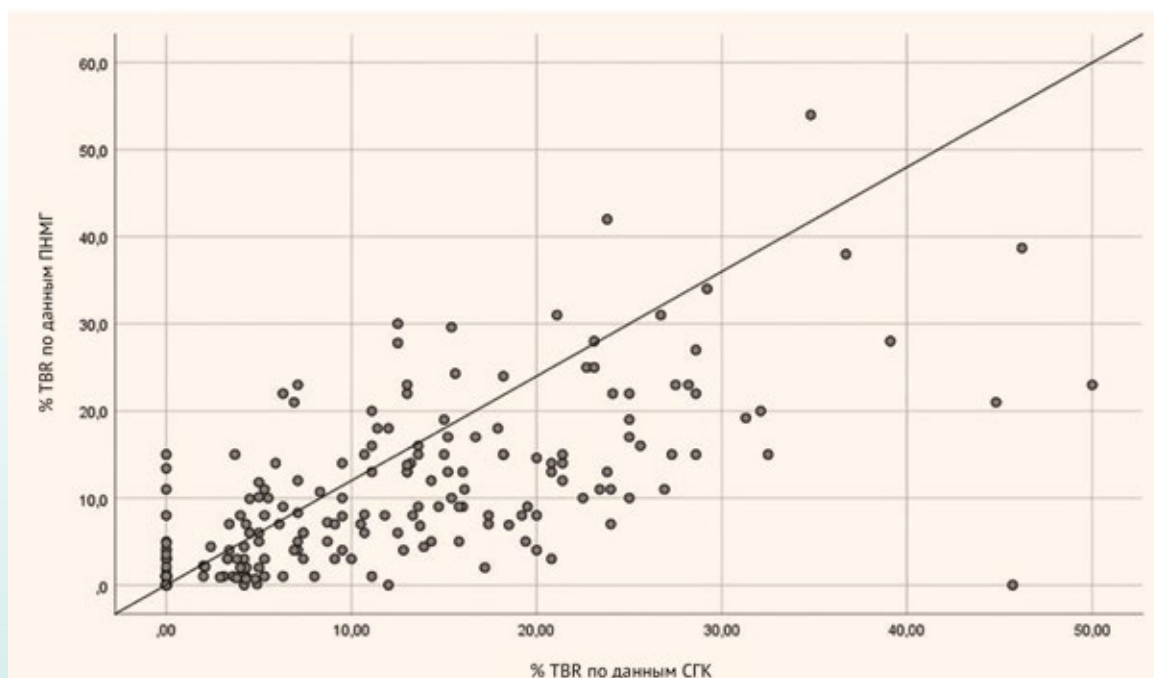


Рисунок 5. График регрессионной функции, характеризующий зависимость % TBR по данным самоконтроля уровня глюкозы крови от % TBR по данным профессионального непрерывного мониторинга уровня глюкозы

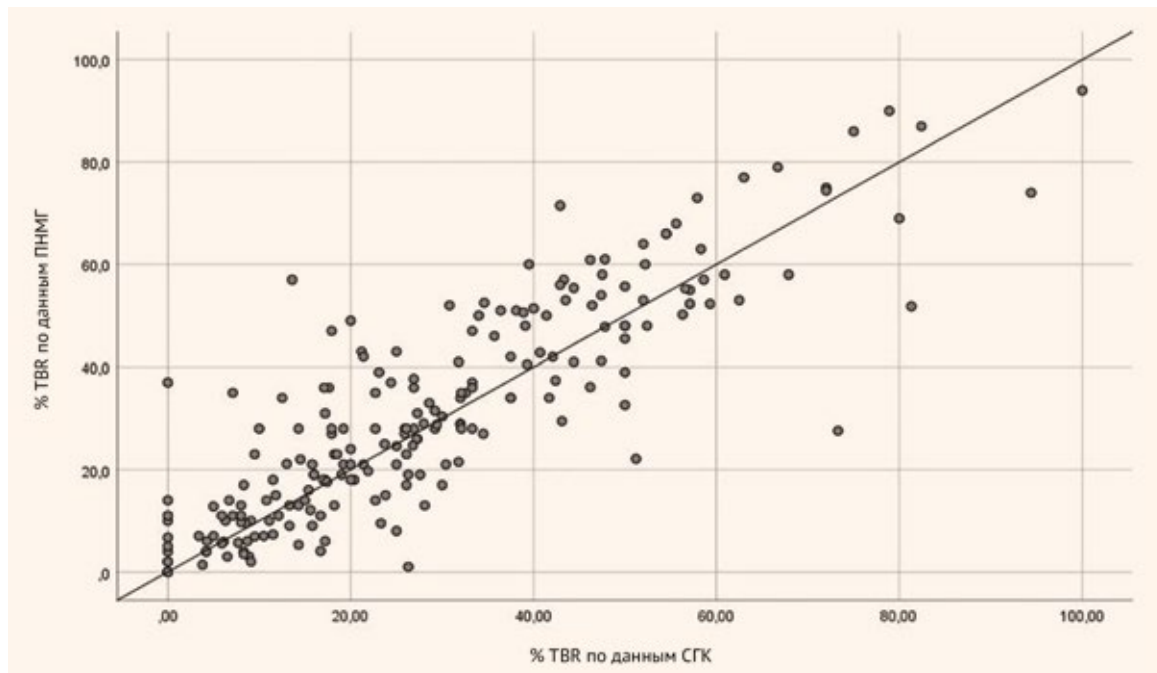


Рисунок 6. График регрессионной функции, характеризующий зависимость % TAR по данным самоконтроля уровня глюкозы крови от % TAR по данным профессионального непрерывного мониторингования уровня глюкозы

Список литературы:

1. Foster N.C., Beck R.W., Miller K.M., Clements M.A., Rickels M.R., Dimeglio L.A. et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(2):66–72. doi: 10.1089/dia.2018.0384.
2. Miller K.M., Foster N.C., Beck R.W., Bergensta R.M., DuBose S.N., DiMeglio L.A. et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: Updated data from the t1d exchange clinic registry. *Diabetes Care.* 2015;38(6):971–978. doi: 10.2337/dc15-0078.
3. Pettus J.H., Zhou F.L., Shepherd L., Preblick R., Hunt P.R., Paranjape S. et al. Incidences of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis and prevalence of microvascular complications stratified by age and glycemic control in U.S. Adult tpatients with type 1 diabetes: A real-world study. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2220–2227. doi: 10.2337/dc19-0830.
4. Beck R.W., Connor C.G., Mullen D.M., Wesley D.M., Bergenstal R.M. The fallacy of average: How using hba1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care.* 2017;40(8):994–999. doi: 10.2337/dc17-0636.
5. Hempe J.M., Liu S., Myers L., McCarter R.J., Buse J.B., Fonseca V. The hemoglobin glycation index identifies subpopulations with harms or benefits in the ACCORD trial. *Diabetes Care.* 2015;38(10):1067–1074. doi: 10.2337/ dci15-0001.
6. Malka R., Nathan D.M., Higgins J.M. Mechanistic modeling of hemoglobin glycation and red blood cell kinetics enables personalized diabetes monitoring. *Sci Transl Med.* 2016;8(359):359ra130. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9304.
7. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care.* 2017;40(1 Suppl.):48–56. doi: 10.2337/dc17-S009.
8. Ajjan R.A., Cummings M.H., Jennings P., Leelarathna L., Rayman G., Wilmot E.G. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: Implications for clinical practice. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2018;15(3):175–184. doi: 10.1177/1479164118756240.
9. Poolsup N., Suksomboon N., Kyaw A.M. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5:39. doi: 10.1186/1758-5996-5-39.
10. Oliver N. Continuous glucose monitoring adoption in the United Kingdom – An economic and policy perspective. *Eur Endocrinol.* 2017;13(2):73–75. doi: 10.17925/EE.2017.13.02.73.
11. Tanenbaum M.L., Hanes S.J., Miller K.M., Naranjo D., Bensen R., Hood K.K. Diabetes device use in adults with type 1 diabetes: Barriers to uptake and potential intervention targets. *Diabetes Care.* 2017;40(2):181–187. doi: 10.2337/dc16-1536.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет.* 2019;22(1S1):1–144. doi: 10.14341/DM221S1.
13. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В., Сухарева О.Ю. и др. Сахарный диабет 1-го типа у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2019. 167 с. Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/saharnyy_diabet_1_tipa_u_vzroslyh.pdf.
14. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И., Ибрагимова Л.И., Пекарева Е.В., Лаптев Д.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом. ПРОЕКТ. *Проблемы эндокринологии.* 2015;61(6):55–78. doi: 10.14341/probl201561655-78.
15. Danne T., Nimri R., Battelino T., Bergenstal R.M., Close K.L., DeVries J.H. et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1631–1640. doi: 10.2337/dc17-1600.
16. Nathan D.M. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. *Diabetes Care.* 2014;37(1):9–16. doi: 10.2337/dc13-2112.
17. Mayeda L., Katz R., Ahmad I., Bansal N., Batacchi Z., Hirsch I.B. et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e000991. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000991.

18. Beck R.W., Bergenstal R.M., Riddlesworth T.D., Kollman C., Li Z., Brown A.S., Close K.L. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care*. 2019;42(3):400–405. doi: 10.2337/dc18-1444.
19. Avari P., Uduku C., George D., Herrero P., Reddy M., Oliver N. Differences for Percentage Times in Glycemic Range between Continuous Glucose Monitoring and Capillary Blood Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes: Analysis of the REPLACE-BG Dataset. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(3):222–227. doi: 10.1089/dia.2019.0276.
20. Fiallo-Scharer R. Eight-point glucose testing Versus the continuous glucose monitoring system in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3387–3391. doi: 10.1210/jc.2004-2510.
21. Beck R.W., Calhoun P., Kollman C. Use of continuous glucose monitoring as an outcome measure in clinical trials. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(10):877–882. doi: 10.1089/dia.2012.0079.
22. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., Amiel S.A., Beck R., Biester T. et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603. doi: 10.2337/dci19-0028.
23. Michalak A., Pagacz K., Młynarski W., Szadkowska A., Fendler W. Discrepancies between methods of continuous glucose monitoring in key metrics of glucose control in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):604–612. doi: 10.1111/pedi.12854.

Информация об авторах:

Суплотова Людмила Александровна, д.м.н., профессор, заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии, Тюменский государственный медицинский университет; 625000, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; ORCID: 0000-0001-9253-8075; suplotoval@mail.ru

Судницына Анна Сергеевна, аспирант кафедры терапии Института непрерывного профессионального развития с курсом функциональной и ультразвуковой диагностики и эндокринологии, врач-эндокринолог, Тюменский государственный медицинский университет; 625000, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; 625000, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; ORCID: 0000-0002-1932-1686; dr.sudnitsyna@mail.ru

Романова Наталья Валерьяновна, к.м.н., заведующая эндокринологическим отделением, Областная клиническая больница № 2; 625039, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75; ORCID: 0000-0001-7124-1176; n.v.romanova2014@yandex.ru

Сидоренко Ксения Андреевна, врач-эндокринолог, Областная клиническая больница №2; 625039, Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75; ORCID: 0000-0003-0511-865X; ksu-sidorenko@mail.ru

Радионова Людмила Юрьевна, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Омской области, заведующая эндокринологическим отделением, Областная клиническая больница; 644112, Россия, Омск, ул. Березовая, д. 3; ORCID: 0000-0002-1074-237X; ludmilaradionova@yandex.ru

Грачева Татьяна Владимировна, к.м.н., заведующая эндокринологическим отделением, Свердловская областная клиническая больница; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 185; ORCID: 0000-0003-1573-1765; mrs.gracheva@yandex.ru

Плотников Николай Валерьевич, к.м.н., руководитель эндокринологического центра, Курганская областная клиническая больница; 640002, Россия, Курган, ул. Томина, д. 63; ORCID: 0000-0002-6311-1723; pnvkurgan@mail.ru

Хиева Екатерина Викторовна, врач-эндокринолог, Курганская областная клиническая больница; 640002, Россия, Курган, ул. Томина, д. 63; ORCID: 0000-0002-0355-3554; khieva@mail.ru

Шабельникова Олеся Юрьевна, к.м.н., заведующая эндокринологическим отделением, руководитель областного эндокринологического центра, Государственная Новосибирская областная клиническая больница; 630087, Россия, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130; ORCID: 0000-0003-3906-4784; shabelnikova@oblmed.nsk.ru

Ипатко Ирина Алексеевна, главный внештатный специалист – диабетолог Министерства здравоохранения Республики Коми, главный врач, Консультативно-диагностический центр; 167981, Россия, Сыктывкар, ул. Куратова, д. 6; ORCID: 0000-0002-5614-3970; irinaipatk@rambler.ru

Жуковец Галина Викторовна, главный внештатный консультант по диабетологии Министерства здравоохранения Кировской области, заместитель главного врача по эндокринологической службе, Кировская клиническая больница № 7 имени В.И. Юрловой; 610014, Россия, Киров, ул. Свободы, д. 59; ORCID: 0000-0001-6868-2704; zhukovez2010@yandex.ru

Чередникова Марина Анатольевна, к.м.н., заведующая эндокринологическим отделением, Городская клиническая больница № 1; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 16; ORCID: 0000-0002-1366-1356; marinach@inbox.ru

Information about the authors:

Lyudmila A. Suplotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Course, Therapy Department, Institute of Continuing Professional Development, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; ORCID: 0000-0001-9253-8075; suplotoval@mail.ru

Anna S. Sudnitsyna, Postgraduate Student of the Course of the Endocrinology of the Institute of CPD with the Courses of Endocrinology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625000, Russia; ORCID: 0000-0002-1932-1686; dr.sudnitsyna@mail.ru

Natalia V. Romanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Department, Regional Clinical Hospital № 2; 75, Melnikaite St., Tyumen, 625039, Russia; ORCID: 0000-0001-7124-1176; n.v.romanova2014@yandex.ru

Kseniya A. Sidorenko, Endocrinologist, Regional Clinical Hospital №2; 75, Melnikaite St., Tyumen, 625039, Russia; ORCID: 0000-0003-0511-865X; ksu-sidorenko@mail.ru

Ludmila U. Radionova, Chief Freelance Specialist of the Ministry of Health of the Omsk Region, Head of the Endocrinology Department, Regional Clinical Hospital; 3, Berезovaya St., Omsk, 644112, Russia; ORCID: 0000-0002-1074-237X; ludmilaradionova@yandex.ru

Tatiana V. Gracheva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Department, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1; 185, Volgogradskaya St., Ekaterinburg, 620102, Russia; ORCID: 0000-0003-1573-1765; mrs.gracheva@yandex.ru

Nikolay V. Plotnikov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinological Center, Kurgan Regional Clinical Hospital; 63, Tomlin St., Kurgan, 640002, Russia; ORCID: 0000-0002-6311-1723; pnvkurgan@mail.ru

Ekaterina V. Khieva, Endocrinologist, Kurgan Regional Clinical Hospital; 63, Tomlin St., Kurgan, 640002, Russia; ORCID: 0000-0002-0355-3554; khieva@mail.ru

Olesia Y. Shabelnikova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Department, Head of the Regional Endocrinological Center, State Novosibirsk Clinical Hospital; 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia; ORCID: 0000-0003-3906-4784; shabelnikova@oblmed.nsk.ru

Irina A. Ipatko, Chief Freelance Specialist, Diabetologist of the Ministry of Health of the Komi Republic, Consultative and Diagnostic Center; 6, Kuratov St., Syktyvkar, 167981, Russia; ORCID: 0000-0002-5614-3970; irinaipatk@rambler.ru

Galina V. Zhukovets, Chief Freelance Consultant for Diabetology, Deputy Chief Physician for Endocrinological Service, Kirov Clinical Hospital № 7 named V.I. Yurlova; 59, Svoboda St., Kirov, 610014, Russia; ORCID: 0000-0001-6868-2704; zhukovez2010@yandex.ru

Marina A. Cherednikova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endocrinology Department, City Clinical Hospital № 1; 16, Vorovsky St., Chelyabinsk, 454092, Russia; ORCID: 0000-0002-1366-1356; marinach@inbox.ru

DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-68-73

Менопаузальная гормональная терапия и венозные тромбоемболические осложнения: какова взаимосвязь?



М.Р. Кузнецов^{1,2}, О.В. Папышева²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва

Цель обзора: рассмотреть современные данные о связи приема половых гормонов, в том числе средств менопаузальной гормональной терапии (МГТ), с венозными тромбоемболическими осложнениями (ВТЭО).

Основные положения. Обсуждается влияние эстрогенов и гестагенов на риск развития венозных тромбозов. Приводятся данные большого наблюдательного исследования, в которое вошли 80 396 женщин в возрасте от 40 до 79 лет, зарегистрированных в общеврачебных базах Великобритании и получавших с 1997 по 2017 г. различные виды МГТ. Показано, что сочетание эстрадиола и дидрогестерона по безопасности в отношении ВТЭО значимо не отличается от трансдермальных форм препаратов МГТ, однако в 4–5 раз эффективнее для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета и атеросклероза различной локализации). Кроме того, при приеме комбинации эстрадиола с дидрогестероном риск развития венозного тромбоза минимален вне зависимости от режима применения (циклический или постоянный), возраста и индекса массы тела пациенток. Использование ультранизких доз этих препаратов сопровождается меньшим риском тромботических осложнений по сравнению с таковым в контрольной группе.

Заключение. Правильный выбор МГТ может способствовать более широкому ее применению, позволяющему максимально снизить вероятность грозных сердечно-сосудистых событий при минимальных рисках ВТЭО.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, тромбофилия, венозные тромбоемболические осложнения, эстроген, дидрогестерон.

Вклад авторов: Кузнецов М.Р. – обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания; Папышева О.В. – обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кузнецов М.Р., Папышева О.В. Менопаузальная гормональная терапия и венозные тромбоемболические осложнения: какова взаимосвязь? // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 68–73. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-68-73

Menopausal Hormonotherapy and Venous Thromboembolic Events: Is There Any Correlation?

M.R. Kuznetsov^{1,2}, O.V. Papysheva²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanov Str., Moscow, Russian Federation 117997

²N.E. Bauman Municipal Clinical Hospital No. 29; 2 Gospitalnaya pl., Moscow, Russian Federation 111020

Objective of the Review: to discuss the available data concerning the correlation between sex hormone administration, including menopausal hormonotherapy (MHT), and venous thromboembolic events (VTEE).

Key Points: the role of estrogens and gestagens in possible venous thrombosis is discussed. The data from a large-scale observational study are presented; the study enrolled 80,396 women aged 40 to 79 years old registered in GP databases of the United Kingdom and treated with various MHT from 1997 to 2017. It is demonstrated that, as far as VTEE is concerned, the safety of a combination of estradiol and didrogesteronis not significantly different from transdermal administration, however it is 4-5 times more efficient in prevention of cardiovascular disorders (arterial hypertension, diabetes mellitus, and atherosclerotic vascular disease). Also, a combination of estradiol and didrogesteron was associated with a minimal risk of venous thrombosis, irrespective of the mode of administration (cyclic or continuous), age, and body mass index of patients. Ultra-low doses of these medications demonstrated lower risk of thrombotic complications vs. controls. Conclusion: the correct choice of MHT can contribute to its wider use, allowing to maximally reduce the risk of severe cardiovascular events with minimal risks of VTEE.

Keywords: menopausal hormonotherapy, thrombophilia, venous thromboembolic events, estrogen, didrogesteron.

Contribution: Kuznetsov M.R. – thematic publications reviewing, eview of critically important intellectual material; Papysheva O.V. – thematic publications reviewing, data analysis and interpretation.

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

For reference: Kuznetsov M.R., Papysheva O.V. Menopausal Hormonotherapy and Venous Thromboembolic Events: Is There Any Correlation? Doctor.Ru. 2019; 11(166): 68–73. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-68-73

Одной из важных междисциплинарных медицинских проблем считается развитие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). По данным статистических отчетов Министерства здравоохранения Российской Федерации, у нас в стране ежегодно регистрируются около 80 000 новых случаев этого заболевания [1]. К ним относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА). Актуальность проблемы ВТЭО связана с их чрезвычайно сильным влиянием на здоровье и жизнь пациентов [2].

С клинических позиций тромботическое поражение венозного русла нижних конечностей наиболее опасно в виде поражения глубоких вен. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз и достигает 200 случаев на 100 000 человек в год. Легочную эмболию регистрируют ежегодно с частотой 35–40 на 100 000 человек. Следует сказать, что сам по себе тромбоз вен нижних конечностей (глубоких и тем более подкожных) не представляет опасности для жизни пациента (синяя флегмазия или венозная гангрена встречаются крайне редко). Непосредственная угроза жизни больного связана с ТЭЛА. Даже при своевременном выявлении ТГВ от легочной эмболии умирают 6 % пациентов, в то время как частота ТЭЛА может быть и больше, поскольку не всегда диагноз ТГВ ставится вовремя в связи с нечеткой клинической картиной заболевания [3]. В таких случаях ТЭЛА может быть первым проявлением ВТЭО.

Но даже благополучный исход острого периода не означает разрешения проблемы. В отдаленном периоде после ТГВ формируется посттромботическая болезнь нижних конечностей или хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). В первом случае происходит глубокая дезорганизация работы венозной системы нижних конечностей с высокой вероятностью развития трофических язв и рецидива венозного тромбоза, а при ХТЭЛГ формируется правожелудочковая недостаточность, направляющую

связанная с массивностью поражения легочного русла [4]. Тяжелая ХТЭЛГ в течение 5 лет приводит к смерти 10–15 % больных, перенесших массивную ТЭЛА.

Одной из причин развития ВТЭО следует считать прием гормональных контрацептивов и в меньшей степени средств менопаузальной гормональной терапии (МГТ). МГТ применяется для предупреждения ряда симптомов, беспокоящих многих женщин в период менопаузы, например, приливов и ночной потливости. Кроме того, доказана значительная положительная роль МГТ в профилактике остеопороза, при терапии генитоуринарного синдрома; обсуждается польза ее раннего назначения для предотвращения атеросклероза, СД и АГ, что особенно актуально ввиду доминирования сердечно-сосудистых заболеваний среди причин женской смертности.

Риск развития ВТЭО при приеме гормональных препаратов в первую очередь связан с эстрогенами. Обусловлено это тем, что они обладают вазодилатирующим эффектом, приводят к замедлению кровотока в венах [5]. Показано также, что эстрогены увеличивают концентрацию VIII фактора, снижают уровень естественного ингибитора коагуляции – антитромбина III, собственного тромболитического компонента протеина С [6] и усиливают образование тромбина, что отражается в увеличении эндогенного тромбинового потенциала [7, 8]. Однако и гестагены оказывают существенное влияние на риск венозного тромбоза. Одни из них усугубляют тромботическую активность эстрогенов, другие в этом плане более инертны. Следует сказать, что наиболее безопасными препаратами принято считать те, которые содержат минимальную дозу эстрогенов и максимально безопасный гестаген (табл. 1) [9].

В 2015 г. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence) опубликовал первые рекомендации по диагностике и лечению симптомов

менопаузы в Соединенном Королевстве. Ключевым моментом была необходимость информирования женщин о рисках и преимуществах МГТ с тем, чтобы они могли сделать соответствующий выбор терапии; однако эти рекомендации относятся к применению МГТ в целом, оцениваются различия только между пероральными и трансдермальными формами препаратов [10]. В рекомендациях отмечается необходимость дальнейшего изучения рисков препаратов МГТ, содержащих разные типы прогестагенов в сочетании с эстрогенами.

Подобные рекомендации выпустили и другие организации: Международное общество по менопаузе (2016) [11], Северо-американское общество по менопаузе (2017) [12], Российское общество акушеров-гинекологов (2015) [13]. Они содержат аналогичные положения и подтверждают важность изучения рисков препаратов для МГТ. Рекомендации, вероятно, приведут к росту частоты применения МГТ у женщин с симптомами менопаузы, что повысит потребность в подробных исследованиях отдаленных рисков различных схем МГТ.

Препараты МГТ для приема внутрь могут содержать только эстроген (монотерапия), например, конъюгированный лошадиный эстроген или эстрадиол, или эстроген в сочетании с прогестагеном (комбинированная терапия). Из прогестагенов в состав комбинированных препаратов входят медроксипрогестерона ацетат или более новые вещества, такие как норгестрел, дидрогестерон или дроспиренон. Предыдущие исследования, в которых оценивался риск ВТЭО, сопряженный с использованием различных средств МГТ, либо не делали различий между типами эстрогенов и прогестагенов, либо их мощности хватало только для анализа самых распространенных препаратов [14, 15].

Результаты рандомизированных контролируемых исследований, обобщенные в Кокрейновском систематическом обзоре [14], основывались главным образом на исследовании Women's Health Initiative,

включавшем женщин без хронических соматических заболеваний [16]. В обзоре сказано, что повышенный риск венозных тромбозов сопряжен с приемом пероральных препаратов, содержащих только эстроген, и комбинированных препаратов для приема внутрь с конъюгированным лошадиным эстрогеном и медроксипрогестерона ацетатом.

За прошедшие 20 лет и в других странах появились новые препараты, однако в наблюдательных исследованиях этих препаратов, включенных в метаанализ, применялись различные определения исхода, и мощности этих исследований не хватало для изучения отдельных типов МГТ [15]. Таким образом, информации о риске ВТЭО, сопряженном с конкретными препаратами для МГТ, недостаточно, чтобы сделать информированный выбор препарата для лечения симптомов менопаузы.

В 2019 г. опубликованы интересные данные крупного наблюдательного исследования с участием общей женской популяции Великобритании [17]. В его основе лежал анализ сведений о 80 396 женщинах в возрасте от 40 до 79 лет, зарегистрированных в общеврачебных базах и получавших с 1997 по 2017 г. различные виды МГТ. В данном исследовании, помимо прочего, оценивались риски ВТЭО на фоне приема тех или иных гормональных препаратов.

Благодаря большому числу участниц удалось проанализировать множество моментов, ранее не известных в связи со слабой мощностью предыдущих исследований. В частности, показано, что вероятность развития венозных тромбозов ниже при применении трансдермальных форм, чем пероральных. Правда, здесь необходимо остановиться на нескольких моментах.

Во-первых, при назначении МГТ женщинам с расстройствами, обусловленными дефицитом эстрогенов, либо для профилактики остеопороза в первую очередь руководствуются не столько безопасностью, сколько эффективностью препаратов. При этом нужно учитывать, что МГТ, помимо купирования сим-

Таблица 1. Риск развития венозных тромбозов в зависимости от концентрации эстрогенов и вида гестагена

Комбинированные оральные контрацептивы (препараты и дозы)	Риск тромбоза, отношение рисков (95 %-ный доверительный интервал)
50 мкг этинилэстрадиола + левоноргестрел	5,2 (3,4–7,9)
30 мкг этинилэстрадиола + дезогестрел	4,3 (3,3–5,6)
35 мкг этинилэстрадиола + ципротерона ацетат	3,9 (2,7–5,5)
30 мкг этинилэстрадиола + дроспиренон	3,9 (2,7–5,5)
30 мкг этинилэстрадиола + гестоден	3,7 (2,8–4,9)
20 мкг этинилэстрадиола + дезогестрел	3,4 (2,5–4,6)
30 мкг этинилэстрадиола + левоноргестрел	2,4 (1,8–3,2)
35 мкг этинилэстрадиола + норгестимат	2,4 (1,7–3,3)
20 мкг этинилэстрадиола + левоноргестрел	2,2 (1,3–3,6)
20 мкг этинилэстрадиола + гестоден	2,2 (1,4–3,2)

птомов, при наличии показаний к назначению снижает смертность от ИБС и общую смертность. Иметь в виду эти дополнительные эффекты крайне важно, т.к. именно сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности женщин в постменопаузе [11, 18]. Выявлено также, что ранняя менопауза увеличивает риск АГ и инфаркта миокарда в 2 раза, а овариэктомия до 50 лет повышает частоту сердечно-сосудистых заболеваний в 4,55 раза [19].

Снижение смертности от ИБС и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний обусловлены влиянием МГТ на липидный спектр крови и зависят от типа гормонов (эстрогена и прогестерона), дозы и пути введения. Доказано, что оральные эстрогены оказывают более выраженное положительное влияние на липидный спектр крови, т.к. при первичном прохождении через печень кривая концентрации гормонов в 4–5 раз выше, чем при парентеральном пути введения. В итоге проявляется это тем, что повышается элиминация из крови атерогенных ЛПНП, снижается индекс атерогенности и тормозится развитие атеросклероза за счет индуцированного эстрогенами увеличения на поверхности гепатоцитов количества рецепторов к ЛПНП [20].

С этих позиций крайне интересны выпущенные в 2018 г. новые рекомендации по менопаузе и СД,

в которых говорится, что МГТ дает положительный эффект на гликемический профиль у женщин без СД и с СД 2 типа. Кроме того, отмечается, что своевременно начатая МГТ может отсрочить развитие СД у женщин в постменопаузе.

Наиболее важным представляется то, что именно пероральная МГТ предпочтительна для профилактики развития СД, а из доступных и максимально исследованных гестагенов в составе пероральной МГТ наиболее оправдано использование прогестерона и дидрогестерона [21].

Возвращаясь к ВТЭО, следует сказать, что, несмотря на выводы ряда исследований о большей безопасности трансдермальных форм препаратов, многие авторы отмечают, что пероральные формы тоже существенно различаются между собой в зависимости от вида эстрогена, его дозировки, а также выбора гестагена. В целом прием препаратов, содержащих конъюгированный лошадиный эстроген, сопряжен с более высоким риском по сравнению с таковым препаратом с эстрадиолом (Е2). Наибольший риск развития ВТЭО связан с применением конъюгированного лошадиного эстрогена с медроксипрогестерона ацетатом (рис. 1).

С другой стороны, комбинация эстрадиола с дидрогестероном характеризовалась минимальным риском венозных тромбозов, ста-

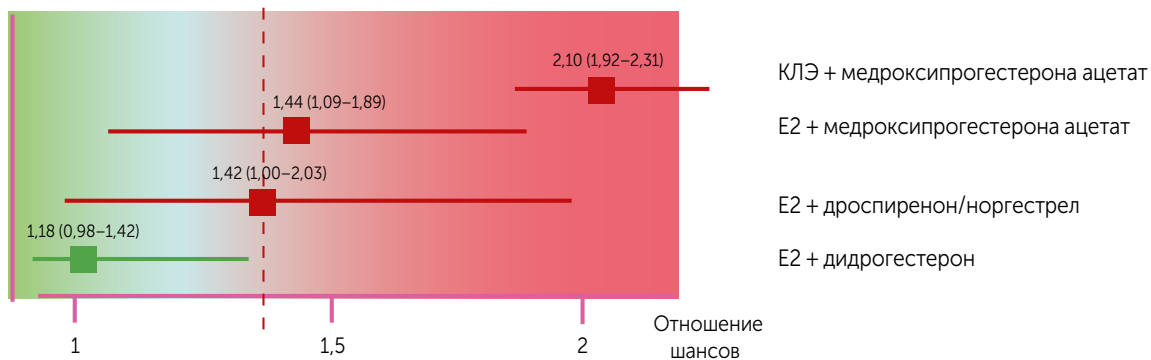


Рисунок 1. Риск развития венозных тромбозных осложнений в зависимости от вида эстрогена и гестагена [17], отношение шансов (95 %-ный доверительный интервал)

Примечание. Здесь и в рисунках 3, 4: КЛЭ – конъюгированный лошадиный эстроген.

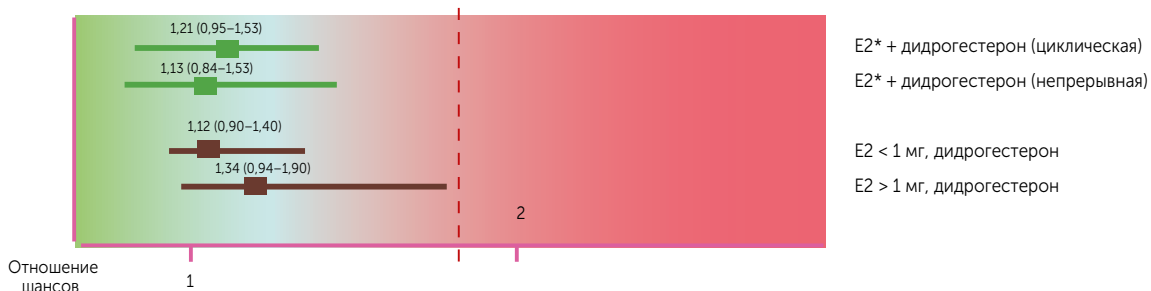


Рисунок 2. Риск венозных тромбозных осложнений в зависимости от режима терапии и дозировки эстрадиола с дидрогестероном [17], отношение шансов (95 %-ный доверительный интервал)

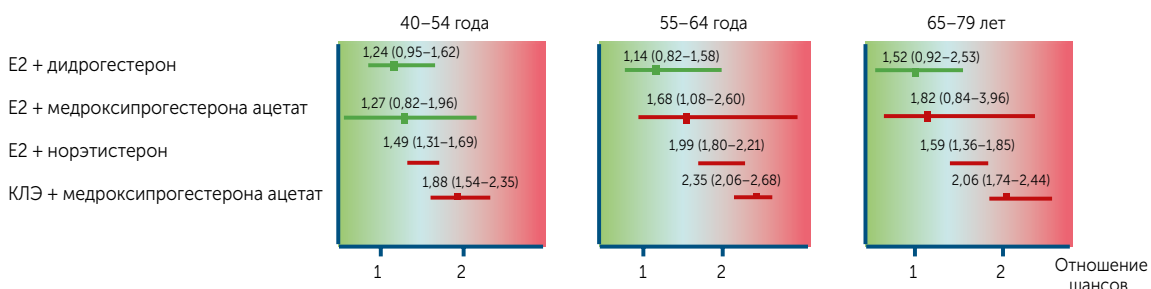


Рисунок 3. Риск венозных тромбозных осложнений в зависимости от возраста пациенток [17], отношение шансов (95 %-ный доверительный интервал)

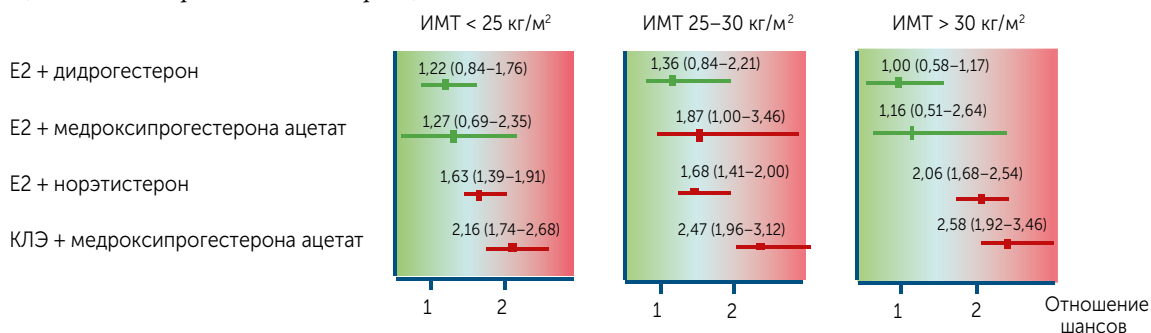


Рисунок 4. Риск венозных тромбозных осложнений в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) [17], отношение шансов (95 %-ный доверительный интервал)

статистически значимо не отличающимся от риска при использовании трансдермальных форм. Сочетания эстрадиола с дроспиреноном или норгестрелом отнесли в одну группу, поскольку пациенток, принимавших МГТ с этими гестагенами,

было недостаточно для отдельного статистического анализа. Авторы замечают, что в Великобритании менее 1 % женщин принимают эти препараты из-за с высокого риска тромботических осложнений [17].

Был отмечен еще один важный

момент. При применении эстрадиола с дидрогестероном риск венозных тромбозов не возрастал ни при изменении режима терапии (циклический или непрерывный), ни при увеличении возраста пациенток, ни при повышении их ИМТ (рис. 2–4).

Последнее особенно актуально, поскольку пожилой возраст и избыточная масса тела сами по себе являются отдельными независимыми и усиливающими друг друга тромбофилическими состояниями, существенно повышающими риск развития ВТЭО.

Тромбофилии могут быть как врожденными (табл. 2), так и приобретенными.

Приобретенные или вторичные тромбофилии:

- активный рак (включая миело-пролиферативные и миелодиспластические заболевания);
- наличие антифосфолипидных антител в достаточном титре (волчаночных, антикардиолипидных, анти-β2 и др.);
- аутоиммунные нарушения;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения;
- ночная пароксизмальная гемоглобинурия;
- инфекция (пневмония, сепсис, инфекция мочевых путей, ВИЧ);
- гипергомоцистеинемия;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- дислипидемия, ожирение;
- микроальбуминурия, нефротический синдром;
- обезвоживание;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- беременность, послеродовой период;
- химиотерапия;
- терапия эстрогенами или прогестероном;
- прием селективных модуляторов рецепторов эстрогена (тамоксифена и ралоксифена).

Среди врожденных тромбофилий [22] выделяют семь наиболее злокачественных (см. табл. 2). Однако если еще несколько лет назад сам по себе термин «тромбофилия» вызывал чрезмерную озабоченность клиницистов, приводящую к необоснованному длительному, а часто пожизненному, назначению антикоагулянтов, то в настоящее время подход значительно изменился. Кроме того, только гомозиготные врожденные тромбофилии несут существенный риск тромбо-

Таблица 2. Современная классификация тромбофилий. Врожденные (семейные и первичные) тромбофилии

Причины тромбофилии	Уровень доказательности
Дефицит антитромбина III	Безусловно подтвержденные данные
Дефицит протеина C	
Дефицит протеина S	
Резистентность фактора Va к активированному протеину C	
Мутация фактора V Лейден	
Мутация протромбина (20210A)	Подтвержденные данные
Гомоцистинурия, гипергомоцистеинемия – патология метаболизма метионина	
Повышение активности фибриногена, факторов II, VIII, IX, XI	
Дисфибриногенемия	
Гипоплазминогенемия и дисплазминогенемия	
Серповидно-клеточная анемия	Слабо подтвержденные данные
Снижение уровней витамин K-зависимого белка Z и Z-зависимого ингибитора	
Снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI)	
Дефицит тканевого активатора плазминогена (t-PA)	
Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1)	
Полиморфизм фактора XIII (Val34Leu)	Нет подтверждающих данных
Повышенный уровень активированного тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI)	

тических осложнений, а при гетерозиготных риск практически не отличается от среднестатистического в популяции.

Тем не менее следует признать, что нет возможности каким-либо образом повлиять на врожденные тромбофилии, и приходится в какой-то степени с ними «мириться». Сложнее дело обстоит с некоторыми приобретенными тромбофилиями, которые могут протекать скрыто и накапливаться в течение жизни. С другой стороны, при правильном подходе можно минимизировать или полностью устранить риск ВТЭО, обусловленный приобретенными тромбофилическими состояниями.

Одной из таких тромбофилий, помимо возраста и избыточной массы тела, является обезвоживание. В некоторых комбинированных пероральных препаратах, помимо

эстрогенов, содержатся гестагены, обладающие выраженным тромбогенным эффектом, – медроксипрогестерона ацетат [19] и дроспиренон [23, 24]. Последний усиливает агрегацию тромбоцитов, что может быть причиной выраженного тромбогенного эффекта [25]. Дидрогестерон в этом плане представляется инертным, что выделяет его из всех гестагенов как препарат с минимальным риском развития ВТЭО.

Более того, некоторые авторы отмечают, что ультранизкодозированная МГТ с дидрогестероном в своем составе (0,5 мг 17β-эстрадиола + 2,5 мг дидрогестерона) приводит даже к снижению риска ВТЭО по сравнению с отсутствием МГТ за счет статистически значимого уменьшения на 16 % содержания антигена ингибитора активатора плазминогена 1 и торможения тем самым тромбогенной активности [26].

Заключение

В настоящее время практически всеми специалистами признается важнейшая роль менопаузальной гормональной терапии (МГТ) не только в купировании симптомов дефицита эстрогенов у женщин в постменопаузе, но и в профилактике грозных осложнений у этих женщин при назначении МГТ по показаниям. Чаще всего подобные осложнения связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями, представляющими наибольшую опасность для жизни женщин в этом возрастном периоде. Однако осложнения, которые могут быть связаны с приемом половых гормонов, в первую очередь венозные тромбозы, нередко ограничивают применение заместительной терапии. В связи с этим ведутся исследования,

направленные на снижение риска венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) при использовании различных препаратов МГТ, и достаточно часто появляются суждения, что трансдермальные формы гораздо безопаснее.

Однако и эффективность этих препаратов в профилактике СД и атеросклероза значительно ниже, чем пероральных форм. При этом соотношение пользы и риска при применении оральных препаратов во многом зависит от дозировки и вида эстрогена, а также гестагеновой составляющей.

Наибольший риск развития ВТЭО связан с использованием конъюгированного лошадиного эстрогена и более высоких доз эстрадиола. Целый ряд гестагенов, входящих в комбинированные

препараты, может дополнительно стимулировать эту тромбогенную активность, что и вызывает негативное суждение о пероральной МГТ.

Но прием комбинации эстрадиола с дидрогестероном, обладающей выраженной защитной функцией от сердечно-сосудистых заболеваний, сопровождается минимальным риском ВТЭО, сравнимым с риском трансдермальных форм гормональных препаратов. Кроме того, риск развития ВТЭО может снижать ультранизкодозированная комбинация данных компонентов.

Следует признать, что правильный выбор МГТ может способствовать более широкому ее применению, позволяющему максимально снизить вероятность грозных сердечно-сосудистых событий при минимальных рисках ВТЭО.

Список литературы:

1. Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П., Баринов В.Е., Бицадзе В.О., Бодыхов М.К. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015; 4(2). 52 с. [Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P., Barinov V.E., Bitsadze V.O., Bodykhov M.K. et al. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike vnoznykh tromboembolicheskikh oslozhenii (VTEO). Flebologiya. 2015; 4(2). 52 s. (in Russian)]
2. García Sabrido J.L., Pacheco Sánchez D. Profilaxis de la enfermedad tromboembolica perioperatoria en cirugia general. Cir. Esp. 2001; 69: 49–55.
3. Duranteau J., Taccone F.S., Verhamme P., Ageno W.; ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Intensive care. Eur. J. Anaesthesiol. 2018; 35(2): 142–6. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000707
4. Al Yami M.S., Silva M.A., Donovan J.L., Kanaan A.O. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: a mixed treatment comparison meta-analysis. J. Thromb. Thrombolysis. 2018; 45(1): 36–47. DOI: 10.1007/s11239-017-1562-5
5. Ceballos C., Ribes C., Amado J.A., Pérez J., Garcia Unzueta M.T., de Berrazueta J.R. Venous endothelial function in postmenopausal women who are receiving long-term estrogen and progestagen therapy. Fertil. Steril. 2000; 74(2): 268–73. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)00627-0
6. Salobir B.G., Keber J., Vrabic L. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of continuous combined hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolytic systems in healthy postmenopausal women. Fertil. Steril. 2002; 78(6): 1178–83. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04291-7
7. Scarabin P.Y., Hemker H.C., Clément C., Soisson V., Alhenc-Gelas M. Increased thrombin generation among postmenopausal women using hormone therapy: importance of the route of estrogen administration and progestagens. Menopause. 2011; 18(8): 873–9. DOI: 10.1097/gme.0b013e31820eee88
8. Teede H.J., McGrath B.P., Smolich J.J., Malan E., Kotsopoulos D., Liang Y.L. et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000; 20(5): 1404–9. DOI: 10.1161/01.atv.20.5.1404
9. Bastos M., Stegeman B.H., Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Stijnen T. et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; 3: CD010813. DOI: 10.1002/14651858.CD010813.pub2
10. Lumsden M.A., Davies M., Sarri G.; Guideline Development Group for Menopause: Diagnosis and Management (NICE Clinical Guideline No. 23). Diagnosis and Management of Menopause: The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Guideline. JAMA Intern. Med. 2016; 176(8): 1205–6. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2761
11. Baber R.J., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016; 19(2): 109–50. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166
12. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2018; 24(7): 728–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000001241
13. Российское общество акушеров-гинекологов, Российская ассоциация по менопаузе. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. РОАГ: KP117; 2016. 45 с. [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov, Rossiiskaya assotsiatsiya po menopauze. Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendatsii. ROAG: KR117; 2016. 45 s. (in Russian)]
14. Marjoribanks J., Farquhar C., Roberts H., Lethaby A., Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 1: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub5 Endocrinol. Metab. 2015; 100(11): 4012–20. DOI: 10.1210/jc.2015-2237

15. Mohammed K., Abu Dabrh A.M., Benkhadra K., Al Nofal A., Carranza Leon B.G., Prokop L.J. et al. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100(11): 4012–20. DOI: 10.1210/jc.2015-2237
16. Manson J.E., Chlebowski R.T., Stefanick M.L., Aragaki A.K., Rossouw J.E., Prentice R.L. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013; 310(13): 1353–68. DOI: 10.1001/jama.2013.278040
17. 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
18. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б., ред. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1008 с. [Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskii V.E., Manukhin I.B., red. Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2017. 1008 s. (in Russian)]
19. Atsma F., Bartelink M.L., Grobbee D.E., van der Schouw Y.T. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause.* 2006; 13(2): 265–79. DOI: 10.1097/01.gme.0000218683.97338.ea
20. Lobo R.A., Bush T., Carr B.R., Pickar J.H. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil. Steril.* 2001; 76(1): 13–24. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01829-5
21. Slopiana R., Wender-Ozegowskab E., Rogowicz-Frontczakcet 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
22. Kitchens C.S., Konkle B.A., Consultative C.M. Hemostasis and thrombosis. Philadelphia: Saunders; 2013. 840 p.
23. Madigan D., Shin J. Drospirenone-containing oral contraceptives and venous thromboembolism: an analysis of the FAERS database. *Open Access J. Contracept.* 2018; 9: 29–32. DOI: 10.2147/OAJC.S161737
24. Карева Е.Н. Тромбозы и гестагены. *Доктор.Ру.* 2019; 7(162): 57–64. [Kareva E.N. Trombozy i gestageny. *Doktor.Ru.* 2019; 7(162): 57–64. (in Russian)]
25. Fan X., Chen X., Wang C., Dai J., Lu Y., Wang K. et al. Drospirenone enhances GPIIb-IX-V-mediated platelet activation. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13(10): 1918–24. DOI: 10.1111/jth.13109
26. Piroga M., Jacha R., Undas A. Effects of ultra-low-dose versus standard hormone therapy on fibrinolysis and thrombin generation in postmenopausal women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 217: 77–82. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.023

Материал подготовлен по заказу ТОО «Абботт Казахстан»

Список сокращений:

АГ – артериальная гипертензия	ЛГ – лютеинизирующий гормон
АД – артериальное давление	ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
АМФ – аденозинмонофосфат	МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
АСТ – аспартатаминотрансфераза	МРТ – магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная томограмма
АТФ – аденозинтрифосфат	ПЦР – полимеразная цепная реакция
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека	СД – сахарный диабет
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения	УЗИ – ультразвуковое исследование
ВПЧ – вирус папилломы человека	ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии	ЦНС – центральная нервная система
ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон	ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	СРБ – С-реактивный белок
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	НОМА – индекс инсулинорезистентности (homeostasis model assessment)
ИБС – ишемическая болезнь сердца	Ig – иммуноглобулин
ИМТ – индекс массы тела	
ИППП – инфекции, передаваемые половым путем	
ИФА – иммуноферментный анализ	

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», № 11 (166), 2019

Состояние гемостаза у женщин с ожирением и метаболическим синдромом



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

И.А. Кузина, Е.В. Гончарова, Н.С. Мартиросян, М.Э. Тельнова,
Ю.А. Атаманова, К.А. Юдина, Н.А. Петунина
Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

На сегодняшний день распространение ожирения приняло размеры эпидемии и привело к росту заболеваемости и смертности, в том числе от тромботических осложнений. Метаболический синдром (МС) характеризуется абдоминальным ожирением, нарушением метаболизма глюкозы, артериальной гипертензией, дислипидемией. Пациенты с МС подвержены высокому риску атеротромбоза и сердечно-сосудистых событий. Проблема нарушений гемостаза у женщин с ожирением и МС является актуальной и представляет значительный клинический интерес. Гемостатические изменения у женщин при ожирении и МС, включающие гиперкоагуляцию, гипофибринолиз и дисфункцию тромбоцитов, играют важную роль в повышении риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Прием комбинированных оральных контрацептивов увеличивает риск развития ВТЭ у женщин с ожирением. В период беременности и послеродовом периоде ожирение стало одной из наиболее частых причин развития ВТЭ. В период постменопаузы как наличие ожирения и МС, так и прием пероральных препаратов для менопаузальной гормональной терапии требуют пристального внимания и контроля параметров гемостаза. В обзоре представлены основные изменения в системе гемостаза при ожирении и МС, а также обсуждается роль ожирения и МС в развитии нарушений гемостаза и ВТЭ у женщин репродуктивного возраста и в период постменопаузы.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, гемостаз, комбинированные оральные контрацептивы, беременность, постменопауза, венозная тромбоэмболия.

Для цитирования: Кузина И.А., Гончарова Е.В., Мартиросян Н.С. и др. Состояние гемостаза у женщин с ожирением и метаболическим синдромом. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(9):598–604. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-598-604.

Hemostasis in women with obesity and metabolic syndrome

I.A. Kuzina, E.V. Goncharova, N.S. Martirosyan, M.E. Telnova, Yu.A. Atamanova, K.A. Yudina, N.A. Petunina
N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

To date, obesity is a global epidemic that resulted in increased morbidity and mortality, including those associated with thrombotic conditions. Metabolic syndrome (MS) is characterized by abdominal obesity, glucose metabolism disorders, hypertension, and dyslipidemia. Patients with MS have higher risks of thrombosis and cardiovascular events. Hemostatic disorders in women with obesity and MS are an important clinical issue. Hemostatic abnormalities in these patients (hypercoagulation, hypofibrinolysis, platelet dysfunctions) increase the risk of cardiovascular morbidity and mortality and venous thromboembolism (VTE). Combined oral contraceptives (COCs) increase VTE risk in women with obesity. During pregnancy and postnatal period, obesity is one of the most common causes of VTE. In postmenopause, obesity and MS, and COCs prescribed as menopausal hormone therapy require close attention in controlling hemostatic parameters. This paper reviews significant hemostatic abnormalities in obesity and MS and discusses the role of these conditions in developing hemostatic disorders and VTE in women of reproductive age and postmenopause.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, hemostasis, combined oral contraceptives, pregnancy, postmenopause, venous thromboembolism.

For citation: Kuzina I.A., Goncharova E.V., Martirosyan N.S. et al. Hemostasis in women with obesity and metabolic syndrome. Russian Medical Inquiry. 2021;5(9):598–604 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-598-604.

Введение

Избыточный вес и ожирение стали основными проблемами здравоохранения как в развитых, так и в развивающихся странах. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. более 1,9 млрд населения старше 18 лет имело избыточный

вес. Из этого числа свыше 650 млн страдали ожирением [1]. Обращает на себя внимание и распространенность ожирения у женщин. По нынешним оценкам, к 2025 г. она составит более 21 % [2].

