

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Клинический протокол  
медицинского вмешательства.  
Лечение бесплодия методом  
экстракорпорального  
оплодотворения с  
антагонистами гонадотропного  
рилизинг гормона  
(антагонистами-ГНРГ)**

**Симбиоз кардиологии  
и эндокринологии**

**Параллели особенностей  
инфекций синдрома  
диабетической стопы  
на стационарном и  
амбулаторном этапах лечения**

**Влияние SARS-CoV-2  
на эндокринную систему**

**Хронический эндометрит.  
Пути улучшения методов  
диагностики**



**№ 12-13 (156-157), 2021**

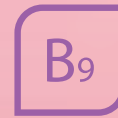
**Гинекология  
Эндокринология  
Тиреодология**



## КАПСУЛА С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ



ТРИ  
МИНИ-ТАБЛЕТКИ  
ЖЕЛЕЗА ФУМАРАТА



ОДНА  
МИНИ-ТАБЛЕТКА  
ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ



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

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

Во время беременности максимальная рекомендуемая доза



1 капсула в сутки



2 капсулы в сутки

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

Адрес организации, принимающей претензии по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства на территории Республики Казахстан: ТОО "Ацино Каз", Республика Казахстан, 050010, г. Алматы, ул. Бегалина, 136 А, Телефон: 8 (717-2) 91-61-51, факс: 8 (717-2) 91-61-51. E-mail: PV-KAZ@acino.swiss

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.

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. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:

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

Выпускающий редактор:  
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:

Садыкова Умитжан, Рахметова Айгуль,  
Владимирская Валентина

Технический редактор:  
Канахина Оксана

Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна

Фотографы:

Юсупова Гульжанат, Суджаков Николай,  
Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

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

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

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

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

Журнал не для продаж.

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

Уважаемые читатели!

Вы открываете очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются проблемы гинекологии и эндокринологии. Здоровье женщины, матери, девушки очень важно и значимо. И поэтому от того, какие меры профилактики и способы лечения мы будем предпринимать, зависит здоровье будущего поколения и в целом здоровье нации. Этот выпуск открывает «Клинический протокол медицинского вмешательства. Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения с антагонистами гонадотропного рилизинг гормона (антагонистами-ГНРГ)».



В Актуальной теме обосновывается выбор наиболее эффективного гестагена с оптимальным профилем безопасности при лечении пациенток с невынашиванием беременности.

Проблема, касающаяся сахарного диабета, рассматривается уже не один десяток лет. Сахарный диабет приводит к развитию тяжелых осложнений и снижению ресурсных запасов больного. Синдром диабетической стопы (СДС) в настоящее время рассматривают как наиболее тяжелое из всех поздних осложнений СД. Совершенствование прогностического понимания вариабельности микробиологических факторов инфекционного процесса при СДС в стационарной и амбулаторной практике позволит повысить эффективность лечения и снизить частоту ампутаций у больных с СДС. Абсолютным приоритетом при выборе тактики ведения на любом этапе является формирование индивидуального подхода к каждому пациенту, обеспечивающего эффективность и безопасность сахароснижающего лечения, реализующего принцип – лечить больного, а не болезнь. Эта актуальная тема рассматривается в статье «Параллели особенностей инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения».

Для практикующих врачей мы представили возможность получить полезную информацию, касающуюся тиреоидита Риделя, это редкое заболевание, которое характеризуется хроническим фиброзом ткани щитовидной железы. Особый интерес вызывает статья «Эффективность/безопасность: актуальный выбор антибактериальной терапии инфекций, передающихся половым путем».

В Клубе Гинекологов освещается актуальная проблема, значительно влияющая на фертильную функцию женщины, – хронический эндометрит (ХЭ), для которого характерны клинические проявления разной степени выраженности и морфологические изменения эндометрия.

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

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол медицинского вмешательства. Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения с антагонистами гонадотропного рилизинг гормона (антагонистами-ГНРГ) .....	6
Клинический протокол диагностики и лечения. Предиабет .....	12

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Симбиоз кардиологии и эндокринологии. А.Ф. Вербовой, Н.И. Вербовая, Ю.А. Долгих.....	24
Невынашивание беременности. Возможности лечения. М.М. Астраханцева, А.И. Мясоутова, Л.Е. Бреусенко, Р.И. Шалина, О.А. Латышкевич.....	32
Параллели особенностей инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения. А.Б. Земляной, Т.А. Зеленина, В.В. Салухов .....	43

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Разработка и регистрация Ребелсас® (пероральный семаглутид): открытие новой эры доставки пептидов. Эндрю Л. Льюис, Николас Макенти, Джастин Холланд, Асма Патель .....	51
Влияние SARS-CoV-2 на эндокринную систему. Петунина Н.А., Шкода А.С., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В., Кузина И.А., Эль-Тарави Я.А., Мартиросян Н.С. ....	58
Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. О.А. Громова, И.Ю. Торшин.....	61

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. К.К. Саламова, Л.В. Сапрыкина, А.М. Рамазанова, З.Т. Мильдзихова, Е.В. Столярова.....	74
Резолюция Международного Форума Экспертов по вопросам менопаузы.....	80

## ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Тиреоидит Риделя: сложности диагностики (клинический случай и краткий обзор). А.А. Рыбакова, Н.М. Платонова, Т.В. Солдатова, Н.В. Тарбаева, Т.С. Паневин, Е.А. Трошина .....	90
Эффективность/безопасность: актуальный выбор антибактериальной терапии инфекций, передающихся половым путем. Э.В. Супрун.....	96

## КЛУБ ГИНЕКОЛОГОВ: НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики. А.М. Шамилова, И.Ю. Ильина, Е.И. Боровкова, Ю.Э. Доброхотова .....	106
Лечение, диагностика и адекватная профилактика железодефицитных состояний в практике акушера-гинеколога. А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, Е.В. Ночевкин .....	111

<b>НОВОСТИ</b> .....	118
----------------------	-----

# Отбросьте лишнюю тревогу



## МАГНЕ В6® ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ

Одна таблетка содержит *активные вещества*: магния лактата дигидрат - 470 мг (эквивалентно 48 мг магния), пиридоксина гидрохлорид - 5 мг

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, тревожные состояния легкой степени, переходящая усталость, незначительные нарушения сна
- признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца)
- мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах

**Взрослые:** по 4-6 таблеток, разделив их на 2-3 приема в день.

**Дети:** таблетки, покрытые оболочкой, не следует назначать детям младше 6 лет (Дети до 6 лет могут применять другие формы препарата).

**Для детей старше 6 лет** (массой тела >20 кг) назначать магнии по 5 - 10 мг/кг/сутки, то есть по 2 - 4 таблетки в день, разделив их на 2-3 приема.

**Подростки старше 14-летнего возраста** (массой тела >50 кг) могут принимать препарат, как и взрослые.

Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется.

### Способ введения:

Для приема внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая большим количеством воды, после еды.

### ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:

- диарея
- абдоминальная боль
- аллергические реакции
- кожные реакции



### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>)
- одновременный прием с леводопой не рекомендуется в связи с содержанием пиридоксина в составе препарата
- тяжелые нарушения водно-солевого баланса

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

**Меры предосторожности.** ЭТОТ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.

**Беременность и период лактации.** В связи с отсутствием доступных данных относительно безопасности применения у беременных или кормящих женщин, не рекомендуются превышение максимально рекомендуемых терапевтических доз (т.е. рекомендуемая суточная норма каждого из компонентов, а именно магния: 250 мг/день; рекомендуемая суточная норма витамина B6: 25 мг/день).

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.** Не применимо.

### УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК - БЕЗ РЕЦЕПТА

PK-ЛС-5N#022401 от 27.09.2016 г. действительно до 27.09.2021 г.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

# Клинический протокол медицинского вмешательства. Лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения с антагонистами гонадотропного рилизинг гормона (антагонистами-ГнРГ)

Одобрено  
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от «16» июля 2020 года Протокол № 107

## 1. Вводная часть

### 1.1 Код(ы) МКБ:

МКБ-10	
Код	Код Название
N 97.1	Женское бесплодие трубного происхождения
N 97.2	Женское бесплодие маточного происхождения
N 97.0	Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции
N 97.3	Женское бесплодие цервикального происхождения
N 97.4	Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами

МКБ-9	
Код	Название
610-611	Воспалительные болезни женских тазовых органов и болезни молочной железы
614-616	Другие болезни женских половых органов
591-599, 600-608	Другие болезни мочевыделительной системы и мужских половых органов

**1.2 Дата разработки/пересмотра протокола:** 2017год (пересмотр 2020 г.)

**1.3 Сокращения, используемые в протоколе:**

- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ВХ – вспомогательный хетчинг
- ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон
- ИКСИ – инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- ТВП – трансвагинальная пункция
- ТТГ – тиреотропный гормон

- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ХГч – хорионический гонадотропин человека
- ЦМВ – цитомегаловирус
- ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
- ПЭ – перенос эмбрионов
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаратаминотрансфераза
- СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников
- ант-ГнРГ – антагонист гонадотропин-рилизинг гормона
- а-ГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона

**1.4 Пользователи протокола:** акушеры-гинекологи, урологи-андрологи, терапевты, эмбриологи – специалисты лаборатории ЭКО, специалисты клиничко-диагностических лабораторий.

**1.5 Категория пациентов:** взрослые.

**1.6 Шкала уровня доказательности:**

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

**1.7 Определение:** Лечение бесплодия методом ЭКО с антагонистами гонадотропного релизинг гормона – это процедура стимуляции суперовуляции в программах ЭКО и ПЭ, где препаратом, блокирующим паразитарный (преждевременный) пик лютеинизирующего гормона, выступает антагонист гонадотропного релизинг гормона.

**1.8 Клиническая классификация:** нет.

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**2.1 Цель проведения процедуры/вмешательства:** наступление беременности.

**2.2 Показания и противопоказания для проведения процедуры/ вмешательства:**

**Показания для проведения процедуры/вмешательства:**

- бесплодие, не поддающееся терапии, вероятность преодоления которого с помощью ЭКО выше, чем другими методами.

**Противопоказания к процедуре/вмешательству:**

- соматические и психические заболевания, являющиеся противопоказаниями для вынашивания беременности и родов;
- врожденные пороки развития, приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов и вынашивание беременности;
- доброкачественные опухоли матки, требующие оперативного лечения, препятствующие имплантации эмбрионов; острые воспалительные заболевания любой локализации;
- злокачественные новообразования любой локализации на момент начала процедуры (за исключением случаев планирования отсроченного материнства).

**2.3 Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:**

**Перечень основных диагностических мероприятий:**

**Для женщины:**

- определение группы крови и резус-фактора;
- клинический анализ крови, включая время свертываемости;
- анализ крови на сифилис, вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С;
- биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза, общий белок, мочевины, креатинин); коагулограмма (протромбиновый индекс, АЧТВ, фибриноген);
- исследование на флору из уретры и цервикального канала и степень чистоты влагалища; исследование на инфекции (хламидии, ВПП, ЦМВ, уреоплазма, микоплазма, гонорея, трихомонада, токсоплазма, краснуха);
- цитологическое исследование мазков шейки матки;
- определение в крови пролактина, ЛГ, ФСГ, тестостерона, ТТГ на 3-5 день менструального цикла; общий анализ мочи;

- определение в крови антимюллеровского гормона;
- ультразвуковое исследование органов малого таза;
- ультразвуковое исследование молочных желез;
- исследование состояния матки и маточных труб методом гистеросальпингографии и/или лапароскопии;
- флюорография/обзорная рентгенография грудной клетки;
- электрокардиография;
- осмотр терапевта о состоянии здоровья и возможности вынашивания беременности с предоставлением заключения;
- справка с центра психического здоровья.

**Для мужчины:**

- анализ крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С;
- спермограмма, морфологическое исследование эякулята;
- определение группы крови и резус-фактор;
- микроскопия мазка из уретры;

**Перечень дополнительных диагностических мероприятий:**

**Для женщины:**

- определение в крови эстрадиола, прогестерона, кортизола, трийодтиронина, тироксина, дегидроэпиандростендиона сульфата, обследование на наличие антиспермальных и антифосфолипидных антител; волчаночный антикоагулянт, гемостазиограмма; осмотр других специалистов по показаниям с предоставлением заключения; консультация генетика, кариотипирование;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек;
- бактериологический посев из цервикального канала и определение чувствительности к антибиотикам;
- гистероскопия с гистологическим исследованием эндометрия; онкомаркеры.

**Для мужчин:**

- обследование на ЛГ, ФСГ, тестостерон, пролактин, тест на простатспецифические антитела; исследование секрета предстательной железы;
- бактериологический посев спермы (или секрета предстательной железы);
- инфекционное обследование (хламидиоз, уро- и микоплазмоз, вирус простого герпеса, цитомегалия); исследование кариотипа и другие генетические исследования;
- MAR-тест (определение выключенных из оплодотворения сперматозоидов); гипоосмолярный тест и флотация спермы (при некроспермии);
- консультация уролога-андролога;
- ультразвуковое исследование органов мошонки, органов малого таза.

**2.4 Требования к проведению процедуры/вмешательства:**

**Требование к соблюдению мер безопасности, санитарно-противоэпидемическому режиму:** согласно Санитарным правилам «Санитарно-эпидемиологические требования к объектам здравоохранения», утвержденным приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 31 мая 2017 года № 357.