Ожирение сопровождается

многочисленными сочетанными заболеваниями и осложнениями: сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска их развития, сахарным диабетом 2 типа, неалкогольной жировой болезнью печени, бесплодием, артрозом, тревогой и

депрессией, бронхиальной астмой, онкологическими заболеваниями, тромбозом, подагрой [3]. Среди женщин репродуктивного возраста с ожирением увеличиваются распространенность бесплодия и частота нарушений менструального цикла, а также повышается риск неблагоприятных исходов беременности [4].

Ожирение, особенно абдоминальное ожирение (АО), является фактором риска развития метаболических нарушений, объединенных в понятие «метаболический синдром» (МС), который, согласно критериям Международной федерации диабета (International Diabetes Federation) 2005 г., можно определить как сочетание АО (окружность талии у мужчин >94 см, у женщин >80 см) с любыми двумя из следующих показателей:

- уровень триглицеридов >150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфическое лечение этого липидного нарушения;
- уровень холестерина липопротеинов высокой плотности <40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин, <50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин или специфическое лечение этого липидного нарушения;
- повышенное артериальное давление: систолическое артериальное давление >130 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление >85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии (АГ);
- повышенный уровень глюкозы плазмы натощак >100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа [5].

Многими авторами показана ассоциация МС с нарушениями системы гемостаза и хроническим системным воспалением [6]. Распространенность МС в мире варьирует от 13,6 % до 46 % [7]. Замечено, что во всех возрастных группах у женщин распространенность АО выше, чем у мужчин. С возрастом происходит пропорциональное увеличение накопления жира в брюшной области, однако у мужчин может наблюдаться стабилизация или уменьшение распространенности АО после 60 лет [8].

В последние годы проблема нарушений гемостаза у женщин стала более актуальной. Физиологические изменения гормонального статуса, связанные с менструальным циклом, прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК), синдром поликистозных яичников, беременность, а также менопаузальная гормональная терапия – все это влияет на систему гемостаза. Проявлениями гемостатических нарушений могут выступать как кровотечения, так и тромбозы. Затрагивая проблему тромбозов у женщин, специалисты чаще всего имеют в виду венозную тромбоэмболию (ВТЭ). В развитых странах ВТЭ является второй по частоте причиной материнской смертности после кровотечений и составляет 13,8 % [9]. Заболеваемость ВТЭ во время беременности и в послеродовом периоде возросла в большинстве развитых стран за последние 20 лет. Вероятно, это связано с материнскими факторами риска: увеличением возраста матери, сопутствующими заболеваниями (ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь и др.), а также резким увеличением частоты родоразрешения с помощью кесарева сечения [10].

Кроме физиологических гормональных изменений, фактором риска развития венозных и артериальных тромбозов является ожирение. Доказано, что с увеличением индекса массы тела (ИМТ) повышается образование тромбина в организме у женщин с высоким тромботическим риском [11].

Проблема нарушений гемостаза у женщин с ожирением и МС интересна и многогранна. Освещение данной темы позволит углубить понимание и систематизировать подходы к ведению таких пациенток врачами различных специальностей – эндокринологами, терапевтами, акушерами-гинекологами и др.

Цель настоящего обзора: выявление и обобщение патофизиологических особенностей нарушений гемостаза у женщин с ожирением и МС в различных периодах репродуктивной функции. Данный обзор составлен на основании публика-

ций, имеющихся в реферативных (PubMed, ScienceDirect) и полнотекстовых (eLibrary, ResearchGate, Wiley) базах данных. Ключевые слова для eLibrary: «женщины», «ожирение», «метаболический синдром», «гемостаз», «тромбоз», «комбинированные оральные контрацептивы», «беременность», «постменопауза», «венозная тромбоэмболия». Ключевые слова для PubMed, ScienceDirect, ResearchGate, Wiley: “women”, “obesity”, “metabolic syndrome”, “hemostasis”, “thrombosis”, “combined oral contraceptives”, “pregnancy”, “postmenopause”, “venous thromboembolism”. Отбирались публикации за последние 10 лет.

Патофизиология взаимосвязи ожирения, метаболического синдрома и повышенного риска тромбозов

При ожирении в жировой ткани происходит поляризация активированных макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа (M1) и увеличение экспрессии Т-лимфоцитов хелперов 1 типа (Th1) и 17 типа (Th17), что приводит к развитию системного воспалительного ответа и увеличивает высвобождение цитокинов. Это способствует дисфункции эндотелия. M1-макрофаги жировой ткани секретируют тканевой фактор (tissue factor, TF), который является первичным инициатором каскада внешнего пути коагуляции. Одновременно происходит усиление синтеза в печени факторов VII и VIII. Комплекс «TF – фактор VIIa» катализирует превращение факторов IX и X в их активированные формы, что приводит к образованию фибрина как в физиологических, так и в патологических условиях [12].

С другой стороны, для жировой ткани при ожирении характерны низкий уровень адипонектина и высокий уровень лептина. Эти изменения способствуют повышению агрегации тромбоцитов. Лептин к тому же нарушает баланс между коагуляцией и фибринолизом, что приводит к повышению стабильности артериальных тромбов [13].

Повышенное образование тромбина при ожирении усиливает гиперкоагуляцию, что является одним из звеньев патогенеза внутрисосудистого тромбоза и атеросклероза. Тромбин выполняет важнейшие функции в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе, являясь ключевым ферментом плазменного (коагуляционного) гемостаза и трансформируя фибриноген в фибрин – основной строительный элемент тромба [14]. К дополнительным эффектам тромбина относятся: воздействие на эндотелий посредством ферментативного протеолиза рецепторов PAR, вследствие чего развивается вазоконстрикция; регуляция миграции, пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток и повышение продукции активных форм кислорода; усиление индукции провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-8), хемоаттрактантов моноцитов (MCP-1, CCL2), молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1); активация факторов C3 и C5 системы комплемента, принимающих участие в хемотаксисе воспалительных клеток [15].

Уровень циркулирующего ингибитора активации плазминогена 1 типа (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), основного ингибитора фибринолитической системы, повышен при ожирении [16]. Кроме того, гипофибринолиз у пациентов с ожирением способствует и увеличение активности ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI) [17]. Препятствуя лизису фибринового сгустка за счет удаления лизиновых остатков С-терминального конца фибрина, TAFI ослабляет фибринолиз [18]. Таким образом, гемостаз при ожирении характеризуется гиперкоагуляцией, гипофибринолизом, повышенной агрегацией тромбоцитов и эндотелиальной дисфункцией.

При МС изменения в системе гемостаза, обусловленные АО, усугубляются действием дополнительных факторов: нарушением метаболизма глюкозы, дислипидемией, эндотелиальной дисфункцией, АГ. Схема развития протромботического

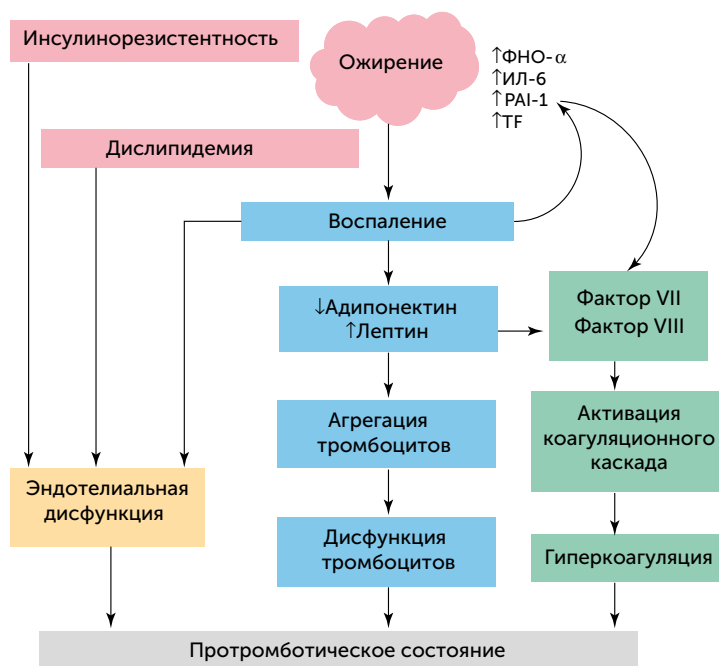


Рисунок 1. Патогенез развития протромботического состояния при МС [16]

го состояния при МС представлена на рисунке 1. Состояние инсулинорезистентности (ИР) представляет собой связующее звено между компонентами МС и способствует нарушению продукции печенью факторов свертывания и провоспалительных цитокинов. Кроме того, ИР усиливает апоптоз макрофагов, способствует образованию некротического ядра в атеросклеротических бляшках. Предполагается, что АО и ИР являются предпосылками для повышения уровней PAI-1 и TF при МС, что в итоге способствует гиперкоагуляции и гипофибринолизу [18, 19].

Интересна и роль дислипидемии в процессах гемостаза при МС. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) способствуют активации фактора VII через Ха/V. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) ослабляют экспрессию TF и подавляют образование тромбина за счет усиления антикоагулянтного действия активированного протеина С [20]. Следует отметить, что протеин С является важным эндогенным антикоагулянтом и обладает антипротромботическим свойством. Активация протеина С происходит параллельно с активацией факторов V и VIII. Активированный протеин С предотвращает

превращение протромбина в тромбин путем протеолиза факторов Va и VIIa в плазме [5]. Свободные жирные кислоты также ингибируют систему протеина С в эндотелиальных клетках, что может быть механизмом протромботического состояния при МС [21]. Учитывая вышеизложенное, а также то, что при МС ЛПОНП продуцируются в избытке, а количество ЛПВП снижается, можно сделать вывод о прямом влиянии дислипидемии на процессы гемостаза при МС. Увеличение образования тромбина и повышенный риск тромбозов, возможно, являются следствием дислипидемии, сопровождающей МС.

Патогенез развития тромбозов при МС един как для мужчин, так и для женщин. Однако исследование британской когорты 1958 г. рождения показало, что женщины с МС имели более высокие скорректированные средние уровни фибриногена и D-димера и более низкие уровни тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator, t-PA), чем мужчины с МС (p < 0,0001 во всех случаях) [22]. Выявление причин этих половых различий, вероятно, будет иметь важное значение в понимании патофизиологии нарушений гемостаза у мужчин и женщин с МС.

Особенности гемостаза при приеме комбинированных оральных контрацептивов

Использование КОК является одним из основных факторов риска нарушений гемостаза у женщин репродуктивного возраста [23]. Прием препаратов, содержащих эстроген, связан с изменениями гемостатического баланса и способствует увеличению риска развития ВТЭ у всех женщин.

Хорошо известно, что использование КОК вызывает ряд изменений в процессах коагуляции и фибринолиза. Прием препаратов связан с повышенными уровнями циркулирующих в плазме фибриногена, протромбина, факторов VII, VIII и X, а также с умеренным снижением уровня фактора V. Все эти изменения являются протромботическими и способствуют развитию тромбозов [24].

КОК снижают уровень эндогенных антикоагулянтов в плазме, таких как антитромбин III и ингибитор пути тканевого фактора, повышая тем самым риск тромбоза. Хотя КОК, по-видимому, вызывают небольшое увеличение биологической активности и концентрации протеина С, этот эффект уравнивается одновременным увеличением его ингибиторов: антитрипсина и макроглобина, а также выраженным снижением уровня общего и свободного протеина S. Запускается и фибринолитический каскад: наблюдаются повышенные уровни t-РА и плазминогена, а также пониженные уровни PAI-1. Эти эффекты частично компенсируются повышенным уровнем активируемого тромбином ингибитора фибринолиза ТАФИ. Тем не менее стоит отметить, что клинические последствия воздействия КОК на фибринолитический механизм, если таковые имеются, оспариваются, поскольку нет четких доказательств того, что активация фибринолиза связана с ВТЭ [25].

Дополнительный риск ВТЭ при приеме КОК обусловлен приобретенными факторами риска тромбоза, такими как ожирение, сахарный диабет, курение, АГ или синдром поликистозных яичников [26].

Ожирение считается независи-

мым фактором риска ВТЭ. У женщин с ожирением риск ВТЭ в 2 раза выше, а КОК при ожирении увеличивают этот риск в 10 раз по сравнению с общей популяцией [27].

L.G. Horton et al. [28] в ретроспективном исследовании выявили, что риск ВТЭ был в 5–8 раз выше у женщин с ожирением, принимавших КОК, по сравнению с женщинами без ожирения. В сравнении с женщинами с ожирением, не принимавших КОК, этот риск был в 10 раз выше. Однако абсолютный риск ВТЭ среди женщин с ожирением, принимавших КОК, оценить не удалось.

Данные литературы в отношении влияния КОК на гемостаз у женщин с ожирением и МС весьма ограничены. Несомненно, что как использование КОК, так и более высокий ИМТ увеличивают риск ВТЭ, и, вероятно, наибольшие относительные риски наблюдаются у женщин с сочетанием этих факторов.

Особенности гемостаза при беременности и в послеродовом периоде

В развитых странах ВТЭ является основной причиной смертности беременных женщин, часто проявляясь как тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии, и реже – как тромбоз церебральных вен [29].

Риск ВТЭ в период беременности и в послеродовом периоде повышается в 4–5 раз при общем риске 1,72 на 1000 родов [30]. Ожирение увеличивает этот риск и относится к наиболее частым факторам риска ВТЭ в акушерской практике [29].

Риск ВТЭ в послеродовом периоде примерно в 5 раз выше, чем во время беременности. Предыдущий тромбоз поверхностных вен является независимым фактором риска ВТЭ во время беременности и в послеродовом периоде [31].

Сдвиг в сторону протромботического состояния в системе гемостаза во время беременности – это физиологический процесс. Однако он имеет весомое значение для увеличения риска тромбоза у беременных по сравнению с небеременными женщинами. У беременных повышается

активность плазменных факторов свертывания крови, тогда как активность факторов антикоагулянтной системы снижается. Хорошим примером этого служит физиологическое снижение активности протеина S во время беременности. Протеин S – эндогенный антикоагулянт крови и кофактор, участвующий в инактивации активированного протеином С фактора Va. Снижение уровня свободного протеина S сопровождается повышением риска возникновения тромбоза [5]. Кроме того, изменения в системе фибринолиза во время беременности протекают с увеличением уровня PAI-1, который оказывает антифибринолитический эффект и, таким образом, способствует протромботическому сдвигу гемостатического баланса. Активация системы гемостаза при беременности проявляется также увеличением уровней D-димера, продуктов распада фибрина, комплекса «тромбин – антитромбин» и фрагмента протромбина [32].

Патогенез повышенного риска ВТЭ у беременных женщин с ожирением многофакторный и включает усиление коагуляции и снижение фибринолиза, усиление венозного застоя, эндотелиальной дисфункции и системного воспаления [33]. АО и повышенное внутрибрюшное давление дополнительно ограничивают венозный возврат. Высокая метаболическая активность жировой ткани, приводящая к высвобождению ИЛ-6, фактора некроза опухоли- α , TF и PAI-1, генерирует гипофибринолитическое, протромботическое, провоспалительное состояние, усиливает эндотелиальную дисфункцию и способствует окислительному стрессу. Этот каскад, в свою очередь, усугубляет риск возникновения ВТЭ [34].

К сожалению, на сегодняшний день исследований комбинированного влияния ожирения и беременности на лабораторные гемостатические переменные проведено недостаточно. В одном из исследований было выявлено, что уровень PAI-1 значительно выше у женщин с ожирением в I триместре беременности, но эта разница не проявлялась во II или III триместрах [35].

Позднее E.S. Morgan et al. [30] не обнаружили связи между уровнем PAI-1 и ИМТ во время беременности. Исследователи сделали вывод, что ожирение влияет на маркеры гемостаза лишь у небеременных женщин. Однако, анализируя гемостаз у беременных женщин с ожирением в контексте ВТЭ, исследования продемонстрировали увеличение риска этой патологии при ИМТ > 30 кг/м². Так, в популяционном когортном исследовании, проведенном в США, оценивалась взаимосвязь между ИМТ матери (измеренного до беременности) и событием в виде дородовой и послеродовой госпитализации, связанной с ВТЭ. Было показано, что скорректированное отношение шансов (ОШ) развития ВТЭ до родов было значительно выше для женщин с ожирением 1–3-й степени по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ. Скорректированные шансы развития ВТЭ в послеродовом периоде были значительно выше для женщин с ожирением 1–3-й степени по сравнению с беременными женщинами с нормальным весом. Женщины с ожирением 3-й степени имели самые высокие шансы развития ВТЭ до родов (ОШ 2,89; 95 % ДИ 2,20–3,81) и после родов (ОШ 3,64; 95 % ДИ 2,92–4,55) по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ [36].

Особенности гемостаза в период постменопаузы и при менопаузальной гормональной терапии

Заболеваемость ВТЭ увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин [37]. Распространенность ожирения выше у женщин в постменопаузе, чем в пременопаузе. В то время как менопауза сама по себе не связана с увеличением веса, она приводит к увеличению общего количества жира в организме и его перераспределению, и соответственно, к АО [38].

Менопауза сопровождается процессами физиологического старения, которые связаны с повышением уровня в плазме различных белков, участвующих в процессах свертывания крови, изменениями тромбоцитов и нарушением фибринолиза.

G. Palla et al. [39] в исследовании измеряли уровни маркеров, связанных с ожирением, воспалением/ ангиогенезом, и сопоставляли их с ИМТ у женщин в период перименопаузы. Женщины были разделены на 3 группы: с нормальным весом, избыточным весом и МС. Уровни лептина, ИЛ-6 и PAI-1 были значительно выше у женщин в группе МС по сравнению с женщинами с нормальным весом. Была выявлена положительная корреляция между окружностью талии с лептином и PAI-1. Эти результаты позволяют предположить, что ожирение и период пери- и постменопаузы у женщин оказывают синергическое влияние на риск ВТЭ. Результаты другого исследования показали, что у женщин МС играет более важную роль в повышении PAI-1 и гипофибринолизе, чем их гормональный статус. Следовательно, идентификация кардиометаболических факторов важна для уменьшения риска тромбозов у женщин в постменопаузе [40].

Использование пероральных препаратов для менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в период постменопаузы также является фактором риска ВТЭ [41]. Пероральный прием эстрогенов вызывает устойчивость к активированному протеину С и приводит к активации системы свертывания крови, о чем свидетельствует повышение плазменной концентрации фрагмента протромбина 1 + 2 [42, 43]. Эти влияния на систему гемостаза, вероятно, являются результатом фармакокинетики препаратов МГТ.

Данных о влиянии ожирения и перорального приема эстрогенов на риск ВТЭ немного. В клиническом исследовании «Инициатива женского здоровья» (Women's Health Initiative) женщины с ожирением, получавшие МГТ, имели высокий риск ВТЭ по сравнению с женщинами с нормальным весом, не получавшими МГТ [44]. Эти данные подтвердили связь повышенного риска ВТЭ с пероральным приемом МГТ и наличием избыточного веса или ожирения. Более того, сочетание препаратов МГТ в пероральной форме и повышенного ИМТ в даль-

нейшем ведет к повышению риска ВТЭ.

Таким образом, женщины с ожирением и МС, принимающие препараты МГТ в пероральной форме, представляют собой группу высокого риска развития ВТЭ. Таким женщинам не следует рекомендовать пероральный прием эстрогенов. С другой стороны, ожирение остается обратимым фактором риска. Поскольку снижение массы тела может быть связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, выявление и лечение ожирения могут быть важными инструментами для предотвращения ВТЭ.

Заключение

Несомненно, ожирение и МС как у женщин, так и у мужчин сопровождаются важными изменениями в системе гемостаза, которые могут способствовать развитию тромбоза. Ключевая роль в патогенезе нарушений гемостаза при этом отводится дисфункции тромбоцитов, гиперкоагуляции и гипофибринолизу в результате избытка PAI-1.

ВТЭ представляет собой серьезную проблему для здоровья как мужчин, так и женщин. Однако прием КОК, беременность и послеродовой период, постменопауза и МГТ – это особые факторы риска для здоровья женщин с ожирением и МС. В связи с глобальным распространением ожирения у женщин репродуктивного возраста их осведомленность о риске и последствиях ВТЭ имеет жизненно важное значение. Акушеры-гинекологи, эндокринологи и другие специалисты должны быть осведомлены о рисках ВТЭ и о необходимости тщательного изучения анамнеза с целью их выявления. Терапия, направленная на редукцию АО, ИР и связанных с ними расстройств, может помочь контролировать процесс тромбообразования и способствовать снижению риска тромбозов. Диагностика, подходы к лечению и профилактика нарушений в системе гемостаза должны быть приоритетными у женщин с ожирением и МС независимо от их возраста.

Список литературы:

1. Всемирная организация здравоохранения. База данных: ожирение и избыточный вес. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 17.08.2021). [World Health Organization. Database: obesity and overweight. (Electronic resource). URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (access date: 08.17.2021) (in Russ.)].
2. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
3. Sharma A.M. M, M, M & M: A mnemonic for assessing obesity. *Obes Rev.* 2010;11:808–809. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00766.x.
4. Keltz J, Zapantis A., Jindal S.K. et al. Overweight men: clinical pregnancy after ART is decreased in IVF but not in ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27(9–10):539–544. DOI: 10.1007/s10815-010-9439-y.
5. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469–480. DOI: 10.1111/j.1464- 5491.2006.01858.x.
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.М. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: МИА; 2011. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneyeva O.M. Clinical variants of metabolic syndrome. М.: МИА; 2011 (in Russ.)].
7. Adeoye A.M., Adewoye I.A., Dairo D.M. et al. Excess Metabolic Syndrome Risks Among Women Health Workers Compared With Men. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;17(11):880–884. DOI: 10.1111/jch.12595.
8. Olinto M.T.A., Theodoro H., Canuto R. Epidemiology of abdominal obesity. In: Gordeladze J., ed. *Adiposity – epidemiology and treatment modalities.* IntechOpen; 2017.
9. Say L., Chou D., Gemmill A. et al. Global causes of maternal deaths: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(6):e329–e338. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
10. Rath W., Tsikouras P. Mütter sterbefälle weltweit rückläufig, aber häufig vermeidbar! *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2018;222(4):143–151 (in German). DOI: 10.1055/a-0607-2816.
11. Sonnevi K., Tchaikovski S.N., Holmström M. et al. Obesity and thrombin-generation profiles in women with venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(5):547–553. DOI: 10.1097/ MBC.0b013e32835f93d5.
12. Konukoglu D., Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:511–540. DOI: 10.1007/5584_2016_90.
13. Adya R., Tan B.K., Randeve H.S. Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J Diabetes Res.* 2015;2015:648239. DOI: 10.1155/2015/648239.
14. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., Преснякова М.В. Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Изд. 4-е. Нижний Новгород: ННИИТО; 2008. [Sidorkina A.N., Sidorkin V.G., Presnyakova M.V. Biochemical basis of the hemostasis system and disseminated intravascular coagulation. 4th edition. Nizhny Novgorod: NNIITO; 2008 (in Russ.)].
15. Напалкова О.С., Эмануэль В.Л., Лапин С.В. и др. Тромбин как ключевой фермент гемостаза и его роль в атеросклерозе и воспалении. *Медицинский алфавит.* 2015;3(11):42–45. [Napalkova O.S., Emanuel V.L., Karpenko M.A. et al. Thrombin as key enzyme of hemostasis and its role in atherosclerosis and inflammation. *Meditinskiy alfavit.* 2015;3(11):42–45 (in Russ)].
16. Vilahur G., Ben-Aicha S., Badimon L. New insights into the role of adipose tissue in thrombosis. *Cardiovasc Res.* 2017;113(9):1046–1054. DOI: 10.1093/cvr/cvx086.
17. Kearney K., Tomlinson D., Smith K., Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):34. DOI: 10.1186/s12933-017-0515-9.
18. Ekpenyong C.E. Relationship between insulin resistance and metabolic syndrome clusters: current knowledge. *Acta Sci Med Sci.* 2019;3(3):99–104.
19. Pedro-Botet J., Ascaso J.F., Barrios V. et al. COSMIC project: consensus on the objectives of the metabolic syndrome in clinic. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018;11:683–697. DOI: 10.2147/DMSO.S165740.
20. Morange P.E., Alessi M.C. Thrombosis in central obesity and metabolic syndrome: mechanisms and epidemiology. *Thromb Haemost.* 2013;110(10):669–680. DOI: 10.1160/TH13-01-0075.
21. Xie W., Zhai Z., Yang Y. et al. Free fatty acids inhibit TM-EPCR expression through JNK pathway: an implication for the development of the prothrombotic state in metabolic syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34:468–474. DOI: 10.1007/s11239-012-0793-8.
22. Rudnicka A.R., Rumley A., Whincup P.H. et al. Sex differences in the relationship between inflammatory and hemostatic biomarkers and metabolic syndrome: British 1958 Birth Cohort. *J Thromb Haemost.* 2011;9(12):2337–2344. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04517.
23. Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):3–14. DOI: 10.1007/s11239-015-1311-6.
24. Gialeraki A., Valsami S., Pittaras T. et al. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(2):217–225. DOI: 10.1177/1076029616683802.
25. Sandset P.M. Mechanisms of hormonal therapy related thrombosis. *Thromb Res.* 2013;131(suppl 1):S4–S7. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70009-4.
26. Lidegaard O. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(10):1353–1360. DOI: 10.1517/14740338.2014.950654.
27. George A.P., Kent P. The Impact of multiple risk factors for venous thromboembolism and its implications for management. *Glob Pediatr Health.* 2019;6:2333794X19859161. DOI: 10.1177/2333794X19859161.
28. Horton L.G., Simmons K.B., Curtis K.M. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risk for cardiovascular events: A systematic review. *Contraception.* 2016;94(6):590–604. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.05.014.
29. Malinowski A.K., Bomba-Opoń D., Parrish J. et al. Venous thromboembolism in obese pregnant women: approach to diagnosis and management. *Ginekologia polska.* 2017;88(8):453–45. DOI: 10.5603/ GP.a2017.0083 9.
30. Morgan E.S., Wilson E., Melody T. et al. An observational study of haemostatic changes, leptin and soluble endoglin during pregnancy in women with different BMIs. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017;28(1):50– 55. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000535.
31. Heit J.A., Spencer F.A., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):3–14. DOI: 10.1007/s11239-015-1311-6.

32. Sucker C. Prophylaxis and therapy of venous thrombotic events (VTE) in pregnancy and the postpartum period. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2020;80(1):48–59. DOI: 10.1055/a-1030-4546.
33. Morgan E.S., Wilson E., Watkins T. et al. Maternal obesity and venous thromboembolism. *Int J Obstet Anesth.* 2012;21:253–263. DOI: 10.1016/j.ijoa.2012.01.002.
34. Braekkan S.K., Siegerink B., Lijfering W.M. et al. Role of obesity in the etiology of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: current epidemiological insights. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(5):533–540. DOI: 10.1055/s-0033-1343355.
35. Stewart F.M., Freeman D.J., Ramsay J.E. et al. Longitudinal assessment of maternal endothelial function and markers of inflammation and placental function throughout pregnancy in lean and obese mothers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:969–975. DOI: 10.1210/jc.2006-2083.
36. Butwick A.J., Bentley J., Leonard S.A. et al. Prepregnancy maternal body mass index and venous thromboembolism: a population-based cohort study. *BJOG.* 2019;126(5):581–588. DOI: 10.1111/1471-0528.15567.
37. ESHRE Capri Workshop Group, Eichinger S., Evers J.L.H., Glasieer A. et al. Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update.* 2013;19(5):471–482. DOI: 10.1093/humupd/dmt028.
38. Giannini A., Caretto M., Genazzani A.R., Simoncini T. Menopause, Hormone Replacement Therapy (HRT) and Obesity. *Curre Res Diabetes & Obes J.* 2018;7(1):555704. DOI: 10.19080/CRDOJ.2018.07.555704.
39. Palla G., Ramírez-Morán C., Montt-Guevara M.M. et al. Perimenopause, body fat, metabolism and menopausal symptoms in relation to serum markers of adiposity, inflammation and digestive metabolism. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(6):809–820. DOI: 10.1007/s40618-019-01168-6.
40. Basurto L., Díaz A., Rodriguez A. et al. Circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1 are associated with metabolic syndrome rather than with menopause. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(10):909–912. DOI: 10.1080/09513590.2019.1604658.
41. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321–333. DOI: 10.1001/jama.288.3.321.
42. Scarabin P.Y. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Front Horm Res.* 2014;43:21–32. DOI: 10.1159/000360554.
43. Rott H. Prevention and treatment of venous thromboembolism during HRT: current perspectives. *Int J Gen Med.* 2014;7:433–440. DOI: 10.2147/IJGM.S46310.
44. Canonico M., Oger E., Conard J. et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women: differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(6):1259–1265. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01933.x.

Кузина Ирина Александровна – ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-7923-4894.

Гончарова Екатерина Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-7025-8427.

Мартirosян Нарине Степановна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-0202-1257.

Тельнова Милена Эдуардовна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-8007-9721.

Атаманова Юлия Александровна – студентка 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-6401-3470.

Юдина Ксения Александровна – студентка 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-5386-0691.

Петунина Нина Александровна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9390-1200.

Контактная информация: Кузина Ирина Александровна, e-mail: mia986@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Irina A. Kuzina – assistant of the Department of Endocrinology of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11 Build. 2, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7923-4894.

Ekaterina V. Goncharova – C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11 Build. 2, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7025-8427.

Narine S. Martirosyan – C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11 Build. 2, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0202-1257.

Milena E. Telnova – C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Endocrinology of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11 Build. 2, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8007-9721.

Yuliya A. Atamanova – student of the 6th course, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6401-3470.

Kseniya A. Yudina – student of the 6th course, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5386-0691.

Nina A. Petunina – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Endocrinology of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 11 Build. 2, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9390-1200.

Contact information: Irina A. Kuzina, e-mail: mia986@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

Роль антисептиков в терапии бактериальных вагинозов

Кызырова Ж.С. к.м.н., КРМУ
Максутова Д.Ж. д.м.н., профессор КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова
Датхаева З.А. к.м.н., КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

Данная статья обращает внимание на трудности терапии пациенток с бактериальным вагинозом и предлагает альтернативные пути их решения. Также обсуждается вопрос об особой группе пациенток, у которых есть ограничения в использовании традиционных лекарственных средств, т.е. пациентки, находящиеся в гестационном периоде.

Ключевые слова: деквалинция хлорид, бактериальный вагиноз, биопленки.

The role of antiseptics in the treatment of bacterial vaginosis

Summary: This article draws attention to the difficulties of treating patients with bacterial vaginosis and suggests alternative ways to solve them. It also raises the issue of a special group of patients who have restrictions in the use of traditional medicines, i.e. patients in the gestational period.

Keywords: dequalinium chloride, bacterial vaginosis, biofilms.

БВ – самое распространенное инфекционное невоспалительное заболевание женской половой системы. Распространенность в различных популяциях женщин и в разных странах составляет от 15 до 80 % и более. По официальным данным медицинской статистики, в странах Запада симптомы вагиноза, главным образом выделения, ежегодно обнаруживают более чем у 10 млн женщин. БВ встречается чаще среди афроамериканских женщин, в Европе и Азии распространен с одинаковой частотой среди женщин различных расовых групп. Данные о заболеваемости БВ вариabельны, что обусловлено различными популяциями обследуемых женщин, применением нестандартных методов диагностики, неоднозначной трактовкой заболевания, игнорированием социальных и демографических факторов.

БВ не передается половым путем. Однако установлено, что существует определенная корреляционная зависимость между возникновением БВ и сексуальным поведением: раннее начало половой жизни, ее особенности, число половых партнеров и др. Число половых партнеров – более значительный фактор для развития БВ, чем число половых контактов. Сексуальная активность страдающих БВ выше, чем в группе здоровых женщин [1].

Бактериальный вагиноз (БВ) – это инфекционный невоспалительный синдром полимикробной

этиологии, связанный с дисбиозом вагинальной микрофлоры, который характеризуется количественным снижением или полным исчезновением лактобацилл, особенно перекись-продуцирующих, и значительным увеличением облигатных и факультативных анаэробных условно-патогенных микроорганизмов.

БВ является полимикробным заболеванием, при котором происходит замещение нормальной вагинальной микрофлоры (протективных лактобацилл) микроаэрофильными (*Gardnerella vaginalis*) и облигатно-анаэробными (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Atopobium vaginae* и др.) микроорганизмами.

Бактериальный вагиноз в большинстве своем выявляют у пациенток, находящихся в репродуктивном возрасте. Данное заболевание не угрожает жизни больных, однако может серьезно осложнить течение беременности и являться фактором риска развития патологических состояний в гестационном периоде: самопроизвольные аборты, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела, внутриамниотическая инфекция, преждевременное излитие околоплодных вод. Женщины с БВ подвержены более высокому риску развития эндометрита и сепсиса после кесарева сечения. Сегодня, бактериальный вагиноз является одной из причин развития

постоперационных гинекологических осложнений, абортов, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), перитонита [7-10]. Также продолжительное течение бактериального вагиноза рассматривается как один из факторов риска развития повышенной восприимчивости ИППП, в особенности к ВИЧ-инфекции и генитальному герпесу, неоплазий шейки матки [2-6].

По данным метаанализа, наличие бактериального вагиноза в анамнезе во время беременности вдвое увеличивает риск развития преждевременных родов. Однако если БВ проявился в течение I триместра, то риск увеличивается до 5-7 раз. Возникновение БВ в гестационном периоде вносит свой вклад в увеличение риска рождения детей с низкой массой тела, повышает вероятность самопроизвольного прерывания беременности, способствует развитию послеродового эндометрита и хориоамнионита. Считается, что ассоциированные с бактериальным вагинозом микроорганизмы способны к продукции клеток, схожих по своей структуре с тканевыми фосфолипазами, которые являются биохимическими триггерами родовой деятельности. Деятельность тканевых фосфолипаз приводит к дезинтеграции соединительной ткани околоплодных оболочек, последующему их разрыву и началу родовой деятельности. Ассоциированные с бактериальным вагинозом бактерии

способны к выработке ферментов муциназа и сиалидаза, которые в свою очередь играют ключевую роль в размягчении коллагена шейки матки, укорачивая ее и разрушая цервикальную слизь, проникают восходящим путем в хорион и инфицируют плод. Гестационный период с БВ в анамнезе увеличивает риск рождения детей с клиническими признаками респираторного дистресс-синдрома, отитом, гастроэнтеритом, гипотрофией, омфалитом, конъюнктивитом [11, 15].

На сегодняшний день накопилось большое количество работ, посвященных механизму формирования хорошо структурированной полимикробной пленки при бактериальном вагинозе, покрывающей вагинальный эпителий, которая состоит из анаэробных бактерий, в том числе *Gardnerella vaginalis* [16]. Бактериальный вагиноз – невоспалительный синдром, который характеризуется снижением количества лактобацилл и увеличением других микроорганизмов, таких как: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* spp., *Atopobium vaginae* и др. Повышение концентрации анаэробных бактерий приводит к расщеплению белков до аминокислот, аминокислоты в свою очередь преобразуются в амины. Амины вызывают повышение pH среды влагалища, которое сопровождается характерным «рыбным» запахом. Дисбаланс и сдвиги в бактериальной микрофлоре подробно изучались при исследовании вагинальных выделений. Самая большая плотность бактерий на поверхности эпителия была зарегистрирована при pH от 5,0 до 6,0 [18]. *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Pseudomonas aeruginosa* способны прикрепляться к поверхности эпителиальных клеток, играя ключевую роль в патогенезе бактериального вагиноза. Поверхностные клетки эпителия влагалища, которые покрыты множеством грамположительных и грамотрицательных бактерий и формируют «ключевые клетки» (один из основных критериев диагностики бактериального вагиноза). При микроскопическом

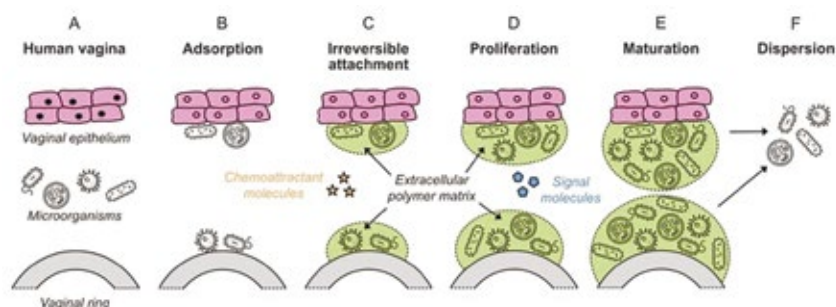


Рисунок 1. Колонизация вагинального эпителия

исследовании такие клетки приобретают характерный «зернистый» вид. *G. vaginalis* и ряд других бактерий, которые часто встречаются при бактериальном вагинозе, способны образовывать целые колонии, покрывая себя так называемыми «биопленками». Формирование биопленки может привести к устойчивости к антибиотикам, неуспешности лечения и рецидивам бактериального вагиноза [18]. Это объясняется тем, что современные условия изменили свойства микроорганизмов – изменился их уровень вирулентности и патогенности, возникли сдвиги в этиологической структуре инфекционных заболеваний, более того подверглись изменениям и способы реагирования иммунной системы. В ряде работ было показано, что рецидив бактериального вагиноза через 3 месяца достигает 30 % случаев, а если брать полугодовой период, то цифры увеличиваются до 50 % [19].

Наблюдение за тем, что бактерии образуют сидячие сообщества на поверхности, впервые было описано в работе Henrici и Zobell в 1930-х годах. Однако только в конце 1970-х годов в работе Костертон и его коллег было признано и принято, что биопленки представляют собой преобладающий способ роста бактерий в природе и даже при инфекционных заболеваниях. Биопленка определяется как сообщество микробного происхождения, состоящее из клеток, прикрепленных к субстрату, интерфейсу или друг к другу, встроенных в матрикс внеклеточных полимерных веществ, которые они продуцируют, и проявляющих измененный фенотип в отношении скорости роста и транскрипции генов. На формирование и развитие био-

пленки влияет множество факторов, в том числе бактериальный штамм, свойства поверхности и параметры окружающей среды, такие как pH, концентрация питательных веществ и температура. Формирование биопленки происходит в пять стадий независимо от того, имеет ли поверхность прикрепления биотический или неживой характер: (I) начальное прикрепление; (II) необратимая привязанность; (III) раннее развитие архитектуры биопленки (образование микроколоний); (IV) созревание; и (V) дисперсия (рис. 1) [33].

Лечение БВ по-прежнему является сложной задачей, особенно из-за необходимости уничтожения биопленок [25]. В настоящее время наиболее часто назначаемыми препаратами являются метронидазол и клиндамицин [26]. Однако при использовании этих препаратов возникают трудности, а именно возникновение резистентности к лечению и невозможность эрадикации вагинальных биопленок [27], которые часто приводят к неэффективности лечения и рецидивам БВ. Эта устойчивость к лечению может быть дополнительно осложнена сложной вагинальной микробиотой, которая включает несколько видов. Лечение антибиотиками вызывает сдвиг в составе вагинального микробиома, что приводит к появлению устойчивых к антибиотикам возбудителей [28].

Антимикробное действие антисептиков в отличие от антибиотиков неспецифично и имеет несколько механизмов действия, а местное применение создает высокие концентрации, достаточные для преодоления выработанных бактериями механизмов защиты. Антисептики имеют несколько мишеней действия, кото-

рые находятся в различных частях клеток (клеточная стенка, мембрана, цитоплазма). Одним из современных и распространенных антисептиков является деквалиния хлорид. Деквалиния хлорид представляет собой четвертичную аммониевую соль с антимикробной активностью, которая в основном используется в качестве антисептика в клиническом контексте [29].

Деквалиния хлорид также обладает некоторыми противовоспалительными свойствами [30]. Ранее было показано, что соединение активно в отношении широкого спектра вагинальных патогенов, в том числе планктонных клеток *Gardnerella* spp. [30]. Кроме того, поскольку было описано, что деквалиния хлорид проявляет несколько способов действия против бактерий (нарушение проницаемости клеток и инактивация ферментов) [30], риск возникновения резистентности считается более низким.

С течением времени подходы к терапии различных заболеваний претерпевают изменения, включая все новые, альтернативные пути решения проблемы. То же самое касается и рекомендованных режимов, и схем терапии бактериального вагиноза. До недавнего времени схемы терапии БВ ограничивались метронидазолом и клиндамицином. С учетом все возрастающей и тревожной статистики рецидивов бактериального вагиноза, о которой упоминалось выше (30 % случаев за 3 месяца, до 50 % в полугодовой период), возникла необходимость поиска альтернативных схем терапии бактериального вагиноза, минимизирующих возможную резистентность микроорганизмов к антимикробным средствам. И в 2018 году в схемы терапии бактериального вагиноза, рекомендованные IUSTI, включается деквалиния хлорид (рис. 2) [34].

Учитывая вклад бактериального вагиноза, как фактора риска развития негативных последствий для матери и новорожденного, подбор терапии БВ является актуальной задачей для акушера-гинеколога на любом сроке гестации. По данным метаанализа, антибактериальное лечение БВ

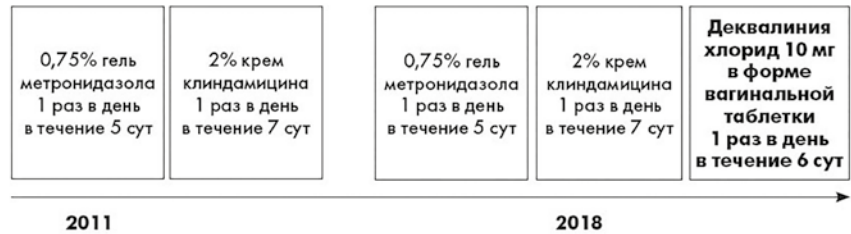


Рисунок 2. Рекомендованные схемы терапии БВ IUSTI

уменьшает риск позднего выкидыша вдвое. Несмотря на то что лечение бактериального вагиноза на сроках до 20 нед. не сопровождалось значительным снижением частоты преждевременных родов, антибактериальная терапия беременных с БВ сроком до 20 нед. уменьшает почти вдвое риск преждевременных родов [31].

На протяжении последних десятиков лет, учитывая этиопатогенетические аспекты заболевания, выработались определенные, устоявшиеся схемы терапии БВ. Согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации по ведению пациентов с бактериальным вагинозом, в основном используются два препарата – это клиндамицин и метронидазол в различных формах. Но их применение ограничено из-за запрета использования у беременных пациенток в I триместре, отдельные работы указывают на наличие, в частности, у метронидазола мутагенного влияния на бактерии [14] и канцерогенного эффекта в отношении крыс [15]. Таким образом, клинические рекомендации разных профессиональных медицинских сообществ и научных организаций содержат во многом противоречивые тезисы и алгоритмы лечения БВ, что свидетельствует об отсутствии единого мнения по данной проблеме среди специалистов, а это, вероятно, связано с неоднозначностью полученных результатов экспериментальных и клинических исследований. К сожалению, подобные разногласия в определенной степени могут осложнять врачам-клиницистам выбор оптимальной (эффективной и безопасной) схемы терапии БВ при беременности.

Одним из разрешенных к применению препаратов на любом сроке беременности является деквалиния

хлорид. Учитывая, что препарат применяется местно, и очень малое количество действующего вещества попадает в системный кровоток через слизистую оболочку влагалища, деквалиния хлорид не оказывает значимого системного действия на организм женщины, находящейся в гестационном периоде, и плод. Возможность применения у беременных изучалась в ряде исследований. Одно из исследований описывалось в работе «Клинические и прогностические аспекты лечения бактериального вагиноза у беременных», которое было проведено на базе Харьковского национального медицинского университета им. В.Н. Каразина.

Целью исследования являлось изучение терапевтической эффективности деквалиния хлорида при БВ, оценка влияния проведенного лечения на течение беременности, состояние плода и новорожденного. Сравнительный анализ был проведен с повидон-йодом у беременных в I триместре беременности.

Всего в исследовании участвовало 66 беременных женщин с бактериальным вагинозом со сроками гестации 6-8 недель. Они были разделены на две группы: I группа (основная, 34 пациентки), в которой применяли деквалиния хлорид по 1 таблетке на ночь в течение 6 суток, и II группа (группа сравнения, 32 пациентки), в которой применяли свечи повидон-йода в течение недели. В последующем изучали течение беременности, состояние внутриутробного плода и перинатальную патологию. Для оценки внутриутробного состояния плода проводили доплерографию маточно-плацентарного кровотока, изучение биофизического профиля плода (БПП) и спектральный анализ variability сердечного ритма плода. Уровень автономной нервной регуляции оценивали ме-

тодом неинвазивной компьютерной ЭКГ-интервадографии с помощью системы «Cardiolab fetal» (НТЦ «ХАИ Медика»).

В ходе проведенных бактериологических исследований было установлено, что преобладающей влагалищной флорой у пациенток с БВ были гарднереллы, фузобактерии, клебсиеллы, псевдомонады, бактерии, стрепто- и стафилококки, пептострептококки, листерии. Под влиянием лечения нормализация микробного пейзажа во влагалище с возрастанием лактобациллярного биотопа отмечалась у 100 % беременных, получавших деквалиния хлорид, и 71,9 % женщин группы сравнения. Пациенткам II группы в более поздние сроки для продолжения санации при необходимости назначали вагинальные таблетки метронидазола.

При изучении перинатальной патологии плода было установлено многократное ее снижение в группе пациенток, получавших в I триместре для лечения БВ деквалиния хлорид (табл. 1).

По-видимому, высокий уровень перинатальных поражений и инфекционных заболеваний во II группе был связан с неблагоприятными условиями формирования плаценты в период инвазии трофобласта. В основной группе, где была отмечена полная излеченность от БВ благодаря терапии деквалиния хлоридом в ранние сроки беременности, влияние этого заболевания на состояние плода и новорожденного было незначительным [32].

В нашей стране формула деквалиния хлорида представлена отечественным препаратом под названием Антибакт, производимый компанией АО «Нобел АФФ». Антибакт – антисептический и противомикробный препарат для лечения гинекологических заболеваний. Таблетки вагинальные белого цвета, овальные, двояковыпуклые (одна таблетка содержит деквалиния хлорида 10 мг). Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

Механизм действия препарата Антибакт, как и других представителей антисептиков, проявляется в

Таблица 1.

Название патологии	I группа, %	II группа, %
Перинатальная гипоксия	5,9	21,9
ЗВУР	2,9	15,6
Гипоксически-ишемические поражения ЦНС	5,9	18,8
Родовые травмы	-	6,2
Инфекционные заболевания	2,9	28,1
Прочая патология	8,8	18,8

МИКРООРГАНИЗМ	Грам	МИС
АНАЭРОБНЫЕ БАКТЕРИИ		
<i>Gardnerella vaginalis</i>	-/+	2 - 256
<i>Atopobium vaginae</i>	-/+	<0,0625 - 0,5
<i>Bacteroides spp</i>		
<i>Prevotella spp</i>	-	8 - 512
<i>Poryphyromonas spp</i>		
<i>Peptostreptococci</i>	+	1 - 32
<i>Fusobacteria</i>	-	32 - 64
ГРИБКИ		
<i>Candida albicans</i>		0,2 - 50
<i>Candida glabrata</i>		0,2 - 256
<i>Candida krusei</i>		128
<i>Candida tropicalis</i>		0,2 - 50
ПРОСТЕЙШИЕ		
<i>Trichomonas vaginalis</i>		28,8 - 400

МИКРООРГАНИЗМ	Грам	МИС
АЭРОБНЫЕ Грам+ бактерии		
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	0,2 - 8
Streptococci группы A	+	0,25 - 20
Streptococci группы B	+	2-64
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	0,2 - 64
АЭРОБНЫЕ Грам - бактерии		
<i>Enterobacter spp</i>	-	3,1 - 400
<i>Escherichia coli</i>	-	1 - 400
<i>Klebsiella spp</i>	-	3,1 - 400
<i>Pseudomonas spp.</i>	-	5 - 400
<i>Serratia spp.</i>	-	3,1 - 400
<i>Proteus spp.</i>	-	20 - >1024

Рисунок 3 Спектр действия деквалиния хлорида и МПК на различных возбудителей

нарушении проницаемости клеточной стенки, и способствует потере ферментной активности и гибели микроорганизмов.

Антибакт содержит активное вещество деквалиния хлорид – четвертичное аммониевое соединение с широким спектром противомикробной активности. Деквалиния хлорид активен в отношении грамположительных бактерий: *Streptococcus spp.*, включая бета-гемолитические стрептококки группы A и B, *Staphylococcus aureus*, *Listeria spp.*; анаэробов: *Peptostreptococcus* (группы D); грибов рода *Candida* (*Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*); грамотрицательных бактерий: *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*; простейших: *Trichomonas vaginalis*.

Также клиническую значимость имеет и концентрация действующего вещества. Антибакт, как местный антисептик, создает высокие концентрации, многократно превышающие МПК возбудителей (рис. 3).

Таким образом, в современное время, когда микроорганизмы вы-

рабатывают все новые и новые механизмы резистентности к антимикробным средствам, ситуация требует нового подхода к лечению, либо добавление дополнительных средств к уже имеющимся схемам терапии. Антимикробная терапия бактериальных вагинозов особенно в гестационный период требует специального подхода и расширения традиционных средств, которые обычно используются для терапии бактериальных вагинозов. Выбор препаратов должен базироваться на принципах безопасности для внутриутробного роста и развития плода в сочетании с высокой эффективностью. Для этих целей оптимальным является применение деквалиния хлорида (Антибакт, АО «Нобел АФФ») – антисептика, убедительно доказавшего в исследованиях, проведенных с участием более 3 тыс. женщин с вагинальными инфекциями, свое соответствие стандартным антибиотикам и антимикотикам по клиническому эффекту и продемонстрировавшего ряд преимуществ перед стандартными препаратами.