**Требования к оснащению:** согласно приказу и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2009 г. № 627 «Об утверждении Правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий».

**Техническое оснащение:** согласно приказу и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2009 г. № 627 «Об утверждении Правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий».

**Требования к расходным материалам:** нет.

**Требование к подготовке пациента:** согласно приказу и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2009 г. № 627 «Об утверждении Правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий».

**Методика проведения процедуры/вмешательства:**

При индукции суперовуляции могут использоваться следующие группы препаратов: селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов; гонадотропины (человеческий менопаузальный гонадотропин, фолликулостимулирующий гормон, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, рекомбинантный лютеинизирующий гормон, хорионический гонадотропин/рекомбинантный); агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона); антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, соматотропные гормоны, антиэстрогены и другие. Режим дозирования подбирается индивидуально каждому пациенту.

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Преимущества	Недостатки	Уровень доказательности
Гормоны и их антагонисты	Цетрореликс	Антагонист ГнРГ	Возможны аллергические реакции	B (21)
Гормоны и их антагонисты	Ганиреликс	Антагонист ГнРГ	Возможны аллергические реакции	A (21)
Гормоны и их антагонисты	Менотропин	Высокоочищенный человеческий менопаузальный гонадотропин содержащий ФСГ и ЛГ в соотношении 1:1	Молекула ЛГ по своей формуле напоминает ХГЧ. Получен из мочи человека, СГЯ. Возможны аллергические реакции	A (21,22)
Гормоны и их антагонисты	Фолитропин бета	Рекомбинантный ФСГ	СГЯ Возможны аллергические реакции	C (21)
Гормоны и их антагонисты	Фолитропин альфа	Рекомбинантный ФСГ	СГЯ Возможны аллергические реакции	A (21)
Гормоны и их антагонисты	Фолитропин дельта	Рекомбинантный человеческий ФСГ	СГЯ Возможны аллергические реакции	A (16,17)
Гормоны и их антагонисты	Корифоллитро пин альфа	Рекомбинантный ФСГ	СГЯ Возможны аллергические реакции	B (21)
Гормоны и их антагонисты	Фоллитропин альфа, лутропин альфа	Рекомбинантный ФСГ+ЛГ	СГЯ Возможны аллергические реакции	A (21)
Гормоны и их антагонисты	Трипторелин	Обладает большей чувствительностью к клеткам аденогипофиза, чем человеческий ГнРГ	При длительном приеме возможны менопаузальные проявления и вымывание кальция из костной ткани	C (18)

Порядок главных этапов выполнения:

- блокада гипофиза ант-ГнРГ на 6 день стимуляции (или достижения большинства фолликулов диаметра 14 мм и более);
- стимуляция суперовуляции препаратами гонадотропинами (с 1-4 дня цикла)
- введение триггера – хорионического гонадо-

тропина или а-ГнРг за 32-36 часов до пункции; пункция яичников;

- перенос эмбрионов на 2-6-й день после пункции;
- поддержка беременности 14 дней. Осуществляется после пункции, заканчивается после того, как будет сделан контрольный ХГч 14 дней по-



сле переноса; контроль беременности по УЗИ на 21 день после переноса эмбрионов;

- общая длительность протокола примерно 20-50 дней.

Этапы проведения ЭКО:

- пункция фолликулов после стимуляции супер-овуляции для получения ооцитов;
- оценка ооцит-кумулюсного комплекса; подготовка сперматозоидов для ЭКО;
- инсеминация яйцеклеток обработанной спермой; отсутствие прямых показаний к ИКСИ.

**Пункция фолликулов:**

**Врачебная часть:** проводят под общей анестезией, иглу проводят трансвагинально, ход иглы контролируют аппаратом УЗИ. Целью пункции является аспирация фолликулярной жидкости.

**Оценка ооцит-кумулюсного комплекса:**

**Эмбриологическая часть:** полученную жидкость исследуют с помощью микроскопа для обнаружения яйцеклеток. Визуально производится оценка ооцит-кумулюсного комплекса. Обнаруженные яйцеклетки отмывают от фолликулярной жидкости в специальной среде с буфером, и переносят в лабораторную посуду с культуральной средой. В качестве лабораторной посуды используют чашки Петри, либо культуральные планшеты. Чашки с яйцеклетками помещают в CO<sub>2</sub>-инкубаторы, в которых поддерживается температура 37-37,5 °C и содержание CO<sub>2</sub> в атмосфере 5-6 %.

**Подготовка сперматозоидов для процедуры ЭКО:**

- оценка качества спермы в эякуляте, используя камеру Маклера. Оценивается подвижность сперматозоидов и проводится подсчет концентрации сперматозоидов категории А+В;
- провести обработку сперматозоидов специальными средами;
- произвести конечную оценку качества сперматозоидов в обработанной среде. Подсчитать концентрацию сперматозоидов категории А+В в камере Маклера.

**Инсеминация яйцеклеток обработанной спермой:** день оплодотворения считается нулевым днем. Оплодотворение проводится обработанной спермой через 2-6 часов после получения яйцеклеток. Для обычного оплодотворения используется приблизительно 50–100 тысяч сперматозоидов на каждую яйцеклетку; чашка с яйцеклетками и сперматозоидами находится в инкубаторе до утра следующего дня, где температура и подача CO<sub>2</sub> выдерживаются 37-37,5 °C и 5-6 % соответственно. Утром следующего дня производится оценка наличия оплодотворения.

**Необходимые условия для проведения ИКСИ:**

- получение подвижных сперматозоидов, пригодных для оплодотворения;
- наличие качественных ооцитов у женщины (зрелые ооциты, наличие первого полярного тельца);

- наличие оборудования, сред и расходных материалов для проведения ИКСИ.

**Показания к проведению ИКСИ:**

- олигозооспермия – снижение концентрации сперматозоидов менее 15 млн./мл;
- астенозооспермия – сочетанная патология спермы (возможно различное сочетание изменений в концентрации, подвижности и строении сперматозоидов, что значительно снижает оплодотворяющую способность спермы);
- наличие антиспермальных антител в эякуляте (MAR-тест более 50 %), которые препятствуют естественному оплодотворению даже в случаях нормальной концентрации сперматозоидов; неудачные предыдущие попытки ЭКО в анамнезе.

**Этапы проведения ИКСИ:**

- пункция фолликулов после стимуляции супер-овуляции для получения ооцитов;
- денудация ооцитов; подготовка сперматозоидов для ИКСИ;
- иммобилизация сперматозоида;
- аспирация сперматозоида в иглу (инжектор);
- закрепление ооцита на присоске (холдинге);
- введение сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки.

**Врачебная часть:** Пункцию фолликулов проводят под общей анестезией или без нее. Иглу проводят трансвагинально, ход иглы контролируют аппаратом УЗИ. Целью пункции является аспирация фолликулярной жидкости.

**Эмбриологическая часть:**

- 1) **Полученную жидкость исследуют с помощью микроскопа** для обнаружения яйцеклеток. Обнаруженные яйцеклетки отмывают от фолликулярной жидкости и переносят в лабораторную посуду с культуральной средой. В качестве лабораторной посуды используют чашки Петри, либо культуральные планшеты. Посуду с яйцеклетками помещают в CO<sub>2</sub>-инкубаторы, в которых поддерживается температура 37-37,5 °C и содержание CO<sub>2</sub> в атмосфере 5-6 %.
- 2) **Денудация ооцитов** проводится через 2-4 часа после ТВП. Денудирование ооцитов следует проводить, избегая сильного механического воздействия (риск разрыва оболочки клетки, повреждение мейотического веретена деления и искусственного разделения цитоплазмы). Денудированные (очищенные) ооциты помещают в микрокапли со средой для проведения ИКСИ. Инъектирование проводится не ранее чем через 30 минут после денудации.
- 3) **Подготовка сперматозоидов для ИКСИ.** Суспензию сперматозоидов для ИКСИ добавляют в специальные среды непосредственно перед началом проведения микроманипуляции.

- 4) **Иммобилизация сперматозоида.** Выбрать сперматозоид правильной морфологии и иммобилизовать его двумя-тремя поперечными движениями инъекционной пипетки, прижимая хвост ко дну чашки или с помощью лазера.
- 5) **Аспирация сперматозоида в иглу.** Сперматозоид аспирировать в иглу со стороны хвоста, остановить движение жидкости в пипетке.
- 6) **Закрепление ооцита на присоске.** Переместить чашку так, чтобы капля с ооцитом была в фокусе. Ооцит фиксируют присоской.
- 7) **Введение сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки.** Инъекция сперматозоида проводится путем введения пипетки через оболочку до середины цитоплазмы яйцеклетки. Перенести инжектированные ооциты в среду для культивирования.
- 8) **Вспомогательный хэтчинг** – методика, применяемая для улучшения имплантации эмбрионов в эндометрий матки путем надрезания наружной оболочки.

**Показания к применению ВХ:**

- возраст пациентки превышает 37 лет;
- повышенный базальный уровень ФСГ (> 10);
- предыдущие безуспешные попытки ЭКО;
- утолщенная или уплотненная наружная оболочка эмбриона.

**Методика проведения переноса эмбриона(ов) в полость матки.**

Перенос эмбрионов возможен через цервикальный канал или трансмиотрально при наличии специальных катетеров для переноса. Основная задача переноса состоит в ведении эмбриона(ов) в верхнюю треть полости матки в среде для переноса или среде дальнейшего культивирования. Для лучшего контроля процедуры возможен контроль УЗИ. Возможен перенос не более 3 эмбрионов.

**2.5 Индикаторы эффективности процедуры/вмешательства:** наступление беременности, рождение здорового ребенка.

**3. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:**

**3.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:**

- 1) Локшин Вячеслав Натанович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН РК, президент Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины, президент Ассоциации международных фармацевтических производителей;
- 2) Валиев Равиль Камилевич – кандидат медицинских наук, врач МКЦР (международный клинический центр репродукции) «Персона», г. Алматы;

- 3) Карибаева Шолпан Кенесовна – кандидат медицинских наук, главный врач МКЦР (международный клинический центр репродукции) «Персона», г. Алматы;
- 4) Рыбина Анастасия Николаевна – акушер-гинеколог I категории, врач МКЦР «Персона», г. Алматы;
- 5) Кузденбаева Раиса Салмаганбетовна – доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной Академии наук РК, академик Академии профилактической медицины, главный клинический фармаколог РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» МЗ РК.

**3.2 Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

**3.3 Рецензенты:** Утепова Гульнара Тлеулесовна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующая отделения ЭКО АО «Национальный научный центр материнства и детства».

**3.4 Список использованной литературы:**

- 1) Кодекс Республики Казахстан о здоровье народа и системе здравоохранения от 18 сентября 2009 года (с изменениями и дополнениями по состоянию на 27.04.2012) № 193-IV ЗРК.
- 2) Кодекс Республики Казахстан от 26 декабря 2011 года № 518-IV «О браке (супружестве) и семье».
- 3) Приказ МЗ РК № 627 от «30» октября 2009 года «Об утверждении Правил проведения вспомогательных репродуктивных методов и технологий».
- 4) Приказ МЗ РК № 162 от «30» марта 2011 года «Об изменениях и дополнениях в Приказ № 627».
- 5) Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н. Журнал акушерства и женских болезней, том LVIII, №3, 2009 г, стр. 75-85.
- 6) Оценка частоты, морфологической и микробиологической структуры хронического эндометрита у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения. Гинекология №3. Том 11. 2009 г. Феоктистов А.А., Овсянникова Т.В., Камилова Д.П.
- 7) Современные аспекты патогенеза и лечения эндокринного бесплодия. И.В. Загребельная. Международный медицинский журнал. 2010 г. №1.
- 8) Синдром поликистозных яичников. Тактика лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ. О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева. Гинекологическая эндокринология. Том7, №9. 2005 г.
- 9) К вопросу обеспечения мониторинга гормонального статуса женщин. В.В. Каминский,