Список литературы:

- Atashili J, Poole C., Ndumbe P.M. et al. Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a metaanalysis of published studies // AIDS. – 2008. – N 22. – P. 1493–1501.
- Гинекология: национальное руководство. Краткое издание / гл. ред. Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, В.Е. Радзинский, И.Б. Манухин. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 1056 с. – DOI: 10.33029/9704-5739-9-GIN-2020-1-056. – ISBN 978-5-9704-5739-9.
- Chohan V.H., Baeten J., Benki S. et al. A prospective study of risk factors for herpes simplex virus Type 2 Acquisition among high-risk HIV1 Sero negative Kenyan Women // Sex Transm. Infect. – 2009. – N 85. – P. 489–492.
- Gallo M.F., Warner L., Macaluso M. et al. Risk factors for incident herpes simplex type 2 virus infection among women attending a sexually transmitted disease clinic // Sex Transm. Dis. – 2008. – N 35. – P. 679–685.
- Kaul R., Nagelkerke N.J., Kimani J. et al. Prevalent herpes simplex virus type 2 infection is associated with altered vaginal flora and an increased susceptibility to multiple sexually transmitted infections// J. Infect. Dis. – 2007. – N 196. – P. 1692–1697.
- Schwebke J.R. Abnormal vaginal flora as a biological risk factor for acquisition of HIV infection and sexually transmitted diseases // J. Infect. Dis. – 2005. – N 192. – P. 1315–1317.
- Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации. – 3-е изд., испр. и доп. / Г.М. Савельева, В.Н. Серов, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАРМедиа. 2009. – 880 с.
- Гинекология. Национальное руководство/ В.И. Кулаков, Г.М. Савельева, И.Б. Манухин. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2011. – 1072 с.
- Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин// Клинические рекомендации под ред. В.Н.Прилепской и соавт. – Москва, 2013. – 50 с.
- Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л., Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 18–22.
- Бондаренко К.Р., Озолина Л.А., Бондаренко В.М. Патогенетические аспекты дисбиоза влагалища и современные возможности его коррекции. Акуш. и гинекол. 2014; 8: 127–32. / Bondarenko K.R., Ozolina L.A., Bondarenko V.M. Patogeneticheskie aspekty disbioza vlagalishcha i sovremennye vozmozhnosti ego korrektsii. Akush. i ginekol. 2014; 8: 127–32. [in Russian]
- Donati L, Di Vico A, Nucci M et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2010; 281: 589–600.
- Donders GG, van Calsteren K, Bellen G et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. BJOG 2009; 116 (10): 1315–24.
- Kenyon C, Colebunders R, Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2013; 209 (6): 505–23.
- Lamont RF. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. Front Immunol 2015; 16 (6): 566
- Swidsinski A, Mendling W, Loening-Baucke V, et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 2005;106:1013-23. doi: 10.1097/01.AOG.0000183594.
- ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections. Ed by F. Allerberger. 2014; January 14, 2015.
- Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. J Bone Joint Surg Am. 1985;67: 264–273.
- Alves P, Castro J, et al. Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species Isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an In Vitro biofilm formation model. J Infect Dis.2014;210(4):593-596. doi: 10.1093/infdis/jiu131.
- Do T, Devine D, Marsh PD. Oral biofilms: molecular analysis, challenges, and future prospects in dental diagnostics. Clin Cosmet Investig Dent. 2013;5:11. doi: 10.2147/CCIDE.S31005.
- Jeanne M. Marrazzo, et al. Bacterial vaginosis: identifying research gaps proceedings of a workshop sponsored by DHHS/NIH/NIAID. Sex Transm Dis. 2010;37(12):734. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181fbbc95.
- Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013;
- Dobias L, Cerna M, Rossner P, Sram R. Genotoxicity and carcinogenicity of metronidazole. Mutat Res 1994; 317: 177–94.
- Rustia M, Shubik P. Experimental induction of hepatomas, mammary tumors, and other tumors with metronidazole in noninbred Sas: MRC(WI)BR rats. J Natl Cancer Inst 1979; 63: 863–8.
- Rosca A.S., Castro J., Sousa L.G.V., Cerca N. Gardnerella and vaginal health: The truth is out there. FEMS Microbiol. Rev. 2020;44:73–105. doi: 10.1093/femsre/fuz027. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Ref list]
- Donders G.G., Zodzika J., Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: What we have and what we miss. Expert Opin. Pharmacother. 2014;15:645–657. doi: 10.1517/14656566.2014.881800.
- Tomás M., Palmeira-de-Oliveira A., Simões S., Martinez-de-Oliveira J., Palmeira-de-Oliveira R. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies. Int. J. Pharm. 2020;587:119659. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119659.
- Mayer B.T., Srinivasan S., Fiedler T.L., Marrazzo J.M., Fredricks D.N., Schiffer J.T. Rapid and Profound Shifts in the Vaginal Microbiota Following Antibiotic Treatment for Bacterial Vaginosis. J. Infect. Dis. 2015;212:793–802.
- McBain A.J., Ledder R.G., Moore L.E., Catrenich C.E., Gilbert P. Effects of Quaternary-Ammonium-Based Formulations on Bacterial Community Dynamics and Antimicrobial Susceptibility. Appl. Environ. Microbiol. 2004;70:3449–3456. doi: 10.1128/AEM.70.6.3449-3456.2004.
- Mendling W., Weissenbacher E.R., Gerber S., Prasauskas V., Grob P. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: A review. Arch. Gynecol. Obstet. 2016;293:469–484. doi: 10.1007/s00404-015-3914-8.
- Бактериальный вагиноз: эволюция терапевтических подходов на примере рекомендаций IUSTI.
- «Клинические и прогностические аспекты лечения бактериального вагиноза у беременных» Харьковского национально-го медицинского университета им. В.Н. Каразина.
- The Vaginal Microbiota, Bacterial Biofilms and Polymeric Drug-Releasing Vaginal Rings Louise Carson Ruth Merkatz, Elena Martinelli, Peter Boyd, Bruce Variano, Teresa Sallent, and Robert Karl Malcolm.
- Бактериальный вагиноз: эволюция терапевтических опций на примере рекомендаций IUSTI.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АНТИБАКТ

НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АНТИБАКТ, 10 мг, таблетки вагинальные

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1.1. *Общее описание.* Таблетки вагинальные, 10 мг

1.2. *Качественный и количественный состав* Одна таблетка содержит активное вещество – деквалиния хлорид 10.00 мг, вспомогательные вещества: лактоза спрей сухой 250, целлюлоза микрокристаллическая РН 102, магния стеарат.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки белого или почти белого цвета овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью. По 6 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из прозрачной пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Показания к применению. Препарат АНТИБАКТ показан для лечения бактериальных вагинозов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Режим дозирования. Рекомендуется применять по одной вагинальной таблетке ежедневно в течение 6 дней. Вагинальную таблетку вводят глубоко во влагалище вечером перед сном. Препарат рекомендуется вводить в положении лежа на спине, слегка согнув ноги. Во время менструации лечение следует прекратить и продолжить после ее окончания. Выделения и воспаление обычно проходят в течении от 24 до 72 часов

Лечение менее 6 дней может привести к рецидиву.

Иногда при сухости влагалища, существует возможность неполного растворения таблетки и выпадения ее из влагалища. В таких случаях, перед введением таблетки во влагалище, необходимо увлажнить ее незначительным количеством воды.

Противопоказания. Гиперчувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата Язвенные изменения вагинального эпителия и шейки матки Детский возраст (девочки, не достигшие половой зрелости).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия. Анионы, такие как мыло, моющие вещества и сурфактанты могут снижать антимикробную активность деквалиния хлорида. АНТИБАКТ, таблетки вагинальные, не влияет на прочность латексных презервативов.

Фертильность, беременность и лактация

Беременность. АНТИБАКТ может применяться во время беременности и лактации. Четыре клинических исследования с участием 181 беременной женщины не выявили никаких нежелательных влияний деквалиния хлорида на беременных женщин и здоровье плода/новорожденного. Более того, значительный постмаркетинговый опыт показывает отсутствие токсичности препарата АНТИБАКТ по отношению к здоровью плода/новорожденного.

Грудное вскармливание. Системное влияние препарата АНТИБАКТ на женщин, кормящих грудью, является незначительным. Таким образом, не ожидается негативного влияния на ребенка, который находится на грудном вскармливании.

Нежелательные реакции. В клинических исследованиях сообщалось о следующих побочных реакциях, связанных с деквалиния хлоридом.

Часто ($\geq 1/100$ to $< 1/10$). Инфекции и зоонозы вагинальный кандидоз (молочница). Репродуктивная система и заболевания молочной системы выделения из влагалища, зуд влагалища, жжение во влагалище. *Не часто ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$).* Инфекции и паразиты, бактериальный вагиноз, грибковые инфекции кожи, вульвит, вульвовагинит. Нарушения со стороны ЦНС головная боль Нарушения со стороны ЖКТ тошнота. Репродуктивная система и заболевания молочной системы вагинальное кровотечение, боль во влагалище. *Неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту*

возникновения определить невозможно). Инфекции и зоонозы цистит. Репродуктивная система и заболевания молочной системы образование язвочек и мацерация вагинального эпителия, маточное кровотечение, покраснение влагалища, сухость влагалища. *Общие расстройства и условия применения аллергия реакция (сыпь, эритема, экзантема, отеки или зуд) лихорадка*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1.1. **Механизм действия.** Деквалиния хлорид является поверхностно активным веществом. Основным механизмом действия деквалиния хлорида является усиление проницаемости микробной клетки и последующая потеря ее ферментной активности, которая вызывает гибель микробной клетки. Деквалиния хлорид проявляет высокую бактерицидную активность.

5.1.2. **Фармакодинамические эффекты.** Бактерицидный эффект деквалиния хлорида действует в течение 30–60 минут, достигая максимальной эффективной местной концентрации в течение первого часа после введения.

Механизм устойчивости. Не наблюдались случаи приобретенной устойчивости патогенных микроорганизмов к деквалиния хлориду.

Антимикробный спектр

Обычно чувствительные микроорганизмы

аэробные грамположительные бактерии: Enterococcus faecalis Lactobacillus spp. Staphylococcus aureus Streptococcus agalactiae (Group B streptococci) Streptococcus pyogenes (Group A streptococci)

аэробные грамотрицательные бактерии: Enterobacter spp. Escherichia coli Klebsiella spp. Pseudomonas spp. Serratia spp.

анаэробные бактерии: Atopobium vaginae Bacteroides spp Fusobacteria Gardnerella vaginalis Prevotella spp. Peptostreptococci Porphyromonas spp

Микроорганизмы с приобретенной устойчивостью: неизвестно

Устойчивые микроорганизмы

грамотрицательные бактерии: Proteus sp., Chlamydia trachomatis.

Другие микроорганизмы: Trichomonas vaginalis

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

После растворения вагинальной таблетки, содержащей 10 мг деквалиния хлорида, в приблизительно 2.5-5 мл вагинальной жидкости, концентрация деквалиния хлорида в вагинальной жидкости составляет 4000 - 2000 мг/л, которая выше, чем МПК90 всех исследованных патогенных микроорганизмов.

ДАННЫЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Системные токсические эффекты препарата АНТИБАКТ маловероятны из-за незначительного системного воздействия деквалиния хлорида, вводимого интравагинально.

Исследования *in vivo* и *in vitro* с деквалиния хлорид не выявили никаких признаков потенциальной мутагенной активности.

Исследования репродуктивной токсичности не проводились.

Исследования на кроликах показали хорошую вагинальную переносимость препарата.

Дата регистрации: 26 сентября 2016 года



PK-ЛС-5№022397

doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-28-32

Тактика сохранения репродуктивного материала при раке шейки матки



И.Е. Дмитриева¹, Я.О. Мартиросян¹, Л.Г. Джанашвили¹,
В.О. Дементьева¹, Л.В. Адамян^{1,2}, Т.А. Назаренко^{1,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

³Клиника профессора В.М. Здановского

Вопрос сохранения репродуктивной функции у пациенток, больных раком шейки матки, приобретает все большую значимость в условиях современных возможностей ранней диагностики и лечения. Для пациенток с диагностированным раком шейки матки разработаны различные методы с установленной эффективностью – от транспозиции яичников до криоконсервации ооцитов, эмбрионов и тканей яичника. Тем не менее приоритетность и порядок действий при обращении таких пациенток остаются неясными, из-за чего возникают сложности с определением тактики лечения.

В данной статье представлен клинический случай сохранения репродуктивного материала у молодой пациентки, перенесшей транспозицию яичников. Обсуждаются особенности проведения у таких пациенток контролируемой овариальной стимуляции и забора ооцитов, а также результативность данных процедур в сравнении с проведением аналогичного лечения до транспозиции. В данном случае у пациентки с транспонированными яичниками в результате проведения КОС было получено 3 ооцита (против 20 у пациентки со сходным клиническим и гинекологическим анамнезом, но до проведения транспозиции яичников). Учитывая особенности, затрудняющие получение репродуктивного материала после транспозиции яичников, мы рекомендуем рассматривать возможность проведения криоконсервации ооцитов или эмбрионов до проведения транспозиции у пациенток, больных раком шейки матки. При наличии достаточного времени до лечения основного заболевания данная тактика может повысить эффективность сохранения репродуктивного материала и улучшить перспективы получения генетического потомства в будущем, после лечения основного заболевания.

Ключевые слова: онкофертильность, транспозиция яичников, криоконсервация репродуктивного материала, рак шейки матки, лучевая терапия, трансабдоминальная пункция яичников.

Для цитирования: Дмитриева И.Е., Мартиросян Я.О., Джанашвили Л.Г., Дементьева В.О., Адамян Л.В., Назаренко Т.А. Тактика сохранения репродуктивного материала при раке шейки матки. Медицинский совет. 2021;(3):28–32.

doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-28-32.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A challenge of fertility preservation in the setting of cervical cancer – a clinical case

Irina E. Dmitrieva¹, nika06@inbox.ru, Yana O. Martirosyan¹, Lana G. Dzhnashvili¹, Victoria O. Demytyeva¹,
Leila V. Adamyan^{1,2}, Tatyana A. Nazarenko^{1,3}

¹Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegateskaya St., Moscow, 127473, Russia

³Zdanovsky Clinic; 2, Kholodilny Lane, Moscow, 115191, Russia

The issue of fertility preservation in patients with cervical cancer is getting more and more common considering the improved effectiveness of early diagnosis and treatment of cancer. There is a number of evidence-based tactics available to the patients with diagnosed cervical cancer. These tactics have been proved effective and include methods such as ovarian transposition; oocyte, embryo and ovarian tissue cryopreservation. Nonetheless, there are no existing medical algorithms to define the priority of actions that should be taken in such cases of restricted time. The objective of this clinical case report is to highlight an existing concern towards the decision-making process regarding fertility preservation in patients with cervical cancer.

In this paper we report a clinical case of fertility preservation tactics in a patient undergone ovarian transposition. We pay attention to particular features of the controlled ovarian stimulation (COS) and oocyte retrieval process typical for such patients. The article discusses the subject of COS and oocyte retrieval effectiveness compared to patients who did not undergo ovarian transposition. The 35-year old patient presented 9 months after ovarian transposition to perform oocyte cryopreservation. As a result of COS 3 oocytes were aspirated, compared to 20 oocytes in another patient of comparable age and medical history, but with no ovarian transposition performed.

Regarding particular conditions constraining ovarian stimulation and oocyte retrieval after ovarian transposition, we

recommend to consider the possibility of performing oocyte/embryo cryopreservation before ovarian transposition in patients with cervical cancer. Prioritizing oocyte and embryo cryopreservation in case of having sufficient time before treatment could significantly improve possibilities of achieving genetically related offspring in a long-term perspective.

Keywords: oncofertility, ovarian transposition, fertility preservation, cervical cancer, radiotherapy, transabdominal follicular aspiration.

For citation: Dmitrieva I.E., Martirosyan Ya.O., Dzhanaashvili L.G., Demytyeva V.O., Adamyan L.V., Nazarenko T.A. A challenge of fertility preservation in the setting of cervical cancer – a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(3): 28–32. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-28-32.

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

©Дмитриева И.Е., Мартиросян Я.О., Джанашвили Л.Г., Деметьева В.О., Адамян Л.В., Назаренко Т.А., 2021

Введение

Рак шейки матки является пятым по распространенности онкологическим заболеванием среди женщин [1, 2]. При этом рак шейки матки выявляется в более молодом возрасте, чем другие злокачественные новообразования женских половых органов [2]. Пятилетняя выживаемость для рака шейки матки довольно высока – 66,5 % [3] (91% для пациенток без метастазов в лимфатические узлы и 57 % – при наличии метастазов в лимфатические узлы), при этом ежегодный скрининг улучшает раннюю диагностику, в связи с чем сохранение репродуктивной функции у молодых пациенток приобретает колоссальное значение [4].

При инвазивной форме рака лечение редко ограничивается хирургическим этапом. Обычно оно является комбинированным или комплексным, с применением хирургии, лучевой и/или химиотерапии [5]. По данным Министерства здравоохранения РФ, в 2019 г. у 33,8 % больных раком шейки матки в лечении использовалась лучевая терапия (ЛТ) в сочетании с другими методами, у 18,6 % ЛТ использовалась в качестве самостоятельного метода лечения [3].

Вместе с тем известно, что при получении яйцниками определенной дозы радиации их функция необратимо нарушается [6]: для самых молодых пациенток эта доза составляет около 20 Гр [7]; при возрасте старше 40 лет уже достаточно дозы всего в 5–6 Гр [8]. Дозы радиации, используемые во время лучевой терапии, зачастую превышают эти показатели: согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ [2], суммарная доза лучевой терапии должна составлять около 45–

50 Гр. С целью защиты яйчников от радиации у таких пациенток проводится их транспозиция [9, 10].

Транспозиция яйчников и альтернативные методики

Транспозиция яйчников представляет собой хирургическое изменение положения яйчников таким образом, чтобы они находились вне поля облучения во время лучевой терапии. Впервые данная операция была предложена в 1958 г. именно для больных раком шейки матки перед планируемой лучевой терапией [11]. Для осуществления транспозиции пересекается собственная связка яйчника (почти всегда еще и маточная труба), после чего яйчник на сосудисто-нервной ножке, находящейся в воронко-тазовой связке, фиксируется в латеральном канале брюшной полости, перед большой поясничной мышцей, или высоко спереди и латерально [12]. Транспозиция яйчников позволяет значительно снизить дозу радиации, получаемой яйцниками [9].

Тем не менее, несмотря на длительное использование этой методики в клинической практике, вопросы эндокринной, и особенно репродуктивной, компетенции транспонированных яйчников продолжают оставаться спорными. При проведении транспозиции возникает риск перерастяжения и перекручивания сосудов, кровоснабжающих яйчник, что приводит к быстрому нарушению его функции [13]. В исследовании K.G. Huang et al. [14] было отмечено, что при перемещении яйчников на 3 см выше уровня пупка у 57,14 % пациенток развивалась их недостаточность. Кроме того, любое оперативное вмешательство, производимое на органах малого

таза, в той или иной степени способствует снижению овариального резерва [15, 16], это касается и гистерэктомии, не затрагивающей яйчники [17].

В исследовании L. Turkgeldi, A. Cutner [18] у 35 % женщин, несмотря на произведенную транспозицию яйчников, развилась преждевременная недостаточность яйчников (ПНЯ), среди пациенток, больных раком шейки матки, доля пациенток с ПНЯ составила 60 %.

Развитие и широкое внедрение в клиническую практику эффективных альтернативных методов предварительной криоконсервации репродуктивного материала заставляет пересмотреть тактику ведения больных раком шейки матки, желающих иметь детей после излечения онкологического заболевания [19–23].

Мы представляем два клинических случая, иллюстрирующих разные тактики сохранения репродуктивного материала у больных раком шейки матки.

Клинический случай № 1

У пациентки О. 35 лет в марте 2020 г. был диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак шейки матки 1Б 1 ст. T1B1NxM0 на фоне длительно текущей эрозии шейки матки. Анамнез жизни и семейный анамнез не был отягощен онкологическими заболеваниями. У пациентки не была реализована репродуктивная функция и никогда не было беременностей.

В этом же месяце была произведена операция – лапароскопия, экстирпация матки с трубами и транспозиция яйчников в связи с планируемой лучевой терапией. Перед проведением лучевой терапии онкологи направили женщину к репродуктологу для предвари-

тельного забора ооцитов, исходя из ее настойчивого желания сохранить свой репродуктивный материал для отсроченного деторождения. От момента транспозиции яичников до вступления в программу ЭКО прошло 9 мес.

При осмотре поступившей пациентки на УЗ-аппарате транспонированные яичники лоцировались проекционно выше передне-верхних гребней подвздошных костей с обеих сторон, при этом визуализация была затруднительна из-за петель кишечника и многочисленных спаек. Учитывая невозможность точного определения фазы менструального цикла при затрудненной визуализации яичников, пациентке был назначен норэтистерон в дозе 10 мг в день на 10 дней. На 13-й день после первого визита была начата контролируемая стимуляция яичников менопаузальным гонадотропином в дозе 150 МЕ, на УЗИ на момент начала стимуляции визуализировалось по 1–2 фолликула в каждом яичнике. УЗ-мониторинг на протяжении стимуляции яичников проводился с большими сложностями, в связи с этим ведение пациентки О. осуществляли совместно с врачом ультразвуковой диагностики, производившим абдоминальный мониторинг на аппарате экспертного класса. На момент назначения триггера финального созревания ооцитов (трипторелина в дозе 0,2 мг) в обоих яичниках визуализировалось по 3 фолликула диаметрами от 12 до 18 мм.

Консультативная оценка ситуации позволила прийти к заключению о необходимости лапароскопического забора ооцитов, т.к. другие способы, трансвагинальный или трансабдоминальный, были невозможны или опасны.

Пункция яичников была произведена через лапароскопический доступ после разделения спаек, получено 3 ооцита, которые оплодотворены спермой мужа, крио-консервированы две бластоцисты.

Клинический случай № 2

Пациентка Ю. 32 лет обратилась к онкологу из стороннего учреж-

дения, где по поводу подозрения на рак шейки матки ей была проведена биопсия шейки матки и выскабливание цервикального канала – диагностирован низкодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак шейки матки с инвазией. По результатам комплексного обследования было произведено стадирование – T2aN0M0. Перед планируемым лечением пациентке Ю., учитывая ее молодой возраст, отсутствие детей и настойчивое желание сохранить репродуктивный материал, была предложена консультация репродуктолога для решения вопроса о предварительном заборе ооцитов. На момент обращения у пациентки был 18-й день менструального цикла (лютеиновая фаза), в левом яичнике визуализировалось желтое тело, а в правом – до 12 мелких фолликулов. Стоит отметить, что по данным МРТ была описана мультифолликулярная структура яичников. Было принято решение начать контролируемую стимуляцию яичников в random-start-протоколе, назначен фоллитропин альфа в дозе 150 МЕ. Мониторинг роста фолликулов осуществляли с помощью трансвагинального УЗИ, при достижении фолликулами размеров 13–14 мм был назначен цетрореликс. На девятый день стимуляции фолликулы достигли размеров 18–19 мм, введен триггер финального созревания ооцитов трипторелин в дозе 0,2 мг. Через 37 ч произведена трансвагинальная пункция яичников, получено 20 ооцитов, из них 15 МП. По желанию женщины 7 ооцитов оплодотворены спермой партнера. В результате криоконсервированы 4 бластоцисты и 8 зрелых ооцитов. Пациентке Ю. были назначены инъекции цетрореликса 0,25 мг ежедневно в течение 5 дней для снижения последствий стимуляции яичников перед началом неоадьювантной химиотерапии.

Обсуждение клинических случаев

Представленные клинические случаи наглядно демонстрируют преимущества предварительной

криоконсервации репродуктивного материала для отсроченного деторождения у молодых женщин с онкологическими заболеваниями. В первом случае после транспозиции яичников удалось получить 3 ооцита и криоконсервировать лишь две бластоцисты, во втором – при предварительном заборе криоконсервированы 4 бластоцисты и 8 зрелых ооцитов. Следует напомнить, что возраст пациенток не различался (35 лет и 32 года), а овариальный резерв до диагностики заболевания у обеих был нормальным (АМГ – 1,7 и 2,1 нг/мл соответственно). Естественно, обе пациентки вынуждены будут прибегнуть к помощи суррогатной матери для вынашивания беременности, но и в этом случае шансы второй пациентки иметь генетически своего ребенка гораздо выше. Это мнение высказано в ряде публикаций [24]. Так, еще в 1997 г. G.I. Meniru, I.L. Craft сообщали, что забор ооцитов с гораздо большим успехом осуществляется у пациенток, не подвергнутых гистерэктомии или лучевой терапии, и рекомендовали проводить стимуляцию яичников до начала лечения [25].

У пациенток, перенесших транспозицию яичников, могут образовываться фолликулярные кисты и кисты желтых тел, которые могут создавать неблагоприятные условия для начала стимуляции яичников. Согласно систематическому обзору E.J. Hoekman [26], фолликулярные кисты после транспозиции яичников образуются с частотой до 83 % [13], особенно высокой частота образования лютеиновых кист может быть при подкожной транспозиции яичников [27].

Большинство авторов считают, что стимуляция яичников после транспозиции не гарантирует получения большого количества ооцитов, т.к. даже после операции влияние лучевой терапии на яичники не исключается полностью, а только частично снижается [24, 28]. Более того, при раке шейки матки, как упоминалось ранее, транспозиция не гарантирует сохранения репродуктивной функ-

ции [28]. В исследовании Х.Н. Wu et al. у 64 % больных раком шейки матки I–IIa-стадии после транспозиции яичников наступила ПНЯ в течение 9 мес. после лучевой терапии [29].

Даже при проведении стимуляции у пациенток с сохраненной функцией яичников чаще всего получают не более 4 ооцитов [30,

31], что свидетельствует, с одной стороны, о снижении овариального резерва, с другой – о возможной «потере» ооцитов, связанной с трудным доступом.

Заключение

При решении вопроса о сохранении репродуктивного материала у больных раком шейки матки следу-

ет провести стимуляцию яичников для получения и сохранения репродуктивного материала – ооцитов/эмбрионов, что дает определенные гарантии рождения генетически родного ребенка в будущем. Транспозиция яичников целесообразна в большей степени для сохранения эндокринной, а не репродуктивной функции женщины.

Список литературы:

1. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J., Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a world-wide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):e191–e203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
2. Ашрафян Л.А., Новикова Е.Г., Тюляндина А.С., Урманчева А.Ф., Берлев И.В., Антонова И.Б. и др. Рак шейки матки: клинические рекомендации. М.; 2020. Режим доступа: <https://endoexpert.ru/dokumenty-i-prikazy/utver-zhennye-klinicheskie-rekomendatsii-rak-sheyki-matki-deystvushchie-2020-g/>. Ashrafyan L.A., Novikova E.G., Tyulyandina A.S., Urmancheeva A.F., Berlev I.V., Antonova I.B. et al. Cervical cancer: clinical guidelines. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: <https://endoexpert.ru/dokumenty-i-prikazy/utverzh-dennye-klinicheskie-rekomendatsii-rak-sheyki-matki-deystvushchie-2020-g/>
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. Режим доступа: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewiZidSfhpDuAhXu_CoKHZJUALIQFjAAegQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fglavonco.ru%2Ffancer_register%2F%25D0%259F%25D0%25BE%25D0%25BC%25D0%25BE%25D1%2589%25D1%258C%25202019.pdf&usq=AOvVaw0Cics49SfOKKGQSMTDHE2m. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Moscow: Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewiZidSfhpDuAhXu_CoKHZJUALIQFjAAegQIBBAC&url=https%3A%2F%2Fglavonco.ru%2Ffancer_register%2F%25D0%259F%25D0%25BE%25D0%25BC%25D0%25BE%25D1%2589%25D1%258C%25202019.pdf&usq=AOvVaw0Cics49SfOKKGQSMTDHE2m
4. Logan S., Perz J., Ussher J., Peate M., Anazodo A. Clinician provision of oncofertility support in cancer patients of a reproductive age: A systematic review. *Psychooncology*. 2018;27(3):748–756. doi: 10.1002/pon.4518.
5. Bhatla N., Aoki D., Sharma D.N., Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143(2 Suppl.):22–36. doi: 10.1002/ijgo.12611.
6. Wallace W.H., Thomson A.B., Kelsey T.W. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. 2003;18(1):117–121. doi: 10.1093/humrep/deg016.
7. Wallace W.H., Thomson A.B., Saran F., Kelsey T.W. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(3):738–744. doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.038.
8. Wo J.Y., Viswanathan A.N. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(5):1304–1312. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.12.016.
9. Ghadjar P., Budach V., Köhler C., Jantke A., Marnitz S. Modern radiation therapy and potential fertility preservation strategies in patients with cervical cancer undergoing chemoradiation. *Radiat Oncol*. 2015;10:50. doi: 10.1186/s13014-015-0353-4.
10. Lv X.J., Cheng X.L., Tu Y.Q., Yan D.D., Tang Q. Association between the location of transposed ovary and ovarian dose in patients with cervical cancer treated with postoperative pelvic radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):230. doi: 10.1186/s13014-019-1437-3.
11. McCall M.L., Keaty E.C., Thompson J.D. Conservation of ovarian tissue in the treatment of carcinoma of the cervix with radical surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 1958;75(3):590–600. doi: 10.1016/0002-9378(58)90614-8.
12. Arian S.E., Goodman L., Flyckt R.L., Falcone T. Ovarian transposition: a surgical option for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2017;107(4):e15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.010.
13. Winarto H., Febia E., Purwoto G., Nuranna L. The need for laparoscopic ovarian transposition in young patients with cervical cancer undergoing radiotherapy. *Int J Reprod Med*. 2013;2013:173568. doi: 10.1155/2013/173568.
14. Huang K.G., Lee C.L., Tsai C.S., Han C.M., Hwang L.L. A new approach for laparoscopic ovarian transposition before pelvic irradiation. *Gynecol Oncol*. 2007;105(1):234–237. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.12.001.
15. Henes M., Engler T., Taran F.A., Brucker S., Rall K., Janz B., Lawrenz B. Ovarian cyst removal influences ovarian reserve dependent on histology, size and type of operation. *Womens Health (Lond)*. 2018;14:1745506518778992. doi: 10.1177/1745506518778992.
16. Kalra G.S., Campbell S., Nargund G. Ovarian reserve may be compromised after adnexal surgery: Are we sufficiently fertility-focused in our surgical training? *Facts Views Vis Obgyn*. 2016;8(2):104–108. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27909567/>.
17. Cho H.Y., Park S.T., Kyung M.S., Park S.H. Assessment of ovarian reserve after hysterectomy: Laparoscopic vs. non-laparoscopic surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;210:54–57. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.003.
18. Turkgeldi L., Cutner A., Turkgeldi E., Cassoni A., Macdonald N., Mould T. et al. Laparoscopic Ovarian Transposition and Ovariopexy for Fertility Preservation in Patients Treated with Pelvic Radiotherapy with or without Chemotherapy. *Facts Views Vis Obgyn*. 2019;11(3):235–242. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32082530/>.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2021;(3):28–32

Смена парадигмы терапии сахарного диабета: многогранный потенциал применения инновационного агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 семаглутида

Распространение сахарного диабета (СД) во всем мире приобрело характер «неинфекционной эпидемии». Основная причина смерти пациентов с СД – сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). СД сам является фактором риска развития ССЗ, а его сочетание с сердечно-сосудистой патологией увеличивает смертность в несколько раз. Большинству пациентов необходимо достижение полной компенсации СД, в первую очередь поддержание уровня глюкозы в крови в пределах целевых значений, и воздействие на факторы риска пораженных органов-мишеней. Поэтому пристальное внимание уделяется новому классу сахароснижающих препаратов (ССП) – агонистам рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1).

6 февраля 2021 года в онлайн-режиме прошло совещание ведущих национальных экспертов РК в области эндокринологии и эксперта из Российской Федерации, участника программы исследований SU STAIN, академика, профессора, доктора медицинских наук М.В. Шестаковой, на котором были представлены и проанализированы возможности применения инновационного агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) семаглутида (Оземпик®) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), его роль в снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у таких пациентов. Инициатором проведения экспертного совета выступила компания Ново Нордиск (Дания).

Экспертный Совет проходил под председательством д.м.н., профессора, заведующей кафедрой эндокринологии Казахского Медицинского Университета Непрерывного Образования (КазМУНО), председателя РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана» Базарбековой Риммы Базарбековны. Сопредседателем Экспертного Совета выступила академик РАН, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой диабетологии и диетологии НМИЦ эндокринологии, директор Института Диабета НМИЦ Эндокринологии МЗ РФ Шестакова Марина Владимировна.

В работе Совета приняли участие: к.м.н., Президент Общественного Фонда «Казахстанское общество по изучению диабета» Аканов Жанай Айканович; к.м.н., доцент курса эндокринологии факультета непрерывного профессионального развития и дополнительного образования АО «Медицинский университет Астана» Базарова Анна Викентьевна; д.м.н., зав. отделом эндокринологии филиала корпоративного центра University Medical Center РДЦ Дурманова Айгуль Калыбаевна; д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2 КазНМУ Нурбекова Акмарал Асылловна; к.м.н., зав. отделением НИИ кардиологии и внутренних болезней Раисова Айгуль Муратовна; к.м.н., руководитель центра эндокринологии и трансплантологии ННМЦ Таубалдиева Жаннат Сатыбаевна.

Профессор кафедры внутренних болезней №2 КазНМУ **Нурбекова Акмарал Асылловна** ознакомила участников Экспертного Совета с результатами исследования CAPTURE по изучению распространенности ССЗ у пациентов с СД2 и консенсусным отчетом Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA) 2021 года и Рекомендациями Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2019 года по СД2 и ССЗ. Исследование CAPTURE – первое глобальное многонациональное перекрестное неинтервенционное исследование для оценки реальной современной (2019) картины распространенности подтвержденных ССЗ у людей с СД2, в котором приняли участие 10 000 человек в 13 странах на всех 5 континентах. Особое внимание было уделено изучению терапии СД у пациентов с известными атеросклеротическими ССЗ (АССЗ) или высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском с помощью арГПП-1.

ССЗ – главная причина развития неблагоприятных исходов, в том числе смерти у пациентов с СД2, но при этом известно, что контроль уровня глюкозы в крови при СД2 не коррелирует с уменьшением вероятности развития ССЗ и их осложнений. В связи с этим до недавнего времени терапия пациентов с СД2 с точки зрения профилактики его осложнений, с одной стороны, предполагала достижение целевого уровня глюкозы в крови с целью профилактики микрососу-

дистых осложнений, а с другой – максимально возможный контроль не имеющих прямую связь с СД2 факторов риска развития ССЗ. Было установлено, что более 50% связанной с приемом пищи секреции инсулина у здоровых людей обеспечивается ГПП-1, однако у пациентов с СД2 при сохранной биологической функции отмечается дефицит ГПП-1. Так как нативный ГПП-1 быстро инактивируется (период полураспада 1–2 мин) ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), наибольший клинический интерес привлекали агенты, усиливающие или повторяющие эффекты ГПП-1. АрГПП-1 как короткого (эксенатид, ликсисенатид), так и длительного действия (лираглутид, семаглутид, дулаглутид, эксенатид пролонгированного действия) понижают уровень HbA1c на 1-1,5% и обладают множеством негликемических плейотропных эффектов. В исследованиях LEADER, SUSTAIN 6, HARMONY и REWIND было продемонстрировано снижение риска развития ССЗ при применении арГПП-1 по сравнению с плацебо. В исследованиях ELIXA, EXSCCEL, FREEDOM и PIONEER 6 было продемонстрировано не меньшее снижение риска по сравнению с плацебо.

Завершение многочисленных исследований и получение результатов по прогрессированию диабетических осложнений вследствие развития микроангиопатий: ретинопатии, нефропатии; а также макроангиопатий, способствующих поражению магистральных сосудов сердца и головного мозга, нашли свое отражение в обновлении международных рекомендаций по СД2 и ССЗ ADA, EASD и ESC 2019 года, которые были доложены впервые на 56-м конгрессе EASD в сентябре 2020 года. Специалисты EASD/ADA/ESC отметили арГПП-1 с доказанным кардиоваскулярным эффектом в качестве препаратов выбора при интенсификации монотерапии метформинем и преобладании атеросклеротических заболеваний. Так, в рекомендациях по сахароснижающей терапии СД2 (ADA, 2021) указано, что независимо от исходного HbA1c и индивидуальной цели при наличии у пациентов с АССЗ или высоким риском их развития (возраст старше 55 лет, стеноз коронарной артерии или артерий нижних конечностей >50%, гипертрофия левого желудочка), независимо от достигнутого уровня HbA1c следует рассмотреть добавление к терапии арГПП-1 (семаглутид, лираглутид, дулаглутид) или (менее предпочтительно) иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин). Следует отметить, что подобный подход полностью соответствует стратегии, протестированной в рандомизированных клинических исследованиях (назначение арГПП-1 и иНГЛТ-2 в дополнение к метформину).

В исследовании CAPTURE было выявлено, что в среднем распространенность ССЗ среди людей с диабетом была примерно 34,8% и была приблизительно одинаковой в первичном звене системы здравоохранения (35,6%) и у узких специалистов (34,6%),

в среднем распространенность АССЗ составила 31,8% (аналогично 30,3% в первичном звене системы здравоохранения и 32,1% у узких специалистов), то есть АССЗ были самыми распространенными ССЗ в популяции. Однако только 2 из 10 пациентов в популяции исследования CAPTURE получали антидиабетическую терапию с доказанным СС преимуществом в соответствии с международными руководствами. Следовательно, сердечно-сосудистым заболеваниям следует уделять первоочередное внимание в качестве ключевого фактора в лечении СД2 и активно проверять сердечно-сосудистый риск пациентов.

Таубалдиева Жаннат Сатыбаевна представила уточненную информацию по объему закупок диабетических препаратов по Республике Казахстан – в 2019 году закупки препаратов арГПП-1 составили 1-1,5%, в 2020 году были повышены до 2%, однако это еще далеко до уровня 10-15%, как во многих европейских странах. Для преодоления такой инертности врачей практического звена необходимо проводить планомерную обучающую работу по повышению готовности специалистов к назначению инновационных высокоэффективных препаратов арГПП-1, таких как семаглутид.

Именно «Знакомству с Семаглутидом» и был посвящен доклад **Базаровой Анны Викентьевны**, в котором она напомнила экспертам об особенностях молекулы и фармакокинетики семаглутида и об особенностях механизма действия данного препарата на регуляцию веса. Разработанный в 2012 году семаглутид отличается более длительным периодом полураспада, что обеспечивает более удобный режим дозирования. Это было достигнуто удлинением цепи жирных кислот с С16 до С18 (спейсер и цепь двухосновной жирной кислоты С-18, соединенные с лизином в позиции 26, которые обеспечивают прочное связывание с альбумином) и замещением 2 аминокислот (аланина на альфа-аминоизомасляную кислоту в позиции 8 для защиты от деградации под действием ДПП-4 и лизина на аргинин в позиции 34 для предотвращения связывания с двухосновной жирной кислотой С-18 в неправильном участке). В результате таких изменений семаглутид остался на 94% гомологичен ГПП-1 человека, степень сродства связывания семаглутида с рецептором ГПП-1 (0,005 %) такая же, как у природного ГПП-1, тогда как сродство к альбумину увеличилось в 5,6 раза. Все это обеспечило длительный период полураспада семаглутида 155-183 ч и сделало возможным более редкий режим приема препарата – 1 раз в неделю. Механизм сахароснижающего действия семаглутида и других арГПП-1 аналогичен таковому нативного пептида и обусловлен взаимодействием с рецепторами ГПП-1, что приводит к индуцированной глюкозой секреции инсулина, ингибированию секреции глюкагона и уменьшению продукции глюкозы в печени и снижению повышенной массы тела. При

этом следует еще раз подчеркнуть, что семаглутид демонстрировал более выраженное снижение уровня HbA1c и лучший контроль уровня глюкозы в крови, а также более выраженное снижение массы тела не только по сравнению с другими арГПП-1, но и с другими классами сахароснижающих препаратов.

Действие арГПП-1 по снижению повышенной массы тела является многофакторным, как и действие нативного гормона ГПП-1, который выделяется после сытной еды и подавляет чувство аппетита у человека. ГПП-1 замедляет скорость опорожнения желудка, увеличивает его объем и подавляет секрецию соляной кислоты. Таким образом, ГПП-1 осуществляет роль подвздошно-кишечного тормоза – ингибирующего механизма, благодаря которому дистальные отделы кишечника регулируют транзит нутриентов в желудочно-кишечном тракте. В данном случае ГПП-1 представляет собой энтерогастрон – замедляет скорость эвакуации пищи и способствует уменьшению уровня постпрандиальной гликемии. Также ГПП-1 снижает аппетит, что особенно важно для пациентов с СД2, испытывающих постоянное чувство голода и усиленного аппетита из-за избытка сахара в крови, которое с введением инсулина не исчезает. В реализации этих эффектов задействованы рецепторы ГПП-1 (рГПП-1), локализованные во всех регионах головного мозга, регулирующих массу тела. Гипоталамус и ствол головного мозга – ключевые структуры, обеспечивающие гомеостатический контроль пищевого поведения, направленный на поддержание постоянства энергетических запасов организма. Нарушение функции кортиколимбической системы, обеспечивающей получение удовольствия от особо вкусной (богатой жирами и углеводами) пищи, вносит решающий вклад в эпидемию ожирения. Помимо участия в гомеостатическом контроле пищевого поведения, ГПП-1 обеспечивает гедонистический контроль энергобаланса: подавляет аппетит, не связанный с истинным дефицитом энергии. Активация рГПП-1, локализованных в прилежащих ядрах, вентральной тегментальной зоне, а также парабрахияльных ядрах ствола мозга приводит к снижению продукции дофамина, обеспечивающего мотивацию к приему высококалорийных продуктов питания. Продуцируемый энтероэндокринными клетками ГПП-1 может преодолевать гематоэнцефалический барьер через фенестрированные капилляры циркум-вентрикулярных органов. Не исключено, что даже крайне низкие концентрации ГПП-1 способны активировать рецепторы головного мозга и оказывать определенный эффект на регуляцию аппетита. У мышей с алиментарным ожирением п/к введение семаглутида сопровождалось нейрональной селективной активацией рГПП-1, расположенных в областях, связанных с центром насыщения и аппетита, – это блокирует аппетит,

снижает мотивацию к приему калорийной пищи и объем порций. Также отмечается повышение термогенеза и усиленный распад периферической жировой ткани. Таким образом, комплексное действие арГПП-1 включает влияние на гипоталамус и центры насыщения, на дофаминовое насыщение вкусной пищей и на термогенез. Принципиально важным является высокая способность проникать через гематоэнцефалический барьер, которая у семаглутида и обеспечивает мощное влияние как на энергообмен, так и на снижение массы жировой ткани и соответствующее изменение композиционного состава тела. Таким образом, семаглутид снижает общее потребление энергии у пациентов с ожирением (на 24% в условиях неограниченных приемов пищи), улучшает контроль приема пищи и уменьшает чувство голода. Приведенные результаты позволяют сделать выводы о том, что за счет небольшой молекулярной массы молекула семаглутида способна проникать через ГЭМ и напрямую активировать центры мозга, ассоциированные с пищевым поведением: вознаграждением и выбором пищи, что способствует уменьшению потребления калорий и уменьшению аппетита; вызывает улучшение контроля приема пищи, в том числе уменьшение тяги к пище; способствует уменьшению относительного предпочтения жирной, энергоемкой пищи; вызывает незначительное замедление постпрандиальной скорости опорожнения желудка, снижение постпрандиальной концентрации липидов и глюкозы.

Академик **Шестакова Марина Владимировна** поделилась собственными впечатлениями от участия в программе клинических исследований 3 фазы, объединенных широкомасштабной исследовательской программой SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 diabetes), и основными результатами отдельных клинических исследований. Эффективность и безопасность семаглутида последовательно изучалась в серии клинических исследований, включивших в общей сложности более 10 тыс. пациентов. В клинические исследования программы SUSTAIN включались пациенты с СД2, у которых уровень HbA1c находился в диапазоне 7-11%. В одном из исследований больные исходно не получали медикаментозную терапию СД2, а семаглутид сравнивался с плацебо (SUSTAIN 1); в других исследованиях пациенты получали пероральную сахароснижающую терапию и/или инсулин, а препаратами сравнения для семаглутида были плацебо (SUSTAIN 5, SUSTAIN 6, SUSTAIN 9), ситаглиптин (SUSTAIN 2), эксенатид длительного действия (SUSTAIN 3), инсулин гларгин (SUSTAIN 4), дулаглутид (SUSTAIN 7) и лираглутид (SUSTAIN 10). В первых пяти исследованиях (SUSTAIN 1-5) первичной конечной точкой было изменение уровня HbA1c к моменту окончания исследования по сравнению с исходным.

Во всех исследованиях независимо от используемой дозы семаглутида (0,5 мг/нед или 1 мг/нед) было продемонстрировано его превосходство. Следует отметить, что подтверждающей вторичной точкой в этих исследованиях было изменение массы тела по сравнению с исходной, которое также оказалось более выраженным в группах семаглутида во всех исследованиях.

Особый интерес вызвали результаты исследования SUSTAIN 6, целью которого была оценка долгосрочных эффектов семаглутида в отношении сердечно-сосудистых исходов и прочих клинических значимых событий. По результатам исследования было продемонстрировано, что применение семаглутида снижает риск наступления комбинированного сердечно-сосудистого исхода MACE на 26%, при этом у пациентов с наличием атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания в анамнезе снижение риска составило 22%, а в популяции пациентов без подтвержденного ССЗ, но с наличием фактора риска данный процент составил 52%. Мощностность исследования SUSTAIN-6 не была запланирована для анализа superiority, однако накопление несколько большего, чем ожидалось, количества конечных точек и, вероятно, эффект семаглутида позволили выявить статистически значимые различия по частоте наступления первичной конечной точки в пользу семаглутида и в этом сравнении ($p=0,02$). Анализ компонент первичной точки продемонстрировал, что при сопоставимом влиянии терапии на смерть от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,98; 95% ДИ 0,65-1,48; $p=0,92$) эффект семаглутида достигался преимущественно за счет уменьшения числа нефатальных инсультов (ОР 0,61; 95% ДИ 0,38-0,99; $p=0,04$) и нефатальных ИМ (ОР 0,74; 95% ДИ 0,51-1,08; $p=0,12$). А расчетный показатель NNT (number needed to treat) для предотвращения одного события первичной конечной точки в течение двух лет терапии семаглутидом составил 45, что можно считать удовлетворительным значением для сердечно-сосудистых препаратов. Таким образом, результаты исследования SUSTAIN-6 продемонстрировали не только сердечно-сосудистую безопасность семаглутида, но и его эффективность в отношении уменьшения комбинированного показателя, включившего смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инсульт и нефатальный ИМ, что в совокупности с полученными ранее данными из исследований SUSTAIN 1-5 позволило FDA, а затем и EMA одобрить семаглутид как средство контроля гликемии в дополнение к диете и физическим упражнениям у пациентов с СД2 и, что самое важное, в 2020 г. зарегистрировать для семаглутида показание снижения риска больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД-2 и установленными ССЗ. При этом прием семаглутида не сопровождается выраженным увеличением риска развития тяжелой гипогликемии.

Дополнительную оценку эффективности и безопасности семаглутида осветила д.м.н. **Дурманова Айгуль Калыбаевна**. Она отдельно остановилась на выявленном в исследовании SUSTAIN 6 увеличении риска развития осложнений диабетической ретинопатии (ДР) при терапии семаглутидом по сравнению с плацебо (3 и 1,8% соответственно; ОР 1,76; 95% ДИ от 1,11 до 2,78; $p=0,02$). Точные причины этого остаются неясными. Однако в других исследованиях программы SUSTAIN подобное увеличение риска не обнаруживалось. При этом из указанных исследований исключались пациенты с диабетической ретинопатией, в связи с чем возникло предположение об ухудшении течения уже имеющейся ретинопатии у участников исследования SUSTAIN 6, что было связано с более выраженным и быстрым уменьшением уровня глюкозы в крови в группе семаглутида. Так, среди пациентов, у которых развивались осложнения ретинопатии, 83,5% в группе семаглутида и 82,8% в группе плацебо имели ретинопатию на момент начала исследования. Было отмечено, что снижение HbA1c было больше у пациентов с осложнениями ДР по сравнению с общей популяцией исследования (до -2,5% от исходного), при этом частота подтвержденных событий была самой высокой у пациентов со снижением HbA1c > 1,5% на семаглутиде и плацебо. Дополнительно проведенными экспериментальными исследованиями доказано, что в нормальном человеческом глазе экспрессия рГПП-1 является низкой и не обнаруживается в областях с неоваскуляризацией в глазах пациентов с прогрессирующей пролиферативной ДР, что предполагает, что арГПП-1 вряд ли будут играть прямую роль через рГПП-1 в ухудшении установленной ДР. Вероятно, до получения более четких клинических доказательств относительно связи приема семаглутида и диабетической ретинопатии врачи должны быть осведомлены о возможности ухудшения ее течения (связанной, по-видимому, с интенсификацией гипогликемической терапии), начинать терапию семаглутидом с минимальной дозы 0,5 мг и перед началом терапии проконсультировать пациента у офтальмолога с углубленным изучением состояния сетчатки. Таким образом, повышенный риск осложнений ДР согласуется с ранним ухудшением уже имеющейся ДР, вторичным по отношению к начальному, быстрым улучшением гликемического контроля; в post hoc чувствительном анализе выявлено, что осложнения ДР возникли у пациентов с ранее существовавшей ДР и объясняются величиной и быстротой снижения HbA1c в первые 16 недель лечения; современные данные не подтверждают прямую роль арГПП-1 через воздействие на рецепторы ГПП-1 в ухудшении установленной ДР.

Академик **Шестакова Марина Владимировна** проинформировала о том, что после получения вышеуказанных результатов об увеличении риска раз-

вития осложнений ДР при терапии семаглутидом компания Ново Нордиск запланировала длительное углубленное исследование ФОКУС по оценке состояния глазного дна и прогрессирования изменений/пролиферации сосудов сетчатки глазного дна.

К.м.н. **Раисова Айгуль Муратовна** проанализировала влияние семаглутида на липидный профиль и состояние пациентов с ХБН. Помимо влияния на уровень HbA1c, вес и твердые конечные точки ученые оценивали суррогатные конечные точки при изучении данной группы препаратов и показали, что семаглутид (1 мг п/к 1 раз в неделю) снижает содержание общего ХС, ЛПНП, триглицеридов и увеличивает уровень ЛПВП, что в целом положительно отразится на состоянии пациентов с АССЗ. До недавнего времени считалось, что арГПП-1 не влияют на неблагоприятные исходы, связанные с ХБП. Однако предполагается, что ренопротективное действие арГПП-1 реализуется в основном за счет стимуляции натрийуреза, ингибирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, почечной эндотелий-зависимой вазодилатации, подавления процессов оксидативного стресса и гипоксии в почках. Не следует сбрасывать со счетов и гипогликемическое действие, поскольку наибольшее уменьшение вероятности альбуминурии наблюдается при применении семаглутида – препарата с наибольшим потенциалом снижения уровня HbA1c среди остальных арГПП-1. В заявлении о консенсусе EURECA-m и рабочей группы DIABESITY ERA-EDTA указано, что ингибиторы SGLT-2 и арГПП-1 являются препаратами выбора для нефропротекции и кардиозащиты у пациентов с СД 2 типа и ХБП, не достигших цели HbA1c после первого этапа лечения.

Подводя итоги работы Экспертного Совета, академик **Шестакова Марина Владимировна** подчеркнула, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) остаются объектом пристального внимания во всем мире. В ходе выполнения серии рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований семаглутида у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа была продемонстрирована возможность не только эффективного контроля уровня глюкозы в крови

и снижения массы тела, но и продление жизни пациентов за счет уменьшения риска развития таких осложнений, как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инсульт и нефатальный инфаркт миокарда, ДР, ХБП. Кроме того, уменьшение массы тела на фоне приема арГПП-1 позволит не только существенно улучшить гликемический контроль, но и положительно влиять на чувствительность к инсулину и улучшить метаболические показатели, что позволяет снизить риск СС заболеваний и смерти у пациентов с СД2. Вместе с тем введение препарата 1 раз в неделю имеет преимущество в виде более удобного и гибкого режима дозирования и тем самым дает возможность повысить приверженность пациентов к лечению и добиться хорошего терапевтического эффекта в повседневной клинической практике.

В ходе дискуссии эксперты неоднократно подчеркивали клиническую ценность семаглутида (Оземпик®) и необходимость расширения показаний к приему арГПП-1 в клинических рекомендациях, что может способствовать их более активному внедрению в клиническую практику.

Заключение Совета Экспертов:

Таким образом, применение инновационного арГПП-1 семаглутида (Оземпик®) принесет несомненные преимущества в лечении СД у следующих групп пациентов:

1. Взрослые пациенты с СД 2, независимо от исходного HbA1c и индивидуальной цели с
 - подтвержденным АССЗ;
 - наличием высокого риска АССЗ (возраст > 55 лет со стенозом коронарных, каротидных или периферических артерий или ГЛЖ).
2. Взрослые пациенты с СД 2 независимо от исходного HbA1c и индивидуальной цели с ХБП.
3. Взрослые пациенты с СД 2, если гликированный гемоглобин превышает целевой уровень на монотерапии метформином при необходимости минимизировать риск гипогликемии.
4. Взрослые пациенты с СД 2, если гликированный гемоглобин превышает целевой уровень на монотерапии метформином при необходимости минимизировать риск набора веса или уменьшить вес.