- С.И. Жук, Н.А. Синенко, А.В. Каминский. Ре-продуктивное здоровье женщины. 2(36)2008г.
- 10) Тактика ведения больных с синдромом «пустых» фолликулов в программах экстракорпорального оплодотворения. Палиева Н.В. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2005 г.
  - 11) Модифицированный протокол циклов ЭКО у женщин со сниженным овариальным резервом. А.М. Феськов, В.В. Лазуренко, О.В. Мерцалова, И.А. Феськова. УДК:618.177-02:616.43:611
  - 12) Совершенствование методов диагностики и лечения в гинекологии. Кудайбергенов Т.К., Султанова Ж.У., Манасова И.К. Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии. Алматы 2007. стр. 177-178.
  - 13) Особенности вспомогательных репродуктивных технологий при некоторых гинекологических заболеваниях. Локшин В.Н. Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии. Алматы 2007. стр. 185-187.
  - 14) Неполноценная лютеиновая фаза – тактика ведения пациенток с привычной потерей беременности Сидельникова Н.М. Гинекология.– 2002.– №4.
  - 15) Controlled Ovarian Stimulation with recombinant-FSH plus recombinant-LHvs. human Menopausal Gonadotropin based on the number of retrieved oocytes: results from a routine clinical practice in a real-life population. Revelli A1,2, Pettinau G3, Basso G4, Carosso A5, Ferrero A6, Dallan C7, Canosa S8, Gennarelli G9,10, Guidetti D11, Filippini C12, Benedetto C13. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015 Jul 25;13:77. doi: 10.1186/s12958-015-0080-6
  - 16) Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/or the need for additional preventive interventions: cumulative data over three stimulation cycles. Anders Nyboe Andersen, M.D., Ph.D.,a Scott M. Nelson, M.R.C.O.G., Ph.D.,b Bart C. J. M. Fauser, M.D., Ph.D.,cJuan Antonio García-Velasco, M.D., Ph.D.,d Bjarke M. Klein, Ph.D.,e and Joan-Carles Arce, M.D., Ph.D.,f for theESTHER-1 study group. *Fertility and Sterility*® Vol. 107, No. 2, February 2017 0015-0282.
  - 17) Follitropin delta in repeated ovarianstimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial. Ernesto Bosch, Jon Havelock, Fernando Sánchez Martin, BirgitteBuur Rasmussen, Bjarke Mirner Klein, Bernadette Mannaerts, Joan-Carles Arce for the ESTHER-2 Study Group. Published by Elsevier Ltd on behalf of Reproductive Healthcare Ltd. This is an open access articleunder the CC BY-NC-ND license. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)
  - 18) Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology “Ovarian stimulation for IVF/ICSI”, 2019 (<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI>)
  - 19) European public assessment reportfor Cetrotide:<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cetrotide>
  - 20) FDA:[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2000/21197lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/21197lbl.pdf)
  - 21) Nice clinical guideline “Fertility problems: assessment and treatment”, 2013 (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/fertility-problems-assessment-and-treatment-pdf-35109634660549>)
  - 22) FDA:<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&Appl-No=021663>

# Клинический протокол диагностики и лечения. Предиабет

Одобен

Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от «ОЗ» июня 2021 года  
Протокол № 139

## 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

### 1.1 Код(ы) МКБ-10:

Код	Название
R73.0	Отклонения результатов нормы теста на толерантность к глюкозе Диабет: химический, латентный; Нарушенная толерантность к глюкозе; предиабет
R73.9	Гипергликемия неуточненная

### 1.2 Дата разработки протокола: 2020 год.

### 1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВОП/СВ	– врач общей практики/ семейный врач
ГПН	– глюкоза плазмы натощак
ГСД	– гестационный сахарный диабет
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИМТ	– индекс массы тела
НТГ	– нарушенная толерантность к глюкозе
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
ПГТТ	– пероральный глюкозотолерантный тест
ПМСП	– первичная медико-санитарная помощь
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ	– рандомизированное клиническое испытание
САД	– систолическое АД
СД	– сахарный диабет
СД2т	– сахарный диабет 2 типа
СМИ	– скелетно-мышечный индекс
СМР	– средний медицинский работник
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников, поликистоз яичников
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ФА	– физическая активность
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ХЛВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХЛНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ADA	– American Diabetes Association (Американская Диабетическая Ассоциация)
CDC	– Center for Disease Control (Центр по контролю за заболеваниями США)
DCCT	– The Diabetes Control and Complications Trial
ESC	– European Society of Cardiology (Европейское Общество Кардиологии)
GCP	– Good clinical practice (хорошая/лучшая клиническая практика)
HbA1c	– гликозилированный (гликированный) гемоглобин
IDF	– International Diabetes Federation (Международная Федерация Диабета)
NCD-RisC	– NCD Risk Factor Collaboration (Сотрудничество по факторам риска неинфекционных заболеваний)

**1.4 Пользователи протокола:** семейные врачи/врачи общей практики, терапевты, педиатры, подростковые врачи, кардиологи, эндокринологи, медицинские сестры.

**1.5 Категория пациентов:** взрослые, подростки и дети.

### 1.6 Шкала уровня доказательности:

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

### 1.7 Определение:

**Предиабет** – это состояние, когда показатели гликемии уже превышают норму, но еще не достигли значений, позволяющих поставить диагноз сахарный диабет 2 типа [1, 2]. Повышение уровня сахара в крови является континуумом и, следовательно, предиабет не может считаться полностью благоприятным состоянием.

Предиабет – это состояние высокого риска развития сахарного диабета 2 типа, и всегда предшествует СД2т.

Предиабет также, хотя и в меньшей степени, как и СД2т повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, когнитивных, неврологических и других нарушений [1, 9].

### 1.8 Классификация: нет.

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

### Диагностические критерии:

Для оценки риска развития предиабета и СД2т используется шкала FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score), [8]. Эта шкала позволяет оценить 10-летний риск СД 2 типа, включая бессимптомный СД и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), с 85 % точностью. Данная шкала используется у людей старше 25 лет (см. приложение 1).

**Жалобы:** нет

**Анамнез:** наличие СД у родственника первой линии (отец, мать, брат, сестра), для детей и подростков – также у родственника второй линии родства (тетя, дядя, бабушка, дедушка), низкий вес для гестационного возраста при рождении (несовпадение гестационного возраста и веса), наличие у человека АГ и других ССЗ, малоподвижный образ жизни, принадлежность к азиатской расе, женщины с СПКЯ и гестационным диабетом, прием атипичных антипсихотиков (зипрасидон, палиперидон, рисперидон, оланзапин и др.).

Обследование должно проводиться:

- У бессимптомных взрослых пациентов, один раз в год, если они имеют избыточную массу тела или ожирение ( $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$  или  $\geq 23 \text{ кг/м}^2$  для азиатов) и при наличии одного или более из нижеперечисленных дополнительных факторов риска [1, 3, 4, 5, 6, 7]:
  - родственник первой линии (отец, мать, брат, сестра) имеет СД2т;
  - раса или этническая группа повышенного риска (для Казахстана имеет значение азиатская раса);
  - сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе;
  - наличие гипертензии ( $\geq 140/90$  или лечение АГ);
  - уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)  $< 0,90 \text{ ммоль/л}$  и/или уровень триглицеридов (ТГ)  $> 2,82 \text{ ммоль/л}$ ;
  - женщины с СПКЯ;
  - малоподвижный образ жизни;
  - другие клинические состояния, ассоциированные с инсулинорезистентностью (тяжелое ожирение, акантозис нигриканс, НАЖБП);
  - начальные нарушения углеводного обмена по результатам предыдущих исследований.
- У женщин, которые имели гестационный диабет (ГСД) или рождение крупного плода (4 кг и более) в анамнезе. Они должны наблюдаться и обследоваться на предиабет и СД2т один раз в год. Диабет, развившийся во время беременности, повышает риск появления предиабета в последующем [1].
- Все остальные взрослые должны проходить обследование на предиабет и СД2т в возрасте 45 лет и старше ( $\geq 45$  лет) каждые три года. Чем старше человек, тем выше риск предиабета. Риск начинает расти с 45 лет, а в возрасте 65 лет риск повышается экспоненциально [1, 3-7].

- Лица с нормальным ИМТ, но имеющие абдоминальное ожирение (окружность талии  $> 80 \text{ см}$  у женщин и  $> 90 \text{ см}$  у мужчин азиатской расы,  $> 88 \text{ см}$  у женщин и  $> 102 \text{ см}$  у мужчин европейской расы), повышенное АД (САД  $\geq 140$  или ДАД  $\geq 90 \text{ мм рт. ст.}$ ) или высокий уровень общего холестерина ( $> 5 \text{ ммоль/л}$ ) [1, 3, 4, 5, 6, 7], должны обследоваться один раз в год.
- Лица с недостаточной мышечной массой, особенно нижних конечностей (СМИ для мужчин должен быть  $< 7.0$  и для женщин  $< 5.7$ ).
- Пациенты, получающие атипичные антипсихотики (зипрасидон, палиперидон, рисперидон, оланзапин и др.) [1].
- **Дети и подростки** [1, 3-7] с избыточным весом ( $ИМТ > 85$ -го перцентиля по возрасту и полу) или ожирение ( $ИМТ > 95$ -го перцентиля) (А) плюс имеющие любые два признака:
  - дети, родившиеся у матери, имевшей СД или гестационный сахарный диабет во время внутриутробного развития данного ребенка (А);
  - СД 2 типа у родственника 1-й (отец, мать, брат, сестра) или 2-й линии (тетя, дядя, бабушка, дедушка) родства (А);
  - раса или этническая принадлежность (азиаты) (А);
  - признаки инсулинорезистентности или состояний, ассоциированных с инсулинорезистентностью (акантозис нигриканс, гипертензия, дислипидемия, поликистоз яичников или низкий для гестационного возраста вес при рождении) (В).

Начинать обследование детей рекомендуется в 10 лет или с началом полового созревания. Если результаты тестов (ГПН, ПГТТ или HbA1c) нормальные, то достаточно их повторять каждые 3 года. В некоторых случаях (нарастание массы тела, повышение АД, появление дислипидемии и др.) обследование на предиабет возможно проводить чаще [1].

### Физикальное обследование:

Визуальная оценка распределения жира (скопление жира на животе указывает на избыточный висцеральный жир). Осмотр кожи конечностей (акантозис нигриканс), других участков на наличие ксантом и ксантелазмов (повышение уровня ОХ, дислипидемия), трофических язв и отеков нижних конечностей может дать дополнительные сведения о наличии заболеваний, повышающих риск предиабета.

### Лабораторные исследования (ADA [1]):

- глюкоза плазмы натощак: 5.6–6.9 ммоль/л (100–125 мг/дл)
- 2-часовая глюкоза плазмы: 7.8–11.0 ммоль/л (140–199 мг/дл)
- гликированный гемоглобин HbA1c: 5.7–6.4 %

Каждый из этих показателей по-своему измеряет уровень глюкозы в крови, но равнозначен для диагностики предиабета. По любому из этих тестов риск предиабета непрерывно возрастает от нижних к верхним

показателям, причем существенно и не плавно [1].

Более низкий показатель ГПН, начиная с уровня 5,6 ммоль/л, рекомендуемый ADA [1] для постановки диагноза предиабет, позволяет добиться лучших результатов лечения по снижению риска развития диабета в последующем, чем уровень ГПН с уровня 6,1 ммоль/л, рекомендуемый ВОЗ [2].

ПГТТ проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза. ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250-300 мл воды. Для детей

нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы на кг массы тела, но не более 75 г.

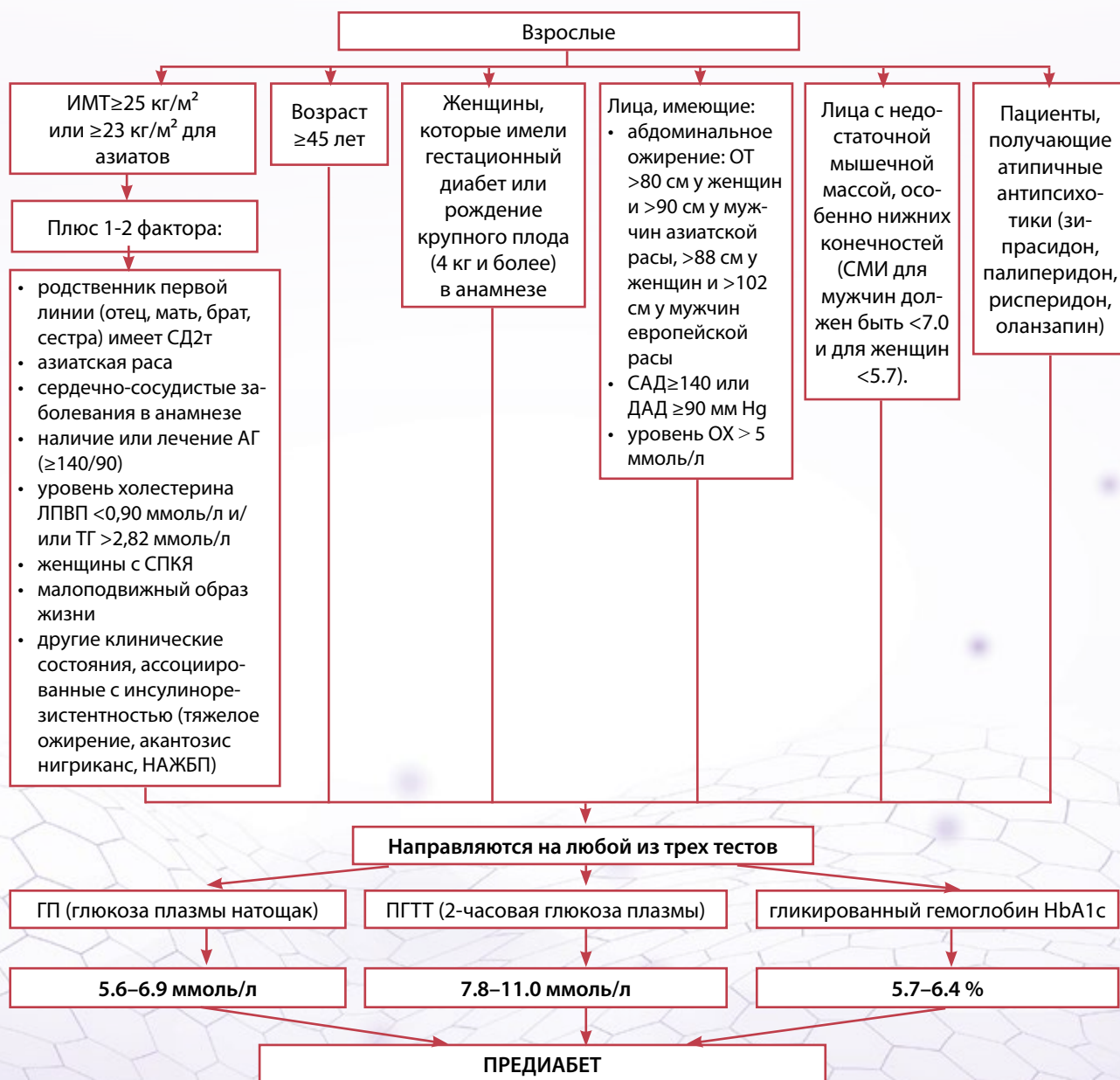
В процессе теста не разрешается курение. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови. ПГТТ не проводится на фоне: кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды и др.).