Использованная литература:

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration With the EASD. Eur Heart J. 2020;74(1):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
2. Mosenzon O, Alguwaihes A, Arenas Leon J.L., et al. CAPTURE: a cross-sectional study of the contemporary (2019) prevalence of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes across 13 countries. Abstract 158. Presented at the 56th Annual Meeting of the European Association of the Study of Diabetes, Macrovascular complications and beyond, 10:15 CEST on 24 September 2020.
3. Консенсус по диагностике и лечению Сахарного диабета. Издание 5. Ассоциация врачей эндокринологов Казахстана (АВЭК) 2019.
4. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetologia (2018) 61:2461–2498 <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>

5. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2019) 00, 1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486.
6. Association AD. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *American Diabetes Association Dia Care* 2021;44:S111-S124
7. Kobalava Z.D., Kiyakbaev G.K. Effects of Glucose Lowering Drugs on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus: Realities and Perspectives. *Kardiologiya*. 2018;58(1):53-65. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2018.1.10082
8. Карпов Ю.А., Старостина Е.Г. Семаглутид (оземпик) с точки зрения эндокринолога и кардиолога: возможности аналогов глюкагоноподобного пептида-1 далеко не исчерпаны. *Актуальные вопросы кардиологии* DOI:10.24411/2076-4189-2019-21170
9. Source IQVIA Reporting services. MAT base 08/2019
10. Viortis YTD'2020
11. Lau J et al. *J Med Chem* 2015;58:7370-80;
12. Kapitza C et al. *J Clin Pharmacol* 2015;55:497-504; 3. Lund A et al. *Eur J Intern Med* 2014;25:407-14
13. European Medicines Agency. Ozempic: summary of product characteristics; 2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004174/WC500244163.pdf.
14. Sorli C, Harashima S ichi, Tsoukas GM, Unger J, Karsbøl JD, Hansen T, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):251-260. doi:10.1016/S2213-8587(17)30013-X
15. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):341-354. doi:10.1016/S2213-8587(17)30092-X
16. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-Weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, open-Label, randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;258-266. doi:10.2337/dc17-0417
17. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletić M, Rose L, Axelsen M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):355-366. doi:10.1016/S2213-8587(17)30085-2
18. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, De La Rosa R, Rose L, Sugimoto D, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2291-2301. doi:10.1210/jc.2018-00070
19. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
20. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275-286. doi:10.1016/S2213-8587(18)30024-X
21. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, Kumar H, Lausvig NL, le Roux CW, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):834-844. doi:10.1016/S2213-8587(19)30311-0
22. Zinman B, Bhoosekar V, Busch R, Holst I, Ludvik B, Thielke D, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):356-367. doi:10.1016/S2213-8587(19)30066-X
23. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020;46(2):100-109. doi:10.1016/j.diabet.2019.101117
24. Ozempic | European Medicines Agency. February 21, 2018. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ozempic>.
25. Food and Drug Administration: Guidance for industry: diabetes mellitus- evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>.

DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-56-58

Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема современного мира

А.С. Аметов¹, Ю.Н. Саямов²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва
²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; Россия, г. Москва

Цель обзора: освещение социально-этических проблем сахарного диабета (СД).

Основные положения. Обсуждение вопросов биоэтики СД является одной из важнейших задач современной медицины в связи с прогрессирующим ростом распространенности заболевания и смертности от причин, связанных с диабетом. Биоэтика включает самый широкий круг социально-экономических, морально-этических и юридических проблем современной медицины. В статье рассмотрены различные аспекты, приводящие к развитию диабета и получившие широкое распространение в ходе цивилизационного развития. Обсуждаются психологические расстройства пациентов с диабетом и роль самостигматизации. Изложены материалы глобальной «Повестки дня на период до 2030 года», разработанной Генеральной Ассамблеей ООН, и программы по биоэтике, этике науки и искусственного интеллекта ЮНЕСКО.

Заключение. Дальнейшее изучение актуальной проблемы биоэтики СД требует совместных усилий мирового научного сообщества.

Ключевые слова: биоэтика, сахарный диабет, ЮНЕСКО.

Вклад авторов: Аметов А.С. – разработка концепции, написание и редактирование текста, утверждение рукописи для публикации; Саямов Ю.Н. – написание текста.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Аметов А.С., Саямов Ю.Н. Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема современного мира. Доктор. Ру. 2022; 21(2): 56–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-56-58

Bioethics of Diabetes Mellitus as a Global Problem of the Modern World

A.S. Ametov¹, Yu.N. Sayamov²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education at the Ministry of Health of the Russian Federation; 7, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, Russian Federation 125284

²Lomonosov Moscow State University; 1/13A Leninskiye gory, Moscow, Russian Federation 119991

Objective of the Review: coverage of social and ethical problems of diabetes mellitus.

Key points. Discussion of the bioethics of diabetes mellitus is one of the most important tasks of modern medicine in connection with the progressive increase in the prevalence of the disease and mortality from causes associated with diabetes. Bioethics includes the widest range of socio-economic, moral, ethical and legal problems of modern medicine. The article discusses various aspects that lead to the development of diabetes and have become widespread in the course of civilizational development. Psychological disorders of a diabetic patient and the role of self-stigmatization are discussed. The materials of the global "Agenda for the period up to 2030" developed by the UN General Assembly and the UNESCO program on bioethics, ethics of science and artificial intelligence are presented.

Conclusion. Further study of the actual problem of the bioethics of diabetes mellitus requires joint efforts of the world scientific community.

Keywords: bioethics, diabetes mellitus, UNESCO.

Contributions: Ametov, A.S. – concept, preparation and editing of the text of the article, approval of the manuscript for publication; Sayamov, Yu.N. – text of the article.

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

For citation: Ametov A.S., Sayamov Yu.N. Bioethics of diabetes mellitus as a global problem of the modern world. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 56–58. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-56-58

Аметов Александр Сергеевич (автор для переписки) – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема». 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 7. eLIBRARY SPIN: 9511-1413. <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>. E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Саямов Юрий Николаевич – к.и.н., заведующий кафедрой ЮНЕСКО по изучению глобальных проблем факультета глобальных процессов МГУ им. М.В. Ломоносова. 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 13А. eLIBRARY SPIN: 6776-1535. <https://orcid.org/0000-002-4610-5639>. E-mail: y.sayamov@yandex.ru

Прогрессирующий рост распространенности СД является глобальной проблемой современного мира. По оценкам Международной федерации диабета¹, от СД страдают 537 млн взрослых во всем мире (рис.). Практически во всех странах отмечается увеличение численности больных СД не только среди взрослого населения, но и среди детей.

Распространенность СД в США среди взрослых составляет примерно 10,5 % (34,2 млн человек, из них 26,9 млн – с диагностированным СД, 7,3 млн – с недиагностированным СД, 95 % имеют СД 2 типа – СД2)². За пределами США СД2 наиболее распространен в Полинезии и на других островах Тихого океана (примерно 25 %), такие же высокие показатели – на Ближнем Востоке и в Южной Азии (в частности, в Кувейте и Пакистане)³. В Китае, самой густонаселенной стране мира, примерно 13 % взрослого населения страдают СД, причем примерно у 50 % из них СД не диагностирован [1].

По данным федерального регистра СД, в России на 01.01.2021 г. состояли на диспансерном учете 4 799 552 человека (3,23 % населения), из них 92,5 % (4 434 876) – с СД2. Однако эти данные недостаточно представляют реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что диагностируется лишь 54 % случаев СД2. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в России – не менее 10 млн человек (около 7 % населения) [2]. В развитых странах средняя продолжительность жизни пациентов с СД значительно меньше, чем в среднем в популяции. Инвалидизация и смертность больных обусловлены осложнениями СД – сердечно-сосудистой, почечной и неврологической патологий. Показатели смертности, ассоциированные с СД, неуклонно растут, и, по данным Междуна-

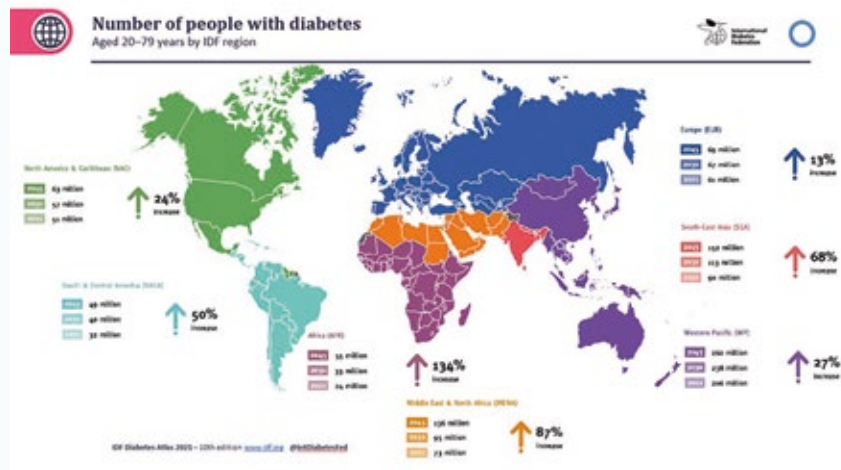


Рисунок. Распространенность сахарного диабета среди взрослого населения мира, по данным IDF Diabetes Atlas 2021. 10th ed.

ной федерации диабета, в 2021 г. 6,7 млн пациентов в возрасте 20–79 лет умерли от причин, связанных с СД, причем треть из них – это люди моложе 60 лет.

Не вызывает сомнений тот факт, что СД является острой глобальной проблемой не только медицинского, но и социально-этического характера, в связи с чем важно обсуждение вопросов биоэтики СД. Биоэтика – это междисциплинарная область знания на стыке философии, права, медицины, социологии, политологии, демографии, культурологии, религиоведения. Она исследует нравственные аспекты отношения человека к жизни и смерти и включает самый широкий круг социально-экономических, морально-этических и юридических проблем современной медицины [3].

Цель данной статьи: освещение социально-этических проблем СД.

Развивая свою всемирную программу по биоэтике, этике науки и искусственного интеллекта, ЮНЕСКО в качестве специального учреждения Организации Объединенных Наций, ответственного за такие важнейшие сферы человеческой жизнедеятельности, как образование, наука, культура и коммуникация, обращает особое внимание на усиливающиеся социальные и этические вызовы в биомедицинской сфере.

В их числе находится социально-этическая проблематика СД как опасного массового заболевания, получившего широкое распространение в ходе цивилизационного развития, которое принесло вместе с благами денатурализацию продуктов питания, загрязнение питьевой воды и воздуха, повышение нервных нагрузок, рисков и страхов человека за себя и своих близких. Многие диабетогенные факторы, то есть воздействия, способные запустить развитие у человека СД, имеют социальную природу или проистекают из социальных обстоятельств. Социальные проблемы не только способствуют возникновению СД, но и сопровождают страдающих этим недугом людей на протяжении жизни. В свою очередь, СД порождает новые медицинские и социальные проблемы.

Внутренне комплексующий от наличия заболевания человек подчас неосознанно генерирует в себе социальную и физиологическую неуверенность, сомневаясь в собственной роли и ценности в обществе вплоть до мужской состоятельности или женской способности к продолжению рода. Психические расстройства порождаются целым спектром социальных обстоятельств: проблемами с получением квалифицированной и качественной медицинской помощи, и лекарственных препара-

тов, непониманием и отсутствием сочувствия со стороны окружающих, собственным психологическим состоянием.

В особенности это касается тех, кого на фоне кажущегося здоровья диагноз СД застаёт врасплох, заставляя ощутить себя неполноценным членом общества. Это ведет к социальному явлению, получившему название самостигматизации, когда заболевший СД или испытывающий ухудшение заболевания человек начинает воспринимать себя потерянным в социальном плане, которому не суждено выбраться из неизлечимой болезни и вернуться к прежнему состоянию. Другие же больные СД, подсознательно ощущая потребность защиты своей психики, прибегают к социальной модели поведения, построенной на отрицании для окружающих и подчас для себя самого наличия заболевания и порождаемой этим обстоятельством необходимости определенных самоограничений.

Психические расстройства по социальным мотивам все более становятся характерны для больных СД, они встречаются, по некоторым данным, примерно у трети таких пациентов [4]. ВОЗ, Международная диабетическая федерация и другие межправительственные и неправительственные организации, занимающиеся глобальной проблемой диабета, указывают на необходимость решения усугубляющих ее социальных проблем [5]. Достижению этой цели призвано способствовать ежегодное проведение 14 ноября Всемирного дня борьбы с диабетом, учрежденного в 1991 г. Борьба с диабетом, по сути, является частью действующей Глобальной повестки до 2030 г. и борьбы человечества за достижение целей устойчивого развития⁴. Она тесно связана с задачами ликвидации нищеты и голода, улучшения здоровья, медицинского обслуживания и повышения уровня благосостояния населения, предоставления более качественного образования. В этом ряду – достижение гендерного равенства, чистая вода, санитария, энергия как ключевой фактор развития и решение

проблемы занятости и улучшения экономической и социальной политики, имеющей особое значение для больных СД. Для них остро стоят вопросы смягчения социального неравенства и поддержки социально уязвимых, которыми они являются. Этика диабета, как и биоэтика в целом, неотделима от темы прав человека и задач их обеспечения.

Всеобщая декларация о биоэтике и правах человека, принятая Генеральной конференцией ЮНЕСКО 19.10.2005 г., признает, что здоровье зависит не только от прогресса науки и технологических исследований, но и от психосоциальных и культурных факторов. Она выступает «при уважении человеческого достоинства, прав человека и основных свобод» за «содействие многодисциплинарному и плюралистическому диалогу по биоэтическим проблемам между всеми заинтересованными сторонами и в рамках общества в целом». Она утверждает, что необходимо «поощрение обеспечения справедливого доступа к медицинским, научным и техническим достижениям, максимально широкому распространению знаний о таких достижениях и быстрому обмену этими знаниями» [6].

Программа ЮНЕСКО по биоэтике была предложена Генеральным директором ЮНЕСКО Федерико Майором, биохимиком по профессии, и начала осуществляться с 1993 года [6]. Позже в своей статье, написанной для юбилейного издания ЮНЕСКО по случаю 20-летия Программы по биоэтике [7], Ф. Майор отмечал, что востребованность и важность этой программы непосредственно объяснялись растущим значением биоэтики для человека, основой прав и обязанностей которого в обществе выступали его достоинство и равенство. На вопросы, является ли этически приемлемым все то, чего можно достигнуть, и допустимо ли использование какого-либо инструмента во всем спектре его возможностей, он отвечал отрицательно. Знание всегда позитив-

но, считает Ф. Майор, но не всегда применимо, так как его применение может осуществляться извращенным образом. Именно поэтому, указывает он, этика стала столь востребованной, в особенности в связи с расширяющимся новым знанием и влиянием экономических интересов на его использование. В контексте этики СД данное положение, как представляется, не только полностью применимо, но и особо значимо.

С борьбой против СД связана идеология экологического движения, которая является исторически первой и наиболее существенной предпосылкой формирования биоэтики. Научно-технический прогресс, как стало понятно, может выступать не только как источник цивилизационных благ, но и подчас как угроза существованию человека, разрушая природную среду его обитания. В 2022 г. исполняется 50 лет докладу Римского клуба «Пределы роста» (1972), в котором указывалось, что существует предел насилия человека над природой и самим собой, за который он уже вышел, приближаясь к точке невозврата. Между тем ситуация ухудшается, характеризуясь усугублением биоэтических вызовов, что полностью относится к проблематике современного СД. Существуют предположения, что продолжающаяся разработка биологического оружия и средств генной инженерии может с использованием последних научных и технологических достижений задействовать факторы генерирования СД и сделать его развитие направленным.

Тема человека будущего непосредственно включает в себя проблематику СД и генных модификаций, которым человек может быть подвержен не только прямо, но и косвенно через пищу из генно-модифицированных животных и растений и медикаменты, в которых он нуждается. Выступающие против генно-модифицированных организмов в связи с неизученностью и непредсказуемостью последствий их применения указывают на то, что следует готовиться

к генетическим войнам, которые неминуемо затронут биосоциальные и биомедицинские аспекты глобальной проблемы СД и выживания тех, кто составит круг пораженных этим заболеванием.

В России биоэтика в настоящее время выходит на новый уровень. С 2018 г. действует в обновленном составе Российский национальный комитет по биоэтике при Комиссии РФ по делам ЮНЕСКО, который

возглавил известный российский ученый, академик РАН А.Г. Чучалин, избранный вице-президентом Межправительственного комитета по биоэтике ЮНЕСКО. Активно развиваются такие актуальные направления, как этика диабета и этика ожирения, тесную взаимосвязь которых подтвердил прошедший в марте 2022 г. представительный международный конгресс по глобальной проблеме ожирения.

Заключение

Глобальные социальные и этические вызовы, среди которых проблема СД по своему объему, значению и влиянию на состояние социума занимает не последнее место, ставят перед человечеством вопросы экзистенциального характера. Адекватные ответы на них надо находить совместными усилиями мирового научного сообщества.

Список литературы:

1. Wang L., Peng W., Zhao Z. et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013–2018. JAMA. 2021; 326: 2498. DOI: 10.1001/jama.2021.22208
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М.; 2021. 222 с. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. Standards of specialized diabetes care. M.; 2021. 222 p. (in Russian)]. DOI: 10.14341/DM12802
3. Саямов Ю.Н. Биоэтика и глобальные вызовы. Международная жизнь. 2019; 1: 145–61. [Sayamov Yu.N. Bioethics and global challenges. International Life. 2019; 1: 145–61. (in Russian)]
4. Безбах В.Н. Стратегия лечения и особенности клиники психических расстройств и психосоциальных проблем у больных сахарным диабетом. Социально-психиатрические аспекты сахарного диабета. Международный эндокринологический журнал. 2005; 1: 19–22. [Bezbakh V.N. Treatment strategy and features of the clinic of mental disorders and psychosocial problems in patients with diabetes mellitus. Socio-psychiatric aspects of diabetes mellitus. International Journal of Endocrinology. 2005; 1: 19–22. (in Russian)]
5. Цветкова Н.А., Александрова М.И. Особенности социально-психологической адаптации женщин, больных сахарным диабетом. Социальная политика и социология. 2012; 3: 91–7. [Tsvetkova N.A., Alexandrova M.I. Features of socio-psychological adaptation of women with diabetes mellitus. Social Policy and Sociology. 2012; 3: 91–7. (in Russian)]
6. Саямов Ю.Н. Биоэтика и глобальные вызовы. В кн.: Биоэтика и глобальные вызовы. Документы и размышления. М.; 2020: 8, 33–6. [Sayamov Yu.N. Bioethics and global challenges. In: Bioethics and global challenges. Documents and reflections. M.; 2020: 8, 33–6. (in Russian)]
7. Mayor Zaragoza F. Dignity as the foundation for all Human Rights. In: Solonos G., ed. Global bioethics: what for? 20th anniversary of UNESCO's Bioethics Programme. Paris; 2015: 47–52.

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», том 21, № 2 (2022)

¹ IDF Diabetes Atlas 2021. 10th ed. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition> (дата обращения – 15.02.2022).

² Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report, 2017. Atlanta; 2017. URL: <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html> (дата обращения – 15.02.2022).

³ IDF Diabetes Atlas. 9th ed. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition> (дата обращения – 15.02.2022).

⁴ Резолюция A/70/1. Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года (принята Генеральной ассамблеей ООН 25.09.2015). URL: https://unctad.org/system/files/official-document/ares70d1_ru.pdf (дата обращения – 15.02.2022).

Гинекологиялық тәжірибедегі каберголин: мүмкіндіктері мен болашағы



Э.В. Супрун – медицина ғылымдарының докторы, Харьков медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім академиясының Медициналық және фармацевтикалық құқық, жалпы және клиникалық фармация кафедрасының профессоры, Харьков

Менің талғамым қарапайым: маған ең жақсысы болса, жеткілікті

Оскар Уайльд

Пролактин белсенділігінің жоғарылауымен бірге жүретін жағдайлар-гиперпролактинемия, босанғаннан кейінгі физиологиялық лактацияны басу қажеттілігі нейроэндокринология мен эндокриндік гинекологияның өзекті мәселелері болып қала береді. Мұндай жағдайларды дәрі-дәрмекпен емдеудің негізгі қағидасы допамин агонистерін қолдану арқылы лактотрофтардың шамадан тыс белсенділігін басатын допаминнің әсерін қалпына келтіру болып табылады. Көптеген клиникалық тәжірибе мен клиникалық ұсынымдарға сәйкес ең тиімді және қауіпсіз терапия пациенттер үшін жоғары тиімділігі мен қауіпсіздігін дәлелдеген, ұзақ және селективті әсері бар түпнұсқалық Достинекс® каберголинін пайдаланатын консервативті әдіс болып табылады.

Пролактин белсенділігінің жоғарылауымен бірге жүретін жағдайлар-гиперпролактинемия, босанғаннан кейінгі физиологиялық лактацияны басу қажеттілігі нейроэндокринология мен эндокриндік гинекологияның өзекті мәселелері болып қала береді. Мұндай жағдайларды дәрі-дәрмекпен емдеудің негізгі қағидасы допамин агонистерін қолдану арқылы лактотрофтардың шамадан тыс белсенділігін басатын допаминнің әсерін қалпына келтіру болып табылады. Көптеген клиникалық тәжірибе мен клиникалық ұсынымдарға сәйкес ең тиімді және қауіпсіз терапия пациенттер үшін жоғары тиімділігі мен қауіпсіздігін дәлелдеген, ұзақ және селективті әсері бар түпнұсқалық Достинекс® каберголинін пайдаланатын консервативті әдіс болып табылады.

Соңғы жылдары әйелдің ұрпақты болу жүйесінің эндокриндік бездерінің құрылымы мен қызметін, олардың өмірлік маңызды өнімдерін (гормондарын), сондай-ақ осы бездердің дисфункцияларымен байланысты ауруларды зерттейтін ғылым – гинекологиялық эндокринология қарқынды дамып келеді. Сонымен филогенездің бірлігі, онтогенездегі басымдық, даму мен функцияны нейроэндокриндік бақылаудың ортақтығы пролактин белсенділігімен репродуктивті және эндокриндік жүйелердің аурулары мен бұзылыстарының байланысын анықтайды.

Пролактин (ПРЛ) алғаш рет 1928 жылы сиыр гипофизінің сығындыларында кездесетін лактогендік зат ретінде ашылды; 198 ҚДА молекулалық салмағы бар 23 аминқышқылдарының қалдықтары бар полипептидті гормон; оны аденогипофиздің барлықжасушалық құрамының 11-29% құрайтын және негізінен оның артқы аймағында шоғырланған алдыңғы гипофиздің ацидофильді жасушалары (пролактотрофтар) шығарады. ПРЛ өсу

гормонының молекулалары мен адамның плацентарлы лактогені бар аминқышқылдарының тізбегі бойынша жоғары гомологты. Бұл оның осморегуляцияға әсері, глюкоза деңгейінің жоғарылауы және инсулиннің жалпы тәуліктік секрециясы, тамақ қабылдауды жоғарылату бағытында тамақтану мінез-құлқына әсер ету сияқты бірқатар биологиялық әсерлерін түсіндіреді, бұл дене салмағының өсуіне ықпал етеді және т.б. [1].

Ұрықтағы ПРЛ секрециясы эмбриональды дамудың 5-7-ші аптасында басталады. Жүктіліктің 20-шы аптасынан бастап оның құрамы біртіндеп артып, босану кезінде шыңына жетеді (5000-6000 кБірл/л немесе 235-285 нг/мл дейін). Содан кейін қан сарысындағы ПРЛ концентрациясы төмендейді және өмірдің 3-ші айында 100-250 кБірл/л немесе 4.7-11.8 нг/мл деңгейіне жетеді. Қыздардың жыныстық жетілу кезеңінде эстроген деңгейінің жоғарылауымен ПРЛ мөлшері шамамен екі есе артады және әйел өмірінің барлық репродуктивті кезеңінде қалады. Постменопаузада ПРЛ деңгейі төмендейді [2].

Использованные сокращения:
БРК – бромокриптин
ДА – дофамин
КБР – каберголин
МЖ – молочные железы
ПРЛ – пролактин
ТТГ – тиреотропный гормон



Гормонның биологиялық белсенділігі оның концентрациясымен ғана емес, сонымен қатар мақсатты органдардағы рецепторлардың жағдайымен де анықталады [3]. Пролактиннің барлық гипофиздік гормондарға қарағанда биологиялық әсерлері көп екендігі белгілі. Олардан айырмашылығы, ол кез-келген функцияны реттеуге мамандандырылмаған. Адам ағзасында ол дененің барлық тіндері мен жүйелеріне тікелей немесе жанама метаболикалық әсер етеді. Ол 100-ге жуық қызметті орындайды және сүт протеиндерінің (казеин, лактоглобулин және лакто-альбумин) синтезіне қатысады, лактоза синтезін реттейді (сүттің негізгі көмірсулар компоненті), майдың тұндырылуына және жұмылдырылуына ықпал етеді, инсулиннің глюкозаға реакциясын күшейтеді және т.б. Пролактиннің басым қасиеті стероидты және кейбір пептидті гормондардың нысанасы – ең белсенді органдарының бірі ретіндегі репродуктивті жүйеге және, ең алдымен, сүт бездеріне әсері болып табылады.

Өткен ғасырдың 90-жылдарының басында қандағы пролактиннің төрттен бір бөлігі гипофизден тыс екендігі дәлелденді. Пролактиннің мидың жоғарғы бөліктері, сүт безі, миометрия және децидуальды тіндер, Т-лимфоциттері арқылы бөлінетіні анықталды. Имундық жүйенің жасушалары ПРЛ шығарып қана қоймай, оның рецепторларына ие болғандықтан, ПРЛ иммуномодулятор қызметін атқара алады деп болжанады. Пролактин рецепторларының бірнеше сорттары бар, олардың барлығы ұқсас құрылымға ие: жасушадан тыс және трансмембраналық бөліктер, салыстырмалы түрде үлкен цитоплазмалық домен. Пролактин рецепторлары ағзаның көптеген тіндерінде кездеседі, бұл гормонның әр алуан тіндерге әртүрлі әсерін түсіндіреді [4].

Адамдарда ПРЛ секрециясы лүпілдік сипатқа ие: тәулік ішінде ПРЛ секрециясының циркадиялық ырғақпен бақыланып отыратын айқын

өзгерістері анықталды: ұйқы кезінде (ол күндіз болса да, түнде болса да) ПРЛ үнемі жоғарылауы байқалады. ПРЛ өсуі ұйықтағаннан кейін 60-90 минуттан кейін және ұйқының қандай да бір кезеңімен байланыссыз байқалады. Оянғаннан кейін плазмадағы ПРЛ концентрациясы күрт төмендейді, таңертеңгі сағаттарда ең төменгі мәндерге жетеді, түстен кейін жоғарылайды. Алайда күндізгі уақытта ПРЛ-дің бұл ауытқуы әрдайым қалыпты диапазонда болады. Қандағы ПРЛ жартылай ыдырау кезеңі 20-30 минутты құрайды [5].

ПРЛ секрециясы күрделі нейроэндокринді бақылауда болады, оған орталық және перифериялық жүйке жүйесі әртүрлі агенттер арқылы қатысады: нейротрансмиттерлер, нейропептидтер және перифериялық эндокриндік бездердің гормондары. ПРЛ секрециясын реттеуге қатысатын факторларды шартты түрде екі топқа бөлуге болады: ПРЛ-тежеуші және ПРЛ-ынталандырушы.

ПРЛ-тежеуші факторларға мыналар жатады: допамин (ДА), соматостатин, гамма-аминобутир қышқылы, гастрин, гастрин-рилизинг-пептид, гистидил-пролин-дикетопиперазин, гонадотропин-байланыстыратын ақуыз, гонадотропин-рилизинг-гормон [6].

ПРЛ-ынталандырушы факторларға мыналар жатады: тиротропин-рилизинг-гормон, нейротензин, меланоцитостимуляторлық гормон, окситоцин, серотонин, гистамин, ГнРГ, вазоинтестинальді пептид, опиаттар (энкефалин, β -эндорфин, метэнкефалин), ацетилхолин, бомбезин, 27-амин қышқылы пептид-гистидин-изолейцин және Р субстанциясы, ангиотензин II, инсулин, эстрогендер, андрогендер. Тиреотропты гормон (ТТГ) және тиреоидты гормондар ПРЛ секрециясын ынталандыратын және тежейтін әсерге ие [7].

ПРЛ – гипоталамустың ингибиторлық әсерінен болатын алдыңғы гипофиз гормондарының бірі. Бұл ингибиторлық әсер гипоталамикалық тубероинфундибулярлық допаминергиялық

трактатта синтезделетін ДА-ға байланысты, оның нейрондары гипоталамустың медиобазальды аймағының доғалық және перивентрикулярлық ядроларының аймағында орналасқан. Допаминдік рецепторлардың бірнеше түрлері бар, олардың негізгілері: D1 және D2. D1 типті рецепторлар аденилат циклазасын ынталандырады, ал D2 типті рецепторлар оны тежейді. ДА және оның агонистері D2 рецепторларын ынталандырады, бұл аденилат циклазасының тежелуіне, жасушаішілік цАМФ төмендеуіне және ПРЛ босауы мен секрециясының төмендеуіне әкеледі. D2-рецепторлардың (домперидон, метоклопрамид) антагонистерінің босап шығуын тежеуі қандағы ПРЛ концентрациясының жоғарылауына әкеледі [8].

ПРЛ гипоталамустағы ДА деңгейін реттеу арқылы өзінің секреция жылдамдығын бақылайды (кері байланыс механизмінің «қысқа» циклі). Бақылау ортаңғы көтерілудің допаминергиялық жүйке ұштарын жоғарылатылған ПРЛ-мен белсендіру арқылы жүзеге асырылады, бұл ДА концентрациясының жоғарылауына әкеледі, ал бұл өз кезегінде ПРЛ-нің төмендеуіне әкеледі. ПРЛ секрециясын допаминергиялық агонистер мен серотонин антагонистері басады. Су жүктемесі қандағы ПРЛ деңгейін 50% және одан да көп төмендетеді [5].

ГИПЕРПРОЛАКТИНEMИЯ – бұл әртүрлі жас кезеңдерінде ерлер мен әйелдерде жиі пайда болатын эндокриндік патология. Патологиялық гиперпролактинемияның себептері өте көп, сондықтан әртүрлі мамандықтағы дәрігерлер орталық жүйке жүйесінің әртүрлі аурулары, жүйелік аурулар, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі, бауыр функциясының ауыр бұзылуы, бірқатар дәрі-дәрмектерді, ең алдымен антипсихотиктерді қабылдау симптоматикалық гиперпролактинемияға әкелуі мүмкін екенін есте ұстаған жөн.

Гиперпролактинемия синдромы – бұл секреция көзіне және

репродуктивті жүйенің дис- функциясына қарамастан ПРЛ деңгейінің тұрақты жоғарылауы аясында дамитын симптомдық кешен, мысалы, етеккірдің бұзылуы (немесе етеккір функциясы қалыптасуының бұзылуы), бедеулік және босанумен байланысты емес галакторея, [9].

Гиперпролактинемия жиі анықталатын жағдайларға жатады [10]. Ол кез-келген жастағы ерлер мен әйелдерде кездеседі, оның таралуы мен жиілігі зерттелетін популяцияға байланысты. Жақында Шотландияның бір аймағындағы PROLEARS (Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study) популяциялық зерттеуінде жалпы популяциядағы гиперпролактинемия эпидемиологиясы бағаланды. Зерттеуде 1000 тұрғынға шаққанда 20 жылдық кезеңде гиперпролактинемияның таралуы (ПРЛ деңгейі >1000 ЭБ/л) бағаланды. Жасы мен жынысына қарай түзетілген сырқаттанушылық көрсеткіштері әйелдер үшін 100 000 адам-жасқа 21,5 және ерлер үшін 100 000 адам-жасқа 6,4 құрады. Әйелдер қауымында гиперпролактинемия синдромының пайда болу жиілігі 1%-ды құрайды және репродуктивтік жүйесі бұзылған емделушілер арасында 17%-ға дейін артады. Гиперпролактинемия жағдайларының 80%-ы 25-40 жас аралығындағы жас әйелдерге келеді. Әйел бедеулігі жағдайларының 25-40%-ы пролактиннің гиперпродукциясына байланысты. ГП қайталама аменорея/олигоменореямен ауыратын әйелдердің 15-30%-ында кездеседі. Гиперпролактинемия жағдайларының жартысына жуығы гипофиз ісіктерімен байланысты, олардың ең көп тарағаны пролактинома (жиілігі 30-45% жетеді). Микропролактиномалар аутопсияда анықталған барлық гипофиздік түзілімдердің шамамен 50% құрайды [11].

Эндокриндік бедеулік бедеуліктің барлық себептері арасында екінші орын алатындығын және оның гиперпролактинемиядағы

жиілігі, әртүрлі авторлардың пікірінше, 40-80%-ға жететінін ескере отырып, жасөспірім қыздар мен бала тумаған әйелдерде гиперпролактинемия жағдайларын анықтаудың жоғарылауы ерекше алаңдаушылық тудырады [12].

Гиперпролактинемияны «жалған жүктілік ауруы» деп сипаттауға болады, өйткені оның клиникалық көріністері гестациялық кезеңнің физиологиялық ағымына тән, бірақ жүктіліктен тыс репродуктивті жүйенің қалыпты жұмыс істеуі үшін мүлдем қолайсыз ПРЛ шамадан тыс деңгейінің әсерінен болады. ПРЛ сүт бездерін лактацияға дайындайды, СБ секреторлық аппаратының дамуын және босанғаннан кейінгі кезеңде оларда сүттің пайда болуын ынталандырады, корпус лютеумінің болуын және прогестерон синтезін қолдайды, гонадотропиндермен бірге фолликуланың жетілуін және овуляцияны синхрондайды, ал жүктілік кезінде амниотикалық сұйықтықтың көлемі мен құрамын реттейді [13].

Физиологиялық, патологиялық және ятрогенді гиперпролактинемия болады. ГП физиологиялық себептеріне мыналар жатады: медициналық манипуляциялар (ПРЛ деңгейі әдетте абдоминальды операциядан кейін 24 сағаттан кейін қалыпты көрсеткіштерге оралады, кейбір науқастарда торакотомия немесе мастэктомиядан кейін бірнеше ай бойы жоғарылауы мүмкін), жаттығу, ұйқы (күннің уақытына қарамастан), гипогликемия, психологиялық стресс, жүктілік кезеңі (орташа есеппен ПРЛ 7-10 есе артады) және босанғаннан кейінгі алғашқы 3-4 апта, емізу (сору актісі), сүт безінің тітіркенуі, етеккір циклінің кеш фолликулалық және лютеинді фазалары, жыныстық қатынас (әйелдерде), ақуызды тамақ жеу.

Патологиялық ГП – анатомиялық немесе функционалдық бұзылулар нәтижесінде дамитын гипоталамус-гипофиз дисфункциясының биохимиялық маркері. Шығу тегіне байланысты патологиялық ГП шарт-

ты түрде ісікті (пролактинома) және ісікті емес генездің ГП-ге бөлінуі мүмкін. ГП патологиялық себептеріне мыналар жатады: гипоталамус аурулары (ісіктер – краниофарингиома, герминома, гамартома, глиома, мидың III қарыншасының ісігі, метастаздар; инфильтративті аурулар – Х гистиоцитоз, саркоидоз, туберкулез; мидың псевдо-ісігі; артериовенозды ақаулар; гипоталамикалық аймақты сәулелендіру; гипофиз аяқтарының зақымдануы (гипофиз аяқтарын кесу синдромы), гипофиз аурулары (пролактинома; аралас аденома (СТГ, ПРЛ-секреция); гипофиз аденомалары (СТГ, АКТГ, ТТГ – немесе гонадотропин-секрециялы, гормоналды белсенді емес аденома); «бос» түрік ер-тоқымының синдромы; краниофарингиома; интраселлярлық киста; Ратке қалтасының кистасы; интраселлярлық герминома; интраселлярлық менингиома), басқа да аурулар (бастапқы гипотиреоз; поликистозды аналық без синдромы; созылмалы простатит; созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі; бауыр циррозы; бүйрек үсті безі қыртысының жеткіліксіздігі; бүйрек үсті безінің туа біткен дисфункциясы; эстрогендер шығаратын ісіктер; кеуденің зақымдануы (herpes zoster және т.б.); гормондардың апудомалармен, лимфоциттермен, эндометриймен эктопирленген секрециясы, идиопатиялық гиперпролактинемия. Патологиялық гиперпролактинемия ерлерде 100 000 тұрғынға 10 жағдайдың және әйелдерде 100 000 тұрғынға 30-50 жағдайдың таралуына ие [5].

Дәрілік-индукцияланған гиперпролактинемия бірқатар фармакологиялық препараттарды қабылдаумен байланысты болуы мүмкін: допамин рецепторларының тежегіштері (нейролептиктер, құсуға қарсы дәрілер), допамин синтезінің тежегіштері (метилдопа, леводопа), оның метаболизмі мен секрециясын тежейтін препараттар (опиаттар), антидепрессанттар, гистаминдік H2-рецепторларының антагонистері, анестетиктер,



серотонинергиялық жүйенің стимуляторлары, кальций антагонистері және т.б. құрамында эстрогендер бар ішілетін контрацептивтер. PROLEARS зерттеуінде ең жиі (45,9%) дәрілік-индукцияланған гиперпролактинемия, 2-ші орында (25,4%) гипопизарлы бұзылулар, 3-ші орында (15%) – идиопатиялық формалар болды [14].

Гиперпролактинемияның барлық түрлері үшін жалпы фон гипоталамус-гипофиздік осьтің теңгерімсіздігі болып табылады [12]. Мамандардың пікірінше, ауруға тән қоздырғышы – бұл аурудың алдындағы 1-2 жыл ішінде стресс, ол гиперпролактинемияның клиникалық көрінісі бар пациенттердің 75%-ында анықталады.

Гиперпролактинемияның клиникалық көріністері. Этиологияға қарамастан, гиперпролактинемия гипогонадизммен, бедеулікпен, галактореямен бірге жүруі немесе асимптоматикалық болуы мүмкін. Гиперпролактинемиясы бар әйелдерде әдеттегі жағдайларда етеккір циклінің әртүрлі бұзылулары байқалады (бастапқы немесе қайталама аменорея – 50-60%, опсоменорея/олигоменорея – 28-35%, ановуляция немесе лютеальді фазаның жеткіліксіздігі – 10-15%). Бедеулік (70%-ға дейін), бастапқы және қайталама болсын, көбінесе гиперпролактинемиямен ауыратын науқастардың негізгі шағымдарының бірі, ал оны жою – емдеудің негізгі мақсаты болып табылады [15].

Гиперпролактинемиядағы галакторея 20-дан 70%-ға дейін кездеседі. Галактореяның дамуының қажетті шарты – қандағы эстрогендердің жеткілікті мөлшері аясында ПРЛ деңгейінің жоғарылауы. Овсянникова Т.В. (2004) мәліметтері бойынша, пациенттердің 18%-ында галакторея етеккір циклінің бұзылуынан бірнеше жыл бұрын пайда болады, 56% – циклдің бұзылуымен бір уақытта, 26% – етеккір функциясының бұзылуынан бірнеше жыл өткен соң. Галактореяның бірнеше дәрежесін атап көрсетеді: I дәрежелі галактореяны – сүт

бездерін қатты басқан кездегі сүт тәрізді сұйықтықтың бір тамшысы; II дәрежелі – ақырындап басқандағы сүт тәрізді сұйықтықтың ағынды немесе мол тамшылары; III дәрежелі – сүт тәрізді сұйықтықтың өздігінен бөлінуі. Секрецияның ауырлығы үнемі пролактин деңгейімен және аурудың ұзақтығымен байланысты емес. Емшектен сүт тәрізді сұйықтық бөлінетін әйелдердің 50%-ында ПРЛ деңгейі қалыпты мәнге ие болуы мүмкін және керісінше, гиперпролактинемия кезінде 60% жағдайда галакторея болмауы мүмкін. Кейде галакторея пролактиннің қалыпты деңгейінде байқалады. Кейбір авторлар мұны норма нұсқасы, басқалары патология ретінде қарастырады [16].

ГП синдромы бар ер адамдар үшін либидо мен потенцияның төмендеуі немесе болмауы тән – 50-85%; екінші жыныстық белгілердің төмендеуі – 2-21%; олигоспермия салдарынан бедеулік – 3-15%; гинекомастия – 6-23%. Галакторея өте сирек кездеседі (0,5-8%), мүмкін, бұл эстрогендермен кеуде бездерін алдын-ала ынталандырудың болмауына байланысты. Гипофиздің ПРЛ-секрецияланған аденомасы бар ерлердің 15%-ында клиникалық симптомдар болмауы мүмкін, ал ісік басқа көрсеткіштер бойынша миды тексерудің көрнекі әдістерін жүргізу кезінде кездейсоқ анықталады [17].

Гиперпролактинемияның органикалық генезінде неврологиялық симптомдар жиі кездеседі: пирамидальдық (34,5%), церебеллар-вестибулярлық (28%), окуломоторлы бұзылулар (25%), офтальмологиялық гипертензиялық (15%), сирек – эпилептикалық (6%), хиазмалық (5%), экстрапиримидтік (4%) және сезімтал бұзылулар (2,5%), олар неврологиялық аурулардың дебюті болуы мүмкін [4].

Әр түрлі шығу тегі бар гиперпролактинемиялы әйел пациенттер 40% жағдайда артық дене салмағына ие, бұл көбінесе инсулинге төзімділікпен бірге жүреді. Әрбір 4-ші науқаста гиперандрогениямен бірге немесе онсыз гирсутизм анықталады. Гиперпролактинемиясы бар көпте-

ген әйел пациенттер (шамамен 60%) либидоның төмендеуін, фригидтілікті, оргазмның болмауын, қынаптың құрғақтығын, кейбіреулері жыныстық бұзылулармен аурудың басталуының айқын байланысын байқайды [5].

Жыныстық және репродуктивті функциялардың бұзылуынан басқа, емделмеген әйелдер мен ер адамдарда гиперпролактинемия сүйек тығыздығын біртіндеп төмендетеді және сүйек тінінің резорбциясының басым болуымен сипатталатын ауырсынумен бірге жүретін остеопороз дамиды. Бұл симптомдардың ауырлығы қан сарысуындағы ПРЛ және жыныстық гормондар деңгейінің қалыпқа келуімен әлсірейді. Сүйек тінінің минералды тығыздығы пролактин деңгейіне кері пропорционал екендігі дәлелденді [4].

Эмоционалды және тұлғалық бұзылулар, әдетте, депрессияға бейім, ұйқының бұзылуы пациенттердің шамамен 20-30%-ында байқалады. Спецификалық емес сипаттағы шағымдар – қатты шаршағыштық, әлсіздік, есте сақтау қабілетінің төмендеуі, айқын локализациясыз және иррадиациясыз жүрек аймағында ауырсыну-пациенттердің 15-25%-ында байқалады [4].

Жоғарыда айтылғандарды негізге ала отырып, әйел пациенттерді гиперпролактинемияны болдырмау тұрғысынан тексеруге деген айғақтар әбден қисынды, олар мыналарды қамтиды: етеккір циклінің бұзылуы, бедеулік, галакторея, либидоның төмендеуі, жасөспірім қыздарда жыныстық дамудың кідіруі, магнитті-резонансты немесе компьютерлік томография кезінде анықталған гипоталамус-гипофиз аймағының кез келген түзілуінің болуы, сондай-ақ гипоталамус-гипофиз аймағының кез келген түзілуіне байланысты операциядан кейінгі жағдай [18].

Гиперпролактинемия сүт безінің дисгормональды ауруларының патогенезінде жетекші рөл атқарады: гипопрогестеронемияны тудырады, СБ тінінде эстрадиолға рецепторлардың санын көбей-

теді, эстрадиолдың әсеріне сезімталдықты арттырады, СБ-де эпителий жасушаларының өсуін жеделдетеді, оларда пролиферативті процестердің дамуына тікелей ынталандырушы әсер етеді. Гиперпролактинемия СБ тіндеріне канцерогендік әсер ететіні дәлелденді. Бірқатар зерттеулердің деректері қандағы пролактин концентрациясының жоғарылауы (тіпті нормативтік көрсеткіштен аспайтын мәндерде де) РМЖ даму қаупімен байланысты деп айтуға мүмкіндік береді. РМЖ-дан басқа, пролактиннің қуық асты безі, тіл, колоректалды қатерлі ісік және жатыр мен аналық без обырының дамуына қатысуы болжанады [19].

Пролактиннің ісік процестерінің патогенезіне қатысуы туралы мәліметтер бар. Пролактин глобулин синтезін төмендететіні белгілі, жыныстық гормондарды байланыстырады, бүйрек үсті бездерінде андрогендердің пайда болуын арттырады. Пролактинге арналған рецепторлар СБ-де де, миометрия мен лейомиома тіндерінде де анықталған. СБ қатерлі ісігінің дамуындағы пролактиннің әсер ету механизмі жасушалардың көбеюін, жасушалардың қозғалғыштығын және ісіктердің тамырлануын, яғни канцерогенез мен метастазға ықпал ететін факторларды арттырудан тұрады [20].

Гиперпролактинемияны емдеу. Гиперпролактинемия синдромын емдеудің мақсаттары:

- пролактин деңгейін қалыпқа келтіру және гиперпролактинемия салдарынан пайда болатын симптомдардың регрессиясы (етеккір функциясын (әйелдерде), жыныстық функция, ұрықтылық, сүйек массасының жетіспеушілігін толтыру және т.б. қалпына келтіру);
- пролактинома болған кезде – ісік массасын бақылауға қол жеткізу (оның көлемін азайту, көру функциясын сақтау/қалпына келтіру, гипопиз ісігімен бай-

ланысты неврологиялық симптомдардың азаюы/жойылуы және т.б.) [21].

Гиперпролактинемиямен ауыратын науқастарда ісікті және ісікті емес генезді таңдау әдісі дәрі-дәрмекпен емдеу – допамин агонистерін қолдану болып табылады. Осы топтағы препараттармен терапия аурудың патогенезі тұрғысынан ең орынды және қисынды болып табылады. ГП емдеуде қолданылатын дәрілердің әсер ету механизмі олардың лактотрофтардың D2 рецепторларын байланыстыру және белсендіру қабілетімен түсіндіріледі. Бастапқы гиперпролактинемия диагнозы қойылған жағдайда оны жою ДА агонистерімен дәрі-дәрмекпен емдеу кезеңінен басталады. Аурудың функционалды нұсқасында бұл жеткілікті, гиперпролактинемияның ісік генезисінде агонистерді қолдану кейде хирургиялық емдеуден, сәулелік терапиядан және аралас әдістерді қолданудан бұрын болады [22].

Гиперпролактинемияны дәрі-дәрмекпен емдеудің негізгі қағидасы лактотрофтардың шамадан тыс белсенділігін бастатын ДА әсерін қалпына келтіру болып табылады. Бұл жағдайда есептеу препараттың рецепторларда жоқ ДА рөлін орындау қабілетіне негізделген. Бұл гиперпролактинемияның ауырлығына байланысты жеке орнатылатын агонист ДА дозасын терапевтік дозаға біртіндеп арттыру қажеттілігін көрсетеді. Сол сияқты емдік әсерге – ПРЛ деңгейін төмендетуге қол жеткізгеннен кейін препаратты біртіндеп тоқтату қажет. Гиперпролактинемияны сәтті дәрі-дәрмекпен емдеудің міндетті шарты қатар жүретін гипотиреозды түзету, ағзадағы инфекцияның созылмалы ошақтарын санациялау және басқарылатын ятрогенді факторларды жою (жатырышілік контрацептивтерді пайдалану, қайталама гиперпролактинемия қаупін қолдайтын қатар жүретін дәрілік терапия және т.б.) [18].

Гиперпролактинемиялық жағдайларды емдеуде дәрі-дәрмектердің 3 буынын ажыратуға болады. Бірінші буын препараттары – бромокриптин, лизурид, перголид, тергурид, абергин. Бромокриптин (БРК) – D1 допаминдік рецепторлардың эрголин агонисті, селективті емес әсерге ие. Гиперпролактинемия синдромы бар науқастарды емдеуде көптеген жылдар бойы «алтын стандарт» болды. Алайда допаминомиметикалық қасиеттерден басқа БРК адренблокациялаушы және антисеротонергиялық белсенділікке ие, соның салдарынан бромокриптинмен емдеу кезінде пациенттердің 65-75 %-ында жүрек айнуы, бас ауруы, бас айналуы, гипотония дамиды. БРК-ның тағы бір кемшілігі – жартылай шығарылуының қысқа кезеңі (4 сағатқа дейін), бұл көп реттік күнделікті қабылдауды талап етеді [23].

Бірінші буындағы допамин агонистерінің жетілмегендігі жаңа (D2-рецепторларға қатысты селективті) агонисттердің екінші – хинаголид (норпролак) және үшінші – каберголин (Достинекс®) буындарының пайда болуына әкелді [24].

Дәрі-дәрмекті қабылдау режимі келесідей:

- бромокриптиннің тәулігіне 2,5-7,5 мг дозада тамақтану кезінде 2-3 қабылдау;
- хинаголид гидрохлоридін тәулігіне 25-тен 100 мкг дейінгі дозада бір рет ішу;
- каберголин – 0,25 мг аптасына 2 рет.

ДА агонистерін қабылдау және мөлшерлеу схемасындағы осындай айқын айырмашылықтар олардың селективтілігіне және лактотрофты рецептормен байланысқаннан кейін терапиялық әсер ету ұзақтығына байланысты. БРК үшін оның ұзақтығы 12 сағатты, хинаголид үшін – 24 сағатты, Каберголин үшін – 168-336 сағатты құрайды [25]. Допамин агонистерін тағайындамас бұрын препараттардың ұзаққа созылған әсеріне байланысты жүктілікке



тест жүргізу керек, сондай-ақ контрацепция әдісін анықтау керек-әдетте, бұл жергілікті және тосқауыл әдістері. Науқастардың осы шоғыры үшін сапалы презерватив пен спермицидті (бензалконий хлориді) қолдануды қарастыратын біріктірілген әдіс өте қолайлы [26].