Натощак – означает уровень глюкозы утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов.

Случайное – означает уровень глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи

- Оценка липидного профиля (ОХ, ХЛВП, ХЛНП, ТГ) важна, т.к. дислипидемия часто сопутствует предиабету и нуждается в немедикаментозной и медикаментозной коррекции [9].
- Другие лабораторные и инструментальные тесты проводятся по необходимости и связаны с

Диагностический алгоритм (схема 1)



подозрением на или наличием других заболеваний [10-13], прежде всего сердечно-сосудистых (ИБС, АГ, ХСН, ФП и др.), почечных (ХБП, ХПН), неврологических (инсульт, нейропатии и пр.) и эндокринных (ТТГ, Т3, Т4, анти-ТПО). Ряд проспективных исследований показали связь развития СД и повышения уровня мочевой кислоты [14].

- Стратификация сердечно-сосудистого риска у лиц с предиабетом. Лица без ССЗ, у которых имеется предиабет, не обязательно имеют повышенный риск ССЗ и требуют оценки риска ССЗ в той же степени, что и общая популяция. Если у пациента с предиабетом имеется АГ, то оценка риска проводится в соответствии с национальным протоколом РК по артериальной гипертензии [15].

#### Инструментальные исследования:

- Антропометрические измерения (рост, вес для подсчета ИМТ, окружность талии и бедер, вычисление соотношения объема талии к объему бедер).

- Измерение АД: при первом посещении измерять на обеих руках, на бедре и лодыжечно-плечевой индекс. В последующем – на одной руке.
- Биоимпедансометрия для некоторых пациентов с предиабетом и нормальным ИМТ позволяет оценить жировую массу, тощую внеклеточную массу (соединительная ткань, внеклеточная жидкость) и активную клеточную массу (мышцы, кости) [16].

#### Показания для консультации специалистов:

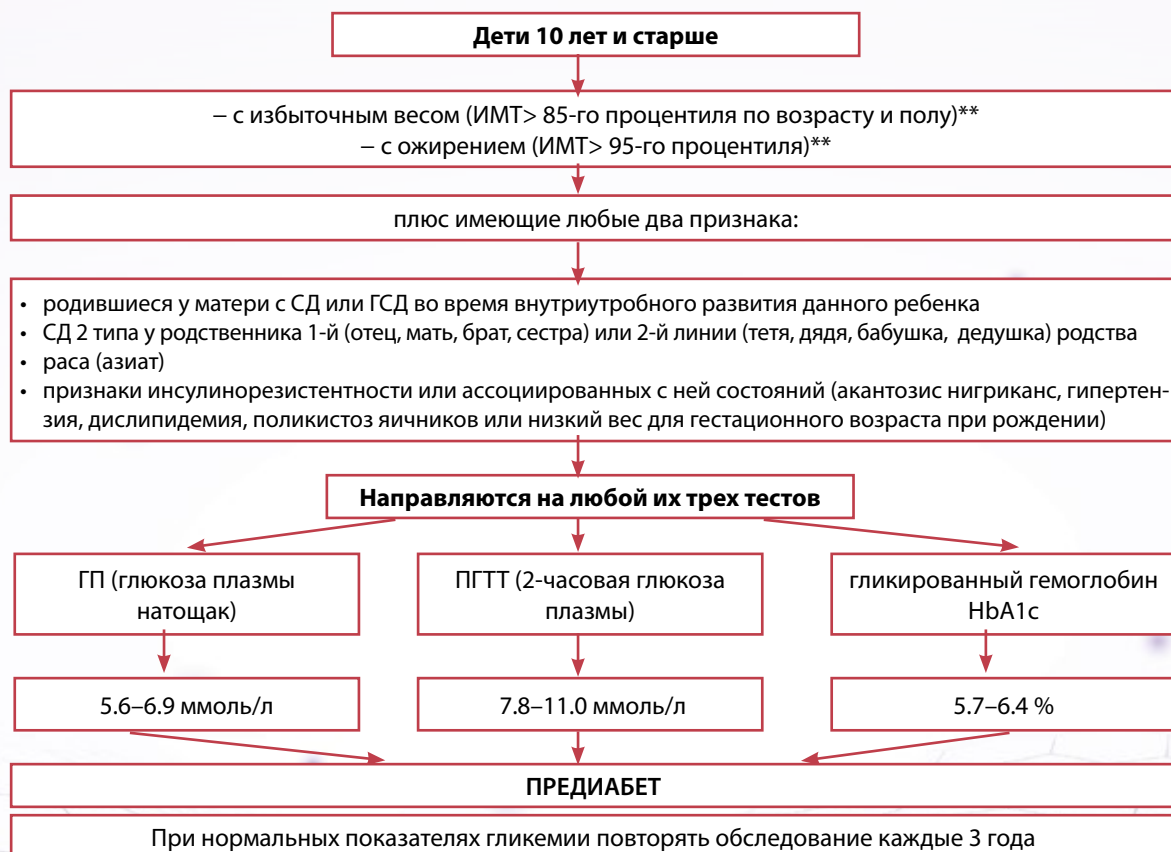
Для лиц с морбидным ожирением (ИМТ  $\geq 40$ ) – консультация хирурга для проведения метаболической хирургии.

Для лиц с сопутствующими заболеваниями консультации профильных специалистов проводятся по необходимости, направление выписывает ВОП/СВ, терапевт, педиатр или узкий специалист.

#### 2.1 Диагностический алгоритм (схемы 1, 2):

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований: нет.

Диагностический алгоритм для детей 10 лет и старше (схема 2)



\*\*Приложение 2.

### 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Лечение предиабета как самостоятельного состояния проводится исключительно амбулаторно, преимущественно в организациях ПМСП. Если предиабет сопутствует сердечно-сосудистым, эндокринным или другим заболеваниями, то его коррек-

ция может проводиться узкими специалистами в контексте лечения основного заболевания в соответствии с существующими протоколами для этих заболеваний.

Основными целями лечения предиабета являются нормализация углеводного обмена (HbA1c), снижение САД и нормализация уровня липидов крови.

**3.1 Немедикаментозное лечение:**

После установления диагноза предиабет необходимо прежде всего начинать **немедикаментозное лечение**, которое направлено на снижение веса, АД, нормализацию углеводного и липидного обмена, снижение резистентности к инсулину, на отказ от курения и злоупотребления алкоголем, борьбу со стрессом и нормализацию сна.

Лечение избыточного веса и ожирения включает в себя ряд вмешательств:

низкокалорийное питание, интермиттирующее голодание, повышение физической активности, лечение поведения, фармакотерапию и метаболическую хирургию.

**Режим: амбулаторный.** Рекомендованы дозированные физические нагрузки в соответствии с возрастом и тренированностью.

**Рекомендации по физической активности.**

Физические нагрузки (например, быстрая ходьба) улучшают компенсацию углеводного обмена, снижают инсулинорезистентность, помогают снизить и поддерживать оптимальную массу тела (В).

Взрослым рекомендуются ежедневные регулярные нагрузки умеренной интенсивности (рост на 50–70 % от исходной ЧСС) не менее 150 мин/неделю (А).

Пациентам старше 45 лет риск ИБС требует обязательного проведения ЭКГ (по показаниям – нагрузочных проб и т.д.) перед началом программы ФА.

Детей, подростков и молодых пациентов с предиабетом следует поощрять к умеренной или высокоэнергичной физической активности по крайней мере в течение 60 минут в день и к силовым тренировкам не менее 3 раз в неделю (В) и отказу от сидячего образа жизни (С).

**Диета** – необходимая составная часть лечения предиабета и направлена на снижение веса и АД, нормализацию углеводного и липидного обмена, снижение резистентности к инсулину [17].

У пациентов с нормальной массой тела ограничение калорий нецелесообразно, но важно изменение характера питания (ограничение сладостей, других легкоусвояемых углеводов, обязательное употребление не менее 8 сырых фруктов и овощей в день).

При ожирении рекомендовано снижение массы тела на 5-7 % в течение 6-12 месяцев (А).

Снижение веса достигается низкокалорийным питанием со снижением на 500-1000 ккал в сутки, но не менее 1500 ккал в сутки (мужчины) и 1200 ккал в сутки (женщины) с ограничением легкоусвояемых углеводов (сладкой пищи и напитков, мучного), животных и трансжиров или соблюдением средиземноморской диеты (А). Средиземноморская диета – богатая растительными полифенолами, полиненасыщенными и мононенасыщенными жирами, может рассматриваться для уменьшения числа сердечно-сосудистых событий [9].

Допустимо умеренное употребление некалорийных сахарозаменителей.

Показаны продукты, богатые растительными во-

локнами (из цельного зерна, овощи, фрукты, зелень) и ненасыщенными жирными кислотами (растительное масло в небольшом количестве, жирная рыба).

Ограничение приема насыщенных жиров <7 % общего калоража.

Снижение употребления трансжиров (Е).

Употребление алкогольных напитков возможно в количестве не более 1 усл. единицы в сутки для женщин и 2 усл. единиц для мужчин (одна условная единица соответствует 15 г чистого этанола, или примерно 40 г крепких напитков, или 140 г сухого вина, или 300 г пива), при отсутствии панкреатита, выраженной нейропатии, гипертриглицеридемии, алкогольной зависимости (Е).

Не рекомендуется назначение антиоксидантов (таких как витамин С, Е) ввиду недостаточной доказательной базы их эффективности и безопасности, особенно, в течение длительного времени (А).

Рекомендации по изменению образа жизни у пациентов с предиабетом [8].

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуются полное прекращение курения и выполнение программ по прекращению курения.	I	A
Изменение образа жизни рекомендуется для предотвращения или замедления развития СД	I	A
Уменьшенное потребление калорий рекомендуется для снижения избыточной массы тела	I	A
Для профилактики развития СД рекомендуется умеренная физическая активность, особенно рекомендована комбинация аэробных упражнений и упражнений с сопротивлением, длительностью ≥150 мин/неделю	I	A
Средиземноморская диета – богатая растительными полифенолами, полиненасыщенными и мононенасыщенными жирами, может рассматриваться для уменьшения числа сердечно-сосудистых событий	IIa	B
Применение витаминов или микроэлементов для снижения риска СД или ССЗ у пациентов с СД не рекомендуется	III	B

Питание детей и молодых людей с предиабетом должно строиться на моделях здорового питания, в которых акцент делается на потреблении высококачественных продуктов с высоким содержанием питательных веществ и снижении потребления высококалорийных продуктов питания, не содержащих питательных веществ, в частности сахаросодержащих напитков (В).



### 3.2 Медикаментозное лечение:

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100 % вероятность применения) [1, 8]:

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Бигуаниды	Метформин	перорально	A1

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

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Статины	Розувастатин	перорально	A
Статины	Аторвастатин	перорально	A

#### Медикаментозная терапия:

Следует рассматривать возможность применения метформина у взрослых с предиабетом для профилактики развития сахарного диабета 2-го типа по 500-850 мг 2 раза в сутки, у детей с 10-летнего возраста метформин может применяться по 500 мг или 850 мг один раз в сутки во время или после приема пищи [1, 18-20].

Целевые уровни показателей углеводного обмена при предиабете

HbA1c, %*	Глюкоза плазмы натощак ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 5,7	<5,6	< 7,8

При достижении гликемических целей следует:

- опираться на HbA1c, который является основным интегральным (за 3 предшествующих месяца) показателем гликемического контроля (A);
- стремиться к достижению уровня HbA1c <5,7 % для снижения риска развития СД2т, микрососудистых и нейропатических осложнений (B);
- проводить оценку HbA1c один раз в год у пациентов со стабильным контролем предиабета и целевыми показателями гликемии, при смене лечения или не достигнутом целевом уровне гликемии – раз в три месяца (E).

Терапия **метформином** для предупреждения диабета 2 типа должна быть предусмотрена [1, 18-20]:

- всем больным с предиабетом, особенно с ИМТ>35 кг/м<sup>2</sup>, в возрасте <60 лет,
- женщинам с предшествующим гестационным диабетом (ГСД),
- тем, у кого HbA1C нарастает, несмотря на вмешательства по изменению образа жизни. (A)

Группы сахароснижающих препаратов, применяемых для лечения предиабета и механизм их действия

Группы препаратов	Механизм действия
Бигуаниды (метформин)	Снижение продукции глюкозы печенью Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани Снижение всасывания глюкозы в ЖКТ

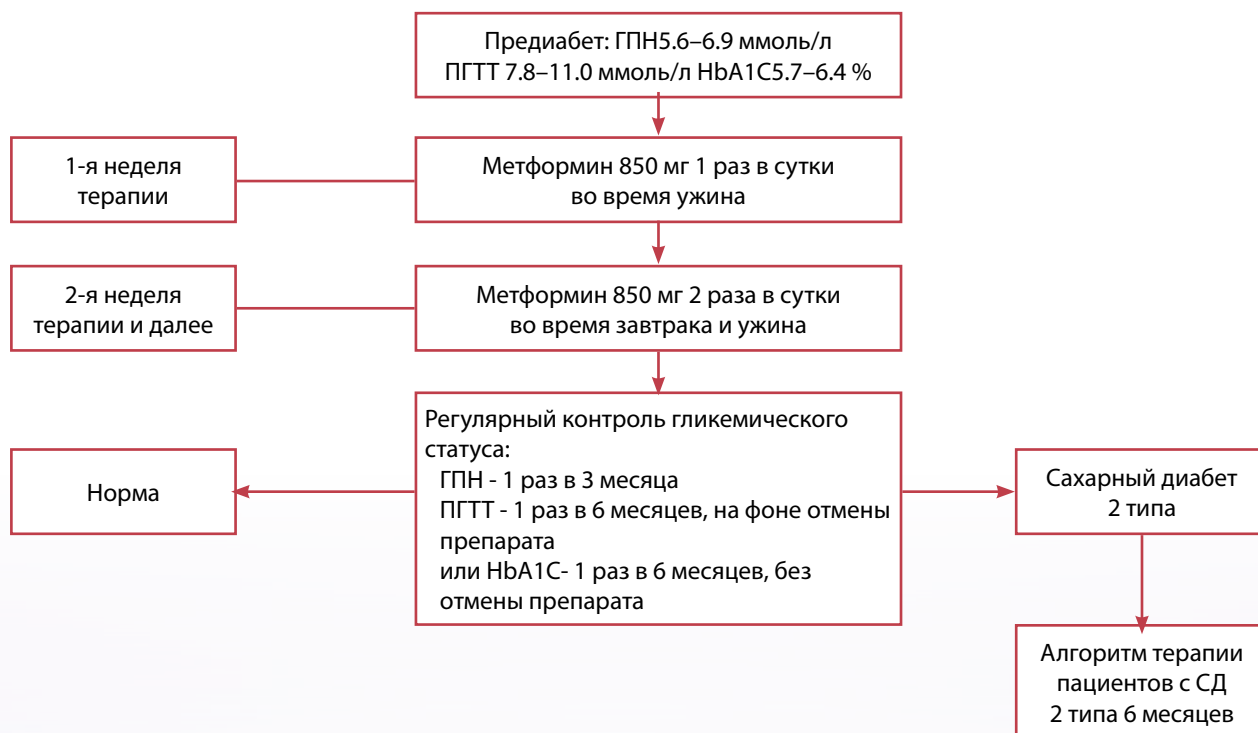
#### Преимущества и недостатки метформина

Группа препаратов	Снижение HbA1c на монотерапии	Преимущества	Недостатки	Примечания
Метформин	1,0-2,0 %	– низкий риск гипогликемии – снижает массу тела – потенциальный кардиопротективный эффект – улучшает липидный профиль – снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с ожирением – снижает риск развития СД 2 у лиц с НТГ	– желудочно-кишечный дискомфорт – риск развития лактацидоза (очень редко)	Противопоказан при – СКФ <30 мл/мин – печеночной недостаточности; – заболеваниях, сопровождающихся гипоксией; – алкоголизме; ацидозе любого генеза; – беременности и лактации.

#### Характеристика сахароснижающих препаратов

Группа препаратов	Международное непатентованное название	Суточная доза (мг)	Кратность приема (раз/сутки)	Длительность действия (часы)
Бигуаниды	Метформин	500–2000	1–2	8–12

Алгоритм терапии метформином у пациентов с предиабетом:



С целью снижения риска развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта можно начинать терапию с 500 мг 1 раз в сутк, в течение 1-й недели терапии (во время последнего приема пищи) с последующим увеличением дозы до 850 мг 2 раза в сутки к концу первого месяца терапии.

Длительное применение метформина может привести к дефициту витамина В12, поэтому надо предусмотреть периодическое определение уровня этого витамина, особенно у лиц с анемией или периферической нейропатией [1].

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ**

Европейское общество кардиологов для лечения пациентов в СД2т (и предиабетом) рекомендует так называемый многофакторный подход. Комбинированное снижение гликированного гемоглобина, систолического давления и липидов уменьшает число сердечно-сосудистых событий на 75 % [21].

Рекомендации по контролю артериального давления у пациентов с предиабетом [21].

Рекомендации	Класс	Уровень
<b>Цели лечения</b>		
Антигипертензивная медикаментозная терапия рекомендуется пациентам с предиабетом при АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.	I	A
<b>Лечение и оценка эффективности терапии</b>		
Пациентам с предиабетом и сопутствующей АГ рекомендуется изменение образа жизни (снижение веса при избыточном весе, физическая активность, ограничение алкоголя, ограничение соли и повышенное потребление фруктов (н-р, 2–3 в день), овощей (н-р, 2–3 в день) и молочных продуктов с низким содержанием жира)	I	A
У пациентов с предиабетом блокаторы РААС (ингибиторы АПФ и блокаторы АП II) предпочтительнее бета-адреноблокаторов или диуретиков, так как способны снижать риск возникновения СД	IIa	A
Суточное амбулаторное мониторирование АД должно рассматриваться для оценки патологии суточной модели АД и корректировки терапии	IIa	C

Целевые показатели АД на фоне антигипертензивной терапии предиабета и СД2т [21].

Показатель	Целевые значения САД, мм рт. ст.
Для всех больных	<130, если переносит, но не <120
Для лиц более старшего возраста (>65 лет)	Менее строгий контроль, 130-139

Рекомендации по лечению дислипидемии у пациентов с предиабетом [22-25].

Рекомендации	Класс	Уровень
<b>Цели лечения</b>		
У пациентов с предиабетом при умеренном риске сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется уровень ХЛВП < 2,5 ммоль/л (< 100 мг/дл).	I	A
У пациентов с предиабетом при высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется уровень ХЛВП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) или снижение ХЛВП не менее чем на 50 %.	I	A
У пациентов с предиабетом при очень высоком сердечно-сосудистом риске с рекомендуется уровень ХЛВП < 1,4 ммоль/л (< 55 мг/дл) или снижение ХЛВП не менее чем на 50 %.	I	A
Статины рекомендуются в качестве препаратов первой линии лечения у пациентов с СД/предиабетом и высокими уровнями ХЛНП: введение статинов определяется на основе профиля риска сердечно-сосудистых заболеваний пациента и рекомендованного ХЛНП.	I	A
Если целевой уровень ХЛНП не достигнут, рекомендуется комбинированная терапия с эзетимибом.	I	B
У пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, с сохраняющимся высоким уровнем ХЛНП, несмотря на лечение максимальной переносимой дозой статинов, в сочетании с эзетимибом или у пациентов с непереносимостью статинов, рекомендован ингибитор PCSK9. *	I	A
Изменение образа жизни (с акцентом на снижение веса и снижение потребления быстро усваиваемых углеводов и алкоголя) следует рассматривать у пациентов с низким уровнем ХЛВП и высоким уровнем триглицеридов.	IIa	B

\*ингибиторы PCSK9 представляют собой класс препаратов, снижающих уровень ЛПНП и, следовательно, могут снижать частоту ССЗ.

Рекомендации по антиагрегантной терапии у пациентов с предиабетом [17].

У пациентов с предиабетом при умеренном риске ССЗ ацетилсалициловая кислота для первичной профилактики не рекомендуется.	I	B
Ацетилсалициловая кислота 75–100 мг в день рекомендована, как вторичная профилактика при высоком и очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений.	IIb	A

**3.3 Дальнейшее ведение:** при выявлении предиабета – пожизненное наблюдение для немедикаментозного и медикаментозного лечения с целью предотвращения перехода в СД2т.

### НАБЛЮДЕНИЕ ЛИЦ С ПРЕДИАБЕТОМ И МОНИТОРИНГ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ФАКТОРОВ РИСКА

Обязательное обследование

Показатель	Частота обследования
HbA1c	1 раз в год, при появлении симптомов диабета (например, полиурия/полидипсия), нарастании веса – чаще
ИМТ (рост, вес)	При каждом посещении врача и/или СМР с записью в истории болезни
Измерение объема талии	При каждом посещении врача и/или СМР с записью в истории болезни
Контроль АД	При каждом посещении врача и/или СМР с записью в истории болезни. При наличии артериальной гипертонии – домашний мониторинг АД
Статус курения/рекомендация по отказу от курения/направление на консультацию специалиста по отказу от курения/прогресс в отказе от курения	При каждом посещении врача с отметкой в истории болезни
Липидный профиль (общий холестерин, ХЛВП, ХЛНП, триглицериды)	1 раз в год и чаще, если пациент получает статины или другие липидснижающие препараты

Обследование по показаниям и рекомендуемые.

Показатель	Частота обследования
Уровень витамина В12 в крови	Через год от начала терапии метформином или при появлении анемии, неврологических симптомов на фоне приема метформина
Биохимический анализ крови (мочевая кислота, креатинин, калий, АЛТ, АСТ)	По показаниям (ожирение, лечение блокаторами РААС, мочегонными, статинами, подагра)
Осмотр сосудов глазного дна	При наличии офтальмоскопа у врача ПМСП 1 раз в год
Консультация эндокринолога, кардиолога, окулиста, невропатолога, сосудистого хирурга, психотерапевта, других специалистов	При необходимости по решению семейного врача/врача общей практики, терапевта, педиатра
Биоимпедансометрия	По возможности пациента для повышения приверженности снижению веса и здоровому питанию

### 3.4. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- показатели гликемии (HbA1c) ниже 5,7 %20
- ИМТ <25 (для азиатов меньше 23);
- уровень ХЛНП <2,5 ммоль/л, <1,8 ммоль/л или <1,4 ммоль/л в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска;
- САД <130, если переносит, но не <120 мм рт. ст.

### 4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ: нет.

### 5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ: нет.

### 6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

**6.1 Список разработчиков протокола** с указанием квалификационных данных:

- Нугманова Дамиля Сакеновна – доктор медицинских наук, профессор, Президент Ассоциации семейных врачей Казахстана;
- Джунусбекова Гульнара Алдешовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии с курсом ревматологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», Президент общества специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике;
- Тундыбаева Мейрамгуль Капсиметовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии с курсом ревматологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», вице-президент общества специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике;
- Аканов Жанай Айканович – кандидат медицинских наук, Президент ОФ «Казахстанское общество по изучению диабета», директор Центра Диабета МК «ААА»;
- Соколова Людмила Юрьевна – магистр медицины, ассистент кафедры общей врачебной практики АО «Национальный медицинский университет».

- Калиева Шолпан Сабатаевна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, врач-клинический фармаколог высшей категории, НАО «Медицинский университет Караганды».

**6.2. Указание на отсутствие конфликта интересов:** нет.

#### 6.3. Рецензенты:

- Гуляев Александр Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, Лауреат Государственной премии, ведущий научный сотрудник «Центр наук о жизни» Назарбаев Университета;
- Идрисов Алишер Саугабаевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины № 2 НАО «Медицинский университет Астана».

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

#### 6.5 Список использованной литературы:

- Standards of Medical Care in Diabetes–2020 Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. Clinical Diabetes 2020 Jan; 38(1): 10- 38. <https://doi.org/10.2337/cd20-as01>
- World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate and hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation. [http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2006/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/) (June 14 2019).
- IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>
- Cosson E, Hamo-Tchatchouang E, Banu I, Nguyen MT, Chiheb S, Ba H, Valensi P. A large proportion of prediabetes and diabetes goes undiagnosed when only fasting plasma glucose and/or HbA1c are measured in overweight or obese patients. Diabetes Metab 2010;36:312\_318.
- NCD-RisC Projections for 2025 (obesity, diabetes) <http://ncdrisc.org/country-profile.html>
- Barry E, Roberts S, Oke J, Vijayaraghavan S, Normansell

- R, Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ* 2017; 356: i6538.
7. Shahim B, Gyberg V, De Bacquer D, Kotseva K, De Backer G, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryde'n L. Undetected dysglycaemia common in primary care patients treated for hypertension and/or dyslipidaemia: on the need for a screening strategy in clinical practice. A report from EUROASPIRE IV a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:21.
  8. The Finnish Diabetes Risk Score <https://www.diabetes.fi/files/502/eRiskitestilomake.pdf>
  9. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Heart Journal 2019 -doi: 10.1093/eurheartj/ehz455)
  10. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Ryden L, Malmberg K. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2770\_2776.
  11. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140\_2144.
  12. Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, Mellbin L, Schnell O, Tuomilehto J, Wood D, Ryden L. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: a report from EUROASPIRE IV: a survey from the European Society of Cardiology. *Diabetes Care* 2017;40:1233\_1240.
  13. Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, Kivimaki M, Tabak A, Jorgensen ME, Faerch K. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with prediabetes defined by different criteria: the Whitehall II study. *Diabetes Care* 2018;41:899\_906.
  14. Niskanen L, Laaksonen DE, Lindström J, Eriksson JG, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Hämäläinen H, Tuomilehto J, Uusitupa M. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*. 2006;29(3):709.
  15. Артериальная гипертензия. Клинический протокол РК, 2018 г. Разработчики: Жусупова Г.К., Джунусбекова Г.А., Загоруля Н.Л. и др. <http://www.rcrz.kz/index.php/ru/2017-03-12-10-51-13/klinicheskie-protokoly>
  16. Völgyi E, Tylavsky FA, Lyytikäinen A, Suominen H, Alén M, Cheng S. Assessing body composition with DXA and bioimpedance: effects of obesity, physical activity, and age. *Obesity (SilverSpring)*. 2008;16(3):700. Epub 2008 Jan 17.
  17. Nita G Forouhi, et al. Dietary and nutritional approaches for prevention and management of type 2 diabetes. *BMJ* 2018;361:k2234 doi: 10.1136/bmj.k2234
  18. Lily M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician* 2009; 55: 363-369 [PMID: 19366942]
  19. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения / А.С. Аметов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. –Т. 1. –С. 84–85.3. Атлас IDF. 7-е изд. –2015
  20. Дедов, И. И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014г. и перспективы развития / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. –2015. –Т. 18, No 3 –С. 5–22.
  21. Francesco Cosentino, Peter J Grant, Victor Aboyans, Clifford J Bailey, Antonio Ceriello, Victoria Delgado, Massimo Federici, Gerasimos Filippatos, Diederick E Grobbee, Tina Birgitte Hansen, Heikki V Huikuri, Isabelle Johansson, Peter Jüni, Maddalena Lettino, Nikolaus Marx, Linda G Mellbin, Carl J Östgren, Bianca Rocca, Marco Roffi, Naveed Sattar, Petar M Seferović, Miguel Sousa-Uva, Paul Valensi, David C Wheeler, ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255–323, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
  22. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397-1405.
  23. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117\_125.
  24. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalan R, Spinar J, Park JG, White JA, Bohula EA, Braunwald E; IMPROVE-IT Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571\_1582.
  25. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, de Graaf J, Furberg CD, Sniderman A. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000759.