ДА агонистері арасында пациенттер үшін ең заманауи және комплаентті препарат Каберголин болып табылады (түпнұсқа препарат Достинекс®), ол эрголин препараттары (эрголин препараттары) алкалоидтарының туындыларына жатады. КБР бірегейлігі бірнеше аспектілері бар [27]. КБР (бастапқы препарат Достинекс®) – эрголин препараттары (эрголин препараттары) алкалоидтарының туындысы, допамин рецепторларының селективті агонисті болып табылады және D2 рецепторларына таңдамалы әсер етеді, олардың тығыздығы АДЕНОГИПОФИЗДІҢ ПРЛ секреция жасушаларында жоғары. КБР әсерінен пролактотропоциттер (сау және гипертрофияланған және тіпті ісік трансформациясы жағдайында) жасушалық белсенділікті төмендетеді – функционалды да, өсуді де. Бұл мидың басқа аймақтарында және шеткері жерлерде локализацияланған және адам ағзасының басқа функцияларын реттеуге қатысатын 4 басқа рецепторлардың кіші түрлерімен байланыса алмайтындығына байланысты, КБР селективті емес аналогтардан бірқатар маңызды клиникалық айырмашылықтарға ие [27]:

1) оның іс жүзінде гипофизден тыс әсерлері жоқ, олар жанама әсер түрінде басқа допаминомиметиктермен терапиямен бірге жүреді және көбінесе төзімсіздікке байланысты пациенттер тарапынан оларды қабылдаудан бас тартуға себеп болады; КБР-ға жақсы төзімділік – бұл пациенттердің медициналық нұсқауларды орындауға деген жоғары міндеттемесін анықтайтын препараттың маңызды сипаттамаларының бірі;

2) КБР тағайындау кезінде комплаенттілікті қосымша арттыратын тағы бір параметр – неғұрлым ұзақ әсер етуге байланысты қолдану ыңғайлылығы (8-12 сағат емес, шамамен 168 сағат, яғни 15-20 есе ұзақ), сондықтан кезекті дозаны көп жылдық қабылдау қажеттілігі тәулігіне 2-3 рет туындамайды, ал жағдайлардың басым көпшілігінде аптасына 1-2 рет болады. Әрине, ұзақ әсер ететін препаратты қабылдаудың жеңілдетілген режимінің арқасында бұл артықшылық пациенттерге үлкен тәуелсіздік, психологиялық сенімділік, ұтқырлық береді және жалпы өмір сапасын арттырады;

3) КБР-ның дофамин D2-рецепторларына жоғары аффиндігі және препаратты байланыстыру орындарында бекіту ұзақтығы. Нәтижесінде КБР-дің анағұрлым тұрақты (ауытқуларсыз) ПРЛ-тежеуші әсері, толық және тұрақты нормопрولاктинемияға қол жеткізу жағдайларының жоғары жиілігі, КБР-ді емдеуге бастапқы рефрактерліліктің ең аз ықтималдығы қамтамасыз етіледі. Бұдан басқа, БРК-ға және басқа да селективті емес агонистке жиі резистенттілігі бар пациенттер тек КБР-ға ауыстыру кезінде дәрі-дәрмекпен емдеуге күтілетін оң реакция береді (жағдайлардың кемінде жартысы). Осындай баламаның пайда болуымен олар нейрохирург немесе радиологтың агрессивті, бірақ тиімді емделуін тоқтатты;

4) КБР, оның прототипі сияқты, кез-келген көлемдегі және кез-келген таралымдағы гипофиздің ПРЛ-секрецияланатын аденомасы жағдайында гормонға қарсы белсенділікпен қатар, БРК-дан асатын ісікке қарсы (химиотерапиялық) белсенділікті көрсетеді – аденома көлемінің/ең үлкен диаметрінің (түпнұсқадан кемінде 50 %-ға) айқын қысқаруын жиі және тезірек тудырады, аденоманың толық мөлшерін немесе магнитті-резонанстық / спиральды компьютерлік томография арқылы гипофизді бақылау визу-

ализациясында ісіктің объективті белгілерінің жоғалуы. Бұл антипролиферативті белсенділік жойылған аденоматозды ұлпада кездесетін маңызды молекулалық-морфологиялық дәлелдерге ие (жасушалық және ядролық көлемді азайту, ядролық митоздың және трансмембраналық секреторлық механизмнің тежелуі – ПРЛ экзоцитозы, периваскулярлық фиброз, ішінара жасушалық некроз және т.б.). Қазіргі уақытта КБР тек ПРЛ (пролактинома) ғана емес, сонымен қатар өсу гормонының (соматотропинома) немесе адренотропикотропты гормонды (кортикотропинома) немесе тиротропиялық гормонды (тиротропинома) немесе аралас (көп) гормондық гиперпродукцияны шамадан тыс шығаратын гормондық белсенді гипофиз ісіктерін емдеу үшін қолданылады. Гормоналды белсенді емес гипофиз ісіктері кейбір жағдайларда консервативті басқарудың бірінші кезеңінен бастап тағайындалуы мүмкін КБР антипролиферативті белсенділігіне сезімталдықты көрсетеді. КБР-ді басқа мамандар да қолдана бастады: андрология, педиатрия, бірқатар неврологиялық жағдайлар (Паркинсон ауруы, «тынышсыз аяқтар» синдромы) және т.б.

КБР терапиясының тиімділігі. Көптеген авторлар Каберголин 86-92% әйелдер мен ерлердегі қандағы пролактин мөлшерін қалыпқа келтіретінін, 16-74% гипофиз микроаденімен, 44-91% макроаденмен регрессияны тудыратынын, 67-89% жағдайда овуляцияны қалпына келтіруге көмектесетінін көрсетті. Каберголиннің алып пролактиномалар мен аралас генез аденомаларында тиімділігі жағдайлары сипатталған. Каберголин қабылдау аясында зат алмасу қалпына келеді, қанның липидтік спектрі жақсарады, салмақ азаяды. Препаратты тоқтатқан кезде ПРЛ деңгейін тұрақты басу 3-6 ай бойы сақталуы мүмкін [28].

R. Krysiak, B. Okopien (2014) зерттеуі бойынша, гиперпролак-

тинемиясы және қатарлас дислипидемиясы, кардиоваскулярлық қауіп факторлары және инсулинге сезімталдықтың бұзылуы бар пациенттерде Каберголин БРК-ға қарағанда анағұрлым қолайлы. I. Шимон және басқаларға сәйкес (2014) пролактиномасы бар әйелдердің каберголинмен емделуі пролактин деңгейінің төмендеуіне қарамастан, инсулинге сезімталдық, липидті профиль, семіздік, intima-media қалыңдығы сияқты метаболикалық синдромдардың параметрлерін жақсартады. Авторлар постменопаузадан кейінгі пациенттердегі гиперпролактинемия бақылау тобымен салыстырғанда омыртқалардың сыну жиілігін едәуір арттыратынын анықтады [29].

Бастапқы доза 0,5 мг (1 таблетка) құрайды, оны 4 апта бойы тамақтану кезінде екі рет (аптасына 2 рет 1/2 таблетка) қабылдаған дұрыс, содан кейін қандағы ПРЛ концентрациясын бақылау арқылы дозаны титрлейді. Апталық дозаның ұлғаюуы 4 апта аралықпен 0,5 мг құрайды, одан әрі оңтайлы емдік доза сақталады; ол ең төменгі доза болып саналады, оның аясында жақсы төзімділік кезінде ПРЛ деңгейі қалыпқа келеді. Әдетте оңтайлы емдік доза аптасына 0,5-1,0 мг құрайды, ол аптасына 0,25-тен 4,50 мг-ға дейін өзгеруі мүмкін. Жүктілік кезінде кез-келген ДА агонистері, оның ішінде каберголин дереу жойылуы керек. Каберголин жойылғаннан кейін ПРЛ деңгейін тұрақты түрде басу 3-6 айға созылуы мүмкін, бұл – оның ДА жоғары селективті агонисті ретінде керемет сипаттамасы, бірақ ерте жүктілік кезіндегі бұл әсердің орындылығы айтарлықтай күмән тудырады. Осыған байланысты емдеу аясында тұрақты етеккір циклдерін қалпына келтіргеннен кейін жағдайдың түсініксіздігін болдырмау үшін Каберголин қабылдауды жоспарланған жүктіліктен бір ай бұрын тоқтату керек [9].

Қауіпсіздік. КБР қабылдау аясында терапиядан бас тартуды талап ететін ауыр дәріге

төзбеушілік жағдайлары өте сирек кездеседі (6-8% БРК-ға қарағанда 3%-дан аз). Аз елеулі сонымен қатар жиі өпелі сиратқа ие жанама әсерлер әлдеқайда жиі кездеседі. Соңғы жылдары (КБР емдеу және оның режимін стандарттау тәжірибесінің жинақталуына қарай) қолайсыз құбылыстардың жиілігі тұрақты түрде төмендейді – 46-дан 12%-ға дейін ($p < 0,001$). Каберголинді қабылдаған кезде жанама әсерлер ДА агонистері әсері бар басқа препараттарды қолданғанға қарағанда аз байқалады. Бұл лактотрофты рецепторларға жоғары жақындығы бар оның молекуласының жоғары селективтілігіне байланысты. Каберголинді қабылдау кезінде жағымсыз әсерлердің орташа жиілігі әртүрлі зерттеулерде әртүрлі – 13-тен 70%-ға дейін [24]. Сипатталған жанама әсерлер (жүрек айну, бас ауруы, гипотензия, бас айналу, диспепсия немесе іш қату, сүт бездерінің ауыруы, ыстық келу, депрессия, парестезия) дозаға тәуелді және бейімделу сипатына ие (әдетте алғашқы екі аптада пациенттердің 16%-дан аспайды). Әдетте, олар орташа немесе әлсіз көрінеді және өздігінен өтеді. Олай болмаған жағдайда, талап етілетін дозаны 2 және одан да көп қабылдауға бөле отырып, аптасына қабылдау жиілігін арттыру не кейіннен оны біртіндеп ұлғайта отырып (мысалы, 2 апта ішінде 2,5 мг-ға) дозаны уақытша төмендету қажет.

Фармакотерапияның кез-келген түріне жақсы төзімділіктің маңыздылығына байланысты, Паркинсон ауруы кезінде КБР емдеудің асқынуы ретінде дәлелденген жүрек клапандарының жанама әсерлері (пролапсы бар жүрек вальвулопатиясы және олардың кальцийленуі/реургитациясы) назар аударады. Бұл мәселе арнайы сынақтар аясында әсіресе қатаң тексеруге себеп болды: ол әлі толық шешілген жоқ. Алдын ала деректер бойынша, жас (репродуктивті) жаста ГПРЛ проблемалары бар және КБР доза-

ларын алатын пациенттерде неврологиялық тәжірибеде егде жастағы науқастарға қарағанда, әдетте, анағұрлым (10 есе!) аз, бұл қауіптер өте төмен. Алайда көптеген авторлар КБР-ды бастапқы дозада, тіпті кішкентай дозаларда да, бастапқы клапан патологиясын (кардиалды анамнез, эхокардиографиялық – ЭхоКГ – алғашқы таблетканы қабылдағанға дейінгі скрининг) алып тастау арқылы және ұзақ мерзімді терапия кезінде қауіпсіздіктің стандартты мониторингіне жыл сайын бақылау ЭхоКГ қосуды ұсынады; әсіресе дозаның өсуіне мұқият қарау керек; жүрек дамуының бастапқы анықталған кішкентай ауытқуларының компенсацияланған формалары, олар тіпті жалпы популяцияда да жиі кездеседі; мұндай науқастарды кардиологпен бірге жүргізу қажет [30,31].

Төзімділік. «Допаминомиметикаға төзімділік (рефрактерлік, сезбеушілік)» ұғымының терминологиялық бірыңғай анықтамасы әлі қабылданған жоқ. Бірақ ГПРЛ консервативті терапиясын бағалау және оңтайландыру мақсатында жүргізілген зерттеулердің көпшілігінде допамин агонистерімен емдеудің әсерінің болмауы ПРЛ деңгейін қалыпқа келтіру және/немесе аденоманы оның максималды диаметрінің бастапқы мәнінен 50% немесе одан да көп азайту мүмкін еместігімен анықталады. ПРЛ өніміне қатысты терапия ҚДБ пайдаланған кезде 25-50% жағдайда тиімсіз болып шығады, ал КБР тиімділігін бағалау кезінде терапияға резистенттілік 2 есе сирек байқалады – пациенттердің 5-18%-ында. Отандық іріктемеде ПРЛ өніміне әсері бойынша КБР терапиясына резистенттілік пациенттердің тек 5%-ында ғана анықталды және ол макропролактинемия феноменімен байланысты емес. Ісік өлшемдерінің әсеріне қатысты ҚДБ-ға резистенттілік 1/3 жағдай деңгейінде, ал КБР – тек 5-10% [32,33] деңгейінде бағаланады.



Да агонистер тобынан препаратты таңдау туралы, сондай-ақ қажетті әсер болмаған жағдайда бір препаратты екіншісіне ауыстыру туралы мәселе де қызығушылық тудырады. Бұл проблеманы зерттеудің ең көп саны ҚДБ мен каберголиннің салыстырмалы тиімділігі мәселесіне арналған. Бұдан басқа, ҚДБ-ға төзімді пациенттерге каберголинді тағайындау бойынша бірқатар зерттеулер жүргізілді. А. Солао және басқалар. (2000), бұрын ҚДБ-ға резистенттілігі байқалған 37 пациенттің арасында 19-да каберголинді тағайындау кезінде 6-12 ай емдеу арқылы пролактин деңгейінің қалпына келуі, ал 18-де – 18-24 айдан кейін каберголиннің ең жоғары дозасы кезінде 3,5 мг/апта байқалды. Сол авторлардың мәліметтері бойынша, науқастарда аденома мөлшерінің орташа есеппен 58,4 %-ға төмендеуі байқалды. Тағы бір зерттеуде А. Ди Сарно және басқалар. (1997) ҚДБ терапиясына төзімді 27 пациентке Каберголин тағайындағаннан кейін, 22-де пролактин деңгейінің қалыпқа келуі, 13-ге аденома мөлшерінің азаюы байқалды [34].

Гиперпролактинемияны диагностикалау мен емдеудегі қиындықтар келесі клиникалық жағдайларды айқын көрсетеді.

Клиникалық жғдай 1 [11]. Науқас М. алғаш рет шамамен 5 жыл бұрын, 39 жасында жиі бас ауруы, тұрақты емес етеккір, көңіл-күйдің үнемі төмендеуі, апатия, мазасыздық туралы шағымдармен жүгінді. Менструальдық циклдің бұзылуына байланысты ол бірнеше рет гинекологқа жүгінді, эмоционалды жағдайдың нашарлауына және емдеуді мәжбүрлеп тоқтатуға әкелетін прогестерон препараттарымен, эстроген-гестагенді контрацептивтермен емделуге тырысты. Бұған дейін 1 апта бұрын алғаш рет гипофиздің МРТ жасалды, диаметрі 5 мм дейінгі микроаденома анықталды. ПРЛ деңгейі 2100 мМЕ/мл құрады, биоактивті

(мономерлі) ПРЛ, ТТГ – 2,4 мМЕ/мл, фолликулды ынталандыратын гормон ЛГ – анықтамалық аралықтың төменгі шекарасы. Сондай-ақ, сұрақтар қою барысында науқастың 18 жастан бастап үйленгені, ешқашан контрацепцияны қолданбағаны және жүктілік болмағаны белгілі болды. Емдеу қажеттілігі талқыланғаннан кейін Достинекс® препараты аптасына 0,25 мг (½ таблетка) ең төменгі дозада тағайындалды. Титрлеу кезінде аптасына ¾ таблетканың дозасы таңдалды. Емдеу аясында етеккір циклінің қалпына келуі, бас ауруының төмендеуі, психоэмоционалды жағдайдың едәуір жақсаруы, мазасыздықтың жоғалуы байқалды.

Алты айдан кейін жүктілік пайда болды және препарат дереу тоқтатылды. 8-9 апта мерзімде дамымаған жүктілік диагнозы қойылды. Қырып тазартудан кейін 2 айдан соң ПРЛ деңгейі анықталды, ол 2900 мМЕ/мл құрады, Достинекс® препараты аптасына ¾ таблеткамен қабылдау жаңартылды және келесі 2 жыл ішінде ПРЛ деңгейі біршама жоғарылаған – 650-780 мМЕ/мл, тұрақты етеккір цикліне қарамастан жүктілік енді болған жоқ. Гипофиздің МРТ кезінде емдеу басталғаннан 2 және 3 жылдан кейін ісіктің жылына шамамен 1 мм төмендеуі байқалды.

Жүктіліктің жоқтығын ескере отырып, 2020 жылы пациент Достинекс® дозасын аптасына 1 таблеткаға дейін арттыруға келісті және жарты жылдан кейін ПРЛ 228 мМЕ/мл деңгейінде емдеу кезінде жүктілік басталды, бұл ретте сол кезде әйелдің жасы 44 жасты құрады. Жүктілік фактісі анықталғаннан кейін препарат берілмеді. 35-36 аптаға дейін жүктілік асқынусыз өтті, пациент жоспарлы шұғыл босануға дайындалды.

Клиникалық жғдай 2 (нейролептиктермен ем қабылдайтын пациентте гиперпролактинемияны бақылау мүмкіндігін көрсетеді) [11]. Науқас Л, 18 жаста,

бұрын тұрақты етеккір циклінің бұзылуына шағымданды. Анамнезден менструация 13 жасында басталып, әрдайым тұрақты болғандығы, бұзылулар алты ай бұрын, невропатологтың тартылу туралы емдеуі бастағаннан кейін 3 айдан соң басталғандығы анықталды. Нейролептик тиапридал тәулігіне 100 мг аз дозада тағайындалғаны белгілі болды. Тексеру кезінде қан ПРЛ-нің 1229 мМЕ/л-ге дейін жоғарылауы анықталды, оның 908 мМЕ/л биоактивті ПРЛ құрады. Емдеуші невропатологпен тиапридалды жою немесе оны басқа топтағы препаратқа ауыстыру мүмкіндігін талқылау ұсынылады. Невропатолог емдеуді біртіндеп тоқтатудың схемасын берді, бірақ дозаны азайту кезеңінде тартылулар қайта басталды және препарат бұрынғы дозада жаңартылды. Емдеу курсы кемінде бір жылға ұзартылды. Мұндай жағдайда ПРЛ қалыпқа келтіру және етеккір циклін қалпына келтіру мақсатында 0,5 мг/нед бастапқы дозада Достинекс® тағайындалды. 1,5 айдан кейін ПРЛ деңгейін бағалау кезінде оның қалыпқа келуі байқалды, цикл 2 ай емдеуден кейін қалпына келтірілді.

Ұзақ уақыт бойы ресейлік фармакологиялық нарықта бірегей Каберголин – Достинекс® препараты ұсынылды. Әрине, қазіргі экономикалық жағдайдың шындығын ескере отырып, бірқатар жағдайларда дженерикалық алмастыру саясатын қолдану талқыланады. Оның тиімділігі дженериктердің сапасына және олардың бастапқы препаратқа емдік баламасына тікелей байланысты. Дженериктердің тиімділігі мен қауіпсіздігі туралы деректерді көбінесе жергілікті клиникалық зерттеулер жүргізу арқылы ғана алуға болады. Сонымен Ресей Федерациясы Денсаулық сақтау министрлігінің Эндокринологиялық ғылыми орталық» ФМБМ-де (ЭФО ФМБМ) гипофиздің пролактин шығаратын ісіктері бар

науқастарды емдеуде Каберголин Берголак препаратын қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау мақсатында ашық проспективті постмаркетингтік зерттеу жүргізілді. Зерттеуге пролактинома диагнозы қойылған 14 пациент (14 әйел, орташа жасы 46 ± 12 жас) кірді. 1 ай бойы пациенттер түпнұсқалық каберголинмен (Достинекс®) ем алды, содан кейін Берголак тағайындалды. Каберголиннің дозасы 0,125 мг-ден 3,25 мг-ға дейін, орташа есеппен аптасына $0,875 \pm 1,193$ мг болды. Пролактин деңгейін бағалау, гиперпролактинемиялық гипогонадизм симптомдарының орнын толтыру және жанама әсерлердің айқындылығы зерттеуге қосу сәтінде, бірегей каберголинмен емдеудің 1 айынан кейін, Берголакты қолданудың 1 және 2 айынан кейін тіркелді. Жүргізілген зерттеулердің нәтижелері түпнұсқалық препаратпен салыстырғанда пролактин ($p > 0,05$) деңгейінде, сондай-ақ Берголакпен емдеу аясында жанама әсерлердің жиілігінде ($p > 0,43$) анық айырмашылықтар байқалмағанын көрсетеді. Алайда кейбір науқастар қосымша жанама әсерлерді атап өтті. Сонымен, орташа ауырлықтағы бронх демікпесімен ұзақ уақыт ауыратын және күн сайын адреномиметиканы қолданатын науқас, сауалнамада Берголакты қабылдау басталғаннан бір ай өткен соң, асфиксия шабуылдарының көбеюін атап өтті, алайда бұл клиникалық зерттеуге қатысу аясында психоэмоционалды компонентпен байланысты болуы мүмкін. Тағы бір пациент, сондай-ақ, Берголакты қолданудың бірінші айында таңертең бетінде ісінудің пайда болуын атап өтті, бұл физикалық шиеленіспен және көрсетілген кезеңдегі тығыз жұмыс кестесімен байланысты болды. Препаратты қабылдаудың екінші айында ісіну байқалмады [35].

Осылайша, гиперпролактинемия синдромында аурудың патогенезі тұрғысынан допамин агонистерімен емдеу ең қолайлы

болып табылады. Ең жақсы төзімділікпен және ыңғайлы дозалау режимімен үйлескен үлкен тиімділік Каберголиннің (Достинекс®) түпнұсқалық препаратын кез келген генезді гиперпролактинемияны емдеу кезінде, сондай-ақ қажет болған жағдайда лактацияны төмендету немесе толық тоқтату кезінде таңдаулы препарат етеді.

Физиологиялық лактация мәселелері.

Лактация – әйел ағзасының маңызды функциясы. Босанғаннан кейінгі кезеңде лактация табиғаттың ерекше құбылысы болып табылады, ол өмірдің алғашқы айларында балаға қажетті тамақпен қамтамасыз етеді. Лактацияның толық циклі мыналарды қамтиды: маммогенез (бездің дамуы); лактогенез (сүт безін сүт өндіруге дайындау процесі); лактопоз (сүттің бөлінуін дамыту және қолдау) [36].

Жүктілік және лактация кезінде сүт бездерінде болатын өзгерістер без жасушаларының генетикалық ерекшеліктерімен және осы жасушаларға гормондар мен өсу факторларының әсерімен байланысты. Сүт бездерінің жасушаларын саралау процесі жүктілік пен лактация кезеңінде белсендірілген геномның түрін сақтай отырып, геномның активтенуі мен тұрақтылығының төмендеуімен бірге жүреді. Жүктілік кезінде бездердің қарқынды өсуі мен дамуы плацентарлы эстрогендердің, прогестерон мен лактогеннің, сондай-ақ гипофиз пролактинінің көбеюінің әсерінен болады. Дифференциалданған сүт безі жасушаларының геномын белсендіру қайтымды сипатқа ие [37]. Босанғаннан кейін фетоплацентарлы кешеннің гормоналды әсері негізінен прогестерон деңгейінің төмендеуіне байланысты, пролактиннің түзілуі мен шығарылуы және оның секреторлық белсенділігі артады. Лактация аяқталғаннан кейін безде инволютивті өзгерістер болады, оның мәні пролиферативті және секреторлық процестерді тоқтату,

сондай-ақ дәнекер тінін маймен алмастыру болып табылады. Алайда сүт безі жасушаларының геномын белсендіру лактация тоқтатылғаннан кейін тіндердің өзгеруіне әкеледі [38].

Сүттің түзілуін бақылайтын негізгі гормон – пролактин. Пролактиннің негізгі рөлі – лактоциттермен сүт секрециясын ынталандыру; пролактиннің әсерінен сүт безіндегі эстроген рецепторларының саны артады. Пролактин көмірсулар алмасуының ферменттерін белсендіру арқылы сүттің ақуыз компоненттерінің түзілуін ынталандырады, сонымен қатар сүттің негізгі көмірсулар компоненті – лактоза синтезін ынталандырады. Сонымен, пролактин лактацияның қарқынды стимуляторы бола отырып, ондағы ақуыздардың, майлардың және көмірсулардың құрамына да әсер етеді [39]. Бала туылғаннан кейін, нәрестені тамақтандыру кезінде сүт шығаруға қажетті пролактин мен окситоцин секрециясының күшті стимуляторы – сору актісі.

Оның синтезі мен секрециясы аденогипофиздің лактофорларымен жүзеге асырылады. Пролактин деңгейі жүктіліктің бірінші триместрінде көтеріле бастайды және жүктіліктің соңына дейін біртіндеп артып, сау жүкті емес әйелдерден 10 есе жоғары деңгейге жетеді. Пролактин деңгейі 10-25 нг/мл-ден (440-1100 пмоль/л) өте жоғары концентрацияға дейін артады. Өсім жүктіліктің 8 аптасында байқалады, ал босану кезінде пролактин концентрациясы 200-400 нг/мл (8800-17600 пмоль/л) жетеді. Осы фактке қарамастан, жүктілік кезіндегі лактогенез құбылыстары минималды және лактация жоқ, өйткені альвеолярлы рецепторлар деңгейінде эстрогендер пролактинге қарсы тұрады. Пролактин концентрациясы босанудың белсенді кезеңінде күрт төмендейді, босанудан 2 сағат бұрын ең төменгі мәнге жетеді. Босанғанға дейін және олардан кейін бірден алғашқы 2 сағат ішінде шыңға жететін пролактиннің күрт шығарылуы орын алады,



келесі 5 сағат ішінде ол біршама төмендейді және жақын 16 сағат ішінде күрт ауытқулармен салыстырмалы түрде жоғары сандарда қалады [38].

Пролактин концентрациясының төмендеуіне және етеккір циклінің қосылуымен гипоталамус-гипофиз жүйесінің тежелуіне қарамастан, баланы емізуді жалғастыратын сау әйелде лактация үзілмейді. Осы кезеңде лактация функциясының сақталуы баланы кеудеге салу жиілігіне, оны босатудың заңдылығына байланысты және сору актісінің ұзақтығына байланысты емес. Жаңа туған нәрестені кеудеге жиі салатын әйелдің қанында пролактиннің жоғары концентрациясы бар. Сору кезінде оның деңгейі 5%-ға, 15 минуттан кейін – 28, 30 минуттан кейін – 38, 1 сағаттан кейін – 20, 2 сағаттан кейін – 10%-ға көтеріледі [40].

Пролактин өндірісінің маңызды физиологиялық реттегіштеріне емшекпен емізу процесінен басқа, стресс және жыныстық стероидтердің (негізінен эстрогендердің) жоғарылауы жатады. Бұл ынталандыру гипоталамусқа жетеді, ол өз кезегінде көптеген пролактин ингибиторлық және пролактин босату факторларын шығарады. Негізгі пролактинингибируші фактор пролактин болып табылады, ол гипоталамустың тубероинфундибулярлы аймағының дофаминергиялық құрылымдарымен түзіледі. Дофамин пролактиннің гипофиз лактофорларынан шығарылуын тежейді. Пролактинингтік фактордан басқа, гамма-аминобутир қышқылы бар тағы бір ингибиторлық жүйе бар [41].

Кейбір жағдайларда лактацияны азайту немесе толығымен тоқтату қажет. Мұндай көрсеткіштер босанғаннан кейінгі кезеңде (сүт бездерінің шамадан тыс кебуі, лактация маститінің әртүрлі формалары, өлі туылу, емшек сүтімен емізу қажет емес немесе қарсы көрсетілмдері бар босанған әйелдің ауыр жағдайы), сондай-ақ түсік түсіруден кейін, негізінен жүктіліктің ұзақ кезеңдерінде пайда

болуы мүмкін. Лактацияны басудың абсолютті және салыстырмалы көрсеткіштері бар.

Лактацияны басудың абсолютті көрсеткіштері [42]:

- өлі ұрықпен босану;
- кеш мерзімде бала түсіру;
- есірткі мен алкогольді қолдану;
- жүктілік кезінде және босанғаннан кейінгі кезеңде анықталған, полихимотерапия мен сәулелік терапияны қажет ететін қатерлі ісіктер;
- емшектегі герпетикалық бөртпе;
- өкпе туберкулезінің белсенді түрі;
- АИТВ инфекциясы;
- баладағы галактоземия.

Емшекпен емізуге салыстырмалы қарсы көрсетілімдер ретінде мыналар атап өтіледі [43]:

- ауыр экстрагенитальды патология;
- инфилтративті немесе іріңді мастит;
- емшек дамуының ауытқулары;
- сүт бездерінің патологиялық өзгерістері (гигантомастия, мастопатия, тыртықтың өзгеруі, анамнездегі іріңді мастит және т.б.);
- әйелдің емшекпен емізуден бас тартуы.

Лактацияны тежеудің ең орынды және ұтымды әдісі – D2 допамин рецепторларының агонистері болып табылатын пролактин ингибиторларын қолдану. Салыстырмалы зерттеулер деректері бойынша, 1 мг каберголинді бір рет қабылдау, сондай-ақ ҚДБ-ның 14 күн ішінде тәулігіне 2 рет 2,5 мг қабылдауы сияқты босанғаннан кейінгі лактацияны тиімді болдырмайды. Каберголинмен ем қабылдаған әйелдерде босанғаннан кейінгі үшінші аптада «рикошеттік реакция» жиілігі ҚДБ-мен салыстырғанда айтарлықтай төмен. Босанғаннан кейінгі лактацияны болдырмау үшін Каберголин препаратын босанғаннан кейінгі бірінші күні бір рет 1 мг тағайындайды. Басталған лактацияны басу үшін – екі күн бойы әр 12 сағат сайын 0,25 мг (1/2 таблетка) [44].

Каберголинді қолдану кезінде байқалуы мүмкін жанама

әсерлердің арасында лактацияның тежелуі, жүрек айну, құсу, бас ауруы, жалпы әлсіздік, іштің ауыруы, іш қату, қан қысымының төмендеуі, психомоторлы қозу, балыр бұлшықеттеріндегі құрысулары бар. Препаратты қабылдаудағы өте сирек жанама әсерлер – сананың бұзылуы, психоз және галлюцинация. Бұл препаратты босанғаннан кейінгі психозға немесе оның анамнезінде және босанғаннан кейінгі гипертензияда тағайындауға болмайды және жүрек-қан тамырлары аурулары, Рейно синдромы, бүйрек немесе бауыр жеткіліксіздігі, асқазан жарасы, он екі елі ішек, асқазан-ішектен қан кету кезінде сақтықпен тағайындау керек. Сондықтан каберголинді тағайындау кезінде АД, асқазан-ішек жолдарының функцияларын бақылау қажет. Қан қысымының жоғарылауымен, тұрақты бас ауруы немесе нейротоксикалық белгілердің пайда болуымен препаратты қабылдауды тоқтату керек [44].

Гиперпролактинемиялық синдром нейроэндокринология мен эндокриндік гинекологияның өзекті мәселелерінің бірі болып қала береді. Пролактин белсенділігі төмендетуді талап ететін жағдайларды емдеудің маңызды әдісі – гиперпролактинемия, сондай-ақ босанғаннан кейінгі физиологиялық лактацияны басу қажеттілігі допаминдік рецепторлардың агонистерімен дәрілік терапия болып табылады. Көптеген клиникалық тәжірибе мен клиникалық ұсынымдарға сәйкес ең тиімді және қауіпсіз терапия пациенттер үшін жоғары тиімділігі мен қауіпсіздігін дәлелдеген, ұзақ және селективті әсері бар түпнұсқалық Достинекс® Каберголинін пайдаланатын консервативті әдіс болып табылады. Пролактин азайтатын препараттарды қабылдау овуляциялық етеккір циклын қалпына келтіруге және ұрықтылықты қалпына келтіруге ықпал етеді. Сондай-ақ, емдеуде тұрақты нәтижеге қол жеткізудің негізгі факторларының бірі – дұрыс қабылдау режимін және кемінде 2 жыл терапия курсының ұзақтығын сақтау.

Каберголин в гинекологической практике: возможности и перспективы



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

У меня непритязательный вкус: мне вполне достаточно самого лучшего

Оскар Уайльд

Состояния, сопровождающиеся повышением активности пролактина – гиперпролактинемии, случаи необходимости подавления послеродовой физиологической лактации – остаются актуальными проблемами нейроэндокринологии и эндокринной гинекологии. Основным принципом медикаментозной терапии таких состояний является восстановление влияния дофамина, подавляющего чрезмерную активность лактотрофов, путем применением агонистов дофамина. Наиболее эффективной и безопасной терапией, согласно многочисленному клиническому опыту и клиническим рекомендациям, является консервативный метод с использованием оригинального каберголина Достинекс® с длительным и селективным действием, доказавшего высокую эффективность и безопасность для пациентов.

В последние годы стремительно развивается гинекологическая эндокринология – наука, изучающая строение и функцию эндокринных желез женской репродуктивной системы, продукты их жизнедеятельности (гормоны), а также заболевания, связанные с нарушениями функций этих желез. Так, единство филогенеза, приоритет в онтогенезе, общность нейроэндокринного контроля за развитием и функцией определяют взаимосвязь заболеваний и нарушений репродуктивной и эндокринной систем с активностью пролактина.

Пролактин (ПРЛ) был впервые открыт в 1928 г. как лактогенная субстанция, присутствующая в экстрактах гипофиза коров; является полипептидным гормоном, содержащим 198 аминокислотных остатков с молекулярной массой

23 кДа; секретируется ацидофильными клетками (пролактотрофами) передней доли гипофиза, которые составляют 11-29% всего клеточного состава аденогипофиза и концентрируются главным образом в его заднелатеральной области. ПРЛ высокомолекулологичен по аминокислотной последовательности с молекулами гормона роста и плацентарным лактогеном человека. Этим объясняется ряд его биологических эффектов, таких как влияние на осморегуляцию, повышение уровня глюкозы и суммарной суточной секреции инсулина, воздействие на пищевое поведение в направлении увеличения потребления пищи, что способствует прибавке массы тела и пр. [1].

Секреция ПРЛ у плода начинается на 5-7-й неделе эмбрионального развития. С 20-й недели беременности его содержание прогрессивно увеличивается, достигая пика к моменту родов (до 5000-6000 мЕд/л или 235-285 нг/мл). Затем концентрация ПРЛ в сыворотке крови снижается и уже к 3-му месяцу жизни достигает уровня 100-250 мЕд/л или

4,7-11,8 нг/мл. В период полового созревания девочек под действием возрастающего уровня эстрогенов содержание ПРЛ увеличивается примерно в два раза и остается таким на протяжении всего репродуктивного периода жизни женщины. В постменопаузе уровень ПРЛ снижается [2].

Биологическая активность гормона определяется не только его концентрацией, но и состоянием рецепторов в органах-мишенях [3]. Общеизвестно, что пролактин обладает большим количеством биологических действий, чем все гипофизарные гормоны в совокупности. В отличие от них он не специализирован на регуляции какой-либо одной функции. В организме человека он оказывает прямое или опосредованное метаболическое действие практически на все ткани и системы организма. Он выполняет около 100 функций и участвует в синтезе протеинов молока (казеина, лактоглобулина и лакто-альбумина), регулирует синтез лактозы (основного углеводного составляющего молока), способствует отложению

Использованные сокращения:
БРК – бромокриптин
ДА – дофамин
КБР – каберголин
МЖ – молочные железы
ПРЛ – пролактин
ТТГ – тиреотропный гормон



и мобилизации жира, усиливает реакцию инсулина на глюкозу и др. Доминирующим свойством пролактина является его воздействие на органы репродуктивной системы и прежде всего на молочные железы, как один из самых активных органов – мишеней для стероидных и некоторых пептидных гормонов.

В начале 90-х годов прошлого века было доказано, что четверть присутствующего в крови пролактина имеет внегипофизарное происхождение. Установлено, что пролактин секретируется высшими отделами головного мозга, молочной железой, миометрием и децидуальной тканью, Т-лимфоцитами. В связи с тем, что клетки иммунной системы не только продуцируют ПРЛ, но и обладают его рецепторами, предполагается, что ПРЛ может выполнять функции иммуномодулятора. Существует несколько разновидностей пролактиновых рецепторов, все они имеют похожее строение: внеклеточную и трансмембранную части, относительно большой цитоплазматический домен. Пролактиновые рецепторы содержатся во многих тканях организма, что объясняет разнообразное действие гормона на различные ткани [4].

У человека секреция ПРЛ имеет пульсирующий характер: выявлены отчетливые изменения секреции ПРЛ в течение дня, которые не контролируются циркадным ритмом: постоянное повышение ПРЛ отмечается во время сна, независимо от того, когда это происходит – днем или ночью. Увеличение ПРЛ отмечается через 60-90 мин. после засыпания и не связано с определенной стадией сна. После пробуждения концентрации ПРЛ в плазме резко уменьшаются, достигают наименьших значений в поздние утренние часы, имея тенденцию к увеличению после полудня. Однако эти колебания ПРЛ в течение дня в нестрессовых состояниях всегда находятся в пределах нормального диапазона. Период полураспада ПРЛ в крови составляет 20-30 мин. [5].

Секреция ПРЛ находится под сложным нейроэндокринным кон-

тролем, в котором участвуют центральная и периферическая нервная система посредством разных по своей природе агентов: нейромедиаторов, нейропептидов и гормонов периферических эндокринных желез. Факторы, участвующие в регуляции секреции ПРЛ, условно можно разделить на две группы: ПРЛ-ингибирующие и ПРЛ-стимулирующие.

К ПРЛ-ингибирующим факторам относят: дофамин (ДА), соматостатин, гамма-аминомасляную кислоту, гастрин, гастрин-рилизинг-пептид, гистидил-пролин-дикетопиперазин, гонадотропин-связывающий белок, гонадотропин-рилизинг-гормон [6].

К ПРЛ-стимулирующим факторам относят: тиреотропин-рилизинг-гормон, нейротензин, меланоцитостимулирующий гормон, окситоцин, серотонин, гистамин, ГнРГ, вазоинтестинальный пептид, опиаты (энкефалин, β -эндорфин, метэнкефалин), ацетилхолин, бомбезин, 27-аминокислотный пептид-гистидин-изолейцин и субстанция P, ангиотензин II, инсулин, эстрогены, андрогены. Тиреотропный гормон (ТТГ) и тиреоидные гормоны обладают как стимулирующим, так и тормозящим эффектом на секрецию ПРЛ [7].

ПРЛ является единственным из гормонов передней доли гипофиза, который находится под ингибирующим влиянием гипоталамуса. Это ингибирующее действие обусловлено ДА, который синтезируется в гипоталамическом тубероинфундибулярном дофаминергическом тракте, нейроны которого расположены в области дугообразного и перивентрикулярного ядер медиобазальной области гипоталамуса. Существует несколько типов дофаминовых рецепторов, основными из которых являются D1 и D2. Рецепторы D1 типа стимулируют аденилатциклазу, а рецепторы D2 типа угнетают ее. ДА и его агонисты стимулируют D2-рецепторы, что приводит к ингибированию аденилатциклазы, уменьшению внутриклеточного цАМФ и снижению высвобождения и секреции ПРЛ. Ингибирование высвобождения

ДА антагонистами D2-рецепторов (домперидон, метоклопрамид) приводит к повышению концентрации ПРЛ в крови [8].

ПРЛ контролирует свою собственную скорость секреции посредством регуляции уровня ДА в гипоталамусе («короткая» петля механизма обратной связи). Контроль осуществляется через активацию дофаминергических нервных окончаний срединного возвышения увеличенным ПРЛ, что влечет за собой повышение концентрации ДА, а это в свою очередь – к снижению ПРЛ. Секреция ПРЛ угнетается дофаминергическими агонистами и серотониновыми антагонистами. Водная нагрузка снижает уровень ПРЛ в крови на 50% и более [5].

Гиперпролактинемия – частая эндокринная патология, которая может встречаться у мужчин и женщин в разные возрастные периоды. Причин патологической гиперпролактинемии очень много, поэтому врачам различных специальностей стоит помнить о том, что различные заболевания центральной нервной системы, системные заболевания, хроническая почечная недостаточность, тяжелое нарушение функции печени, прием ряда лекарственных препаратов, в первую очередь нейролептиков, могут приводить к симптоматической гиперпролактинемии.

Синдром гиперпролактинемии – это симптомокомплекс, развивающийся на фоне стойкого повышения уровня ПРЛ независимо от источника его секреции и нарушения функции репродуктивной системы, такие как расстройства менструации (или нарушения становления менструальной функции), бесплодие и галакторея, не связанная с деторождением [9].

Гиперпролактинемия относится к часто диагностируемым состояниям [10]. Она может обнаруживаться у мужчин и женщин любого возраста, ее распространенность и частота зависят от исследуемой популяции. **Эпидемиология** гиперпролактинемии в общей популяции была недавно оценена в популяционном

исследовании PROLEARS (Prolactin Epidemiology, Audit and Research Study) в одном из регионов Шотландии. В исследовании оценивали распространенность гиперпролактинемии (уровень ПРЛ >1000 ед/л) за 20-летний период на 1000 населения. Показатели заболеваемости с поправкой на возраст и пол составили 21,5 на 100 000 человеко-лет для женщин и 6,4 на 100 000 человеко-лет для мужчин. Частота встречаемости синдрома гиперпролактинемии в женской популяции составляет 1% и увеличивается до 17% среди пациенток с нарушениями репродуктивной системы. До 80% случаев гиперпролактинемии приходится на молодых женщин в возрасте 25–40 лет. До 25–40% всех случаев женского бесплодия обусловлено гиперпродукцией пролактина. ГП имеет место у 15–30% женщин с вторичной аменореей/олигоменореей. Около половины случаев гиперпролактинемии обусловлено опухолями гипофиза, наиболее частой из которых является пролактинома (частота достигает 30–45%). Микропролактиномы составляют около 50% всех гипофизарных образований, выявляемых на аутопсии [11].

С учетом того, что эндокринное бесплодие занимает второе место среди всех причин бесплодия, а его частота при гиперпролактинемии, по данным различных авторов, достигает 40–80%, особую настороженность вызывает учащение обнаружения случаев гиперпролактинемии у девушек-подростков и молодых нерожавших женщин [12].

Гиперпролактинемия можно охарактеризовать как «болезнь псевдобеременности», поскольку ее клинические проявления обусловлены влиянием чрезмерного уровня ПРЛ, характерного для физиологического течения гестационного периода, но абсолютно не приемлемого для нормального функционирования репродуктивной системы вне беременности. ПРЛ готовит молочные железы к лактации, стимулирует развитие секреторного аппарата МЖ и образование молока в них в послеродовом периоде, под-

держивает существование желтого тела и синтез прогестерона, вместе с гонадотропинами синхронизирует созревание фолликула и овуляцию, а в период беременности регулирует объем и состав амниотической жидкости [13].

Выделяют физиологическую, патологическую и ятрогенную гиперпролактинемия. К физиологическим причинам ГП относятся: медицинские манипуляции (уровни ПРЛ обычно возвращаются к нормальным показателям через 24 ч после абдоминальной операции, у части пациентов могут оставаться увеличенными в течение нескольких месяцев после торакотомии или мастэктомии), физические упражнения, сон (независимо от времени суток), гипогликемия, психологический стресс, период беременности (в среднем ПРЛ повышается в 7–10 раз) и первые 3–4 недели после родов, кормление грудью (акт сосания), раздражение соска молочной железы, поздняя фолликулярная и лютеиновая фазы менструального цикла, половой акт (у женщин), прием белковой пищи.

Патологическая ГП – биохимический маркер гипоталамо-гипофизарной дисфункции, развивающаяся в результате анатомических или функциональных нарушений. В зависимости от происхождения, патологическая ГП может быть условно разделена на ГП опухолевого (пролактиномы) и неопухолевого генеза. К патологическим причинам ГП относятся: заболевания гипоталамуса (опухоль – краниофарингиома, герминома, гамартома, глиома, опухоль III желудочка мозга, метастазы; инфильтративные заболевания – гистиоцитоз X, саркоидоз, туберкулез; псевдоопухоль мозга; артериовенозные пороки; облучение гипоталамической области; повреждение ножки гипофиза (синдром перерезки ножки гипофиза), заболевания гипофиза (пролактинома; смешанная аденома (СТГ, ПРЛ-секретирующая); аденомы гипофиза (СТГ, АКТГ, ТТГ- или гонадотропин-секретирующая, гормонально-неактивная аденома); синдром «пустого» турецкого сед-

ла; краниофарингиома; интраселлярная киста; киста кармана Ратке; интраселлярная герминома; интраселлярная менингиома), другие заболевания (первичный гипотиреоз; синдром поликистозных яичников; хронический простатит; хроническая почечная недостаточность; цирроз печени; недостаточность коры надпочечников; врожденная дисфункция коры надпочечников; опухоли, продуцирующие эстрогены; поражение грудной клетки (herpes zoster и пр.); эктопированная секреция гормонов апудомами, лимфоцитами, эндометрием, идиопатическая гиперпролактинемия. Патологическая гиперпролактинемия имеет распространенность 10 случаев на 100 000 населения у мужчин и 30–50 на 100 000 населения у женщин [5].

Лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия может быть связана с приемом ряда фармакологических препаратов: ингибиторов рецепторов дофамина (нейролептики, противорвотные средства), ингибиторов синтеза дофамина (метилдопа, леводопа), препаратов, тормозящих его метаболизм и секрецию (опиаты), антидепрессантов, антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов, анестетиков, стимуляторов серотонинергической системы, антагонистов кальция и оральных контрацептивов, содержащих эстрогены. В исследовании PROLEARS наиболее часто (45,9%) встречалась лекарственно-индуцированная гиперпролактинемия, на 2-м месте (25,4%) были гипофизарные нарушения, на 3-м (15%) – идиопатические формы [14].

Общей для всех форм гиперпролактинемии подоплекой являются разбалансировка гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [12]. По мнению специалистов, характерным триггером заболевания является стресс, перенесенный в течение 1–2 лет, предшествующих заболеванию, который выявляется в анамнезе 75% пациенток с клинически манифестными формами гиперпролактинемии.

Клинические проявления гиперпролактинемии. Независимо



от этиологии гиперпролактинемия может сопровождаться гипогонадизмом, бесплодием, галактореей или протекать бессимптомно. У женщин с гиперпролактинемией в типичных случаях отмечаются различные нарушения менструального цикла (первичная или вторичная аменорея – 50-60%, опсоменорея/олигоменорея – 28-35%, ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы – 10-15%). Бесплодие (до 70%) как первичное, так и вторичное является часто одной из основных жалоб пациенток с гиперпролактинемией, а его устранение – основной целью лечения [15].

Галакторея при гиперпролактинемии встречается от 20 до 70%. Необходимым условием развития галактореи служит повышенный уровень ПРЛ на фоне достаточного содержания эстрогенов в крови. По данным Т. В. Овсянниковой (2004), у 18% пациенток галакторея появляется за несколько лет до нарушения менструального цикла, у 56% – одновременно с нарушением цикла, у 26% – спустя несколько лет после нарушения менструальной функции. Различают галакторею I степени – единичные капли молокоподобной жидкости при сильном надавливании на молочную железу; II степени – струйно или обильные капли молокоподобной жидкости при несильном надавливании; III степени – спонтанное отделение молокоподобной жидкости. Не всегда выраженность выделений секрета коррелирует с уровнем пролактина и длительностью заболевания. Уровень ПРЛ у 50% женщин с выделениями молокоподобной жидкости из сосков может иметь нормальное значение и, наоборот, в 60% случаев при гиперпролактинемии галакторея может отсутствовать. Иногда галакторея наблюдается при нормальном уровне пролактина. Одни авторы рассматривают это как вариант нормы, другие – как патологию [16].

Для мужчин при синдроме ГП характерно снижение или отсутствие либидо и потенции – 50-85%; уменьшение вторичных половых признаков – 2-21%; бесплодие

вследствие олигоспермии – 3-15%; гинекомастия – 6-23%. Галакторея встречается очень редко (0,5-8%), вероятно, это связано с отсутствием предварительной стимуляции грудных желез эстрогенами. У 15% мужчин с ПРЛ-секретирующей аденомой гипофиза клиническая симптоматика может отсутствовать, а опухоль выявляется случайно при проведении визуализирующих методов обследования головного мозга по другим показаниям [17].

При органическом генезе гиперпролактинемии наиболее часто встречаются неврологические симптомы: пирамидные (34,5%), мозжечково-вестибулярные (28%), глазодвигательные расстройства (25%), офтальмологические гипертензионные (15%), реже – эпилептические (6%), хиазмальные (5%), экстрапирамидные (4%) и чувствительные расстройства (2,5%), которые могут явиться дебютом неврологических заболеваний [4].

Пациентки с гиперпролактинемией разного генеза в 40% случаев имеют избыточную массу тела, что нередко сопровождается инсулинорезистентностью. У каждой 4-й пациентки выявляется гирсутизм в сочетании с гиперандрогенией или без таковой. Многие пациентки с гиперпролактинемией (около 60%) отмечают снижение либидо, фригидность, отсутствие оргазма, сухость во влагалище, некоторые прослеживают отчетливую связь начала сексуальных расстройств и заболевания [5].

Помимо нарушения половой и репродуктивной функций, у нелеченых женщин и мужчин с гиперпролактинемией прогрессивно уменьшается плотность костей и развивается сопровождающийся болями остеопороз, характеризующийся преобладанием резорбции костной ткани. Выраженность этих симптомов ослабляется при нормализации уровней ПРЛ и половых гормонов в сыворотке крови. Доказано, что минеральная плотность костной ткани обратно пропорциональна уровню пролактина [4].

Эмоционально-личностные расстройства, как правило, склон-

ность к депрессии, нарушение сна отмечают около 20-30% пациентов. Жалобы неспецифического характера – повышенная утомляемость, слабость, снижение памяти, тянущие боли в области сердца без четкой локализации и иррадиации – наблюдаются у 15-25% пациентов [4].

Исходя из вышеизложенного, логичны показания к обследованию пациенток на предмет исключения гиперпролактинемии, включающие: нарушение менструального цикла, бесплодие, галакторею, снижение либидо, задержку полового развития у девочек-подростков, наличие любого образования гипоталамо-гипофизарной области, выявленного при магнитнорезонансной или компьютерной томографии, а также состояние после операции по поводу любого образования гипоталамо-гипофизарной области [18].

Гиперпролактинемия играет ведущую роль в патогенезе дисгормональных заболеваний молочной железы: вызывает гипопрогестеронемия, увеличивает количество рецепторов к эстрадиолу в ткани МЖ, повышает чувствительность к действию эстрадиола, приводит к ускорению роста эпителиальных клеток в МЖ, оказывая прямое стимулирующее воздействие на развитие в них пролиферативных процессов. Доказано, что гиперпролактинемия осуществляет канцерогенное влияние на ткани МЖ. Данные ряда исследований позволяют утверждать с высокой степенью вероятности, что повышение концентрации пролактина в крови (даже в значениях, не превышающих нормативный показатель) ассоциируется с риском развития РМЖ. Помимо РМЖ, предполагается участие пролактина в развитии рака простаты, языка, колоректального рака и рака матки и яичников [19].

Существуют данные об участии пролактина в патогенезе опухолевых процессов. Известно, что пролактин снижает синтез глобулина, связывающего половые гормоны, увеличивает образование андрогенов в надпочечниках. Рецепторы к пролактину выявлены как в

МЖ, так и в миометрии и тканях лейомиомы. Механизм действия пролактина в развитии рака МЖ заключается в повышении клеточной пролиферации, подвижности клеток и васкуляризации опухолей, то есть факторов, способствующих канцерогенезу и метастазированию [20].

Лечение гиперпролактинемии. Целями лечения синдрома гиперпролактинемии являются:

- нормализация уровня пролактина и регресс симптоматики, возникающей вследствие гиперпролактинемии (восстановление менструальной функции (у женщин), сексуальной функции, фертильности, восполнение дефицита костной массы и пр.);
- при наличии пролактиномы – достижение контроля над массой опухоли (уменьшение ее объема, сохранение/восстановление зрительной функции, уменьшение/исчезновение неврологической симптоматики, связанной с опухолью гипофиза, и пр.) [21].