**The Finnish Diabetes Risk Score**

Тест:

Нужно выбрать характерный ответ для пациента:

**1. Возраст**

- 0 баллов – меньше 45 лет
- 2 балла – 45-54 года
- 3 балла – 55-64 года
- 4 балла – более 65 лет

**2. Индекс массы тела**

- 0 баллов - менее 25 кг/м<sup>2</sup>
- 1 балл – 25-30 кг/м<sup>2</sup>
- 2 балла – более 30 кг/м<sup>2</sup>

**3. Окружность талии (на уровне пупка)**

- Мужчины/Женщины
- 0 баллов – менее 94 см/менее 80 см
- 3 балла – 94-102 см/80-88 см
- 4 балла – более 102 см/более 88 см

**4. Наличие физической активности минимум 30 мин. в день (3 часа в неделю)**

- 0 баллов – Да
- 2 балла – Нет

**5. Как часто Вы едите овощи?**

- 0 баллов – Каждый день
- 1 балл – Не каждый день

**6. Приходилось ли Вам принимать антигипертензивные препараты на регулярной основе?**

- 0 баллов – Нет
- 2 балла – Да

**7. Находили ли у Вас повышение глюкозы крови (при профосмотре, во время болезни, при беременности)?**

- 0 баллов – Нет
- 5 баллов – Да

**8. Был ли сахарный диабет у кого-то из членов Вашей семьи?**

- 0 баллов – Нет
- 3 балла – Был: у дедушки/бабушки, тети/дяди, двоюродного брата/сестры
- 5 баллов – Был: у моего родителя, брата/сестры, моего ребенка

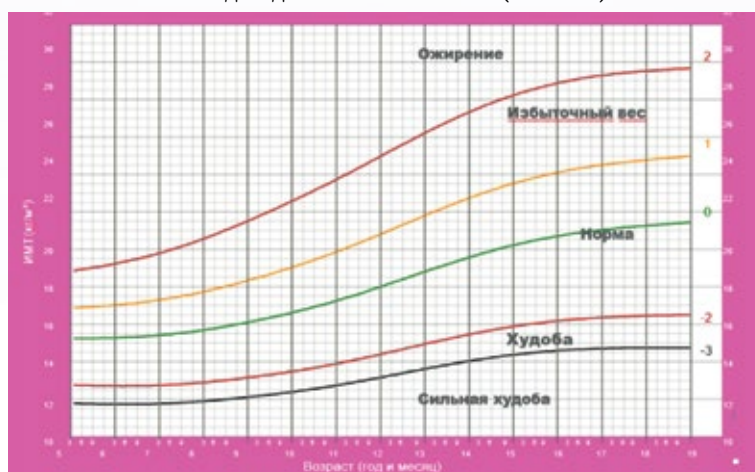
**ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Общий риск (риск развития диабета типа 2 в течение ближайших 10 лет)[2]:

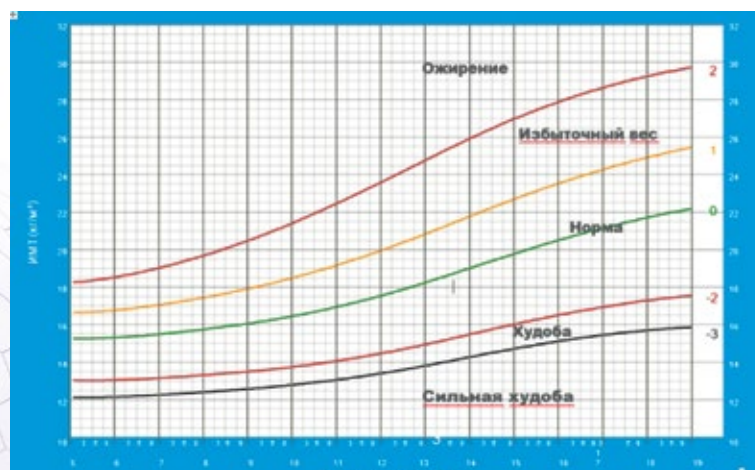
- Ниже 7 баллов – Низкий: примерно у 1-го из 100 возможно будет диабет
- 7-11 баллов – Немного повышен: примерно у 1-го из 25 возможно будет диабет
- 12-14 баллов – Умеренный: примерно у 1-го из 6 возможно будет диабет
- 15-20 баллов – Высокий: примерно у 1-го из 3 возможно будет диабет
- Более 20 баллов – Очень высокий: примерно у 1-го из 2 возможно будет диабет

**Таблицы ИМТ детей и подростков**

**ИМТ для девочек. С 5-19 лет (z-scores)**



**ИМТ для мальчиков. С 5-19 лет (z-scores)**



# ГЛЮКОФАЖ® XR

## Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название:** Глюкофаж® XR

**МНН:** метформин

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

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

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

### Показания к применению:

1) Снижение риска и профилактика сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточным весом с нарушением толерантности к глюкозе и/или нарушенной гликемией натощак, и/или повышенным уровнем гликированного гемоглобина, у которых: высокий риск развития сахарного диабета 2 типа, прогрессирует сахарный диабет 2 типа, несмотря на активное изменение образа жизни в течение 3-6 месяцев.  
2) Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов, особенно у пациентов с избыточным весом, когда диетотерапия и физические нагрузки не приводят к надлежащему гликемическому контролю. Глюкофаж® XR может применяться в форме монотерапии, или в сочетании с другими оральными противодиабетическими средствами, или с

инсулином.

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

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

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

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

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

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

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

**Держатель регистрационного удостоверения:** Мерк Сероно Лтд, Фелтем, Великобритания

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

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

**Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата.**

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

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

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

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

doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-80-89

# Симбиоз кардиологии и эндокринологии



А.Ф. Вербовой, Н.И. Вербовая, Ю.А. Долгих  
Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, РФ

В медицинской практике часто встречаются пациенты, имеющие сразу несколько заболеваний, как связанных патогенетически между собой, так и несвязанных. В статье рассматриваются эндокринные заболевания, при которых имеются проявления со стороны сердечно-сосудистой системы, – нарушения углеводного обмена, патология щитовидной железы, надпочечников и акромегалия. Эти заболевания снижают качество жизни пациентов и увеличивают риски сердечно-сосудистых осложнений. Также в статье обсуждаются особенности сердечно-сосудистых проявлений при этих заболеваниях и показания для дифференциальной диагностики. Существенно повышает сердечно-сосудистые риски сахарный диабет 2-го типа, который приводит к более быстрому прогрессированию атеросклероза. Причем сосудистые нарушения выявляются уже на стадии преддиабета. Поэтому необходимо как можно раньше выявлять нарушения углеводного обмена и начинать соответствующую терапию. При назначении сахароснижающей терапии следует отдавать предпочтение препаратам, имеющим низкий риск гипогликемий (метформин, агонисты глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа). Нарушения функции щитовидной железы – тиреотоксикоз и гипотиреоз – также оказывают неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. Гипотиреоз часто имеет стертую клиническую картину и проявления со стороны различных органов, в связи с чем поздно диагностируется. Поэтому следует проводить активную диагностику этого состояния у лиц с сочетанием самых различных заболеваний, особенно в пожилом возрасте. Патология надпочечников (феохромочитома, гиперальдостеронизм и гиперкортицизм) проявляется повышением артериального давления. Проводить дифференциальную диагностику стоит в случае тяжелого течения артериальной гипертензии или резистентности антигипертензивной терапии. При акромегалии поражения сердечно-сосудистой системы встречаются достаточно часто и являются основной причиной смертности этих больных. Поэтому раннее выявление этой патологии особенно важно. Таким образом, такие пациенты должны наблюдаться совместно кардиологом и эндокринологом, а своевременная диагностика и лечение эндокринной патологии поможет снизить у них сердечно-сосудистые риски.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, преддиабет, сахарный диабет 2-го типа, заболевания щитовидной железы, заболевания надпочечников, акромегалия.

Для цитирования: Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Симбиоз кардиологии и эндокринологии. Медицинский совет. 2020;(14):80–89. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-80-89.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Symbiosis of cardiology and endocrinology

Andrey F. Verbovoy, Nelli I. Verbovaya, Yulia A. Dolgikh, Samara State Medical University

In medical practice, there are often patients who have several diseases at once, both pathogenetically related to each other and not related. The article discusses endocrine diseases in which there are manifestations from the cardiovascular system – disorders of carbohydrate metabolism, pathology of the thyroid gland, adrenal glands and acromegaly. These diseases reduce the quality of life of patients and increase the risks of cardiovascular complications. The article also discusses the features of cardiovascular manifestations in these diseases and indications for differential diagnosis. Type 2 diabetes mellitus significantly increases the cardiovascular risks, which leads to a more rapid progression of atherosclerosis. Moreover, vascular disorders are detected already at the stage of prediabetes. Therefore, it is necessary to identify disorders of carbohydrate metabolism as early as possible and initiate appropriate therapy. When prescribing antihyperglycemic therapy, preference should be given to drugs with a low risk of hypoglycemia (metformin, glucagon-like peptide-1 agonists, type 2 sodium glucose co-transporter inhibitors). Thyroid



dysfunctions – thyrotoxicosis and hypothyroidism – also have an adverse effect on the cardiovascular system. Hypothyroidism often has a blurred clinical picture and manifestations from various organs, and therefore it is diagnosed late. Therefore, an active diagnosis of this condition should be carried out in persons with a combination of a wide variety of diseases, especially in old age. Adrenal pathology (pheochromocytoma, hyperaldosteronism and hypercorticism) is manifested by an increase in blood pressure. Differential diagnosis is worthwhile in case of severe arterial hypertension or resistance to antihypertensive therapy. In acromegaly, lesions of the cardiovascular system are quite common and are the main cause of death in these patients. Therefore, early detection of this pathology is especially important. Thus, such patients should be monitored jointly by a cardiologist and an endocrinologist, and timely diagnosis and treatment of endocrine pathology will help reduce their cardiovascular risks.

**Keywords:** cardiovascular diseases, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, thyroid diseases, adrenal diseases, acromegaly.

For citation: Verbovoy A.F., Verbovaya N.I., Dolgikh Yu.A. Symbiosis of cardiology and endocrinology. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(14):80–89. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-80-89.

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

## Введение

Достаточно часто при лечении пациента мы встречаемся не с одним заболеванием, а с несколькими одновременно. Наличие нескольких заболеваний определяется понятием коморбидности. Выделяют транссиндромальную коморбидность, когда заболевания связаны патогенетически, и транснозологическую, когда болезни имеют различные механизмы развития [1]. Это приводит к увеличению смертности. Показано, что при сочетании двух и более патологий у одного пациента трехлетняя смертность достигает 82 % [2].

Количество заболеваний у одного человека увеличивается с возрастом, поэтому данная проблема особенно актуальна для пожилых пациентов. Более половины лиц старшего возраста имеют три и более хронических заболевания.

Первое место по распространенности занимают заболевания сердечно-сосудистой системы. И хотя в последнее время отмечается положительная динамика в поведении населения в отношении здоровых привычек и снижении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), тем не менее доля пациентов, которые используют ресурсы здравоохранения в профилактических целях, остается достаточно низкой – всего лишь около 10 % [3], распространенность ССЗ тоже остается на высоком уровне. ССЗ являются лидером среди причин смертности. Поэтому их ранняя диагностика является одной из важных задач современной медицины. Кардиоваскулярные проявления часто встречаются при ряде других заболеваний, в т.ч. и эндокринных. Более того, сердеч-

но-сосудистые нарушения могут быть одним из первых симптомов заболеваний эндокринных органов. При этом врачи-эндокринологи принимают активное участие в выявлении таких нарушений, их диагностике и лечении. Своевременная диагностика и лечение таких состояний помогут снизить риск развития тяжелых кардиоваскулярных осложнений. В связи с этим вопросы коморбидности в эндокринологии являются актуальными и врачи других специальностей (кардиологи, терапевты, врачи общей практики) должны уметь проводить дифференциальную диагностику и вовремя выявлять эндокринные причины симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы.