Методом выбора у пациентов с гиперпролактинемией как опухолевого, так и неопухолевого генеза является применение медикаментозного лечения – агонистов дофамина. Терапия препаратами этой группы является наиболее оправданной и целесообразной с точки зрения патогенеза заболевания. Механизм действия лекарственных препаратов, используемых при лечении ГП, объясняется их способностью связывать и активировать D2-рецепторы лактотрофов. В случае диагностики первичной гиперпролактинемии ее ликвидация начинается с этапа медикаментозной терапии агонистами ДА. При функциональном варианте заболевания этого бывает достаточно, при опухолевом генезе гиперпролактинемии использование агонистов ДА иногда предшествует оперативному лечению, лучевой терапии и применению комбинированных методов [22].

Основным принципом медикаментозной терапии гиперпролактинемии является восстановление

влияния ДА, подавляющего чрезмерную активность лактотрофов. При этом расчет строится на способности препарата выполнять роль ДА, отсутствующего на рецепторах. Это подчеркивает необходимость постепенного увеличения дозы агониста ДА до терапевтической, которая устанавливается индивидуально – в зависимости от выраженности гиперпролактинемии. Точно так же необходима постепенная отмена препарата после достижения терапевтического эффекта – снижения уровня ПРЛ. Обязательным условием успешной медикаментозной терапии гиперпролактинемии являются коррекция сопутствующего гипотиреоза, санация хронических очагов инфекции в организме и устранение управляемых ятрогенных факторов (использование внутриматочных контрацептивов, сопутствующая лекарственная терапия, поддерживающая риск вторичной гиперпролактинемии и др.) [18].

В терапии гиперпролактинемических состояний можно выделить 3 поколения препаратов. Препараты первого поколения – бромокриптин, лизурид, перголид, тергурид, абергин. Бромокриптин (БРК) – эрголиновый агонист D1 дофаминовых рецепторов, обладает неселективным действием. Был долгое время «золотым стандартом» в лечении пациентов с синдромом гиперпролактинемии. Однако помимо дофаминомиметических свойств, БРК обладает адреноблокирующей и антисеротонинергической активностью, из-за которых у 65–75% пациентов при лечении бромокриптином развиваются тошнота, головная боль, головокружения, гипотония. Другим недостатком БРК является короткий период полувыведения (до 4 часов), что требует многократного ежедневного приема [23].

Несовершенство агонистов дофамина первого поколения привело к созданию новых (селективных в отношении D2-рецепторов) агонистов второго – хинаголид (норпролак) и третьего – каберголин (Достинекс®) поколений [24].

Режим приема препаратов следующий:

- бромокриптин в дозе 2,5–7,5 мг в сутки в 2–3 приема во время еды;
- хинаголида гидрохлорид в дозе от 25 до 100 мкг в сутки однократно;
- каберголин – по 0,25 мг 2 раза в неделю.

Столь значимые различия в схеме приема и дозировках агонистов ДА обусловлены их селективностью и продолжительностью терапевтического действия после контакта с рецептором лактотрофа. Для БРК его длительность составляет 12 часов, для хинаголида – 24, для каберголина – 168–336 часов [25]. В связи с продленным действием препаратов перед назначением агонистов дофамина в обязательном порядке следует провести тест на беременность, а также определиться с методом контрацепции – как правило, это барьерные и местные методы. Идеальным для данной когорты пациенток является сочетанный метод, предусматривающий использование качественного презерватива и спермицида (бензалкония хлорид) [26].

Наиболее современным и комплаентным для пациенток препаратом среди агонистов ДА является КАБЕРГОЛИН (оригинальный препарат Достинекс®), который относится к производным алкалоидов спорыньи (эрголиновые препараты). Уникальность КБР имеет несколько аспектов [27]. КБР (оригинальный препарат Достинекс®) – производное алкалоидов спорыньи (эрголиновые препараты), является селективным агонистом рецепторов дофамина и избирательно воздействует на D2-рецепторы, плотность которых особенно высока на ПРЛ-секретирующих клетках аденогипофиза. Пролактотропоциты (как здоровые, так и гипертрофированные и даже в состоянии опухолевой трансформации) под влиянием КБР снижают клеточную активность – и функциональную, и ростовую. Именно в связи с тем, что он не способен связываться с 4 другими подтипами рецепторов, которые локализованы в других об-



ластях головного мозга и на периферии и участвуют в регуляции иных функций человеческого организма, КБР обладает рядом существенных клинически значимых отличий от неселективных аналогов [27]:

1) у него практически **отсутствуют внегипофизарные** эффекты, которые в виде побочного действия столь часто сопровождают терапию другими дофаминомиметиками и нередко служат причиной отказа от их приема со стороны пациентов из-за непереносимости; лучшая переносимость КБР – одна из важных характеристик препарата, определяющая высокую приверженность больных выполнению врачебных предписаний;

2) другой параметр, дополнительно повышающий комплаентность при назначении КБР, – **удобство применения** в связи с более продолжительным действием (не 8–12 ч, а около 168 ч, т.е. в 15–20 раз дольше), поэтому необходимость многолетнего приема очередной дозы возникает не 2–3 раза в сутки, а в значительном числе случаев всего 1–2 раза в неделю. Безусловно, это преимущество за счет упрощенного режима приема препарата пролонгированного действия дает пациентам большую независимость, психологическую уверенность, мобильность и в целом повышает качество жизни;

3) **высокая аффинность** КБР к D₂-рецепторам дофамина и длительность фиксации препарата в местах связывания. В результате обеспечивается более стабильное (без перепадов) ПРЛ-ингибирующее влияние КБР, высокая частота случаев достижения полной и стойкой нормопролактинемии, минимальная вероятность первичной рефрактерности к лечению КБР. Более того, пациенты с нередкой резистентностью к БРК и другим неселективным агонистам только при переводе на КБР дают ожидаемую положительную реакцию на медикаментозное лечение (как минимум в половине случаев). С появлением такой альтернативы они перестали нуждаться в более агрессивном, но не более эффективном лечении у нейрохирурга или радиолога;

4) КБР, как и его прототип, наряду с антигормональной активностью в случае ПРЛ-секретирующей аденомы гипофиза любого размера и любой распространенности проявляет **самостоятельную противоопухолевую** (химиотерапевтическую) активность, превосходящую БРК, – чаще и быстрее вызывает явное сокращение объема/максимального диаметра аденомы (не менее чем на 50% от исходного), чаще обуславливает полное исчезновение объективных признаков опухоли при контрольной визуализации гипофиза посредством магнитнорезонансной/спиральной компьютерной томографии. Данная антипролиферативная активность имеет серьезные молекулярно-морфологические доказательства, обнаруживаемые в удаленной аденоматозной ткани (редукция клеточного и нуклеарного объема, торможение ядерного митоза и трансмембранного секреторного механизма – экзоцитоза ПРЛ, периваскулярный фиброз, частичный клеточный некроз и т.д.). В настоящее время КБР применяется для лечения гормонально-активных опухолей гипофиза, избыточно секретирующих не только ПРЛ (пролактинома), но и гормон роста (соматотропинома), или адренокортикотропный гормон (кортикотропинома), или тиреотропный гормон (тиротропинома), или при смешанной (множественной) гормональной гиперпродукции. Гормонально-неактивные опухоли гипофиза в отдельных случаях также проявляют чувствительность к антипролиферативной активности КБР, который может назначаться и в данных ситуациях с первого этапа консервативного ведения. КБР стали применять и другие специалисты: в андрологии, педиатрии, при ряде неврологических состояний (болезнь Паркинсона, синдром «беспокойных ног») и др.

Эффективность терапии КБР. Многие авторы показали, что каберголин нормализует содержание пролактина в крови у женщин и мужчин в 86–92%, вызывает регресс макроаденом гипофиза в 16–74%,

макроаденом – в 44–91%, способствует восстановлению овуляции в 67–89% случаев. Описаны случаи эффективности каберголина при гигантских пролактиномах и аденомах смешанного генеза. На фоне приема каберголина нормализуется обмен веществ, улучшается липидный спектр крови, снижается вес. При отмене препарата устойчивое подавление уровня ПРЛ может сохраняться в течение 3–6 месяцев [28].

По данным исследования R. Krysiak, B. Okopien (2014), каберголин более предпочтителен, нежели БРК, у пациенток с гиперпролактинемией и сопутствующей дислипидемией, кардиоваскулярными факторами риска и нарушениями чувствительности к инсулину. Согласно I. Shimon et al. (2014), лечение каберголином женщин с пролактиномой улучшает параметры таких метаболических синдромов, как чувствительность к инсулину, липидный профиль, ожирение, толщина intima-media, независимо от снижения уровня пролактина. Авторы установили, что гиперпролактинемия у пациенток в постменопаузе значительно повышает частоту переломов позвонков в сравнении с контрольной группой [29].

Начальная доза составляет 0,5 мг (1 таблетка), которую лучше принимать в два приема (1/2 таблетки 2 раза в неделю) во время еды в течение 4 недель с последующим титрованием дозы под контролем концентрации ПРЛ в крови. Увеличение недельной дозы составляет 0,5 мг с интервалом в 4 недели, в дальнейшем поддерживается оптимальная терапевтическая доза; ею считается минимальная доза, на фоне которой нормализуется уровень ПРЛ при хорошей переносимости. Обычно оптимальная терапевтическая доза составляет 0,5–1,0 мг в неделю, она может колебаться от 0,25 до 4,50 мг в неделю. При установлении беременности любые агонисты ДА, в т. ч. каберголин, следует немедленно отменить. Тот факт, что после отмены каберголина устойчивое подавление уровня ПРЛ может сохраняться в течение 3–6 месяцев, является за-

мечательной характеристикой его как высокоселективного агониста ДА, однако целесообразность этого эффекта при беременности раннего срока вызывает серьезные сомнения. В связи с этим во избежание неясности ситуации после восстановления регулярных менструальных циклов на фоне лечения прием каберголина следует прекратить за месяц до планируемой беременности [9].

Безопасность. Случаи тяжелой лекарственной непереносимости на фоне приема КБР, которые потребовали бы отказа от терапии, встречаются исключительно редко (менее 3% против 6–8% на БРК). Менее серьезные побочные эффекты, к тому же нередко имеющие преходящий характер, встречаются значительно чаще. В последние годы (по мере накопления опыта лечения КБР и стандартизации его режима) частота неблагоприятных явлений неуклонно снижается – с 46 до 12% ($p < 0,001$). Побочные эффекты при приеме каберголина наблюдаются реже, чем при применении других препаратов, обладающих эффектом агонистов ДА. Это связано с более высокой селективностью его молекулы, обладающей высоким сродством именно к рецепторам лактотрофов. Средняя частота нежелательных эффектов при приеме каберголина в разных исследованиях различна – от 13 до 70% [24]. Описанные побочные эффекты (тошнота, головная боль, гипотония, головокружение, диспепсия или запоры, болезненность молочных желез, приливы жара, депрессия, парестезии) являются дозозависимыми и носят адаптационный характер (обычно наблюдаются в первые две недели приема не более чем у 16% пациенток). Как правило, они умеренно или слабо выражены и проходят самостоятельно. В противном случае необходимо увеличивать кратность приема в неделю, разбивая требуемую дозу на 2 и более приемов, либо временно снижать дозу с последующим постепенным ее увеличением (например, на 2,5 мг в течение 2 недель).

В связи с важностью хорошей

переносимости при любом виде фармакотерапии, внимание привлекают и случаи побочного эффекта со стороны сердечных клапанов (кардиальная вальвулопатия с пролапсами и их кальцификацией/регургитацией), который доказан как осложнение лечения КБР при болезни Паркинсона. Этот вопрос послужил поводом для особо жесткой ревизии в рамках специальных испытаний: окончательно он пока не решен. По предварительным данным, у пациенток с проблемами ГПРЛ в более молодом (репродуктивном) возрасте и которые получают дозы КБР, как правило, на порядок (в 10 раз!) меньше, чем пожилые больные в неврологической практике, эти риски ничтожно малы. Тем не менее, многие авторы рекомендуют соблюдать дополнительную осторожность при первичном назначении КБР даже в малых дозах – путем исключения исходной клапанной патологии (кардиальный анамнез, эхокардиографический – ЭхоКГ – скрининг до приема первой таблетки), а в процессе длительной терапии включить в стандартный мониторинг безопасности контрольную ЭхоКГ ежегодно; особо взвешенно относиться к наращиванию дозы при компенсированных формах исходно выявленных малых аномалий развития сердца, которые даже в общей популяции достаточно распространены; вести таких пациентов совместно с кардиологом [30,31].

Резистентность. Терминологически унифицированное определение понятия «резистентность (рефрактерность, нечувствительность) к дофаминиметику» пока не принято. Но в большинстве проведенных исследований, ставивших своей целью оценить и оптимизировать консервативную терапию ГПРЛ, отсутствие эффекта от лечения агонистами дофамина определяется по невозможности нормализации уровня ПРЛ и/или уменьшения аденомы на 50% и более от стартовой величины ее максимального диаметра. В отношении продукции ПРЛ терапия оказывается неэффективной в 25–50% случаев

при использовании БРК, тогда как при оценке эффективности КБР резистентность к терапии отмечается в 2 раза реже – у 5–18% пациентов. В отечественной выборке резистентность к терапии КБР по эффекту на продукцию ПРЛ выявлена только у 5% пациентов, причем она не была связана с феноменом макропролактинемии. В отношении эффекта на размеры опухоли резистентность к БРК оценивается на уровне 1/3 случаев, а КБР – только 5–10% [32,33].

Представляет интерес и вопрос о выборе препарата из группы агонистов ДА, а также о замене одного препарата другим в отсутствие необходимого эффекта. Наибольшее число исследований этой проблемы посвящено вопросу сравнительной эффективности БРК и каберголина. Кроме того, проведен ряд исследований по назначению каберголина резистентным к БРК пациентам. По данным А. Colao и соавт. (2000), среди 37 пациентов, у которых ранее отмечалась резистентность к БРК, при назначении каберголина у 19 была отмечена нормализация уровня пролактина через 6–12 мес лечения, а у 18 – через 18–24 мес при максимальной дозе каберголина 3,5 мг/нед. По данным тех же авторов, у пациентов отмечалось уменьшение размеров аденомы в среднем на 58,4%. В другом исследовании А. Di Sarno и соавт. (1997) после назначения каберголина 27 пациентам, резистентным к терапии БРК, у 22 отмечалась нормализация уровня пролактина, у 13 – уменьшение размеров аденомы [34].

Сложности в диагностике и лечении гиперпролактинемии наглядно иллюстрируют следующие клинические случаи.

Клинический случай 1 [11].

Пациентка М. впервые обратилась около 5 лет назад, в возрасте 39 лет, с жалобами на частые головные боли, нерегулярные менструации, постоянно пониженный фон настроения, апатию, тревогу. По поводу нарушения менструального цикла неоднократно обращалась к гинекологу, проводилась попытка лечения препаратами прогестерона,



эстроген-гестагенными контрацептивами, которые приводили к ухудшению эмоционального состояния и вынужденной отмене лечения. За 1 нед до обращения впервые проведена МРТ гипофиза, выявлена микроаденома диаметром до 5 мм. Уровень ПРЛ составил 2100 мМЕ/мл, повышение за счет биоактивного (мономерного) ПРЛ, ТТГ – 2,4 мМЕ/мл, ЛГ, фолликулостимулирующего гормона – нижняя граница референсного интервала. Из расспроса также выяснилось, что пациентка замужем с 18 лет, никогда не использовала контрацепцию и не имела беременностей. После обсуждения необходимости лечения был назначен препарат Достинекс® в минимальной дозе 0,25 мг (½ таблетки) в неделю. В ходе титрации была подобрана доза ¾ таблетки в неделю. На фоне лечения отметила восстановление менструального цикла, уменьшение головных болей, значительное улучшение психоэмоционального состояния, исчезновение тревоги.

Через полгода лечения наступила беременность, и препарат был сразу же отменен. На сроке 8–9 нед диагностирована неразвивающаяся беременность. Через 2 мес после выскабливания был определен уровень ПРЛ, который составил 2900 мМЕ/мл. Возобновлен прием Достинекс® в дозе ¾ таблетки в неделю, и уровень ПРЛ на протяжении последующих 2 лет оставался несколько повышенным – 650–780 мМЕ/мл, беременность больше не наступала, несмотря на регулярный менструальный цикл. При МРТ гипофиза через 2 и 3 года от начала лечения отмечено уменьшение опухоли примерно на 1 мм в год.

Учитывая отсутствие беременности, в 2020 г. пациентка согласилась увеличить дозу Достинекс® до 1 таблетки в неделю и через полгода лечения при уровне ПРЛ 228 мМЕ/мл наступила беременность, при этом возраст женщины на тот момент составлял 44 года. После установления факта беременности препарат был отменен. До срока 35–36 нед беременность протекала без осложнений, пациентка готовилась к плановому оперативному родоразрешению.

Клинический случай 2 (демонстрирует возможность контроля гиперпролактинемии у пациента, получающего терапию нейролептиками) [11]. Пациентка Л., 18 лет, обратилась с жалобами на нарушение ранее регулярного менструального цикла. Из анамнеза известно, что менструации начались в 13 лет и всегда были регулярными, нарушения начались полгода назад, через 3 мес после начала лечения у невролога по поводу тиков. Выяснилось, что назначен нейролептик тиапридал в небольшой дозе 100 мг/сут. При обследовании выявлено повышение ПРЛ крови до 1229 мМЕ/л, из которых 908 мМЕ/л составлял биоактивный ПРЛ. Рекомендовано обсудить с лечащим неврологом возможность отмены тиапридала или замены его на препарат другой группы. Неврологом дана схема постепенной отмены лечения, однако уже на этапе снижения дозы возобновились тики и препарат был возобновлен в прежней дозе. Курс лечения продлен не менее чем на год. В такой ситуации с целью нормализации ПРЛ и восстановления менструального цикла назначен Достинекс® в начальной дозе 0,5 мг/нед. При оценке уровня ПРЛ через 1,5 мес отмечена его нормализация, цикл восстановился через 2 мес. лечения.

Длительное время на российском фармакологическом рынке был представлен единственный оригинальный препарат каберголина – Достинекс®. Безусловно, учитывая реалии современной экономической ситуации, в ряде случаев обсуждается применение политики дженерических замен. Ее эффективность напрямую зависит от качества дженериков и их терапевтической эквивалентности оригинальному препарату. Данные об эффективности и безопасности дженериков в большей мере могут быть получены только путем проведения локальных клинических исследований. Так, в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ ЭНЦ) было проведено открытое проспективное постмаркетинговое исследование, прово-

димое с целью оценки эффективности и безопасности применения препарата каберголина Берголак в лечении больных с пролактин-секретирующими опухолями гипофиза. В исследование были включены 14 пациентов (14 женщин, средний возраст 46 ± 12 лет) с диагнозом «пролактинома». В течение 1 месяца пациенты получали терапию оригинальным каберголином (Достинекс®), после чего назначался Берголак. Доза каберголина варьировала от 0,125 мг до 3,25 мг, в среднем $0,875 \pm 1,193$ мг в неделю. Оценка уровня пролактина, компенсации симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма и выраженности побочных эффектов регистрировались в момент включения в исследование, через 1 месяц терапии оригинальным каберголином, через 1 и 2 месяца применения Берголака. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что достоверных отличий в уровне пролактина ($p > 0,05$), а также частоте побочных эффектов ($p > 0,43$) на фоне терапии Берголаком в сравнении с оригинальным препаратом не отмечено. Однако некоторые пациентки указали на дополнительные побочные эффекты. Так, пациентка, длительно страдающая бронхиальной астмой средней степени тяжести и ежедневно использующая адреномиметики, через месяц от начала приема Берголака в опроснике отметила учащение приступов удушья, что, однако, может быть обусловлено психоэмоциональным компонентом на фоне участия в клиническом исследовании. Другая пациентка также в течение первого месяца применения Берголака отметила возникновение отеков на лице в утренние часы, что связывала с физическим напряжением и плотным графиком работы в указанный период. В ходе второго месяца приема препарата отеки не наблюдались [35].

Таким образом, при синдроме гиперпролактинемии наиболее целесообразной с точки зрения патогенеза заболевания является терапия агонистами дофамина. Большая эффективность в сочетании с лучшей переносимостью и удобным

режимом дозирования делает оригинальный препарат каберголина (Достинекс®) препаратом выбора при лечении гиперпролактинемии любого генеза, а также при необходимости снижения или полного прекращения лактации.

Проблемы физиологической лактации

Лактация – важнейшая функция организма женщины. В послеродовом периоде лактация является созданным природой уникальным феноменом, обеспечивающим необходимым ребенку в первые месяцы жизни питанием. Полный цикл лактации включает: маммогенез (развитие желез); лактогенез (процесс подготовки молочной железы к выработке молока); лактопоз (развитие и поддержание выделения молока) [36].

Изменения, происходящие в молочных железах во время беременности и лактации, связаны с генетическими особенностями клеток железы и действием на эти клетки гормонов и факторов роста. Процесс дифференцировки клеток молочной железы сопровождается активацией и снижением стабильности генома с сохранением активированного типа генома в течение всей беременности и периода кормления грудью. Во время беременности интенсивный рост и развитие желез происходят под влиянием возрастающего количества плацентарных эстрогенов, прогестерона и лактогена, а также пролактина гипофиза. Активация генома дифференцированных клеток молочной железы носит обратимый характер [37]. После родов происходит выключение гормонального влияния фетоплацентарного комплекса в основном за счет уменьшения уровня прогестерона, повышаются образование и выделение пролактина и его секреторная активность. По окончании лактации в железе происходят инволютивные изменения, сущность которых заключается в прекращении пролиферативных и секреторных процессов, а также в замещении соединительной ткани жировой. Однако активация генома

клеток молочных желез приводит к сохранению изменений ткани после прекращения лактации [38].

Ключевым гормоном, контролирующим образование молока, является пролактин. Основная роль пролактина – стимуляция секреции молока лактоцитами; под влиянием пролактина увеличивается число рецепторов эстрогенов в молочной железе. Пролактин стимулирует образование белковых компонентов молока, активируя ферменты углеводного обмена, а также стимулирует синтез лактозы – основного углеводного компонента молока. Таким образом, пролактин, являясь интенсивным стимулятором лактации, влияет также на содержание в нем белков, жиров и углеводов [39]. После родов, во время кормления ребенка мощным стимулятором секреции пролактина и окситоцина, необходимых для выделения молока, является акт сосания.

Синтез и секреция его осуществляются лактофорами аденогипофиза. Уровень пролактина начинает возрастать в I триместре беременности и продолжает прогрессивно увеличиваться до конца беременности, достигая уровня, в 10 раз превышающего таковой у здоровых небеременных женщин. Уровень пролактина возрастает от 10–25 нг/мл (440–1100 пмоль/л) до очень высоких концентраций. Рост становится заметен в 8 нед беременности, и к сроку родов концентрация пролактина достигает 200–400 нг/мл (8800–17600 пмоль/л). Несмотря на данный факт явления лактогенеза во время беременности минимальны, и лактация отсутствует, поскольку на уровне альвеолярных рецепторов пролактину противодействуют эстрогены. Концентрация пролактина резко снижается во время активной фазы родов, достигая минимального значения за 2 ч до родоразрешения. Непосредственно перед родами и сразу после них происходит резкий выброс пролактина, достигающий пика в течение первых 2 ч. В последующие 5 ч он несколько снижается и остается на относительно высоких цифрах с резкими колеба-

ниями в течение ближайших 16 ч. [38].

Несмотря на снижение концентрации пролактина и растормаживание гипоталамо-гипофизарной системы с включением менструального цикла, у здоровой женщины, продолжающей грудное вскармливание ребенка, лактация не прерывается. Сохранение лактационной функции в этот период зависит от частоты прикладывания ребенка к груди, регулярности ее опорожнения и не связано с продолжительностью акта сосания. У женщины, часто прикладывающей новорожденного к груди, в крови имеется высокая концентрация пролактина. Во время сосания уровень его повышается на 5%, через 15 мин – 28, 30 мин – 38, 1 ч – 20, через 2 ч – на 10% [40].

К наиболее значимым физиологическим регуляторам продукции пролактина помимо процесса грудного вскармливания относятся также стресс и повышенный уровень половых стероидов (преимущественно эстрогенов). Эти стимулы достигают гипоталамуса, который в свою очередь вырабатывает множество пролактин-ингибирующих и пролактин-рилизинг-факторов. Основным пролактинингибирующим фактором пролактина является нейротрансмиттер дофамин, который вырабатывается дофаминергическими структурами тубероинфундибулярной области гипоталамуса. Дофамин тормозит выделение пролактина из лактофоров гипофиза. Помимо пролактинингибирующего фактора, существует и другая ингибирующая система, где присутствует гамма-аминомасляная кислота [41].

В ряде случаев необходимо снижение либо полное прекращение лактации. Такие показания могут возникнуть в послеродовом периоде (чрезмерное нагрубание молочных желез, различные формы лактационного мастита, мертворождение, тяжелое состояние родильницы, при котором кормление грудью нежелательно или противопоказано), а также после аборт, проводимых преимущественно на больших сроках беременности. Существуют



абсолютные и относительные показания к подавлению лактации.

Абсолютными показаниями к подавлению лактации являются [42]:

- роды мертвым плодом;
- поздние выкидыши;
- употребление наркотиков и алкоголя;
- злокачественные новообразования, выявленные во время беременности и в послеродовом периоде, требующие проведения полихимиотерапии и лучевой терапии;
- герпетическая сыпь на сосках;
- активная форма туберкулеза легких;
- ВИЧ-инфекция;
- галактоземия у ребенка.

В качестве относительных противопоказаний к грудному вскармливанию выделяют следующие [43]:

- тяжелая экстрагенитальная патология;
- инфильтративный или гнойный мастит;
- аномалии развития сосков;
- патологические изменения молочных желез (гигантомастия, мастопатия, рубцовые изменения, гнойный мастит в анамнезе и др.);
- отказ женщины от грудного вскармливания.

Наиболее целесообразным и рациональным методом торможения лактации является применение средств, ингибиторов пролактина,

которые являются агонистами D2-рецепторов дофамина. По данным сравнительных исследований, однократный прием 1 мг каберголина так же эффективно предотвращает послеродовую лактацию, как и прием БРК по 2,5 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. У женщин, получавших лечение каберголином, частота «рикошетной реакции» на третьей неделе после родов значительно ниже по сравнению с БРК. Для предотвращения послеродовой лактации препарат каберголин назначают по 1 мг однократно в первый день после родов. Для подавления уже начавшейся лактации – по 0,25 мг (1/2 таблетки) каждые 12 часов в течение двух дней [44].

Среди побочных эффектов, которые могут наблюдаться при применении каберголина в случаях торможения лактации, тошнота, рвота, головная боль, общая слабость, абдоминальные боли, запоры, снижение АД, психомоторное возбуждение, судороги в икроножных мышцах. Крайне редкими побочными эффектами при приеме препарата являются нарушение сознания, психозы и галлюцинации. Данный препарат нельзя назначать при послеродовом психозе или наличии его в анамнезе и послеродовой гипертензии и с осторожностью – при сердечно-сосудистых заболеваниях, синдроме Рейно, почечной или печеночной недостаточности, язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, желу-

дочно-кишечном кровотечении. Поэтому при назначении карбегалина необходим мониторинг АД, функций желудочно-кишечного тракта. При повышении АД, возникновении постоянных головных болей или любых признаков нейротоксичности прием препарата нужно прекратить [44].

Гиперпролактинемический синдром остается одной из актуальных проблем нейроэндокринологии и эндокринной гинекологии. Важным методом лечения состояний, требующих снижения активности пролактина – как гиперпролактинемии, так и случаев необходимости подавления послеродовой физиологической лактации – является медикаментозная терапия агонистами дофаминовых рецепторов. Наиболее эффективной и безопасной терапией, согласно многочисленному клиническому опыту и клиническим рекомендациям, является консервативный метод с использованием оригинального каберголина Достинекс® с длительным и селективным действием, доказавшего высокую эффективность и безопасность для пациентов. Прием пролактинснижающих препаратов способствует восстановлению овуляторного менструального цикла и восстановлению фертильности. Также одним из ключевых факторов достижения устойчивого результата в лечении является соблюдение корректного режима приема и длительности курса терапии – не менее 2 лет.

Пайдаланылган әдебиеттер/Список литературы:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М.: Триада-Х, 2004. 304 с.
2. Овсянникова Т.В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии. Гинекология. 2004. Т.6, № 6. 320-323.
3. McHale K., Tomaszewski J.E., Puthiyaveetil R., Livolsi V.A., Clevenger C.V. Altered expression of prolactin receptor-associated signaling proteins in human breast carcinoma. Mod. Pathol. 2008; 21(5): 565-71.
4. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин: пособие для врачей. Москва, 2007. 33 с.
5. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Давыдчик Э.В., Гадомская В.И., Дорошкевич И.П. Синдром гиперпролактинемии. Часть I. Этиология. Патогенез. Клиника. Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2016. (3 (55)), 12-17.
6. Arumugam R., Horowitz E., Lu D. et al. The interplay of prolactin and the glucocorticoids in the regulation of B-cell gene expression, fatty acid oxidation, and glucose-stimulated insulin secretion: Implications for carbohydrate metabolism in pregnancy. Endocrinology. 2008. N11. 5401-14.
7. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога М.: Практическая медицина, 2014. 208 с.
8. Иловойская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. Молекулярные формы пролактина. Акушерство и гинекология. 2000. № 6. 3-6.
9. Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Абдуллаева Р.Г., Невмержицкая И.Ю. Синдром гиперпролактинемии в гинекологической практике: современные подходы к терапии. Фарматека. 2010, №5. 86-90.
10. Melmed S. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96, N 2. 273-288.
11. Аметов А.С., Пашкова Е.Ю. Клинические случаи: гиперпролактинемия у мужчин и женщин в разные периоды жизни. Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение, 2021. (1 (34)), 34-40.

12. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Под ред. Кулакова В.И. М., 2005. С. 182–214.
13. Калинченко С.Ю. Мифы и правда о гиперпролактинемии: избранные лекции. М.: Практич. медицина, 2013. 108 с.
14. Soto-Pedre E. et al. Morbidity and mortality in patients with hyperprolactinaemia: the PROLEARS study. *Endocr. Connect.* 2017. Vol. 6, N 8. P. 580–588.
15. Корнеева И.Е., Овсянникова Т.В. Диагностика и лечение бесплодия у женщин с функциональной гиперпролактинемией. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2009. № 4. 54–58.
16. Glezer A., Bronstein M.D. Approach to the Patient with Persistent Hyperprolactinemia and Negative Sellar Imaging. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. N97. 2211–2216.
17. Мохорт Т.В., Сафина М.П. Синдром гиперпролактинемии: современные подходы к диагностике и лечению. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа* 2012. № 4 (22). 130–141.
18. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М., 2008. 1072 с.
19. Berinder K., Akre O., Granath F., Hulting A-L. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 165(2): 209–15.
20. Bernichtein S., Touraine P., Goffin V. New concepts in prolactin biology. *J. Endocrinol.* 2010; 206(1): 1–11.
21. Иловойская И.А. Современные представления о диагностике и лечении синдрома гиперпролактинемии. *Acta Biomedica Scientifica*, 2012. (3-1), 127–134.
22. Serri O, Chik C, Ur E. Diagnosis and management of hyperprolactinemia. *СМАЖ* 2003;169(6):575–81.
23. Сутурина Л.В., Попова Л.Н. Влияние бромокриптина и циклодинона на клинические симптомы и уровень пролактина с гиперпролактинемией репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2010. Т 9, № 2. 41–43.
24. Осипова А.А., Сметник В.П. Эволюция медикаментозного лечения гиперпролактинемии. *Акушерство и гинекология.* 2000. № 4. 12–15.
25. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абакарова П.Р. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Рук. для практикующих врачей / Под ред. Кулакова В.И., Серова В.Н. М., 2005. С. 66–8.
26. Руководство по контрацепции / Под ред. Прилепской В.Н. М., 2006. С. 191–210.
27. Шилин Д.Е., Адамян Л.В. Каберголин: 25 лет в терапии патологической гиперпролактинемии (клиническая лекция). *Гинекология.* 2010. Т.12, №1. 13–19.
28. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Давыдчик Э.В., Гадомская В.И., Дорошкевич И.П. Синдром гиперпролактинемии. Часть II. Современные критерии диагностики и лечения. Патогенез. Клиника. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*, 2016. (4 (56)), 36–42.
29. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Гиперпролактинемия как причина доброкачественных заболеваний молочной железы. *Медицинские аспекты здоровья женщины*, 2015. № 5(91). 33–38.
30. Colao A., Galderisi M., Di Sarno A. et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008. Oct;93(10):3777–84.
31. Valassi E., Klibanski A., Biller В.М. Clinical Review. Potential cardiac valve effects of dopamine agonists in hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010. Mar;95(3):1025–33.
32. Gillam M.P., Fideleff H., Boquete H.R., Molitch M.E. Prolactin excess: treatment and toxicity. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2004. Nov;2 Suppl 1:108–14.
33. Verhelst J., Abs R., Maiter D., van den Bruel A. et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999. Jul;84(7):2518–22.
34. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Бармина И.И. и др. Резистентность к терапии агонистами дофамина у пациентов с гиперпролактинемией. *Вестник Репродуктивного Здоровья.* 2007, СЕНТ. 33–41.
35. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Воротникова С.Ю. Сравнительное открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Берголак (каберголин) в лечении пациентов с пролактин-секретирующими опухолями. *Ожирение и метаболизм*, 2015. 12 (1), 40–44.
36. Стрижаков А.Н., Баев О.Р., Старкова Т.Г., Рыбин М.В. Физиология и патология послеродового периода. М.: Изд. Дом «Династия», 2004. 14–18.
37. Алексеев Н.П., Ильин В.И., Тихонова Т.К. Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины. СПб.: НИИАГ им Д.О.Отта, 1993. 43–44.
38. Буданов П.В. Физиология и патология лактации. *Евразийский Союз Ученых*, 2019. (9-3 (66)), 20–33.
39. Lightman S.L. et al. Peripartum plasticity within the hypothalamo–pituitary–adrenal axis. *Prog.Brain Res.* 2001. 133. 111–129.
40. Основы перинатологии: Учебник. Под ред. Н.П. Шабалова и Ю.В. Цвелева. М., МЕДпресс-информ, 2002, С. 372–387.
41. Стулак И.И., Лахно И.В. Регуляторные механизмы реализации биологических эффектов пролактина (обзор литературы). *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина»*, 2006. (12 (720)), 156–161.
42. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э. К.Айламазяна, В. И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1200 с.
43. Гуртовой Б.Л., Емельянова А.И., Воропаева С.Д. Послеродовой мастит. Научно-практические итоги по диагностике и лечению // *Акушерство и гинекология.* 2008. № 5. С. 15–18.
44. Шмаков Р.Г., Емельянова А.И., Полушкина Е.С. Современные аспекты подавления лактации. *Лечащий врач.* 2009. 11. 24–28.



DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-339-345

Генитальный эндометриоз: патогенез, диагностика и связь с онкологическими заболеваниями



РНИМУ
имени Н.И. ПИРОГОВА

И.Ю. Ильина¹, Д.В. Бурдин², М.Р. Нариманова¹, Д.М. Ибрагимова¹
¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
²ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Эндометриоз – гормонозависимое, генетически детерминированное заболевание, которое развивается на фоне нарушения иммунного гомеостаза, однако его патогенез остается не до конца изученным. Известно, что эутопический эндометрий у пациенток с эндометриозом значительно отличается от эндометрия здоровых женщин. Именно анализ биоптата эутопического эндометрия может позволить диагностировать эндометриоз на ранней стадии. На сегодняшний день уделяется большое внимание связи между эндометриозом и риском развития онкологических заболеваний. Эндометриоз – доброкачественное заболевание, однако имеет такие общие черты с онкологическими процессами, как резистентность к апоптозу и стимуляция ангиогенеза, и на сегодняшний день имеются данные, указывающие на эндометриоз как на предшественник светлоклеточного и эндометриоидного рака яичников. Необходимо проведение дальнейших исследований для выявления новых маркеров эндометриоза с целью его своевременной диагностики. Выбор своевременной адекватной терапии эндометриоза будет способствовать снижению заболеваемости опухолями яичников. Дальнейшие молекулярные исследования предикторов развития эндометриоза и рака яичников позволят раскрыть механизмы патогенеза, определить возможные пути профилактики и лечения этих заболеваний.

Ключевые слова: эндометриоз, рак яичников, эутопический эндометрий, эктопический эндометрий, апоптоз, ангиогенез.

Для цитирования: Ильина И.Ю., Бурдин Д.В., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М. Генитальный эндометриоз: патогенез, диагностика и связь с онкологическими заболеваниями. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(4):339–345. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-339-345.

Genital endometriosis: pathogenesis, diagnosis, and association with malignancies

I.Yu. Il'ina¹, D.V. Burdin², M.R. Narimanova¹, D.M. Ibragimova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

Endometriosis is a hormone-dependent genetic disease that develops in impaired immune homeostasis. However, its pathogenesis remains an enigma. It is known that eutopic endometrium in women with endometriosis is different from that in healthy women. Morphologic examination of eutopic endometrium sample allows diagnosing endometriosis at an early stage. To date, the association between endometriosis and the risk of malignancies is in strong focus. Endometriosis is a benign disorder but shares similarities with malignancies, e.g., apoptosis resistance and stimulation of angiogenesis. Recent findings suggest that endometriosis is a precursor of clear cell and endometrioid ovarian cancer. Further studies are needed to identify novel markers of endometriosis for its timely diagnosis. Timely and adequate therapy reduces the prevalence of ovarian tumors. Further development of molecular studies on endometriosis and ovarian cancer predictors will uncover pathogenic mechanisms and find potential preventive and treatment modalities.

Keywords: endometriosis, ovarian cancer, eutopic endometrium, ectopic endometrium, apoptosis, angiogenesis.

For citation: Il'ina I.Yu., Burdin D.V., Narimanova M.R., Ibragimova D.M. Genital endometriosis: pathogenesis, diagnosis, and association with malignancies. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(4):339–345 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-339-345.

Введение

Эндометриоз – это патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, вне полости матки [1]. Согласно современным представлениям эн-

дометриоз можно отнести к гормонозависимым, генетически детерминированным заболеваниям, так как он развивается на фоне нарушения иммунного гомеостаза, однако его патогенез остается не до конца изученным [2]. В структуре гинекологической заболеваемости

эндометриоз занимает третье место после воспалительных заболеваний органов малого таза и миомы [3]. По данным разных авторов, частота встречаемости данного заболевания у женщин репродуктивного возраста колеблется в широких пределах – от 1 % до 50 % [2], а среди пациенток с

бесплодием достигает 25–35 % [2, 3]. На сегодняшний день известно, что эндометриозом во всем мире страдают примерно 10 % женщин, в основном фертильного возраста. Так как данное заболевание может протекать бессимптомно, его истинную распространенность оценить весьма затруднительно [1].

Для эндометриоза наиболее характерными клиническими проявлениями являются бесплодие и тазовая боль. При этом клиническую картину заболевания определяют как эктопические очаги эндометрия, так и изменения эутопического эндометрия [3–5].

Патогенетические механизмы развития эндометриоза и современные подходы к его диагностике

Известно, что у пациенток с наружным эндометриозом эутопический эндометрий менее восприимчив к имплантации эмбриона, снижена его рецептивность, кроме того, отмечается увеличение ангиогенной активности, повышение активности ароматазы, нарушение децидуализации, снижение апоптоза и дисрегуляция уровня прогестерона [6–9]. Рост и автономность эндометриоидных очагов обеспечиваются за счет неоангиогенеза, в развитии которого определенную роль играют матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinase, MMP) – ферменты, которые разрушают белки соединительнотканного матрикса и потенцируют инвазию эндометриоидных гетеротопий в подлежащие ткани [10]. На сегодняшний день существует мнение, что изучение роли различных MMP в развитии эндометриоза при проведении иммуногистохимического исследования поможет обосновать применение их ингибиторов в качестве патогенетической терапии генитального эндометриоза [11, 12].

У пациенток с эндометриоидными кистами яичников эутопический эндометрий существенно отличается от нормального эндометрия по содержанию MMP-9 и CD45 как в железе, так и в строме. Повышение

содержания MMP в эутопическом эндометрии указывает на высокую пролиферативную активность эутопического эндометрия по сравнению с нормальным. Кроме того, высокий уровень экспрессии CD45 в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим свидетельствует о наличии воспалительного процесса в эндометриоидных кистах яичников [11, 13, 14].

Э.К. Айламазян и соавт. [15] представили результаты гистологического и иммуногистохимического анализа биоптатов эндометрия у пациенток с эндометриозом. Иммуногистохимическим методом исследовали экспрессию рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR), провоспалительных маркеров (CD8+, CD20+, CD4+, CD138+) и экспрессию ингибитора циклин-зависимой киназы p16^{ink4a}. Отмечалось существенное снижение экспрессии ER, PR в стромальном компоненте эндометрия на фоне высокой частоты встречаемости хронического эндометрита. У всех пациенток с эндометриозом отмечалась положительная экспрессия белка p16^{ink4a}. В других исследованиях было установлено, что у пациенток с эндометриозом I и II стадии, а также в сочетании с эндометриоидными кистами яичников часто бывает нарушена рецептивность эндометрия, что проявляется снижением количества поверхностных эпителиальных клеток, содержащих зрелые пинородии, а также сопровождается снижением уровня ключевых маркеров рецептивности эндометрия, таких как интегрин αvβ3, LIF (ингибиторный фактор лейкоза), гликоделин А и HOXA-10, повышением синтеза ароматазы и дисбалансом стромальной экспрессии ER и PR эндометрия, выявленных иммуногистохимическим методом. Молекулярно-генетическое исследование показало более низкие уровни экспрессии мРНК генов HOXA-10, LIFR (рецепторы LIF) и PR [16–19].

Известно, что в ткани эндометрия у пациенток с эндометриозом бывает снижен уровень белка HOXA10 по причине гиперметилирования промоторных участков, ко-

дирующих эти белки генов [20]. Белки homeobox (Hox/НОХ) являются высококонсервативными транскрипционными факторами. HOXA-10 непосредственно участвует в эмбриогенезе матки и имплантации эмбриона через регуляцию генов, пик экспрессии приходится на период имплантации [21].

Особенности экспрессии HOXA10 в эндометрии у пациенток с эндометриозом в сочетании с бесплодием были изучены S. Matsuzaki et al. [22]. Уровни экспрессии мРНК HOXA10 в стромальных клетках эндометрия были достоверно ниже у пациенток с различными типами эндометриоза (глубокий инфильтративный эндометриоз, эндометриоз яичников и поверхностный перитонеальный эндометриоз) [22–24].

В связи с тем, что при эндометриозе особенности ангиогенеза являются основным этапом распространения данного заболевания, было проведено исследование, направленное на изучение роли сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). Для этого сравнивали его экспрессию в эктопическом и эутопическом эндометрии [25]. Оказалось, что эутопические фрагменты эндометрия пациенток с эндометриозом и без эндометриоза не различаются по экспрессии VEGF или ангиогенной активности. Имплантация эндометриоидных гетеротопий, по всей видимости, решается внешними регулирующими воздействиями [10, 25].

В другом исследовании определяли в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом концентрации провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6), VEGF, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1). По результатам данной работы было выявлено, что концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и ИПФР-1 были повышены у пациенток с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами. Перитонеальная жидкость у женщин с эндометриозом значительно повышала митотическую активность эндотелиальных клеток и проявляла высокий ангиогенный потенциал, что могло



приводить к имплантации и росту эндометриоидных гетеротопий [26].

Также изучалась цитотоксическая активность NK-клеток периферической крови в связи с тем, что, по мнению некоторых авторов, имплантация эндометрия, отторгнувшегося в период менструации, в брюшной полости может быть связана со снижением ее активности [27]. Было выявлено, что количество NK-клеток прогрессивно увеличивалось при переходе от пролиферативной фазы к секреторной фазе, где достигало наиболее высоких уровней в эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом и без эндометриоза. Процент NK-клеток в эктопических поражениях оставался значительно низким на протяжении всего цикла. Таким образом, в эндометрии женщин с эндометриозом сохраняется динамическое увеличение NK-клеток в секреторной фазе. Низкое количество данных клеток в эктопических очагах может быть связано со снижением их гормональной реактивности, т.е. с развитием резистентности к прогестерону [27].

Некоторые авторы определяют эндометриоз как хроническое воспалительное заболевание, поэтому в основу исследований ложится изучение особенностей экспрессии провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Так, J.F. Jiang et al. [28] изучали экспрессию генов и белков ИЛ-37 в эктопическом и эндометриальном эндометрии пациенток с эндометриозом яичников и в эндометрии пациенток без эндометриоза. Было обнаружено, что уровни экспрессии генов и белков ИЛ-37 как в эктопическом, так и в эндометриальном эндометрии женщин с эндометриозом яичников были существенно выше, чем в эндометрии пациенток без эндометриоза [28].

Известно, что нейрогенное воспаление вносит вклад в усиление экспрессии нейропептидов и реализацию боли у больных с эндометриозом. На сегодняшний день не вызывает сомнений, что нейрогенез и системное воспаление в патогенезе эндометриоза и хронической тазовой боли взаимосвязаны [29]. Изменение иннервации в очагах эн-

дометриоза обуславливает дисбаланс нейротрансмиттеров, которые оказывают местный провоспалительный и противовоспалительный эффект, поддерживая воспалительную среду. Таким образом, на первых этапах локального воспаления при эндометриозе симпатическая нервная система оказывает провоспалительный эффект, стимулируя дальнейшее развитие воспаления. Концентрация иммунных клеток увеличивается, что, совместно с действием эстрогенов, которые накапливаются в очаге эндометриоза в результате нарушения экспрессии ферментов, участвующих в метаболизме эстрадиола, приводит к дегенерации симпатических нервных волокон [29]. На следующих этапах воспаления, когда симпатические нервные волокна оказывают уже противовоспалительное действие, их суммарный эффект не столь выражен, так как плотность этих волокон сильно снижается. В итоге постоянная стимуляция нервных окончаний воспалительными цитокинами сопровождается усилением болевой импульсации, снижением порога возбуждения и дальнейшим прогрессированием эндометриоидных поражений.

Таким образом, на сегодняшний день очевидно, что в основе возникновения и развития эндометриоза лежат механизмы, вызывающие аномальную воспалительную реакцию, которая формируется на ранних стадиях заболевания и поддерживается иммунными клетками в эндометриоидных очагах [30]. Так, иммунная система, которая в норме ответственна за обнаружение и удаление аномально растущей ткани, играет ключевую роль в развитии эндометриоза. При этом основными являются клетки и гуморальные факторы системы врожденного иммунитета, защищающие организм от генетически чужеродных веществ экзогенного и эндогенного происхождения. Основными клетками-эффекторами врожденного иммунитета выступают макрофаги, нейтрофильные гранулоциты, NK-клетки и дендритные клетки. При попадании эндометриальной ткани в брюшную полость первыми

начинают накапливаться нейтрофильные гранулоциты и макрофаги, которые способны на быстрый и сильный ответ на чужеродные агенты. Таким образом, в развитии эндометриоза играет роль каскад патогенетических событий, включающий воспалительную реакцию. Кроме того, макрофаги являются основным источником ангиогенных медиаторов, которые играют немаловажную роль в развитии и прогрессировании эндометриоза [30].

Эндометриоз и онкологические заболевания

На сегодняшний день уделяется большое внимание связи между эндометриозом и риском развития онкологических заболеваний. Несмотря на то, что эндометриоз имеет общие черты с онкологическими процессами, такими как способность к инфильтративному росту, склонность к рецидивированию, тенденция к инвазии, резистентность к апоптозу и стимуляция ангиогенеза, он относится к доброкачественным пролиферативным заболеваниям [1]. Тем не менее, на сегодняшний день имеются данные, указывающие на эндометриоз как на предшественника светлоклеточного и эндометриоидного рака яичников [31]. Несмотря на то, что предложены разнообразные теории развития эндометриоза: имплантационная, метапластическая, эмбриональная, дисгормональная и теория нарушения иммунного баланса, общепризнано, что данное заболевание развивается из ткани эндометрия при ретроградном забросе менструальной крови в брюшную полость, можно предположить, что эндометрий является источником этих новообразований яичников [32, 33]. Отмечено, что вероятность развития злокачественного процесса у женщин с эндометриозом выше, однако остается неизвестным, происходит ли малигнизация эндометриоза или имеет место развитие первичной опухоли на фоне текущего эндометриоидного процесса [34].

Надо отметить, что отсутствие чувствительности эндометриоидных клеток к апоптозу и в то же время

спонтанный апоптоз клеток иммунной системы способствуют пролиферации и росту эндометриoidных имплантатов в брюшной полости. Кроме того, в данном процессе значимую роль играют ангиогенез и воспаление. Смещение баланса антиангиогенных и проангиогенных факторов в сторону последних, вероятно, является механизмом приобретения клетками эндометрия устойчивости к апоптозу [35].

Рак яичников – гинекологическая злокачественная опухоль с самой высокой летальностью [32]. Усилия по раннему выявлению и новым терапевтическим подходам к снижению смертности были в значительной степени безуспешны, поскольку происхождение и патогенез эпителиального рака яичников плохо изучены. Впервые морфологическая взаимосвязь между эндометриозом и эндометриoidным раком яичников была выявлена J.A. Sampson в 1925 г. [2]. Также и другие авторы сообщают о повышенной предрасположенности к малигнизации эктопического эндометрия [36, 37]. Кроме того, появилось много экспериментальных и клинических данных, подтверждающих хоть и промежуточную, но при этом существенную роль эндометриоза в развитии рака яичников [38].

Существуют данные, указывающие на то, что в эндометриoidном очаге может начать развиваться практически любой вариант злокачественной опухоли, так как потенциал роста и значительный полиморфизм клеток являются особенностью эндометрия [39, 40]. Так, многие авторы указывают на то, что эндометриoidные гетеротопии при наружном генитальном эндометриозе обладают большей, чем в эутопическом эндометрии, пролиферативной активностью [6, 41]. Выявляются высокие значения площади ядер, размеров ядрышек клеток в эутопическом эндометрии по сравнению с эктопическим эндометрием, что говорит о более выраженной пролиферативной активности [42, 43].

Для диагностики рака, который развивается из эндометриoidных поражений, определены критерии:

наличие карциномы и эндометриoidных гетеротопий в одном и том же яичнике; схожее гистологическое строение опухоли; исключение злокачественных поражений другой локализации, наличие доброкачественных эндометриoidных поражений в месте роста злокачественной опухоли [34]. То есть эктопически расположенная ткань может подвергаться предраковым или даже злокачественным изменениям под влиянием определенных факторов, влияющих на структуру, функцию и пролиферацию клеток [44]. Авторы считают, что факторы окружающей среды, гормональные или воспалительные факторы могут привести к неблагоприятной трансформации клеток: нарушалось соотношение ER/PR, усиливалась клеточная пролиферация (Ki67+), экспрессия белка BCL2 и фосфатазы с двойной субстратной специфичностью (phosphatase and tensin homolog, PTEN) изменялась. Кроме того, опухолевый белок 53 (p53) был положительным в случаях атипичии, плотность воспалительных клеток явно повышалась по сравнению с соседним нормальным эндометрием. Все описанные изменения могут влиять на клеточную структуру, изменять гистологическую архитектуру микроокружения и вызывать предраковые или даже злокачественные изменения при развитии эндометриоза [44]. Таким образом, по данным литературы, эндометриоз играет значимую роль в канцерогенезе яичников. Выводы исследователей основаны на результатах изучения общих черт патогенеза развития эндометриоза и злокачественных опухолей и подкреплены результатами молекулярно-генетических исследований [45, 46].