К эндокринным заболеваниям, имеющим кардиоваскулярные проявления, относятся ожирение, нарушения углеводного обмена, заболевания щитовидной железы, надпочечников, акромегалия.

## Метаболический синдром и кардиоваскулярная патология

Одним из распространенных заболеваний, которое сочетается с кардиоваскулярной патологией, является ожирение. По данным Фремингемского исследования, ожирение уже само по себе является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5]. Особенно неблагоприятным вариантом является висцеральный (абдоминальный) тип отложения жировой ткани.

Такое ожирение является основным компонентом метаболического синдрома.

Метаболический синдром – это симптомокомплекс, характеризу-

ющийся сочетанием нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов, а также артериальной гипертензией. Для постановки диагноза «Метаболический синдром» необходим один основной критерий, т.е. висцеральное ожирение (окружность талии у женщин более 80 см и у мужчин более 94 см), и два дополнительных [6]:

- уровень АД > 140 и 90 мм рт. ст. или лечение антигипертензивными препаратами,
- повышение уровня триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л),
- снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин),
- повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л,
- нарушения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе или нарушение гликемии натощак).

Связующим звеном всех указанных проявлений является инсулинорезистентность, которая посредством ряда механизмов повышает тонус сосудов, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, способствует развитию дислипидемии. Все это приводит к формированию артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС).

Кроме того, инсулинорезистентность является основой патогенеза преддиабета и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Общеизвестно, что СД2 является мощным фактором риска поражения сердечно-сосудистой системы. Однако не только сам диабет приводит к нежелательным кардиоваскулярным осложнениям, но и преддиабет оказывает неблагоприятное воздействие.

Преддиабет – это раннее нарушение углеводного обмена, которое является предшественником СД2. При этом состоянии показатели гликемии уже превышают норму, однако еще не достигают диабетического уровня. К преддиабету относятся нарушенная гликемия натощак (НГТ) и нарушение толерантности к глюкозе (НТТ). По данным национального эпидемиологического исследования NATION, распространенность преддиабета в России составляет 19,3 % [7].

Уже при наличии НГТ или НТТ формируется инсулино-резистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. У лиц с инсулинорезистентностью развитие сердечно-сосудистой патологии связано с повреждением эндотелия и сосудистым воспалением [8]. Продемонстрировано, что преддиабет характеризуется более тяжелым течением атеросклероза в коронарных сосудах [9].

Поэтому компенсация углеводного обмена должна начинаться уже при преддиабете. Так как большинство пациентов имеют избыточную массу тела или ожирение, то основой терапии таких пациентов должно быть снижение массы тела. Врачи, к которым обращается пациент, должны активно ориентировать пациентов на лечение ожирения. Для этого рекомендуется в первую очередь изменение образа жизни – рациональное питание и адекватная физическая активность. При недостаточной эффективности этих мер необходима медикаментозная терапия.

Назначение метформина оправданно уже при преддиабете. Его использование у данной категории пациентов позволяет отдалить сроки манифестации СД2, что было показано в исследовании DPP (Diabetes Prevention Program) [10].

Лираглутид относится к агонистам глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) и может использоваться у пациентов с ожирением для снижения массы тела, а также улучшать углеводный обмен. Его эффективность была подтверждена в крупном исследовании «SCALE, ожи-

рение и преддиабет». В результате применения лираглутида снижение массы тела на 5 % и более было достигнуто у 63,2 % пациентов по сравнению с 27,1 % пациентов в группе плацебо, а снижение массы тела на 10 % и более – у 33,1 % пациентов. Кроме того, данный препарат снижал частоту преддиабета: до начала терапии преддиабет был диагностирован у 61,2 % пациентов, через 56 нед. применения лираглутида частота преддиабета составила 30,8 %, что значительно ниже, чем в группе плацебо (67,3 %) [11]. При исследовании влияния лираглутида на частоту возникновения СД2 было показано, что манифестация диабета в группе лираглутида была в 2,7 раза позже, чем в группе плацебо, что соответствует снижению риска развития заболевания на 80 % [12]. При дальнейшем прогрессировании нарушений углеводного обмена формируется СД2. Эта патология является самой распространенной среди всех эндокринных заболеваний, причем число больных СД2 неуклонно увеличивается. Так, с 2000 г. число пациентов с СД2 в Российской Федерации увеличилось в 2,2 раза. В 2019 г. численность больных составила более 4 млн человек. В основном это пациенты старше 65 лет, т.к. манифестирует СД2 обычно после 40 лет [13].

Сахарный диабет 2-го типа является независимым предиктором, повышающим уровень коморбидности как у мужчин, так и у женщин [14]. Данное заболевание приводит к повышению риска развития атеросклероза и, как следствие, сердечно-сосудистых осложнений: ИБС, АГ, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Основными факторами прогрессирования атеросклероза при СД2 являются:

- метаболические: гипергликемия, инсулинорезистентность, дислипидемия,
- оксидативный стресс и гликозилирование белков,
- эндотелиальная дисфункция и воспаление,
- тромботические факторы: повышение фибриногена, ги-

перэкспрессия ингибитора активатора плазминогена 1, активация тромбоцитов.

Атеросклеротический процесс при СД2 развивается в среднем на 10–15 лет раньше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, и протекает более агрессивно. Предвестником атеросклероза является повышенная жесткость артерий, для оценки которой используется сердечно-лодыжечный сосудистый индекс. Показано, что у 14,5 % пациентов с любыми нарушениями углеводного обмена (как преддиабетом, так и СД2) этот показатель является патологическим [15].

Гипергликемия и неадекватный контроль углеводного обмена являются важными аспектами прогрессирования атеросклероза. Так, недостаточная компенсация пациента связана с увеличением толщины комплекса интимамедиа (КИМ), которая является одним из показателей выраженности атеросклеротического процесса у пациентов с СД2, причем даже у молодых. Повышение уровня HbA1c на 1 % было ассоциировано с 30 %-ным увеличением толщины КИМ [16].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) как самое частое проявление атеросклероза встречается у пациентов с СД2 в 2–4 раза чаще, чем среди людей того же возраста без диабета. Начало заболевания приходится на более молодой возраст, чем в общей популяции. Именно это заболевание является одной из наиболее частых причин смерти пациентов с диабетом – 68,3 % случаев [17]. Наличие СД2 отягощает течение ИБС: у пациентов с ИБС в сочетании с СД2 наблюдается более тяжелое поражение артерий каротидного бассейна и артерий нижних конечностей [18].

Одним из факторов риска развития ИБС у больных СД2 является гипергликемия. Показано, что повышение уровня гликированного гемоглобина всего лишь на 1 % приводит к повышению сердечно-сосудистых заболеваний на 18 %.

Особенностью ИБС при диабете является также поздняя диагностика из-за бессимптомного течения и

высокая частота острого коронарного синдрома. Сахарный диабет является независимым предиктором инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Смертность от ИМ среди больных с диабетом в 1,5–2 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, как в острой стадии ИМ, так и в отдаленном периоде. Поэтому важна своевременная диагностика и лечение ИБС у лиц с нарушениями углеводного обмена.

Артериальная гипертензия является частым спутником СД2. Сочетание этих патологий встречается в 50–80 % случаев. Гипергликемия оказывает негативное влияние на течение АГ. По данным Л.А. Руктыкиной и соавт., опубликованным в 2014 г., у женщин с СД2 в постменопаузе уровни систолического и диастолического АД коррелируют с уровнем гликированного гемоглобина [19].

Особенностью течения АГ при диабете является отсутствие физиологического снижения артериального давления (АД) в ночное время [17]. Этот феномен ассоциируется с более частым поражением органов-мишеней, в частности сердца и почек. Кроме того, у ряда пациентов возможна склонность к ортостатической гипотонии. Это осложняет подбор антигипертензивной терапии и контроль уровня артериального давления. Также у больных диабетом чаще регистрируется неадекватный прирост артериального давления во время физической нагрузки [20].

Таким образом, сахарный диабет является мощным фактором кардиоваскулярных заболеваний. Своевременная диагностика и лечение нарушений углеводного обмена замедлят развитие атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Поэтому скрининг лиц с преддиабетом и СД2 в группах риска (пациенты с ожирением, метаболическим синдромом, отягощенной наследственностью и т.д.) позволит снизить смертность от ССЗ.

Такие пациенты должны наблюдаться совместно эндокринологом и кардиологом для лечения как эндокринной, так и сердечно-

сосудистой патологии. Эндокринологи могут оказывать влияние на кардиальную патологию и снижать сердечно-сосудистые риски путем компенсации углеводного обмена, ориентируясь на целевые значения гликированного гемоглобина. Уменьшая гипергликемию, можно снижать риск заболеваний сердечно-сосудистой системы. Так, например, снижение гликированного гемоглобина уменьшает риск инфаркта миокарда на 14 % [21]. Показано, что сосудистые осложнения формируются и выявляются уже на стадии преддиабета [22]. Поэтому начинать сахароснижающую терапию нужно как можно раньше. Метформин, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) и агонисты глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1) относятся к препаратам первого ряда для лечения лиц с нарушениями углеводного обмена. Общей особенностью этих лекарственных средств является низкий риск гипогликемий, являющихся основной причиной острых сердечно-сосудистых событий у больных СД2. В ряде исследований продемонстрировано, что частота тяжелых гипогликемий ассоциируется с ростом смертности [23].

Назначение метформина при нарушениях углеводного обмена приводит к снижению случаев инфаркта миокарда и повышению выживаемости пациентов [24]. Согласно рекомендациям ESC-2019 по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям, следует рассмотреть назначение метформина при СД2 в сочетании с избыточным весом и с умеренным сердечно-сосудистым риском. Кроме того, его назначение приводит к снижению риска смерти и госпитализаций по поводу ХСН по сравнению с инсулином и препаратами сульфонилмочевины [25].

Препараты группы иНГЛТ-2 снижают реабсорбцию глюкозы из первичной мочи и приводят к ее выведению из организма. Потеря осмотически активного вещества – глюкозы, сопровождается диуретическим эффектом и, как след-

ствие, снижением АД. Систолическое АД в среднем уменьшается на 2–4 мм рт. ст., при этом гипотензивный эффект более выражен у лиц с высокими цифрами АД [26]. Уменьшение объема циркулирующей крови при использовании этой группы препаратов снижает риск развития ХСН у больных СД2 в сочетании с ССЗ и число госпитализаций по поводу ХСН [27, 28]. Потеря глюкозы с мочой приводит к снижению веса, что также благоприятно сказывается на снижении сердечно-сосудистого риска. В настоящее время в этой группе сахароснижающих препаратов зарегистрированы эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин.

К аГПП-1 относятся препараты: эксенатид, лираглутид, дулаглутид, ликсисенатид, семаглутид. Эти препараты также оказывают протективное действие на сердечно-сосудистую систему у пациентов с СД2 и снижают сердечно-сосудистый риск. Так, например, в исследовании LEADER терапия лираглутидом в дозе 1,8 мг привела к достоверному снижению риска нефатального инфаркта миокарда на 14 %, нефатального инсульта на 14 %, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 22 % и общей смертности на 15 % [29]. Возможно, что снижение сердечно-сосудистых рисков связано с внегликемическими эффектами этих препаратов: снижением массы тела, в т.ч. и висцеральной жировой ткани, снижением АД, улучшением липидного профиля (уменьшение ЛПНП и триглицеридов).

Полученные результаты проведенных исследований нашли свое отражение в Алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом, выпущенных в 2019 г., согласно которым рекомендуется назначение иНГЛТ-2 в составе сахароснижающей терапии у больных СД2 в сочетании с ХСН, а также назначение иНГЛТ-2 или аГПП-1 при наличии у пациентов с СД2 атеросклеротических ССЗ и множественных сердечно-сосудистых факторов риска [30].

**Патология щитовидной железы и сердечно-сосудистые заболевания**

Тиреопатии занимают второе место по распространенности среди эндокринных заболеваний. При этом вопрос коморбидности у таких пациентов особенно актуален, т.к. основными проявлениями нарушения функции щитовидной железы, как при тиреотоксикозе, так и при гипотиреозе, являются симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы. Это обусловлено тем, что тиреоидные гормоны непосредственно оказывают воздействие на сердце и сосуды:

- положительное хроно- и ионотропное действие,
- увеличение количества и повышение чувствительности катехоламиновых рецепторов в миокарде,
- повышение потребности миокарда в кислороде.

Патология щитовидной железы представлена двумя синдромами – тиреотоксикозом и гипотиреозом. Оба этих состояния оказывает значимое влияние на сердечно-сосудистую систему.