Н. Kobayashi et al. [47] указали на возможность прямой трансформации эндометриальных желез в атипические клетки и аденокарциному. Корреляция между наличием эндометриоза и развитием малигнизации эпителиального покрова яичника была изучена в крупных эпидемиологических исследованиях. Показано, что рак яичников чаще развивается у больных с эндометриозом, чем спорадический в общей популяции [38, 48].

При развитии рака яичников у пациентов с эндометриозом чаще всего наблюдается его эндометриoidная форма в 40–55 %, светлоклеточный рак – в 20–40 %, серозные и муцинозные варианты рака выявляются намного реже, их не более 10 % [49]. По данным Т. Terada [50], эндометриоз не трансформируется в серозные опухоли, однако автор указывает на некоторые сложности при проведении исследования и невозможность объективной оценки. Выводы о том, что эндометриоз ассоциируется со значительным ростом числа светлоклеточного и эндометриoidного рака яичников, подтверждаются результатами других исследований [49].

Заключение

Анализируя результаты последних исследований, можно сделать вывод о том, что эутопический эндометрий пациенток с эндометриозом значительно отличается от эндометрия здоровых женщин. Данные исследования необходимо продолжить для выявления новых маркеров эндометриоза с целью его своевременной диагностики, для уточнения этиологии и патогенеза, особенностей течения данного патологического процесса. Возможно, именно анализ биоптата эутопического эндометрия позволит диагностировать эндометриоз на ранней стадии. Понимание происхождения эндометриоза и рака яичников позволит разработать более рациональный подход к скринингу, лечению и профилактике рака яичников, что, в свою очередь, приведет к снижению смертности от злокачественного заболевания.

Выбор своевременной адекватной терапии эндометриоза, который может быть одной из причин развития рака яичников, будет способствовать снижению заболеваемости опухольми яичников, что обосновано с точки зрения современных взглядов и частично подтверждается рядом исследований. Дальнейшие молекулярные исследования предикторов развития эндометриоза и рака яичников, вероятно, позволят раскрыть механизмы патогенеза, определить возможные пути профилактики и лечения этих заболеваний.



Список литературы:

1. Эндометриоз. Клинические рекомендации. 2020 г. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/259_1 (дата обращения: 02.09.2021).
2. Сонова М.М. Эндометриоз и эндометриодный рак яичников: что общего? Опухоли женской репродуктивной системы. 2008;4:48–51.
3. Бурлев В.А. Эктопический эндометрий: пролиферативная активность и апоптоз у больных с активной и неактивной формами перитонеального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2012;6:7–13.
4. Маркарян И.В., Ермолова Н.В., Линде Д. и др. Морфометрические характеристики эутопического и эктопического эндометрия у больных с перитонеальным эндометриозом. Проблемы репродукции. 2015;21(6):111–115.
5. Viganò P, Vanni V.S., Corti L. et al. Unravelling the ovarian endometrioma pathogenesis: “The long and winding road” across the various theories. *Journal of Endometriosis*. 2013;5(2):62–67. DOI: 10.5301/je.5000156.
6. Gupta S., Goldberg J.M., Aziz N. et al. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2008;90(2):247–257. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.093.
7. Демура Т. А., Коган Е. А., Занозин А. С. и др. Роль наследственных тромбофилий и синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе женского бесплодия (клинико-морфологическое исследование). *Архив патологии*. 2015;77(4):3–10. DOI: 10.17116/patol20157743-10.
8. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В., Филатова Л.А., Нариманова М.Р. Аномальные маточные кровотечения: алгоритмы ведения, методы терапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(1):55–60. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-55-60.
9. Patel B.G., Rudnicki M., Yu J. et al. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):623–632. DOI: 10.1111/aogs.13156.
10. Machado D.E., Berardo P.T., Palmero C.Y., Nasciutti L.E. Higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 (Flk-1) and metalloproteinase-9 (MMP-9) in a rat model of peritoneal endometriosis is similar to cancer diseases. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29(1):4. DOI: 10.1186/1756-9966-29-4.
11. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Арешян К.А., Гаджитбекова Н.Б. Сравнительная характеристика эутопического и эктопического эндометрия при эндометриодных кистах яичников с нормальным эндометрием. *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):108–112. DOI: 10.17116/repro201824061108.
12. Moreira L., Queiroz de Carvalho E.C., Caldas-Bussiere M.C. Differential immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase 2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in cow uteri with adenomyosis during follicular phase. *Vet Res Commun*. 2011;35(5):261–269. DOI: 10.1007/s11259-011-9470-1.
13. Анфиногенова Е.А., Черствый Е.Д., Мавричева Л.А. Морфологическая характеристика и клиническое значение экспрессии ароматазы цитохрома P450 в эутопическом и эктопическом эндометрии при аденомиозе. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2013;5(29):20–29.
14. Itoh H., Mogami H., Bou Nemer L. et al. Endometrial stromal cell attachment and matrix homeostasis in abdominal wall endometriomas. *Hum Reprod*. 2018;33(2):280–291. DOI: 10.1093/humrep/dex371.
15. Айламазян Э.К., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. и др. Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов, провоспалительных маркеров и ингибитора циклин-зависимой киназы p16ink4a в эндометрии при наружном генитальном эндометриозе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(3):4–11. DOI: 10.17816/JOWD6534-11.
16. Парамонова Н.Б., Коган Е.А., Колотовкина А.В., Бурменская О.В. Морфологические и молекулярно-биологические признаки нарушения рецептивности эндометрия при бесплодии у женщин, страдающих наружным генитальным эндометриозом. *Архив патологии*. 2018;80(3):11–18. DOI: 10.17116/patol201880311-18.
17. Margioulas-Siarkou C., Prapas Y., Petousis S. et al. LIF endometrial expression is impaired in women with unexplained infertility while LIF-R expression in all infertility sub-groups. *Cytokine*. 2017;96:166–172. DOI: 10.1016/j.cyt.2017.04.009.
18. Franasiak J.M., Holoch K.J., Yuan L. et al. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus $\alpha\beta 3$ testing in women with unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2014;101(6):1724–1731. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.027.

Полный список литературы находится в редакции

Сведения об авторах:

Ильина Ирина Юрьевна – д.м.н., профессор 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 0000-0001-8155-8775.

Бурдин Дмитрий Васильевич – врач акушер-гинеколог ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова; 119049, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8; ORCID iD 0000-0001-8050-6543.

Нариманова Метанат Рафиг кызы – к.м.н., ассистент 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 0000-0003-0677-2952.

Ибрагимова Джамия 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 0000-0002-8738-868X.

Контактная информация: Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: ilyiyina@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

About the authors:

Irina Yu. Il'ina – Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

Dmitriy V. Burdin – obstetrician gynecologist, N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninskiy av., Moscow, 119049, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8050-6543.

Metanat R. Narimanova – C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0677-2952.

Dzhamilya M. Ibragimova – C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8738-868X.

Contact information: Irina Yu. Il'ina, e-mail: ilyiyina@mail.ru. Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ. Мать и дитя», Т. 4, № 4, 2021

Тромбозы и гестагены



Е.Н. Карева
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Цель обзора: представить роль гестагенов в механизмах развития венозных и артериальных побочных эффектов комбинированной гормональной терапии.

Основные положения. Гестагенный компонент комбинированного гормонального препарата (ГП) модулирует действие эстрогенного компонента на сердечно-сосудистую систему. Гестаген с андрогенной активностью нивелирует отрицательное влияние эстрогена на гемостаз, в результате снижается риск тромбофилии. Гестагены с антиандрогенной активностью не препятствуют пролонгированному положительному метаболическому эффекту эстрогена, однако риск венозной тромбоэмболии у женщин выше при назначении ГП с антиандрогенными гестагенами, а также в первые месяцы терапии. Минимальный риск индукции тромбофилии характерен для ГП на основе гестагена с андрогенным или нулевым андрогенным потенциалом (прогестерона, дидрогестерона). **Заключение.** Безопасность комбинированных ГП можно повысить использованием комбинаций эстрогенов с прогестинами, более близкими к прогестерону (дидрогестерон), с минимальными дополнительными эффектами. Теоретически этот вариант может обеспечить более благоприятный метаболический профиль с меньшей стимуляцией синтеза прокоагулянтов в печени. Кроме того, сверхнизкодозовая гормональная терапия положительно влияет на гемостаз за счет усиления фибринолиза.

Ключевые слова: комбинированная гормональная терапия, тромбофилия, сердечно-сосудистые осложнения, гестагены, механизм действия, дидрогестерон.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Карева Е.Н. Тромбозы и гестагены // Доктор.Ру. 2019. № 7 (162). С. 57–64. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64

Thrombosis and Gestagens

E.N. Kareva

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health; 1 Ostrovityanov St., Moscow, Russian Federation 117997

Objective of the Review: To describe the role of gestagens in the mechanisms underlying venous and arterial side effects of combination hormone therapy.

Key Points: The gestagen component of combination hormone preparations modulates the cardiovascular action of the estrogen component. Androgenic gestagen counteracts the negative effects of estrogen on hemostasis, reducing the risk of thrombophilia. Anti-androgenic gestagens do not impede the prolonged positive metabolic effects of estrogen, which makes them potentially useful for preventing arterial complications. Women are at higher risk for venous thromboembolism if they receive hormone therapy containing antiandrogenic gestagens, and within the first months of treatment. Treatment with hormone preparations based on androgenic gestagen or gestagen with zero androgenic potential (progesterone, dydrogesterone) is associated with minimal risk of thrombophilia.

Conclusion: The safety of combination hormone preparations can be increased by combining estrogens with progestins that are more similar to progesterone (dydrogesterone) and have minimal additional effects. In theory, using this combination may contribute to a better metabolic profile and less stimulation of procoagulant synthesis in the liver. In addition, ultra-low-dose hormone therapy beneficially influences hemostasis by activating fibrinolysis.

Keywords: combination hormone therapy, thrombophilia, cardiovascular complications, gestagens, mechanism of action, dydrogesterone.

The author declares that they do not have any conflict of interests.

For reference: Kareva E.N. Thrombosis and Gestagens. Doctor.Ru. 2019; 7(162): 57–64. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64

Артериальные и венозные осложнения при использовании гормональных препаратов (ГП) имеют разные механизмы развития и клиническую значимость.

Если с частотой артериальных осложнений ассоциированы мета-

болические эффекты препаратов, то частота венозных осложнений зависит от их влияния на гемостаз. При этом в обоих случаях принципиальное значение имеют сопутствующие факторы риска у пациентки, выявление которых

позволяет существенно снизить распространенность побочных эффектов ГП.

Артериальные осложнения чаще встречаются в постменопаузальном возрасте, тогда как частота венозных осложнений



высока как у пользовательниц контрацептивов, так и у получающих менопаузальную гормональную терапию (МГТ). К сожалению, в арсенале врачей нет ГП, который бы снижал все риски сердечно-сосудистых заболеваний. Так, при применении ГП последних поколений продемонстрировано уменьшение риска артериальных заболеваний, но оно сопровождается более высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ).

Все комбинированные ГП увеличивают риск ВТЭ [1], который является основным побочным эффектом гормональной терапии (ГТ) [2]. Баланс между преимуществами и рисками контрацептивных стероидов, как правило, положительный, особенно по сравнению с рисками беременности. Следует отметить, что ВТЭ, связанная с их применением, редко встречается у молодых женщин, тем не менее тяжелые клинические последствия требуют особого внимания к данной проблеме.

Среди женщин репродуктивного возраста 4–5 из 10 000 страдают от ВТЭ каждый год, тогда как женщины, использующие КОК, – в 2 раза чаще (8–9 из 10 000). Эпидемиологические исследования демонстрируют либо отсутствие различий по риску ВТЭ между разными КОК (проспективные исследования с активным наблюдением), либо увеличение риска при использовании препаратов с новыми гестагенами (обсервационные исследования или исследования в базе данных) [3]. Расхождение может быть объяснено разными схемами исследований и тем фактом, что в некоторых обсервационных исследованиях факторы риска ВТЭ, такие как избыточный вес, семейный анамнез тромбоза и курение, не были скорректированы. У пациенток старшей возрастной группы (после 50 лет) частота ВТЭ выше – около 1 случая на 1000 женщин – и увеличивается с возрастом [4]. МГТ сопровождается повышением риска ВТЭ в 2–3 раза, особенно в течение первого года лечения.

Ответственность за рост риска

ВТЭ на фоне применения ГП первоначально приписывали исключительно эстрогенному компоненту. Это вынудило производителей существенно снизить содержание этинилэстрадиола (ЭЭ) – с 50 мкг до 35–20 мкг, что практически сразу привело к снижению числа случаев тромбоэмболии. Ситуация осложнилась после появления прогестинов третьего поколения (гестодена, дезогестрела и норгестимата, которые считаются «метаболически нейтральными»), однако повышают риск развития ВТЭ по сравнению с левоноргестрелом) [5]. В этих условиях был продолжен поиск комбинаций с минимальным риском венозных осложнений и введены новые прогестины (диеногест и дроспиренон), а также препараты натуральных эстрогенов – микронизированный эстрадиол (Е2) и эстриол (Е3), эстрадиола валерат (Е2V) и эстетрол (Е4).

Но проблема повышенного риска ВТЭ у пользовательниц ГП сохраняется, и систематический обзор, и крупный метаанализ, опубликованные в 2013 году [6], позволили сделать вывод, что «относительный риск венозного тромбоза у КОК с 30–35 мкг ЭЭ и гестоденом, дезогестрелом, ципротероном или дроспиреноном был сходным и примерно на 50–80 % выше, чем у КОК с левоноргестрелом». Выявлена дозовая зависимость эффекта у препаратов, содержащих комбинацию ЭЭ и гестодена, дезогестрела или левоноргестрела, – более высокие дозы связаны с более высоким риском тромботических осложнений.

Есть момент, о котором стоит упомянуть и который уже 30 лет назад подчеркивал Джон Боннар [7]: «Свертывание крови и тромбоз – это не идентичные процессы, но они... тесно связаны между собой. Сосудистый тромбоз можно рассматривать как гемостаз с участием тромбоцитов и свертывания крови, происходящих в неправильном месте, и с участием интактного кровеносного сосуда. Когда вводятся новые типы КОК или эстроген-содержащих лекарств, важно исследовать их влияние на физио-

логические процессы, связанные с гемостазом».

На практике значительная часть исследований в этой области носит эпидемиологический характер, поэтому они сосредоточены на анализе риска ВТЭ, а не на его причинах (изменения в гемостатическом каскаде). В нашем обзоре мы рассмотрим механизмы развития эффектов половых стероидов на гемостаз с акцентом на свойствах отдельных гестагенов.

Факторы риска венозных и артериальных осложнений

Риск ВТЭ по Вирхову (триада) – замедление тока крови, изменение функционирования венозного эндотелия и усиление свертывания крови. Периферический тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии являются основными проявлениями ВТЭ [8]. Артериальные события включают инфаркт миокарда, ишемический инсульт, геморрагический инсульт и периферические артериальные события. Они не зависят от застоя крови и только вторично – от повышенной коагуляции; в основном они зависят от факторов риска развития атеросклероза (дислипидемии, СД, гипертензии, ожирения и курения). Значимость диабета и измененного метаболизма липопротеинов ниже, а коагуляции – выше [9] для риска ишемического инсульта, чем для такового инфаркта миокарда. Риск геморрагического инсульта зависит от тяжести гипертензии и в меньшей степени – от чрезмерного употребления алкоголя, абдоминального ожирения и курения.

Система гемостаза

Существует три механизма защиты от кровопотери: спазм сосудов, образование тромбоцитарного сгустка и коагуляция. А три противодействующих фактора защиты от избыточного тромбообразования – ингибитор тканевого фактора (TFPI), антикоагулянтная система белка С и антитромбин III.

При повреждении ткани из клеток и тромбоцитов выделя-

ются биологически активные соединения (тканевой фактор – TF), которые в сочетании с болевым рефлексом вызывают спазм ангиомиоцитов, и это сдерживает кровопотерю от нескольких минут до нескольких часов, в течение которых начинают работать другие механизмы гемостаза.

Тромбоциты связываются с поврежденной стенкой сосуда через рецепторы GP-Ib/Ix/V и GP-VI и активируют протромбиназу (комплекс Xa/Va), в результате образуется тромбин. Тромбоциты содержат АДФ, АТФ, Ca²⁺, серотонин, ферменты синтеза тромбосана A₂, простагландинов, фибрин-стабилизирующий фактор (XIII), лизосомы, немного митохондрий, мембранные цистерны для хранения кальция, цитоскелет для высвобождения гранул и гликоген. Внутри тромбоцитов также находится тромбоцитарный фактор роста (PDGF), который необходим для пролиферации эндотелиальных клеток, ангиомиоцитов и фибробластов, т.е. для восстановления поврежденных кровеносных сосудов.

Формирование тромбоцитарного сгустка включает адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов. Адгезия тромбоцитов на оголенные участки соединительной ткани поврежденного сосуда запускает активацию тромбоцитов, которая начинается и многократно усиливается высвобождением содержимого пузырьков из тромбоцитов наружу. АДФ, тромбин и тромбосан A₂, оказавшись за пределами клетки, связываются со своими рецепторами (P2Y₁₂, PAR1 и TPα-R) на поверхности собственного и соседних тромбоцитов, в которых в ответ на это повышается уровень свободного Ca²⁺, активируется цитоскелет клетки, а он, в свою очередь, обеспечивает выход рецепторов для фибриногена (GPIIb/IIIa) на поверхность клетки и высвобождение тромбоцитарных пузырьков из соседних тромбоцитов.

Собственно, активация тромбоцита – это и есть выход рецепторов для фибриногена из цитозоля на по-

верхность плазматической мембраны клетки, данные рецепторы необходимы для связи отдельных тромбоцитов между собой через фибриновые мостики. В результате агрегации тромбоцитов (накопления и связывания клеток между собой) формируется тромбоцитарный сгусток, который может полностью остановить кровопотерю, если отверстие в кровеносном сосуде не слишком большое. Серотонин и тромбосан A₂ действуют как вазоконстрикторы, вызывая и поддерживая сокращение гладких мышц сосудов.

Агрегация тромбоцитов и коагуляция представляют собой два взаимозависимых процесса с общими регуляторными (тромбин) и функциональными (фибрин) молекулами.

Коагуляция крови – это каскад ферментативных реакций, которые завершаются образованием нерастворимых фибриновых нитей. К факторам свертывания относят ионы кальция (Ca²⁺), несколько неактивных ферментов, которые синтезируются гепатоцитами и высвобождаются в кровяной ток, а также различные молекулы, связанные с тромбоцитами или выделяемые поврежденными тканями.

Свертывание включает три этапа: двумя путями (внешним и внутренним) образуется протромбиназа (Xa/Va), затем она превращает протромбин в тромбин, тромбин превращает растворимый фибриноген в нерастворимый фибрин. Следует подчеркнуть, что разделение коагуляции на два отдельных пути является чрезмерным упрощением, поскольку существует много точек взаимодействия, и ни один из путей не может полностью объяснить гемостаз.

Внешний путь – быстрый и короткий (несколько секунд) – запускается TF или тромбопластином, который попадает в кровяной ток извне сосуда (поэтому он внешний). TF – это сложная смесь липопротеинов и фосфолипидов, выделяемых с поверхности поврежденных клеток и тромбоцитов. TF в присутствии Ca²⁺ активирует протромбиназу, завершая внешний путь.

Внутренний путь более сложный и медленный (несколько минут), его инициаторы находятся в кровеносном русле либо в прямом контакте с кровью. Травма эндотелиальных клеток вызывает повреждение тромбоцитов, которые выделяют фосфолипиды. Контакт с коллагеновыми волокнами активирует фактор свертывания крови XII, а он начинает последовательность реакций с итогом в виде активации фактора X, завершая внутренний путь.

Общий путь – протромбиназа и Ca²⁺ катализируют превращение протромбина в тромбин. На этой стадии тромбин расщепляет фибриноген (четыре небольших пептида – растворимые фибринопептиды) на фибриновые мономеры, которые самопроизвольно собираются в волокнистые нити фибрина, что приводит к формированию высокоорганизованной и прочной сети, способной захватывать эритроциты, лейкоциты и тромбоциты в местах повреждения сосудов, тем самым образуя стабильный сгусток, стабилизированный и уплотненный еще одним ферментом, фактором XIII. Фибринопептид A и мономер фибрина используют в качестве маркеров синтеза фибрина *in vivo*. Тромбин активирует и такие факторы, как XIII (фибрин-стабилизирующий фактор) и протеин C. При этом образуется комплекс протеина C с протеином S, что сопровождается антикоагулянтным эффектом.

Образованный сгусток закупоривает разрыв кровеносного сосуда и за счет ретракции сближает края поврежденного сосуда. Во время ретракции часть сыворотки вытекает между нитями фибрина, но форменные элементы крови застревают в сгустке. Эффективность ретракции зависит от количества тромбоцитов в сгустке, которые поставляют фактор XIII. Далее фибробласты образуют соединительную ткань в области повреждения, и новые эндотелиальные клетки восстанавливают выстилку сосуда.

В процессе образования сгустка закладывается основа его лизиса –



плазминоген входит в состав сгустка. Активаторами плазминогена являются тромбин, активированный фактор XII и тканевой активатор плазминогена (t-PA), который синтезируется и хранится в лизосомах эндотелиальных клеток большинства тканей. Активированный плазминоген (плазмин) расщепляет нерастворимый фибрин на мелкие растворимые пептиды, полезные в качестве маркеров фибринолиза *in vivo* (особенно D-димер). Плазмин инактивирует также протромбин, факторы V и XII.

Три тормозных фактора защиты от избыточного тромбообразования – TFPI, антикоагулянтная система белка C и антитромбин III (эндогенные антикоагулянты) – задерживают, подавляют или предотвращают свертывание крови. TFPI – эндотелиальный фактор, который противодействует активации внешнего пути. Антитромбин III блокирует действие нескольких факторов, включая XII, X и II (протромбин), следовательно, снижает активность общего пути. Гепарин вырабатывается тучными клетками и базофилами, связывается с антитромбином и повышает его эффективность в блокировании тромбина. Другой натуральный антикоагулянт, активированный протеин C, блокирует два основных фактора свертывания – V и VIII, не контролируемых антитромбином, тем самым снижая активность общего и внутреннего путей свертывания. Кроме того, протеин C потенцирует эффект активаторов плазминогена.

Несмотря на эффективные антикоагулянтные и фибринолитические механизмы, в сердечно-сосудистой системе иногда формируются тромбы. Тромб – аномально образующийся в сосуде кровяной сгусток, который смещается и закупоривает просвет сосуда, или уносится кровотоком (эмбол). Такие сгустки могут быть инициированы поврежденной поверхностью эндотелиоцитов в результате атеросклероза, травмы или инфекции. Другой причиной образования внутрисосудистых сгустков явля-

ется замедление кровотока (стаз), когда создаются условия локального накопления факторов коагуляции в высоких концентрациях – обычная причина тромбоза в венах.

Стероидные гормоны и гемостаз

Отдельные данные экспериментальных и клинических исследований указывают на то, что половые стероиды способны уменьшать кровоток за счет расширения вен. Так, ГТ [10] увеличивает емкость вен. Длительное применение ГП может влиять на функциональную активность эндотелия путем воздействия на липидный и углеводный метаболизм [11].

Аномально высокие уровни некоторых факторов свертывания и дефекты в системе антикоагулянтов способствуют риску тромбообразования. Гормоны вызывают значительные изменения уровней в плазме белков коагуляционного, антикоагуляционного и фибринолитического путей. По-видимому, существуют также этнические различия: сравнительное исследование четырех препаратов КОК показало, что изменения в профиле коагуляции заметно различаются в Сальвадоре (Бразилия), Дублине, Сантьяго-де-Чили и Сингапуре [12].

Следует упомянуть и исследование [13], показавшее, что при разных дозах ЭЭ наблюдаются большие изменения гемостатических параметров у курящих, чем у некурящих.

Действие эстрогенов на параметры коагуляции

E₂, самый активный эндогенный эстроген, реализует свою активность через собственные ядерные и мембранные рецепторы. При этом изменяется транскрипция эстроген-зависимых генов – увеличивается или снижается синтез белков-мишеней стероида. К таким мишеням относятся и белки свертывающей системы крови. Если повышение коагуляционного потенциала у пациенток при бере-

менности предохраняет их от чрезмерной кровопотери в родах, то колебания концентраций гормонов в значительном более узком интервале в течение полового цикла успешно сглаживаются резервными возможностями гомеостаза. Очевидно, что отлично сбалансированная система гемостаза, являющаяся залогом выживаемости организма, успешно справляется с эндокринным штормом.

Следует отметить, что роль компонентов ГП зависит от цели применения. Если это контрацептив, то контрацептивной активностью в паре обладает гестаген, а эстроген выполняет вспомогательную функцию – контроль менструального цикла. Если препарат предназначен для МГТ, основная нагрузка ложится на эстроген, а прогестин необходим только при наличии матки для профилактики гиперплазии эндометрия. В качестве основного эстрогенного компонента в КОК используют ЭЭ – эстроген с медленным метаболизмом, а в средствах МГТ – либо сам E₂, либо E₁ (эстрон, его эфиры).

Эстрогенный компонент ГП действует по геномному и негеномному механизмам, так же, как эндогенные стероидные гормоны. В геномном механизме эстроген связывается со своими ядерными рецепторами (ER) – ER_α и ER_β [14]. Плотность ER_β в гепатоцитах (основном месте синтеза коагуляционных белков) ниже, чем ER_α. Гормон-рецепторный комплекс проходит ряд согласованных этапов, которые включают фосфорилирование, гомодимеризацию и конформационные изменения, после чего транслируется в ядро, где мобилизует регуляторные кофакторы для формирования большой транскрипционной машины и транскрипции зависимых генов. Зависимые гены – те, в промоторной/регуляторной области которых имеется эстроген-чувствительный элемент (ERE). Далее с мРНК транслируется белок, в нашем случае синтезированные белки могут быть вовлечены в коагуляцию, антикоагуляцию или фибринолиз. Функциональные

EREs имеются у генов ряда факторов свертывания [15]. Зависимыми от эстрогенов оказались факторы свертывания крови II, V, VII, IX, X, XI и XII; белок S, белок Z и гепаринкофактор II. Эстрогены влияют на синтез и других протеинов – в том числе SHBG, кортикостероид-связывающего глобулина, транскортин и ангиотензиногена, а также нескольких маркеров воспаления.

ЭЭ повышает в плазме уровни прокоагулянтных факторов – VIIa и фибриногена, снижает активность всех трех механизмов антикоагуляции. Усиление коагуляции не зависит от пути введения препарата, но напрямую зависит от дозы ЭЭ. Однако это приводит лишь к незначительным изменениям баланса в свертывающей системе крови [3]. Прием внутрь ГП, содержащих конъюгированный лошадиный эстроген, комбинированных или чисто эстрогенных, сопряжен с более высоким риском ВТЭ, чем локальное применение препаратов, содержащих E2. Более высокие дозы эстрогена также ассоциированы с более высоким риском ВТЭ [16]. Замена ЭЭ на E2 или его эфир может уменьшать, но не отменяет стимуляцию коагуляции [17]. Эстетрол (E4) – эстроген плода, полученный из E3, исследуется в комбинации с мощными антигонадотропными прогестинами [18]. Об объективности эффективности и безопасности применения такой комбинации в популяции говорить пока рано.

Действие андрогенов на параметры коагуляции

Существуют доказательства того, что тестостерон (Te) оказывает благотворное влияние на сердечно-сосудистую систему: он действует как сосудорасширяющее средство, тормозит развитие атеромы и положительно влияет на сердечную мышцу [19]. Кроме того, Te в физиологических концентрациях может потенцировать антикоагулянтную активность за счет стимуляции экспрессии TFPI и тканевого активатора плазминогена (ТРАП), а также ингибирования

PAI-1 (активатора ингибитора типа 1 плазминогена), секретируемого эндотелием. Однако в клинике уровни половых гормонов у мужчин не связаны с риском ВТЭ [20]. У женщин уровень эндогенного андрогена значительно ниже, чем у мужчин, а защита сердечно-сосудистой системы обеспечивается эстрогенами. Тем не менее и у женщин пери- и постменопаузального возраста концентрации эндогенного Te не связаны с риском ВТЭ [21]. Экзогенный Te также не влиял на параметры коагуляции у женщин.

Влияние гестагенов на параметры коагуляции

Первые прогестины, синтезированные в 1960-х годах, были структурно связаны с Te (левоноргестрел – самый андрогенный из прогестинов) [22]. Чтобы улучшить профиль безопасности гормональной терапии, в 1970-х годах были синтезированы прогестины с менее андрогенными свойствами, такие как дезогестрел, гестоден и норгестимат, и их комбинацию с ЭЭ в более низких дозах назвали КОК III поколения. Позже разработаны прогестины, полученные из 19-норпрогестерона или из спиронолактона. Производные 19-норпрогестерона проявляют более высокую специфичность к рецепторам прогестерона (PR) и мало влияют на другие стероидные рецепторы, не вызывают андрогенные побочные эффекты [22].

Прогестины действуют через собственные мембранные и ядерные PR (A и B). Интересно, что в печени человека значительно больше рецепторов андрогенов, чем эстрогенов и прогестерона [23]. При этом в печени андрогены имеют тенденцию противодействовать эффектам эстрогенов на синтезы белков.

М.А. Blanco-Molina и соавт. [24] обнаружили, что прогестины в монорежиме (ципротерон, ацетат мегестрола, левоноргестрел, ацетат норэтистерона) не оказывают неблагоприятное влияние на коагуляцию в целом (не действуют на уровни фибриногена, факторов II, V,

VII, VIII и IX, антитромбина III, на время свертывания, время частичной активации протромбина, агрегацию тромбоцитов, концентрации плазминогена, $\alpha 2$ -микроглобулина, $\alpha 1$ -антитрипсина или фибринолитическую активность). Более того, дезогестрел и левоноргестрел снижают уровни фактора VII, 1 + 2 фрагментов протромбина с возможным уменьшением прокоагулянтной активности! В то же время при использовании гестагенов в высоких дозах (например, в онкологии) наблюдается активация системы гемостаза.

Более 20 лет назад на основании эпидемиологических данных выдвинута гипотеза о влиянии прогестина на гемостатические параметры, которые, очевидно, зависят от типа и дозы стероида, сопутствующего эффекта эстрогена, пути введения и продолжительности использования [2]. Позже появились публикации, где гестагены рассматриваются уже как независимые факторы риска развития ВТЭ наряду с эстрогенами и комбинированными препаратами [25].

Противоречивые данные о влиянии гестагенов на гемостаз переклЮчили внимание исследователей на тот факт, что сама группа гестагенов крайне разнообразна. Особенность функционирования PR, являющихся по сути лиганд-активируемыми транскрипционными факторами, регулирующими транскрипцию зависимых генов, заключается в том, что гестаген кроме собственного рецептора может связываться и влиять на работу «родственных» рецепторов – андрогенного, глюкокортикоидного и минералокортикоидного, оказывая агонистическое или антагонистическое действие [26]. Перечисленные свойства могут отражаться на эффектах прогестина на коагуляцию. Химическая модификация стероидной молекулы позволила получить гестагены со смешанной активностью – андрогенной/антиандрогенной, глюкокортикоидной/антиминералокортикоидной (рис. 1) [27].

Система контроля свертываемости крови имеет много уровней



защиты, и любое значимое фармакологическое вмешательство в систему вызывает сдвиг активности контрлатеральных механизмов (усиливается тромбоз – в ответ активируется тромболитис). ГП потенцируют снижение уровней природных антикоагулянтов (активированного протеина С, анти-тромбина) и увеличение содержания прокоагулянтов (тромбина). На такую фармакологическую агрессию свертывающая система крови отвечает стимуляцией фибринолиза (снижением концентрации фибриногена и PAI-1) [28]. Различия в составе, пути введения, дозе и продолжительности ГТ могут влиять на риск ВТЭ [4].

Насколько серьезно применение препарата воздействует на гемостаз пациентки, можно судить только по результатам клинических (эпидемиологических) исследований. Однако результаты таких исследований оказываются часто недостоверными по причине объективных вмешательств как со стороны пациенток (собственные факторы риска – возраст, вес, метаболический профиль, физическая активность, комплаентность, наследуемые формы коагуло- и тромбопатий и др.), так и со стороны

препаратов (тип, доза, путь введения).

Анализ влияния эффектов разных гестагенов на гемостаз позволил выявить некоторые закономерности. В частности, гестагены III–IV поколения (III – гестоден, дезогестрел, норгестимат, IV (новые) – дросперинон) оказались более тромбогенными по сравнению с препаратами ранних поколений (левоноргестрел) [29]. В то же время сам прогестерон и его производное дидрогестерон, как выяснилось, наиболее безопасны в отношении тромботического риска [30]. Очевидные различия эффектов гестагенных компонентов ГП на гемостаз могут объясняться дополнительными активностями стероидов – влиянием на андрогенные, минерало-кортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы.

Прогестины с глюкокортикоидной активностью. Активация гестагеном глюкокортикоидных рецепторов повышает уровень тромбина [31]. Клиническое значение глюкокортикоидный эффект имеет при довольно высоких дозах гестагена, и только у медроксипрогестерона ацетата обнаружена значимая глюкокортикоидная активность [32].

Прогестины с андрогенной активностью. Андрогенные прогестины дозозависимо тормозят эстроген-индуцированное снижение концентраций TFPI, активированного белка С и рост уровня фактора VIIa (рис. 2). При этом они не влияют на эстроген-индуцированное увеличение концентрации фибриногена и уменьшение уровня антитромбина III [33]. Следовательно, андрогенные прогестины в большей степени, чем другие прогестины, нивелируют индуцированную эстрогеном активацию системы свертывания, при этом состояние коагуляционной готовности остается повышенным.

Наиболее мощными андрогенными прогестинами являются норэтистерон и левоноргестрел. Гестоден немного слабее, чем левоноргестрел. Активная форма дезогестрела 3-кето-дезогестрел слабее, чем левоноргестрел или гестоден. Увеличение уровня SHBG в крови является маркерным эффектом эстрогена в печени и связано с большей резистентностью активированного протеина С и риском ВТЭ [1]. Соответственно, комбинация ЭЭ с норгестиматом менее андрогенна, чем комбинация с левоноргестрелом, и ее использо-

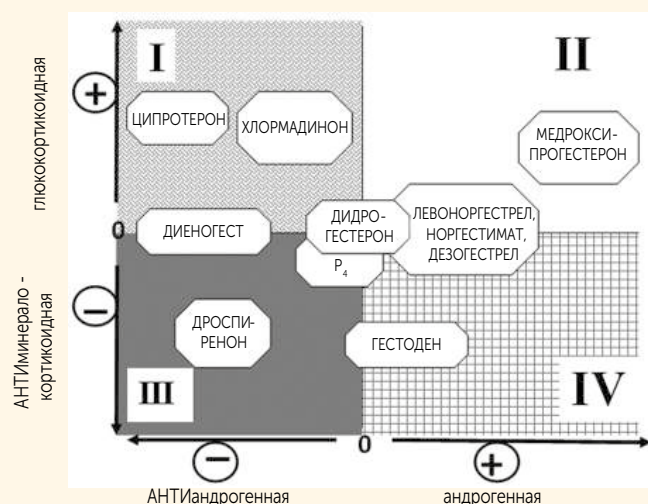


Рисунок 1. Дополнительная активность синтетических гестагенов [27]

Примечание: в I квадранте находятся гестагены с дополнительной глюкокортикоидной и антиандрогенной активностями, во II – с глюкокортикоидной и андрогенной, в III – с антиандрогенной и антиминералокортикоидной, в IV – с андрогенной и антиминералокортикоидной

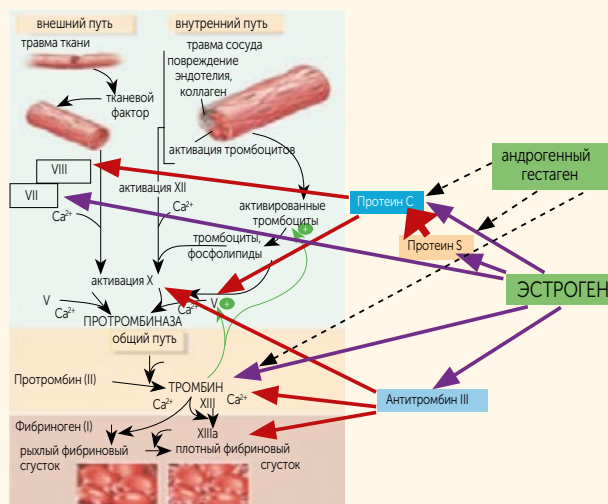


Рисунок 2. Схема влияния эстрогенного и гестагенного компонентов комбинированного гормонального препарата на факторы свертывания крови

Примечание. Сплошные стрелки: фиолетовые – активация экспрессии факторов, красные – антикоагулянтные эндогенные механизмы. Пунктирные стрелки: блокада гестагеном отрицательных эффектов эстрогена на гемостаз

вание может быть связано с высоким риском ВТЭ. Однако мнение экспертов, что время свертывания и резистентность АП-С являются прогностическими для ВТЭ, не является общепринятым [34].

Антиандрогенные прогестины, такие как хлормадинона ацетат, номегестрола ацетат, ципротерон, диеногест и дроспиренон [3], предупреждают ЭЭ-индуцированную гиперкоагуляцию. Антиандрогенные свойства дроспиренона и диеногеста потенциально полезны женщинам с гиперандрогемией. Антиандрогенные прогестины в комбинации с E2 оказывают минимальное влияние на липидный профиль и углеводный обмен, что теоретически может снизить риск развития артериальных осложнений [35].

Прогестины с антиминералокортикоидной активностью. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) усиливает свертывание крови. Помимо самого прогестерона, норэтистерон, гестоден и дроспиренон обладают антиминералокортикоидными свойствами. Дроспиренон имеет больший аффинитет к минералокортикоидному рецептору, чем сам альдостерон, и проявляет ощутимый антиминералокортикоидный эффект *in vivo*. Следовательно, он может противодействовать стимуляции коагуляции, вызванной активацией РААС. Дроспиренон в отсутствие эстрогена уменьшает активность коагуляции – снижает уровни фактора VII и D-димера [36]. Однако в комбинации с эстрогеном он повышает риск ВТЭ [37]. В перекрестном исследовании у здоровых женщин репродуктивного возраста применение внутрь дроспиренона/20 мкг ЭЭ в течение 6 месяцев вызвало значимое изменение протромбинового и частично активированного тромбoplastинового времени, уровней фибриногена, белка S и D-димеров в сторону гиперкоагуляции [29].

Дроспиренон влияет еще на один важный компонент свертывания крови – агрегацию эритроцитов. Анализ воздействия двух доз

КОК – 3 мг дроспиренона/20 мкг ЭЭ и 3 мкг дроспиренона/30 мкг ЭЭ – на вязкость/упругость сгустков цельной крови, а также на биофизические и биохимические характеристики эритроцитов показал, что по данным тромбоэластографии изученные ГП дозозависимо стимулируют коагуляцию. Световая микроскопия и сканирующая электронная микроскопия выявили изменения формы эритроцитов, вызванные повреждением мембраны. SEM-анализ обнаружил спонтанную активацию фибрина и тромбоцитов у пациенток, принимающих КОК, а также активацию взаимодействия между эритроцитами и тромбоцитами и/или фибрином. Общий анализ уровня тромбоза показал рост активации тромбоцитов и низкий уровень тромболитизиса в обеих группах КОК по сравнению с контрольной группой. Следовательно, комбинация дроспиренона и ЭЭ влияет на биофизические и биохимические свойства эритроцитов, вызывая переход гемостаза в протромботическое состояние. Хотя выявленные эффекты в основном являются субклиническими, долгосрочные эффекты и риски, связанные с использованием этих гормонов, должны тщательно рассматриваться для каждой женщины [38].

В 2009 году были опубликованы первые данные о более высоком риске развития ВТЭ на фоне применения препаратов КОК и МГТ с дроспиреноном по сравнению с таковым при использовании левоноргестрел-содержащих препаратов. По взвешенным оценкам, примерно у 10 000 молодых европейских женщин ежегодно диагностируют ВТЭ из-за применения ГП высокого риска (с гестагенами III или IV поколения) вместо безопасных препаратов КОК II поколения. В Дании удалось перевести пациенток на более безопасную контрацепцию, и в настоящее время наблюдается значительное снижение уровня заболеваемости у небеременных женщин репродуктивного возраста [37]. Аналогичное снижение частоты легочной эмболии от-

мечено во Франции при переходе пациенток на КОК с низким риском тромбофилии.

Сбалансированные гестагены без значимой дополнительной активности. К этим препаратам относят сам прогестерон (микронизированную лекарственную форму) и дидрогестерон, которые оказались наиболее безопасными в отношении тромботического риска. В 2016 году в Великобритании опубликованы данные о том, что использование эстрадиола/дидрогестерона (месяцы – годы) у пациенток менопаузального возраста не повышает риск инфаркта миокарда, ишемического инсульта и ВТЭ по сравнению с другими типами МГТ [30]. Последние публикации, анализирующие безопасность ГП, свидетельствуют о том, что не увеличивает риск тромботических осложнений комбинация эстрадиола с дидрогестероном [16].

Недавнее проспективное исследование [39] стандартной и сверхнизкодозовой МГТ – 1 мг E2/5 мг дидрогестерона (Фемостон конти) и 0,5 мг E2/2,5 мг дидрогестерона (Фемостон мини) – не выявило ни у одной из женщин ВТЭ или серьезные осложнения в течение 12 месяцев. Однако найдена дозовая зависимость влияния на фибринолиз. На фоне стандартной ГТ снижен потенциал фибринолиза (концентрации антитромбина, PAI-1 и антител к PAI-1), тогда как при использовании ультранизкодозированной МГТ у пациенток не наблюдается снижение концентрации антитромбина.

В данном исследовании не обнаружено влияние МГТ на уровень фибриногена (его рост – независимый фактор риска ВТЭ), однако в ранних работах отмечено как снижение [40], так и повышение его концентрации [41] на фоне МГТ.

Комбинации эстрогена с дидрогестероном влияют на сердечно-сосудистые события не только напрямую, но и опосредованным путем – через изменение работы генов провоспалительных цитокинов. Стандартная (2/10), низко- (1/10) и ультранизкодозированная (0,5/2,5)



МГТ с дидрогестероном снижает уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ИФН- γ в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови пациенток [42].

Применение Е2/дидрогестерона от нескольких месяцев до нескольких лет не связано с повышением рисков сердечно-сосудистых событий [43]. Ни циклическая, ни непрерывная схема приема Е2/дидрогестерона не были сопряжены со статистически значимым повышением риска ВТЭ. Более того, при применении МГТ с дидрогестероном у пациенток 65–79 лет и/или с избыточной массой тела отмечен наименьший шанс риска развития ВТЭ в сравнении с таковым при приеме других гестагенов.

Важным вопросом при обсуждении негативного действия ГП на гемостаз является обратимость эффекта после прекращения приема. Проспективное рандомизированное исследование использования КОК с 30 мкг ЭЭ и дезогестрелом или гестоденом в течение 6 месяцев показало, что плазменные концентрации фактора X и фибриногена увеличились, а уровень антитромбина III снизился. Через 2–6 недель после прекращения приема препарата наблюдали рикошетное увеличение концентрации антитромбина III и снижение таковой фибриногена в плазме. Далее в течение 8 недель концентрация фактора X постепенно возвратилась к начальным значениям [44]. Следовательно, необходимо прекратить ГТ как минимум за 4 недели до хирургической операции.

Нахождение баланса между риском ВТЭ и артериальных событий должно быть частью индивидуальной стратегии назначения гормонального средства. В некоторых случаях, например, у женщин с тромбофилией, такой выбор прост [8], но в других случаях он менее очевиден. Тучные и пожилые женщины подвержены повышенному риску как ВТЭ, так и артериальных заболеваний [45]. Так как влияние на метаболизм липидов (атеросклероз) является длительным, а дей-

ствие на риск на ВТЭ – быстрым, выбор может быть сделан на основе риска ВТЭ на момент назначения и вероятной продолжительности (краткосрочной или долгосрочной) использования ГП. Необходимы дополнительные исследования с разными когортами пациенток.

Слишком мало исследований посвящено лекарственным средствам с Е2. Эффект Е2-содержащих ГП на ВТЭ, по-видимому, аналогичен эффекту ЭЭ/левоноргестрела. Тем не менее неизвестно, оказывают ли они в долгосрочной перспективе влияние на артериальное давление и другие параметры. Какими бы ни были результаты, предположение, что только одно лекарственное средство окажется самым безопасным для всех женщин, представляется слишком упрощенным.

Следует надеяться, что в дальнейшем будет получена более исчерпывающая информация о безопасности новых комбинаций в отношении венозных и артериальных событий.

Заключение

Гормональные препараты (ГП) широко используются в качестве безопасного и эффективного средства регулирования рождаемости и для коррекции перименопаузальных расстройств. Медицинские критерии приемлемости ВОЗ и Centers for Disease Control and Prevention помогают врачу надлежащим образом выбрать лучшую гормональную композицию для каждой женщины в соответствии с ее возрастом и дополнительными факторами риска [46].

В целом ГП потенцируют тромбофилию у пациенток, влияя на коагуляцию и фибринолиз. При этом наблюдается снижение уровней природных антикоагулянтов и увеличение уровней прокоагулянтов. Различия в составе, пути введения, дозе и продолжительности гормональной терапии (ГТ) могут влиять на риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) [4]. Один из способов повышения ее безопасности – выбор пути введения лекарственного средства, позволяющий миновать

портальную систему и избежать пресистемного метаболизма и избыточного влияния препаратов на функцию печени [47]. Вполне логично, что пероральное, но не трансдермальное введение ГП повышает уровни прокоагулянтных факторов в плазме крови, так, как только при приеме препаратов внутрь стероиды попадают в печень – основное место синтеза прокоагулянтных белков. Кроме того, эффект стероидов на коагуляцию и фибринолиз зависит от дозы.

Прием эстрогена в высокой дозе является фактором риска развития ВТЭ. Хотя большинство прогестин в форме монотерапии не вызывают изменения уровней факторов свертывания, роль прогестина в ГП связана с его способностью препятствовать или модулировать нежелательные воздействия эстрогена на коагуляцию и фибринолиз. Андрогенные прогестины потенциально противодействуют влиянию этинилэстрадиола на коагуляцию, тогда как гестагены с антиандрогенной или антиминералокортикоидной активностью могут усугубить отрицательное влияние эстрогена на частоту венозных осложнений. При этом действие гестагенов на артериальные осложнения носит противоположный характер.

Поэтому безопасность комбинированных ГП можно повысить использованием комбинаций эстрогенов с прогестинами, более близкими к прогестерону (дидрогестерон) с минимальными дополнительными эффектами. Теоретически этот вариант может обеспечить более благоприятный метаболический профиль с меньшей стимуляцией синтеза прокоагулянтов в печени.

Кроме того, в отличие от стандартной менопаузальной ГТ, сверхнизкодозовая ГТ (Е2 и дидрогестерон, 12 месяцев) положительно влияет на гемостаз за счет усиления фибринолиза. Таким образом, сбалансированные гестагены – прогестерон и дидрогестерон – оказались наиболее безопасными в отношении тромботического риска.

Список литературы:

1. Farris M., Bastianelli C., Rosato E., Brosens I., Benagiano G. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. Effects on hemostasis. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2017; 10(10): 1129–44. DOI: 10.1080/17512433.2017.1356718
2. 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
3. Sitruk-Ware R. Hormonal contraception and thrombosis. *Fertil. Steril.* 2016; 106(6): 1289–94. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.039
4. Scarabin P.Y. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Front. Horm. Res.* 2014; 43: 21–32. DOI: 10.1159/000360554
5. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet.* 1995; 346(8990): 1575–82.
6. Stegeman B.H., De Bastos M., Rosendaal F.R., Van Hylckama Vlieg A., Helmerhorst F.M., Stijnen T. et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347: f5298. DOI: 10.1136/bmj.f5298
7. Bonnar J. Coagulation effects of oral contraception. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 157(4 pt2): 1042–8. DOI: 10.1016/s0002-9378(87)80129-1
8. Cagnacci A. Hormonal contraception: venous and arterial disease. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2017; 22(3): 191–9. DOI: 10.1080/13625187.2017.1305349
9. Siegerink B., Maino A., Algra A., Rosendaal F.R. Hypercoagulability and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke in young women. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13(9): 1568–75. DOI: 10.1111/jth.13045
10. Ceballos C., Ribes C., Amado J.A., Pérez J., García Unzueta M.T., de Berrazueta J.R. Venous endothelial function in postmenopausal women who are receiving long-term estrogen and progestagen therapy. *Fertil. Steril.* 2000; 74(2): 268–73.
11. Wattanakit K., Lutsey P.L., Bell E.J., Gornik H., Cushman M., Heckbert S.R. et al. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb. Haemost.* 2012; 108(3): 508–15. DOI: 10.1160/TH11-10-0726
12. Leck I., Thomson J.M., Bocaz J.A., Barja P., Bonnar J., Daly L. et al. A multicentre study of coagulation and haemostatic variables during oral contraception: variations with geographical location and ethnicity. Task Force on Oral Contraceptives – WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Int. J. Epidemiol.* 1991; 20(4): 913–20. DOI: 10.1093/ije/20.4.913
13. Fruzzetti F., Ricci C., Fioretti P. Haemostasis profile in smoking and nonsmoking women taking low-dose oral contraceptives. *Contraception.* 1994; 49(6): 579–92.
14. Shi H., Kumar S.P., Liu X. G protein-coupled estrogen receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2013; 114: 193–250. DOI: 10.1016/B978-0-12-386933-3.00006-6
15. Cleuren A.C., Van der Linden I.K., De Visser Y.P., Wagenaar G.T., Reitsma P.H., Van Vlijmen B.J. 17 α -Ethinylestradiol rapidly alters transcript levels of murine coagulation genes via estrogen receptor α . *Thromb. Haemost.* 2010; 8(8): 1838–46. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03930.x
16. 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
17. Bagot C.N., Marsh M.S., Whitehead M., Sherwood R., Roberts L., Patel R.K. et al. The effect of estrone on thrombin generation may explain the different thrombotic risk between oral and transdermal hormone replacement therapy. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8(8): 1736–44. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03953.x
18. Apter D., Zimmerman Y., Beekman L., Mawet M., Maillard C., Foidart J.M. et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception.* 2016; 94(4): 366–73. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.04.015
19. Glaser R., Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: myths and misconceptions. *Maturitas.* 2013; 74(3): 230–4. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.01.003
20. Svartberg J., Braekkan S.K., Laughlin G.A., Hansen J.B. Endogenous sex hormone levels in men are not associated with risk of venous thromboembolism: the Tromso study. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160(5): 833–8. DOI: 10.1530/EJE-08-0888
21. Holmegard H.N., Nordestgaard B.G., Schnohr P., Tybjrg-Hansen A., Benn M. Endogenous sex hormones and risk of venous thromboembolism in women and men. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12(3): 297–305. DOI: 10.1111/jth.12484
22. Stanczyk F.Z., Hapgood J.P., Winer S., Mishell D.R. Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr. Rev.* 2013; 34(2): 171–208. DOI: 10.1210/er.2012-1008
23. Shen M. Sex hormones and their receptors regulate liver energy homeostasis. *Int. J. Endocrinol.* 2015; 2015: 294278. DOI: 10.1155/2015/294278
24. Blanco-Molina M.A., Lozano M., Cano A., Cristobal I., Pallardo L.P., Lete I. Progestinonly contraception and venous thromboembolism. *Thromb. Res.* 2012; 129(5): e257–62. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.02.042
25. Barsoum M.K., Heit J.A., Ashrani A.A., Leibson C.L., Petterson T.M., Bailey K.R. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb. Res.* 2010; 126(5): 373–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.08.010
26. Africander D., Verhoog N., Hapgood J.P. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids.* 2011; 76(7): 636–82. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.03.001
27. Карева Е.Н. Современные комбинированные пероральные контрацептивные средства. *Эксперим. и клин. фармакология.* 2014; 77(1): 30–7. [Kareva E.N. Sovremennyye kombinirovannyye peroral'nyye kontratseptivnyye sredstva. *Eksperim. i klin. farmakologiya.* 2014; 77(1): 30–7. (in Russian)]



28. Johnson K.C., Aragaki A.K., Jackson R., Reiner A., Sandset P.M., Rosing J. et al. Tissue factor pathway inhibitor, activated protein c resistance, and risk of coronary heart disease due to combined estrogen plus progestin therapy. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36(2): 418–24. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306905
29. Stocco B., Fumagalli H.F., Franceschini S.A., Martinez E.Z., Marzocchi- Machado C.M., de Sa'M.F.S. et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables. An observational preliminary study. *Medicine.* 2015; 94(4): e385. DOI: 10.1097/MD.0000000000000385
30. Palacios S., Mejia A. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy. *Exp. Opin. Drug Safety.* 2016; 15(11): 1515–25. DOI: 10.1080/14740338.2016.1223041
31. Isidori A.M., Minnetti M., Sbardella E., Graziadio C., Grossman A.B. Mechanisms in endocrinology: the spectrum of haemostatic abnormalities in glucocorticoid excess and defect. *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 173(3): R101–13. DOI: 10.1530/EJE-15-0308
32. Herkert O., Kuhl H., Sandow J., Busse R., Schini-Kerth V.B. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation.* 2001; 104(23): 2826–31.
33. Rad M., Burgraaf J., de Kam M.L., Cohen A.F., Klufft C. Discriminant analysis of the metabolic effects of a new combined contraceptive vaginal ring containing nesterone/EE vs. a second generation oral contraceptive containing levonorgestrel/EE. *Contraception.* 2012; 86(3): 231–7. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.12.016
34. Bateson D., Butcher B.E., Donovan C., Farrell L., Kovacs G., Mezzini T. et al. Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: a systematic review and meta-analysis. *Aust. Fam. Physician.* 2016; 45(1): 59–67.
35. Mueck A.O., Sitruk-Ware R. Norgestrel acetate, a novel progestogen for oral contraception. *Steroids.* 2011; 76(6): 531–9. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.02.002
36. Regidor P.A., Colli E., Schindler A.E. Drospirenone as estrogen- free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 µg per day. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(9): 749–51. DOI: 10.3109/09513590.2016.1161743
37. Lidegaard Ø. Severely biased review of studies assessing the risk of venous thrombosis in users of drospirenone-containing oral contraceptives. *BJOG.* 2018; 125(8): 929–31. DOI: 10.1111/1471- 0528.15211
38. Emmerson O., Bester J., Lindeque B.G., Swanepoel A.C. The impact of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol and drospirenone on whole blood clot viscoelasticity and the biophysical and biochemical characteristics of erythrocytes. *Microsc. Microanal.* 2018; 24(6): 713–28. DOI: 10.1017/S1431927618015453
39. Jach R., Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; 96(12): 1438–45. DOI: 10.1111/aogs.13239
40. Hellgren M., Conard J., Norris L., Klufft C. Cardiovascular risk markers during treatment with estradiol and trimegestone or dydrogesterone. *Maturitas.* 2009; 62(3): 287–93. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.01.004
41. Pickar J.H., Archer D.F., Kagan R., Pinkerton J.A.V., Taylor H.S. Safety and benefit considerations for menopausal hormone therapy. *Exp. Opin. Drug Saf.* 2017; 16(8): 941–54. DOI: 10.1080/14740338.2017. 1343298
42. Паневина А.С., Сметнева Н.С., Василенко А.М., Шестакова М.В. 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. *Терапевт. архив.* 2018; 90(10): 79–83. [Panevina A.S., Smetneva N.S., Vasilenko A.M., Shestakova M.V. Vliyanie menopauzal'noĭ gormonal'noĭ terapii na sodержanie provospalitel'nykh tsitokinov i immunoglobulinov pri komorbidnosti sakharnogo diabeta 2-go tipa i khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh v period perimenopauzy. *Terapevt. arkhiv.* 2018; 90(10): 79–83. (in Russian)]. DOI: 10.26442/ terarkh2018901079-83
43. Schneider C., Jick S.S., Meier C.R. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric.* 2009; 12(5): 445–53. DOI: 10.1080/13697130902780853
44. Robinson G.E., Burren T., Mackie L.I., Bouds W., Walshe K., Faint R. et al. Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: implications for major surgery. *BMJ.* 1991; 302(6771): 269–71. DOI: 10.1136/bmj.302.6771.269
45. Dinger J., Möhner S., Heinemann K. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception.* 2016; 93(5): 378–85. DOI: 10.1016/j.contraception.2016.01.012
46. Medical eligibility criteria for contraceptive use. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_rus.pdf?ua1/41 (дата обращения – 15.04.2019).
47. Oliver-Williams C., Glisic M., Shahzad S., Brown E., Baena C.P., Chadni M. et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum. Repr. Update.* 2019; 25(2): 257–71. DOI: 10.1093/humupd/dmy039

Материал подготовлен по заказу ТОО «Абботт Казахстан»

Впервые опубликовано в журнале «Доктору.Ру», № 7 (162), 2019

Венозный конгестивный синдром – междисциплинарная проблема



Е.Ю. Антропова¹, Б.М. Шарафутдинов^{1,2}, М.И. Мазитова¹,

Э.А. Газиев², Г.А. Хисамиева¹, В.В. Штерн¹

¹КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

Статья посвящена актуальной междисциплинарной проблеме – тазовому конгестивному синдрому. Это заболевание венозного отдела кровообращения, которое сопровождается расширением гонадных вен и/или внутритазовых венозных сплетений с формированием венозного полнокровия органов малого таза. В обзоре представлены данные о распространенности синдрома, причинах, патофизиологических механизмах, лежащих в основе его развития, основных клинических проявлениях, методах диагностики, подходах к лечению. Отмечено, что медикаментозная терапия (агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, даназол, комбинированные пероральные контрацептивы, прогестины, флеботоники и др.) является первой линией лечения, однако обеспечивает лишь временный эффект. Среди хирургических методик лечения особое внимание уделено рентгеноэндоваскулярным методам (эмболизация, стентирование). Описаны техника проведения вмешательств, основные результаты исследований по оценке эффективности эмболизации гонадных вен, которая варьирует от 47 % до 100 %. Перечислены основные осложнения данных вмешательств, обозначены вопросы, требующие дальнейшего изучения: влияние на фертильность женщины, прогнозы на полное выздоровление с учетом отягощения соматического и/или гинекологического анамнеза. Отмечена важность своевременной постановки диагноза, повышения осведомленности специалистов первичного звена о признаках и симптомах данной патологии, а также необходимость консультирования пациенток у сосудистых хирургов.

Ключевые слова: тазовый конгестивный синдром, эмболизация гонадных вен, тазовая боль, синдром Мэя-Тернера, синдром «щелкунчика».

Для цитирования: Антропова Е.Ю., Шарафутдинов Б.М., Мазитова М.И. и др. Венозный конгестивный синдром – междисциплинарная проблема. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(4):346–350. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-346-350.

Pelvic congestion syndrome is an interdisciplinary issue

E.Yu. Antropova¹, B.M. Sharafutdinov^{1,2}, M.I. Mazitova¹, E.A. Gaziev², G.A. Khisamieva¹, V.V. Shtern¹

¹Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

²Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

This paper discusses an essential interdisciplinary issue, pelvic congestion syndrome (PGS). PGS is a venous disorder with gonadal vein and/or pelvic venous plexus dilation that results in pelvic venous plethora. The authors address PGS prevalence, causes, underlying pathophysiological mechanisms, major clinical manifestations, diagnostic tools, and treatment approaches. Pharmacotherapy (gonadotropin-releasing hormone agonists, danazol, combined oral contraceptives, progestins, phlebotonics, etc.) is the first-line treatment that provides only a temporary effect. Image-guided vascular surgery (embolization, stenting) is of particular importance among surgical interventions. Surgical technique and critical results of the studies on the efficacy of gonadal vein embolization (from 47 % to 100 %) are described. The paper details major complications of surgical interventions and highlights issues requiring further researches, i.e., the effects on female fertility, predicted full recovery considering compromised somatic and/or gynecological anamnesis. Finally, the importance of timely diagnosis, greater awareness of primary care physicians on the signs and symptoms of this disorder, and a need to refer these women to vascular surgeons are addressed.

Keywords: pelvic congestion syndrome, gonadal vein embolization, pelvic pain, May–Thurner syndrome, nutcracker syndrome.

For citation: Antropova E.Yu., Sharafutdinov B.M., Mazitova M.I. et al. Pelvic congestion syndrome is an interdisciplinary issue. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(4):346–350 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-346-350.

Введение

Тазовый конгестивный синдром (Pelvic congestion syndrome (PCS), тазовый венозный стаз, синдром тазового венозного полнокровия, овариоцеле) – заболевание веноз-

ного отдела кровообращения, которое сопровождается расширением гонадных вен или внутритазовых венозных сплетений с формированием венозного полнокровия органов малого таза. Термин «синдром

тазового венозного застоя» впервые был предложен Тейлором в 1949 г. [1]. PCS – это одна из частых причин хронической тазовой боли у женщин репродуктивного возраста, которая часто неправильно



диагностируется. Истинная частота данного синдрома неизвестна из-за трудностей диагностики, обусловленных маскировкой заболевания различными формами гинекологической (воспалительные заболевания матки и ее придатков, эндометриоз), урологической (цистит), хирургической (колит, болезнь Крона) и ортопедической патологии.

Особенности патогенеза

По данным литературы, PCS чаще встречается у женщин в пременопаузе, имеющих в анамнезе несколько родов. О возникновении PCS у женщин в постменопаузальном периоде не сообщается [2]. Полное исчезновение симптомов после менопаузы свидетельствует о влиянии гормонов на PCS. Известно, что под влиянием эстрогенов может происходить эндотелийзависимое и эндотелийнезависимое расширение сосудов. Предполагают, что эти эффекты обусловлены наличием в кавеолах мембран эндотелиальных клеток эстрогеновых рецепторов. Таким образом, эстрогены могут вызывать расширение вен, служащее патофизиологической основой конгестивного синдрома. Среди пациенток с жалобами на хроническую тазовую боль распространенность данного заболевания достигает 30 % [3].

Застой в тазовых венах (внутренней подвздошной, яичниковой, левой почечной) может быть вызван гормональными изменениями, нарушением в системе оттока венозной крови или непроходимостью какой-либо вены яичника, увеличением внутрисосудистого давления, не контролируемого венозным тонусом на уровне таза [4]. Примерами влияния гормонов на тонус сосудов являются расширение вен на фоне влияния прогестерона во время беременности, изменение тонуса сосудов перед менструацией, в период овуляции как результат увеличения выработки простагландинов вследствие гормональных колебаний [5].

Недостаточность первичных вен может быть результатом отсутствия венозных клапанов либо не-

соответствия их диаметру сосуда. Так, врожденное отсутствие клапанов вен яичников было зарегистрировано у 6 % пациенток с правой стороны и от 13 % до 15 % – с левой. Несостоятельность клапанов справа имеет место у 35–46 % женщин, слева – у 41–43 %. Склонность к развитию PCS у женщин, имеющих в анамнезе несколько родов, может быть связана с увеличением емкости тазовых вен на 50 % из-за физиологических изменений во время беременности, что может привести к ретроградному кровотоку и нарушению работы клапанов. Подобные сосудистые изменения могут сохраняться даже спустя 6 мес. после беременности [6].

Клинические проявления и подходы к диагностике

Клинически PCS выражается тупой болью или ощущением тяжести в тазу, которая безуспешно лечится как дисменорея. Любой фактор, повышающий давление в брюшной полости (ходьба, изменение осанки, поднятие тяжестей и длительное положение стоя), может увеличить интенсивность боли. Она часто обостряется до или во время менструации. Интенсивность болевого синдрома увеличивается во время или после полового акта, и с каждой последующей беременностью боль становится более выраженной. Нужно отметить, что на интенсивность боли влияет также время суток, она усиливается в конце дня [7]. Перед планируемым лечением PCS пациенткам необходимо провести оценку тазового венозного рефлюкса с помощью УЗИ, ретроградную венографию внутренней подвздошной или яичниковой вен, КТ или МРТ [8]. При доплерографии, помимо гонадных, следует выполнить визуализацию внутренних подвздошных вен с проведением пробы Вальсальвы. Рекомендуется также оценить состояние запирательных и срамных вен как возможных коллатеральных путей, а также общей подвздошной вены, нижней полой и почечной вены – для исключения обструкции. В настоящее время

нет «золотого стандарта» для диагностики рефлюкса тазовых вен, предпочтение здесь отдается трансвагинальной дуплексной ультрасонографии [9].

Лечение

Выбор метода лечения PCS у женщин – еще один предмет оживленных дискуссий в профессиональной среде, что связано с высокой частотой рецидивов как после консервативного, так и после хирургического лечения. Медикаментозное лечение, связанное с меньшими осложнениями по сравнению с инвазивными процедурами, на современном этапе является первой линией лечения PCS. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, даназол, комбинированные пероральные контрацептивы, прогестины, флеботоники и нестероидные противовоспалительные препараты показали эффективность в купировании боли при PCS [3, 10]. Однако при этом необходимо понимать, что медикаментозная терапия обеспечивает лишь временный эффект.

Хирургическое лечение в виде перевязки несостоятельных вен яичников характеризуется довольно высокой результативностью – почти у 75 % женщин данная операция приводит к исчезновению симптомов. Выполнение же двусторонней сальпингоофорэктомии и гистерэктомии в качестве лечения PCS, несмотря на свою радикальность, не дает благоприятных результатов [11].

Бурное развитие эндоваскулярных методов лечения заболеваний различных локализаций позволило рассматривать внутрисосудистые вмешательства как перспективный вариант терапии PCS. Среди внутрисосудистых методик наиболее распространены механическая окклюзия, склеротерапевтическая облитерация яичниковых вен, а также комбинированные методики эмболизации [12].

Двусторонняя эмболизация яичниковой вены как метод лечения PCS впервые была описана R.D. Edwards et al. в 1993 г. [13].

В России о первых результатах освоения метода доложил Е.В. Галкин в 1991 г., и к сегодняшнему дню уже опубликовано довольно большое количество отчетов о случаях и когортных исследованиях, в которых успешность вмешательств оценивается в среднем на 75–80 % [14]. Проведенный поиск в доступной нам литературе [15–24] позволил проанализировать данные об эндоваскулярных вмешательствах (табл. 1).

Использование рентгеноэндоваскулярных методов расширяет возможности диагностики и лечения PCS.

Доступ для проведения эмболизации варикозно расширенных вен таза может осуществляться через правую общую бедренную, яремную вены, через медиальную или латеральную подкожные вены верхней конечности (v. basilica, v. cephalica). Правая внутренняя яремная вена представляет собой наиболее удобный доступ, поскольку обычно не реагирует спазмом в отличие от плечевых вен. После проведения катетеризации левой почечной вены проводится флебография в покое для оценки рефлюкса по всей длине вены, затем во время пробы Вальсальвы для оценки контралатерального венозного рефлюкса, а также рефлюкса в нижние конечности. Агентами для проведения эмболизации являются микроспираль из платины, эмболизационный клей и пена, а также жидкие склерозанты (полидоканол, 3 % тетрадецилсульфат) [25]. Данные агенты можно использовать по отдельности или вместе [26]. Предпочтение отдается использованию спиралей, механически прикрепляющихся к спиралевидному доставляющему проводнику с внутренним диаметром 0,021 дюйма. Использование спиралей данного типа с фиксирующейся конструкцией дает возможность перемещать эти спирали вперед и возвращать обратно до окончательной оптимальной установки в вене. Стандартный диаметр используемого гайд-катетера – 5F, однако оптимальным следует

Таблица 1. Результативность эмболизации гонадных вен при лечении PCS

Авторы, год, источник	Количество пациенток	Клинический результат (улучшение)
Daniels, 2016 [15] (метаанализ)	1308	75 %
Vleuten, 2003–2008 [16]	21	96 %
Kim, 2006 [17]	127	83 %
Nasser, 2001–2011 [18]	113	100 %
Гаврилов/Gavrilov, 2008 [19]	19	84 %
Asciutto, 2009 [20]	35	47 %
Hocquet, 2013 [21]	33	61 %
Castenmiller, 2013 [22]	43	88 %
Laborda, 2013 [23]	202	93 %
Руга, 2016 [24]	11	92 %

признать выбор в пользу катетера диаметром 6F, позволяющего извлечь неправильно размещенную или смещенную микроспираль. Осложнения эмболизации гонадных вен – редкое явление. Они делятся на непосредственные, возникающие во время проведения интервенционного вмешательства, и отсроченные. К непосредственным относятся осложнения, связанные с приемом лекарственных средств, к примеру гиперчувствительная реакция на йодсодержащий контрастный препарат [27], гематомы в месте пункции вены, пневмоторакс при катетеризации шейных вен, эмболизация нецелевых вен, в том числе смещение спиралей [28], инсульт, связанный с парадоксальной эмболией при миграции спирали или неконтролируемой эмболизацией с помощью пены.

К отсроченным осложнениям относится миграция спиралей при неправильном подборе размера микроспиралей.

В исследовании А. Laborda et al. [23] оценивался клинический исход 5-летнего периода наблюдения после проведения эмболизации спиралью у пациенток с PCS. Дополнительно проводилась оценка уровня боли до и после лечения с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Технический успех интервенционного вмешательства составил 100 %. Клинический успех достигнут в 93,85 %

случаев. Оценка по ВАШ перед процедурой составила $7,34 \pm 0,7$, в конце периода наблюдения – $0,78 \pm 1,2$.

Ретроспективное исследование, проведенное F. Nasser et al. [18], также показало высокую эффективность эмболизации спиралью при PCS. Технический и клинический успех в данном ретроспективном анализе составил 100 %. Через 1 год после вмешательства 53 % пациенток не отмечали болевого синдрома в тазовой области, 47 % сообщили о значимом снижении выраженности боли. Оценка по ВАШ до эмболизации составила в среднем 7,34, через 12 мес. после эмболизации – 0,47.

Также был проведен ряд исследований, посвященных сравнению эмболизации с другими методами лечения.

М.Н. Chung et al. [28] продемонстрировали, что эмболизация превосходит гистерэктомию и овариэктомию в облегчении симптомов когнестии. Средний балл по ВАШ снизился с 7,8 до 3,2 в группе эмболизации по сравнению с 4,6 в группе двусторонней овариэктомии и 5,6 в группе пациенток, перенесших одностороннюю овариэктомию.

Несмотря на немалый опыт применения эндоваскулярной технологии при лечении различных вариантов патологии органов малого таза, влияние внутрисосудистой окклюзии на репродуктивные воз-



возможности женщин и их гормональный статус изучено недостаточно. Анализ результатов опубликованных работ не выявил значительных колебаний базального уровня фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов и эстрадиола. У пациенток, прошедших процедуру эмболизации овариальных вен, зарегистрированы беременности, завершившиеся родами [17].

Отдельного внимания заслуживает синдром аорто-мезентериального пинцета (синдром «щелкунчика»), при котором левая почечная вена сдавливается между верхней брыжеечной артерией и аортой. В этой ситуации яичниковая вена является основным коллатеральным путем венозного оттока и может вызывать боли даже в отсутствие гематурии, как при классическом синдроме «щелкунчика». МРТ, КТ и УЗИ с дуплексным сканированием наряду с внутрисосудистым УЗИ позволяют выявить значимый стеноз левой почечной вены [29]. Венография с пробой Вальсальвы все еще является полезным методом определения гемодинамически значимого стеноза, поскольку стеноз >50 % при внутрисосудистом УЗИ не всегда обозначает клиническую значимость стеноза. В настоящее время для лечения данной патологии используются специальные нитиновые стенты с высокой радиальной устойчивостью. Синдром Мэя-Тернера, при кото-

ром происходит сдавление левой общей подвздошной вены правой общей подвздошной артерией, являясь предиктором возникновения илеофemorального тромбоза, также может приводить к развитию PCS. Для коррекции возникающих нарушений наряду со специальными венозными стентами используются саморасширяющиеся стенты. Однако в настоящее время нет убедительных доказательств преимущества какого-либо типа стентов для эндоваскулярного лечения данной патологии. S.F. Daugherty et al. [30] провели серию стентирований левой подвздошной вены при PCS. Дальнейшее наблюдение показало полное исчезновение тазовой боли у 15 из 19 пациенток. Ограничением данного исследования является исключение пациенток, у которых жалобы со стороны нижних конечностей превалировали над болью, связанной с PCS. Однако стентирование подвздошных вен, связанное с варикозной болезнью нижних конечностей, показывает хорошие клинические результаты [31].

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что PCS является сравнительно молодой нозологией, сегодня имеются достаточные знания о патогенезе, клиническом проявлении данного заболевания и возможных методах коррекции. Что же касается дифференциальной диагно-

стики, то необходимо отметить, что она вызывает значительные трудности у практикующих гинекологов. Улучшить диагностику PCS возможно, повышая осведомленность специалистов первичного звена о признаках и симптомах данной патологии, а также о необходимости консультирования соответствующих пациенток у сосудистых хирургов.

Эндоваскулярное вмешательство, на наш взгляд, – лучший вариант лечения PCS у пациенток с расширением яичниковых вен более 5–6 мм (что является верхним пределом нормы диаметра венозных сосудов) и присутствием признаков рефлюкса и венозной конгестии. Эмболизация гонадных вен – мини-инвазивный, безопасный и достаточно эффективный метод. Однако, несмотря на немалый опыт его использования (преимущественно в США и странах Западной Европы), вопросы влияния на последующую фертильность женщины, прогнозы в отношении полного выздоровления с учетом отягощения соматического и/или гинекологического анамнеза недостаточно освещены и нуждаются в более глубоком изучении. Требуется проведение многоцентровых рандомизированных исследований для оптимизации критериев отбора пациенток с PCS и введения их в повседневную клиническую практику.

Список литературы:

1. Taylor H.C., Jr. Vascular congestion and hyperemia; their effect on function and structure in the female reproductive organs; the clinical aspects of the congestion-fibrosis syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1949;57(4):637–653. DOI: 10.1016/0002-9378(49)90704-8.
2. Raffetto J.D., Qiao X., Beaugard 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):972–981.
3. O'Brien M.T., Gillespie D.L. Diagnosis and treatment of the pelvic congestion syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2015;3(1):96–106. DOI: 10.1016/j.jvsv.2014.05.007.
4. Soysal M.E., Soysal S., Vicdan K., Ozer S. A randomized controlled trial of goserelin and medroxyprogesterone acetate in the treatment of pelvic congestion. *Hum Reprod.* 2001;16(5):931–939. DOI: 10.1093/humrep/16.5.931.
5. Артымук Н.В., Руднева О.Д. Тазовая веноконгестия как одна из ведущих причин хронической тазовой боли. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2015;4(27):42–49. [Artyumuk N.V., Rudneva O.D. Pelvic veno-congestion as one of the leading causes of chronic pelvic pain. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak.* 2015;4(27):42–49 (in Russ.).]
6. Ahlberg N.E., Bartley O., Chidekel N. Circumference of the left gonadal vein. An anatomical and statistical study. *Acta Radiol Diagn (Stockh).* 1965;3(6):503–512. DOI: 10.1177/028418516500300605.
7. Jung S.C., Lee W., Chung J.W. et al. Unusual causes of varicose veins in the lower extremities: CT venographic and Doppler US findings. *Radiographics.* 2009;29(2):525–536. DOI: 10.1148/rg.292085154.
8. Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C. et al. Society for Vascular Surgery. American Venous Forum. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011;53(5 Suppl):2S–48S. DOI: 10.1016/j.jvsv.2011.01.079.
9. Whiteley M.S., Dos Santos S.J., Harrison C.C. et al. Transvaginal duplex ultrasonography appears to be the gold standard investigation for

- the haemodynamic evaluation of pelvic venous reflux in the ovarian and internal iliac veins in women. *Phlebology*. 2015;30(10):706–713. DOI: 10.1177/0268355114554638.
10. Cheong Y.C., Smotra G., Williams A.C. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD008797. DOI: 10.1002/14651858.CD008797.pub2.
 11. Gandini R., Konda D., Abrignani S. et al. Treatment of symptomatic high-flow female varicoceles with stop-flow foam sclerotherapy. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014;37(5):1259–1267. DOI: 10.1007/s00270-013-0760-6.
 12. Bittles M.A., Hoffer E.K. Gonadal vein embolization: treatment of varicocele and pelvic congestion syndrome. *Semin Intervent Radiol*. 2008;25(3):261–270. DOI: 10.1055/s-0028-1085927.
 13. Edwards R.D., Robertson I.R., MacLean A.B., Hemingway A.P. Case report: pelvic pain syndrome – successful treatment of a case by ovarian vein embolization. *Clin Radiol*. 1993;47(6):429–431. DOI: 10.1016/S0009-9260(05)81067-0.
 14. Галкин Е.В., Гракова Л.С., Наумова Е.Б. Рентгеноэндоваскулярная хирургия гипофункции яичников при варикозном расширении овариальных вен. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 1991;5:51–58. [Galkin E.V., Grakova L.S., Naumova E.B. X-ray endovascular surgery of ovarian hypofunction with varicose ovarian veins. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 1991;5:51–58 (in Russ.)].
 15. Daniels J.P., Champaneria R., Shah L. et al. Effectiveness of embolization or sclerotherapy of pelvic veins for reducing chronic pelvic pain: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(10):1478–1486.e8. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.04.016.
 16. vleuten C., van Kempen J., Schultze-Kool L. Embolization to treat pelvic congestion syndrome and vulval varicose veins. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;118(3):227–230. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.04.021.
 17. Kim H.S., Malhotra A., Rowe P. Embolotherapy for pelvic congestion syndrome: Long-term results. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:289–297.
 18. Nasser F., Cavalcante R.N., Affonso B.B. et al. Safety, efficacy, and prognostic factors in endovascular treatment of pelvic congestion syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;125(1):65–68. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.10.008.
 19. Гаврилов С.Г., Кириенко А.И., Ревякин В.И. и др. Принципы хирургического лечения варикозной болезни вен таза. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2009;(5):11–15. [Gavrilov S.G., Kiriyenko A.I., Revyakin V.I. et al. Principles of surgical treatment of pelvic veins' varicose disease. *Bulletin of RSMU*. 2009;(5):11–15 (in Russ.)].
 20. Ascitutto G., Mumme A., Geier B., Ascitutto K. Pelvic venous incompetence: reflux patterns and treatment results. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(3):381–386. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.05.023.
 21. Hocquet A., Le Bras Y., Balian E. Evaluation of the efficacy of endovascular treatment of pelvic congestion syndrome. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95:301–306. DOI: 10.1016/j.diii.2013.09.011.
 22. Castenmiller P.H., Leur K., Jong T. Clinical results after coil embolization of the ovarian vein in patients with primary and recurrent lower-limb varices with respect to vulval varices. *Phlebology*. 2013;28(5):234–238. DOI: 10.1258/phleb.2012.011117.
 23. Laborda A., Medrano J., de Blas I. et al. Endovascular treatment of pelvic congestion syndrome: visual analog scale (VAS) long-term follow-up clinical evaluation in 202 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(4):1006–1014. DOI: 10.1007/s00270-013-0586-2.
 24. Pyra K., Woźniak S., Drellich-Zbroja A. Evaluation of effectiveness of embolization in pelvic congestion syndrome with the new vascular occlusion device (ArtVentive EOS™): preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(8):1122–1127. DOI: 10.1007/s00270-016-1380-8.
 25. Boersma D., van Eekeren R.R., Werson D.A. et al. Mechanochemical endovenous ablation of small saphenous vein insufficiency using the ClariVein® device: one-year results of a prospective series. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(3):299–303. DOI: 10.1016/j.ejvs.2012.12.004.
 26. Wang C.L., Cohan R.H., Ellis J.H. et al. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(2):409–415. DOI: 10.2214/AJR.07.3421.
 27. Marsh P., Holdstock J.M., Bacon J.L. et al. Coil protruding into the common femoral vein following pelvic venous embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(2):435–438. DOI: 10.1007/s00270-007-9249-5.
 28. Chung M.H., Huh C.Y. Comparison of treatments for pelvic congestion syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 2003;201(3):131–138. DOI: 10.1620/tjem.201.131.
 29. Forauer A.R., Gemmete J.J., Dasika N.L. et al. Intravascular ultrasound in the diagnosis and treatment of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13(5):523–527. DOI: 10.1016/s1051-0443(07)61535-8.
 30. Daugherty S.F., Gillespie D.L. Venous angioplasty and stenting improve pelvic congestion syndrome caused by venous outflow obstruction. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2015;3(3):283–289. DOI: 10.1016/j.jvsv.2015.01.003.
 31. Neglén P., Hollis K.C., Olivier J., Raju S. Stenting of the venous outflow in chronic venous disease: long-term stent-related outcome, clinical, and hemodynamic result. *J Vasc Surg*. 2007;46(5):979–990. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.06.046.

Бег во время беременности: вред или польза?

Оздоровительный бег довольно популярен среди женщин репродуктивного возраста (60% участников марафона), однако его влияние на исход беременности до сих пор оставалось невыясненным. Так, высказывались предположения о сокращении сроков гестации и уменьшении массы тела ребенка при рождении в результате того, что мать занималась бегом на ранних сроках беременности. Актуальность данного вопроса исследования связана с возросшими требованиями в конкурентной среде на рынке труда и увеличением числа женщин, поддерживающих физическую форму для пребывания на рабочем месте во время беременности.



Данные литературы

Согласно недавним исследованиям в долгосрочной перспективе избыточная для гестационного возраста масса тела положительно коррелирует с ожирением и уровнем кардиометаболического риска у детей. Параллельно существуют теоретические соображения о том, что чрезмерные физические упражнения во время беременности способны привести к уменьшению массы тела ребенка при рождении, что выльется в обратный эффект — повышение риска абдоминального ожирения и развития сердечно-сосудистых заболеваний. К другим потенциально опасным для здоровья последствиям чрезмерных физических упражнений во время беременности относятся снижение притока крови к матке, обусловленное тепловыми стрессами. Предположительно, результатом таких нагрузок могут быть врожденные аномалии, преждевременные роды, нарушения сердечного ритма у матери и плода. Однако общепризнано, что физические нагрузки умеренной интенсивности при неосложненной беременности вполне безопасны и поэтому рекомендованы.

В соответствии с текущими рекомендациями, основанными на доказательном принципе, продолжительность умеренных ежедневных упражнений для большинства беременных должна составлять 30 мин. Это дает потенциальную возможность минимизировать риск развития гестационного сахарного диабета, артериальной гипертензии, преэклампсии и стабилизировать послеродовую массу тела.

Недавнее исследование

В апреле 2018 г. в журнале «BMJ Open Sport & Exercise Medicine» опубликованы материалы оригинального исследования влияния оздоровительного бега на гестационный возраст при рождении и массу тела ребенка во взаимосвязи с целостностью шейки матки и плацентарной функцией. Работа выполнена сотрудниками Королевского колледжа в Лондоне (King's College London), Великобритания.

Данное исследование — крупнейшее в своем роде из выполненных до настоящего времени. Из более чем 1,25 млн членов сообщества «Parkrun», которое организует ежедневные пробежки в более чем 450 парках по всему миру, участницами исследования стали 1293 женщины. 579 (45%) из них не занимались бегом в I триместр беременности, 188 (15%) прекратили занятия в течение I триместра (включая женщин, которые оставили работу из-за выявления беременности), 318 (25%) прервали физические нагрузки во II триместр и 208 (16%) занимались бегом вплоть до III триместра беременности.

Результаты

В результате исследования выявлено, что гестационный возраст и масса тела при рождении не зависят от занятий бегом на рассматриваемых стадиях беременности. Авторы предполагают, что сами по себе оздоровительные физические нагрузки не влияют на плацентарную функцию. Подобным образом эффект давления головки эмбриона на шейку матки во время бега, по всей видимости, не влияет на сроки начала родовой деятельности.

Отмечено, что продолжение бега во время беременности несколько повышает риск родовспомогательных вмешательств по сравнению с женщинами, прервавшими физические нагрузки. Те участницы, которые после выявления беременности оставили работу, сообщили о повышении индекса массы тела после родов.

Kuhr K., Harmon M., Hezelgrave N.L. et al. (2018) Is recreational running associated with earlier delivery and lower birth weight in women who continue to run during pregnancy? An international retrospective cohort study of running habits of 1293 female runners during pregnancy. BMJ Open Sport Exerc. Med., 4 (1): 1–6.

Александр Гузий

Впервые опубликовано в редакции «Украинского медицинского журнала»



Митеравел Плюс с Омега-3, витаминами и минералами

в период планирования беременности
во время беременности
в период кормления грудью
От подготовки к беременности до рождения маленького умницы
www.митеравел.рф

Регулярное употребление комплекса витаминов и минералов при планировании, во время беременности и лактации способствует развитию здорового ребенка и сохранению здоровья матери, обеспечивая повышенные потребности в них, когда это особенно необходимо.

Митеравел Плюс Омега-3, 11 витаминов и 8 минералов.

Учитывает суточные потребности в витаминах и минералах беременных и кормящих женщин, женщин детородного возраста.

В состав Митеравел Плюс входят витамины и минералы для комплексной заботы о самом дорогом – здоровье будущего малыша и его мамы.

ОМЕГА-3

Способствуют правильному развитию ребенка

Докозагексаеновая кислота в составе Омега-3 необходима для развития и поддержания функций головного мозга и сетчатки глаза. Прием Омега-3 во время беременности, способствует развитию когнитивных способностей будущего малыша.

А также требуется для правильного протекания беременности, способствуя снижению риска преждевременных родов и предотвращая возникновение послеродовой депрессии. Докозагексаеновая кислота в составе Омега-3 снижает риск развития преэклампсии и артериальной гипертензии у беременных.

ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА

Фолиевая кислота снижает риск самопроизвольного выкидыша на ранних сроках беременности. Употребление фолиевой кислоты способствует предотвращению возникновения врожденных внутриутробных пороков развития: дефекта нервной трубки и других видов пороков развития, в т.ч. пороков сердца и недоразвития конечностей, связанных с дефицитом поступления фолиевой кислоты во время внутриутробного развития.

Йод

Йод необходим для синтеза тиреоидных гормонов и нормальной функции щитовидной железы; участвует в липидном и белковом обмене. Снижает риск возникновения осложнений во время беременности, развивающихся на фоне дефицита потребления йода, а именно внутриутробной гибели плода и самопроизвольного прерывания беременности. Предупреждает возникновение врожденных внутриутробных пороков развития головного мозга ребенка, нарушений формирования щитовидной железы, опорно-двигательного аппарата, отставания в физическом и умственном развитии.

ЖЕЛЕЗО

Железо является важной составной частью гемоглобина, обеспечивающего транспорт кислорода к тканям, принимает участие в эритропоэзе. Прием железа предупреждает развитие железодефицитной анемии, в том числе во время беременности.

СЕЛЕН

Селен – микроэлемент, входящий в состав всех клеток организма. Обеспечивает антиоксидантную защиту клеточных мембран и ДНК плода, препятствует образованию свободных радикалов, потенцирует действие витамина Е, необходим для работы иммунной системы.

Прием селена может снижать риск: преждевременного прерывания беременности, задержки развития плода, преэклампсии, послеродовой депрессии.

ХРОМ

Хром участвует в метаболизме углеводов, гликемическом контроле, способствует улучшению чувствительности к инсулину.

Потребление хрома способствует нормализации уровня глюкозы в крови. У пациентов с глюкозотолерантностью хром не только улучшает состояние метаболизма глюкозы, но и уменьшает уровень липопротеинов низкой плотности, улучшает атерогенный индекс.

МОЛИБДЕН

Молибден необходим для профилактики анемии беременных и формирования врожденных пороков развития мозга у плода. Применение молибдена может способствовать ослаблению токсикоза – тошноты и рвоты беременных.

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В

Витамин В1 (тиамин) играет важную роль в белковом, углеводном и жировом обмене, а также в работе нервной системы (участвует в процессах проведения нервного возбуждения в синапсах).

Во время беременности тиамин снижает риск возникновения врожденных пороков развития у плода.

Витамин В2 (рибофлавин) – важнейший катализатор процессов клеточного дыхания и зрительного восприятия, регулирует окислительно-восстановительные процессы, участвует в тканевом дыхании, углеводном, белковом и жировом обменах, а также в синтезе гемоглобина и эритропоэтина. Способствует нормальному росту и развитию плода.

В3 (РР, никотинамид) необходим для активности ферментов биосинтеза АТФ, принимает участие в окислительно-восстановительных процессах, участвует в метаболизме жиров, белков, аминокислот, пуринов, тканевом дыхании.

Нормализует общее физическое состояние организма; является жизненно-важным витамином для поддержания здоровой кожи; уменьшает боли и улучшает подвижность суставов при остеоартрите; оказывает мягкое седативное действие и полезен при лечении эмоциональных и психических расстройств, включая мигрень, тревогу, депрессию, снижение внимания; улучшает микроциркуляцию крови; оказывает слабое антикоагулянтное воздействие.

Витамин В6 (пиридоксин) участвует в обмене веществ; необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Предупреждает развитие тошноты и рвоты при токсикозе беременных.

Восполняет дефицит пиридоксина, который может возникать в случае приема пероральных контрацептивов до беременности.

Способствует повышению всасывания магния в кишечнике.

В7 (Биотин, Витамин Н) принимает участие в процессах катаболизма жиров и углеводов, синтеза АТФ, способствует улучшению состояния кожи, ногтей и волос.

Витамин В12 (цианокобаламин) участвует во многих процессах обмена веществ, необходим для синтеза ДНК. Цианокобаламин участвует в образовании миелина, компонента оболочки нервных волокон; при дефиците цианокобаламина во время беременности у плода может замедляться процесс формирования миелиновой оболочки нервов. Повышает устойчивость эритроцитов к гемолизу. Повышает способность тканей к регенерации.

ВИТАМИН С (АСКОРБИНОВАЯ КИСЛОТА)

Витамин С участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, свертываемости крови, регенерации тканей; повышает устойчивость организма к инфекциям. Снижает риск преждевременного отслоения плаценты и преждевременного отхождения вод при родах. Прием аскорбиновой кислоты беременными снижает риск инфекций мочеполовой системы более чем в 2 раза.

ВИТАМИН D3 (ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ)

Витамин D3 способствует абсорбции кальция в кишечнике и поддерживает необходимые уровни кальция и фосфатов в крови для обеспечения минерализации костной ткани. Он также необходим для роста костей и процесса костного ремоделирования. Достаточ-

ный уровень витамина D предотвращает развитие рахита у детей и остеопороза у взрослых.

Восполнение дефицита витамина D во время беременности снижает риск преэклампсии, инфекций, преждевременных родов, кесарева сечения, гестационного диабета.

ВИТАМИН Е (α-ТОКОФЕРОЛ)

Витамин Е обладает антиоксидантным действием, участвует в процессах тканевого дыхания, метаболизме белков, жиров и углеводов. Способствует нормальному росту и развитию плода, снижает риск возникновения артериальной гипертензии во время беременности. Снижает риск отслойки плаценты.

МЕДЬ

Медь необходима для нормального усвоения железа, формирования соединительной ткани, клеток крови. Дефицит меди провоцирует развитие нарушений дыхания у новорожденных.

Восполнение дефицита меди уменьшает риск нарушения формирования сердечно-сосудистой системы, скелета, коллагена и эластина.

МАГНИЙ

Магний уменьшает возбудимость нервных клеток, участвует во многих ферментативных реакциях. Магний принимает участие в формировании мышечной и костной тканей, а также в синтезе белка.

Потребление магния снижает риск возникновения повышенного тонуса матки, самопроизвольного аборта, аномалий развития плода.

ЦИНК

Цинк участвует в метаболизме и стабилизации клеточных мембран. Входит в состав основных ферментов, участвует в различных биохимических реакциях. Цинк стимулирует процессы регенерации кожи и рост волос, а также оказывает иммуномодулирующее действие. Цинк участвует в делении и дифференцировке клеток, что обуславливает высокую чувствительность плода к его дефициту на ранних этапах развития. Необходим для поддержания нормального развития тканей плода.

КАРОТИНОИДЫ

Каротиноиды – предшественник витамина А. Участвуют в антиоксидантной защите организма. Необходимы для роста костей, нормальной репродуктивной функции, для регуляции деления и дифференцировки эпителия, а также для нормальной функции сетчатой оболочки глаза, принимают участие в формировании органа зрения и скелета во время внутриутробного развития плода.

МИТЕРАВЕЛ ПЛЮС С ОМЕГА-3, ВИТАМИНАМИ И МИНЕРАЛАМИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ

Форма выпуска: Мягкие желатиновые капсулы массой 1180,0 мг, по 15 капсул в блистере, по 2 блистера в пачке картонной, вместе с листком-вкладышем.

Каждая мягкая желатиновая капсула содержит:	Содержание в 1 капсуле	% от рекомендуемого суточного потребления для женщин		
		детородного возраста и 1-я половина беременности	2-я половина беременности	для кормящих женщин
Сумма полиненасыщенных жирных кислот семейства омега-3, в т.ч.	300 мг	15**	15**	15**
ДГК (докозагексаеновая кислота)	240 мг	34**	34**	34**
ЭПК (эйкозапентаеновая кислота)	60 мг	10**	10**	10**
Фолиевая кислота	500 мкг	120	83	100
Витамин В1 (тиамина гидрохлорид)	1,4 мг	93	82	78
Витамин В2 (рибофлавин)	1,4 мг	78	70	67
Витамин В3 (никотинамид)	10 мг	50	45	43
Витамин В6 (пиридоксина гидрохлорид)	1,90 мг	90	87	80
Витамин В12 (цианкобаламин)	2,60 мкг	87	74	74
Витамин С (аскорбиновая кислота)	70 мг	78	70	58

Витамин D3 (холекальциферол)	5 мкг	50	40	40
Витамин Е (dl-альфа-токоферола ацетат)	15 мг	59	52	47
Биотин	30 мкг	60	60	60
Бета-каротин	2 мг	40	40	40
Железо (железа fumarat)	20 мг	111	61	111
Медь (меди сульфат)	1 мг	100	91	71
Йод (калия йодид)	140 мкг	93	64	48
Магний (магния оксид)	90 мг	23	20	20
Селен (натрия селенат)	30 мкг	54	46	46
Цинк (цинка сульфат)	11 мг	92	73	73
Хром (хрома пиколинат)	10 мкг	20	20	20
Молибден (натрия молибдат)	30 мкг	43	43	43

1. МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М., 2008; * ТР ТС 022/2011; ** – «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» таможенного союза ЕврАзЭС.

Состав (на 1 капсулу): Рыбий жир (600 мг), с содержанием докозагексаеновой кислоты 240 мг, эйкозапентаеновой кислоты 60 мг, капсула (желатин из шкур КРС, Е422, Е420, Е297, Е172, ароматизатор шоколадная ваниль (растительное масло, вкусоароматические компоненты, Е218), магния оксид, рафинированное соевое масло, аскорбиновая кислота, железа fumarat, гидрогенизированное растительное масло, пчелиный воск Е901, цинка сульфат, Е322, Е551, альфа-токоферола ацетат, никотинамид, ароматизатор, шоколадная ваниль (растительное масло, вкусоароматические компоненты), натуральная смесь каротиноидов, меди сульфат, пиридоксина гидрохлорид, тиамина гидрохлорид, рибофлавин, фолиевая кислота, цианкобаламин, калия йодид, хрома пиколинат, натрия молибдат, натрия селенат, Е320, Е321, биотин, холекальциферол

Пищевая и энергетическая ценность 1 капсулы: белок – 0,6 г, жиры – 0,6 г; энергетическая ценность – 7,8 ккал (32,6 кДж).

Область применения: Для реализации через аптечную сеть и специализированные магазины, отделы торговой сети в качестве биологически активной добавки к пище – источника полиненасыщенных жирных кислот омега-3, в том числе докозагексаеновой кислоты, дополнительного источника витаминов и минеральных веществ для женщин: в период планирования беременности, во время беременности (1, 2, 3 триместры), в период кормления грудью.

Рекомендации по применению: Принимать по 1 капсуле 1 раз в день во время еды, запивая водой.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, состояния, при которых противопоказаны препараты йода. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом, лицам с заболеваниями щитовидной железы рекомендуется проконсультироваться с врачом-эндокринологом.

Срок годности: 2 года.

Условия хранения: Хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25 °С.

Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003. E.001430.04.19 от 15.04.2019 г.

Производитель: Softgel Healthcare Private Limited, Survey No.20/1, Vandalur – Kelambakkam Road, Pudupakkam Village, Kancheepuram District, Tamilnadu – 603 103, Индия.

Импортер/Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей:

АО «РАНБАКСИ», Российская Федерация, 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 27, стр. 8, пом. 14/1. Тел: +7 (495) 234-51-70.

www.miterawell.ru

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ АНТИБАКТ

НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АНТИБАКТ, 10 мг, таблетки вагинальные

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1.1. *Общее описание.* Таблетки вагинальные, 10 мг
1.2. *Качественный и количественный состав* Одна таблетка содержит активное вещество – деквалиния хлорид 10.00 мг, вспомогательные вещества: лактоза спрей сухой 250, целлюлоза микрокристаллическая РН 102, магния стеарат.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки белого или почти белого цвета овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью. По 6 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из прозрачной пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Показания к применению. Препарат АНТИБАКТ показан для лечения бактериальных вагинозов.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Режим дозирования. Рекомендуется применять по одной вагинальной таблетке ежедневно в течение 6 дней. Вагинальную таблетку вводят глубоко во влагалище вечером перед сном. Препарат рекомендуется вводить в положении лежа на спине, слегка согнув ноги. Во время менструации лечение следует прекратить и продолжить после ее окончания. Выделения и воспаление обычно проходят в течении от 24 до 72 часов

Лечение менее 6 дней может привести к рецидиву.

Иногда при сухости влагалища, существует возможность неполного растворения таблетки и выпадения ее из влагалища. В таких случаях, перед введением таблетки во влагалище, необходимо увлажнить ее незначительным количеством воды.

Противопоказания. Гиперчувствительность к активному веществу или к любому другому компоненту препарата
Язвенные изменения вагинального эпителия и шейки матки
Детский возраст (девочки, не достигшие половой зрелости).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия. Анионы, такие как мыло, моющие вещества и сурфактанты могут снижать антимикробную активность деквалиния хлорида. АНТИБАКТ, таблетки вагинальные, не влияет на прочность латексных презервативов.

Фертильность, беременность и лактация

Беременность. АНТИБАКТ может применяться во время беременности и лактации. Четыре клинических исследования с участием 181 беременной женщины не выявили никаких нежелательных влияний деквалиния хлорида на беременных женщин и здоровье плода/новорожденного. Более того, значительный постмаркетинговый опыт показывает отсутствие токсичности препарата АНТИБАКТ по отношению к здоровью плода/новорожденного.

Грудное вскармливание. Системное влияние препарата АНТИБАКТ на женщин, кормящих грудью, является незначительным. Таким образом, не ожидается негативного влияния на ребенка, который находится на грудном вскармливании.

Нежелательные реакции. В клинических исследованиях сообщалось о следующих побочных реакциях, связанных с деквалиния хлоридом.

Часто ($\geq 1/100$ to $< 1/10$). Инфекции и зоонозы вагинальный кандидоз (молочница). Репродуктивная система и заболевания молочной системы выделения из влагалища, зуд влагалища, жжение во влагалище. *Не часто ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$).* Инфекции и паразиты, бактериальный вагиноз, грибковые инфекции кожи, вульвит, вульвовагинит. Нарушения со стороны ЦНС головная боль Нарушения со стороны ЖКТ тошнота. Репродуктивная система и заболевания молочной системы вагинальное кровотечение, боль во влагалище. *Неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту*

возникновения определить невозможно). Инфекции и зоонозы цистит. Репродуктивная система и заболевания молочной системы образование язвочек и мацерация вагинального эпителия, маточное кровотечение, покраснение влагалища, сухость влагалища. *Общие расстройства и условия применения аллергия реакция (сыпь, эритема, экзантема, отек или зуд) лихорадка*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1.1. **Механизм действия.** Деквалиния хлорид является поверхностно активным веществом. Основным механизмом действия деквалиния хлорида является усиление проницаемости микробной клетки и последующая потеря ее ферментной активности, которая вызывает гибель микробной клетки. Деквалиния хлорид проявляет высокую бактерицидную активность.

5.1.2. **Фармакодинамические эффекты.** Бактерицидный эффект деквалиния хлорида действует в течение 30–60 минут, достигая максимальной эффективной местной концентрации в течение первого часа после введения.

Механизм устойчивости. Не наблюдались случаи приобретенной устойчивости патогенных микроорганизмов к деквалиния хлориду.

Антимикробный спектр

Обычно чувствительные микроорганизмы

***аэробные грамположительные бактерии:** Enterococcus faecalis Lactobacillus spp. Staphylococcus aureus Streptococcus agalactiae (Group B streptococci) Streptococcus pyogenes (Group A streptococci)

***аэробные грамотрицательные бактерии:** Enterobacter spp. Escherichia coli Klebsiella spp. Pseudomonas spp. Serratia spp.

***анаэробные бактерии:** Atopobium vaginae Bacteroides spp Fusobacteria Gardnerella vaginalis Prevotella spp. Peptostreptococci Poryphyromonas spp

Микроорганизмы с приобретенной устойчивостью: неизвестно

Устойчивые микроорганизмы

***граммотрицательные бактерии:** Proteus sp., Chlamydia trachomatis.

Другие микроорганизмы: Trichomonas vaginalis

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

После растворения вагинальной таблетки, содержащей 10 мг деквалиния хлорида, в приблизительно 2.5-5 мл вагинальной жидкости, концентрация деквалиния хлорида в вагинальной жидкости составляет 4000 - 2000 мг/л, которая выше, чем МПК90 всех исследованных патогенных микроорганизмов.

ДАННЫЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Системные токсические эффекты препарата АНТИБАКТ маловероятны из-за незначительного системного воздействия деквалиния хлорида, вводимого интравагинально.

Исследования *in vivo* и *in vitro* с деквалиния хлорид не выявили никаких признаков потенциальной мутагенной активности.

Исследования репродуктивной токсичности не проводились.

Исследования на кроликах показали хорошую вагинальную переносимость препарата.

Дата регистрации: 26 сентября 2016 года



ПК-ЛС-5№022397