Тиреотоксикоз – это клинический синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани. Основными заболеваниями, которые сопровождаются гиперфункцией щитовидной железы, являются диффузный токсический зоб (ДТЗ), многоузловой токсический зоб, токсическая аденома, тиреоидиты (послеродовой, подострый), медикаментозный тиреотоксикоз и др. Важными отличительными особенностями поражения сердечно-сосудистой системы являются различные нарушения ритма. Практически у всех пациентов наблюдается постоянная тахикардия, часто регистрируются экстрасистолии и фибрилляция предсердий (ФП). По некоторым данным, частота встречаемости ФП может достигать почти 18 % [31]. В связи с этим целесообразно определять тиреоидную функцию у паци-

ентов с впервые возникшей ФП для выявления возможной гиперфункции щитовидной железы. Основная цель лечения ФП в данном случае – достижение эутиреоза, контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) и профилактика эмболических осложнений. Следует воздержаться от назначения амиодарона, его применение возможно только в крайнем случае.

Среди других кардиоваскулярных проявлений тиреотоксикоза стоит отметить систолическую АГ, миокардиодистрофию и сердечную недостаточность.

При дифференциальной диагностике следует обратить внимание на другие симптомы тиреотоксикоза: раздражительность, тревожность, утомляемость, плохой сон, частый стул, тремор рук, глазные симптомы, увеличение размеров щитовидной железы.

Для улучшения состояния сердечно-сосудистой системы больного с тиреотоксикозом рекомендуется в первую очередь назначить тиреостатики для нормализации тиреоидной функции. Также назначают бета-блокаторы для снижения частоты сердечных сокращений.

Отдельно следует отметить амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз. Амиодарон – антиаритмический препарат, в составе которого есть йод – 75 мг в одной таблетке 200 мг. Во время метаболизма высвобождается около 6–9 мг неорганического йода, что намного больше суточной потребности. В результате содержание неорганического йода в организме возрастает, при этом захват йода щитовидной железой также увеличивается. Затем примерно через 24 нед. приема препарата он снижается, но все равно остается выше нормы. И хотя у большинства на фоне приема амиодарона сохраняется эутиреоз, тем не менее у ряда пациентов возможно развитие как тиреотоксикоза, так и гипотиреоза. Поэтому желательно перед назначением амиодарона исследовать функцию щитовидной железы и контролировать ее в дальнейшем.

Гипотиреоз – клинический син-

дром, обусловленный недостатком гормонов щитовидной железы в сыворотке крови или стойким ослаблением действия гормонов на ткани-мишени, который может быть первичным или вторичным. Наиболее часто встречается первичный гипотиреоз, который в большинстве случаев является послеоперационным или развивается вследствие аутоиммунного тиреоидита (АИТ).

Диагностика гипотиреоза представляет определенные трудности, т.к. симптомы неспецифичны и могут присутствовать при заболеваниях других органов и систем, а также отсутствует прямая зависимость между выраженностью симптомов и степенью дефицита тиреоидных гормонов. Достаточно часто пациенты лечатся у врачей различных специальностей по поводу таких заболеваний, как ИБС, гипертензия, дислипидемия, ожирение, бесплодие, нарушение менструального цикла, желчнокаменная болезнь, различные виды анемий, депрессия, деменция и др.

Особенно часто такие сложности диагностики гипотиреоза наблюдаются в пожилом возрасте, что связано с медленным и постепенным нарастанием симптоматики, а маскообразность проявлений гипотиреоза удлиняет время диагностического поиска. По статистике, в первый год от начала заболевания правильный диагноз ставится только в 34 % случаев, а у 9 % больных до начала адекватного лечения проходит более 10 лет.

Необходимо проводить скрининг больных с гипотиреозом. Представляется целесообразным определять уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у лиц с сочетанием самых различных заболеваний, что особенно часто встречается в пожилом возрасте.

Дефицит тиреоидных гормонов ассоциирован с более ранним началом и более быстрым развитием атеросклероза. Гипотиреоз сочетается с АГ, которая чаще бывает диастолической. Кроме того, при гипофункции щитовидной железы отмечается недостаточное сниже-

ние АД ночью и его повышенная вариабельность днем [32; 33; 34, с. 102–105].

Также необходимо проводить поиск лиц с субклиническим гипотиреозом, который выявляется с частотой от 3 % у мужчин до 10 % у женщин [35]. В работе А.Р. Волковой и соавт., представленной в 2019 г., показано, что субклинический гипотиреоз у пациентов в многопрофильной больнице встречался в 10,2 % случаев и увеличивал вероятность ССЗ [36].

Сочетание гипотиреоза с ХСН приводит к более частым случаям декомпенсации ХСН и более выраженному снижению фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) [34]. А у пациентов с ИБС наличие гипотиреоза увеличивает риск развития АГ [37].

Примерно в 5,0–6,9 % случаев гипотиреоз сочетается с СД2 [38]. Оба заболевания взаимно отягощают течение друг друга и могут оказывать сочетанное влияние на риск развития ССЗ. Так, одновременное наличие у пациента СД2 и гипотиреоза усиливает процессы атерогенеза и формирования дислипидемии [39–41], приводит к более высоким цифрам АД и ухудшает суточный профиль АД [42], а также может увеличивать частоту наджелудочковых и желудочковых экстрасистол высоких градаций по В. Lown и М. Wolf у пациентов с уже имеющейся ИБС [43]. Заместительная терапия L-тироксином является единственным эффективным способом лечения тиреоидной недостаточности. Достижение эутиреоидного статуса очень важно для нормального функционирования сердечно-сосудистой системы. Отмечено, что существует связь между уровнем ТТГ и выраженностью АГ [34]. Также было показано, что некомпенсированный субклинический гипотиреоз может снижать эффективность антигипертензивной терапии, а его компенсация, напротив, снижает вариабельность АД, ночное систолическое и диастолическое АД [44–46].

В дополнение к скринингу при обследовании больного с нару-

шением тиреоидной функции необходимо также проведение ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы, ЭКГ, по показаниям – сцинтиграфия.

### **Заболевания надпочечников**

Различные варианты патологии надпочечников могут сопровождаться поражением сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензией. Именно с жалобами на повышение АД чаще всего обращаются такие пациенты к терапевту, кардиологу или врачу общей практики. Однако не всегда происходит своевременная диагностика этих заболеваний, что может привести к назначению неправильного лечения и развитию осложнений. Поэтому следует проводить активную диагностику патологии надпочечников в случае тяжелого течения АГ или резистентности к проводимой терапии. Причинами вторичной АГ являются гиперальдостеронизм, гиперкортицизм, феохромоцитомы.

Повышение АД является основным и обязательным проявлением гиперальдостеронизма. Частота встречаемости данной патологии среди пациентов с АГ составляет около 10 %, что является достаточно высоким показателем. Необходимо вовремя выявлять таких пациентов, т.к. АГ является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений, а адекватная терапия и радикальное устранение гиперальдостеронизма как причины повышения АД поможет модифицировать индивидуальные риски [47].

Показаниями для поиска гиперальдостеронизма является стойкая АГ 2-й степени (АД более 160–179 и 100–109 мм рт. ст.); АГ, резистентная к терапии тремя и более препаратами; сочетание АГ и гипокалиемии. Поиск гиперальдостеронизма необходим при сочетании АГ и инциденталомы надпочечников (в то время как при отсутствии АГ диагностика этого состояния не показана даже в случае выявления образования надпочечников). Кроме того, показанием

является наличие АГ в сочетании с отягощенным семейным анамнезом: родственники с ранним развитием АГ или сердечно-сосудистыми осложнениями в возрасте до 40 лет, а также родственники с первичным гиперальдостеронизмом.

Стоит обратить внимание также на жалобы пациентов на жажду, полиурию и никтурию, которые возникают из-за нарушения функции почечных канальцев. Также из-за гипокалиемии может возникать нарушение нейромышечной проводимости и возбудимости, в связи с чем пациенты предъявляют жалобы на мышечную слабость, парестезии, судороги. Однако гипокалиемия выявляется далеко не во всех случаях гиперальдостеронизма, чаще в тяжелых, поэтому не стоит ориентироваться только на данный показатель.

Основой диагностики первичного гиперальдостеронизма является лабораторное подтверждение гиперпродукции альдостерона, для чего используют определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС). Кроме этого, обязательным критерием для подтверждения диагноза является повышение уровня альдостерона более 15 нг/дл (416 пмоль/л).

В лечении используются как хирургические (удаление опухоли надпочечников), так и медикаментозные методы. В частности, спиронолактон является препаратом выбора при гиперальдостеронизме. Его назначение приводит к снижению как систолического, так и диастолического АД при идиопатическом гиперальдостеронизме.

Эндогенный гиперкортицизм среди пациентов с плохо контролируемой АГ встречается примерно в 0,5 % случаев. Проводить поиск гиперкортицизма целесообразно при сочетании плохо контролируемой диастолической АГ с достаточно характерным внешним видом пациента: «кушингоидное» ожирение – центральное ожирение в сочетании с относительно худыми конечностями, «матризм» – увеличение окружности лица и его покраснение, наличие широ-

ких ярких багровых стрий на коже передней брюшной стенки, гиперпигментация кожи. Кроме того, при лабораторном обследовании у большинства пациентов отмечаются нарушения углеводного обмена и электролитного баланса – повышение натрия и снижение калия.

Для лабораторного подтверждения эндогенного гиперкортицизма используют определение кортизола в суточной моче, кортизола в слюне в ночное время или малый дексаметазоновый тест (с 1 мг дексаметазона).

Феохромоцитома (параганглиома) – это нейроэндокринная опухоль мозгового слоя надпочечников или хромаффинной ткани вне надпочечников, продуцирующая биологически активные вещества (адреналин, норадреналин, дофамин). Может входить в состав синдромов множественных эндокринных неоплазий. Клинические проявления феохромоцитомы обусловлены выбросом катехоламинов и их действием на организм. Это сопровождается резким повышением АД, что может приводить к сердечно-сосудистым катастрофам. Кроме того, у пациентов с феохромоцитомой может развиваться специфическое поражение миокарда – катехоламин-индуцированная кардиомиопатия. Это неишемическое поражение миокарда, характеризующееся развитием сердечной недостаточности (в т.ч. отеком легких), аритмий, гипертрофией или дилатацией левого желудочка, нарушением локальной кинетики и снижением глобальной сократимости миокарда при отсутствии значимого стеноза коронарных артерий. Причиной этого является токсическое действие катехоламинов на миокард. Данную кардиомиопатию сравнивают с кардиомиопатией такоубо. В литературе описаны случаи катехоламин-индуцированной кардиомиопатии при феохромоцитоме, в т.ч. и рецидивирующей кардиомиопатии у пациентки с недиагностированной феохромоцитомой [48–50]. Поэтому важно вовремя выявлять данную патологию.

Скрининг на феохромоцитому стоит проводить пациентам с кри-

зовым течением АД, у которых во время криза наблюдаются характерные симптомы, обусловленные выбросом катехоламинов: головная боль, сердцебиение, боли в области сердца, бледность кожных покровов, повышение температуры тела и чувство жара в верхней половине туловища, тремор рук, чувство тревоги, избыточная потливость, диспепсия, учащенное мочеиспускание. Вне криза АД может быть нормальным. Также стоит обратить внимание на пациентов с частой сменой эпизодов повышенного и пониженного АД, которые плохо поддаются медикаментозной коррекции или сопровождаются парадоксальным ответом на прием препаратов (феномен «неуправляемой гемодинамики»). Причиной данного феномена являются частые эпизоды выброса катехоламинов.

Постоянная форма феохромоцитомы протекает без кризов и напоминает течение эссенциальной гипертензии и формируется, вероятно, вследствие включения в патогенез заболевания других механизмов повышения АД [51]. Об этом стоит помнить у пациентов со стойким повышением АД и резистентной к терапии АД.

Для диагностики феохромоцитомы используют определение метаболитов катехоламинов – метанефрина и норметанефрина – в суточной моче. В качестве инструментальной диагностики применяют КТ или МРТ надпочечников. В случае вненадпочечниковой локализации – УЗИ сердца, мочевого пузыря, КТ или МРТ паравертебральных и парааортальных зон брюшной полости и грудной клетки.

### Акромегалия

Это тяжелое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией соматотропного гормона (СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и диспропорциональным периостальным ростом костей, увеличением размеров мягких тканей и внутренних органов, а также сочетанными системными и обменными нарушениями. Распространенность ее

составляет 50–70 случаев, а заболеваемость – 3–4 случая на 1 млн населения в год [52]. Данное заболевание оказывает негативное влияние на качество и продолжительность жизни: при активной акромегалии продолжительность жизни снижается в среднем на 10 лет, а смертность в популяции повышается на 32 %, при этом сердечно-сосудистые причины смерти составляют большую часть – 60 %. Диагностика акромегалии, несмотря на характерную клиническую картину, представляет определенные трудности. От момента начала заболевания до установки диагноза проходит много времени, в среднем 9,6 года по отечественным данным [52]. Это объясняется медленным и постепенным развитием симптомов. Пациенты обращаются к врачу, когда появляются более поздние симптомы болезни, в т.ч. и сердечно-сосудистые проявления, что повышает риски развития осложнений. Основной причиной смерти больных акромегалией является соматотропная кардиомиопатия, обусловленная гипертрофией кардиомиоцитов и интерстициальным фиброзом. Смертность от нее в 10 раз выше, чем в популяции [53]. Длительное течение заболевания приводит к более выраженным изменениям сердечно-сосудистой системы, поэтому важно вовремя поставить правильный диагноз и как можно раньше назначить адекватное лечение для стабилизации процесса.

На прием к врачу пациенты могут обращаться с жалобами на повышение АД, нарушения ритма, а также с симптомами сердечной недостаточности. При обследовании пациентов довольно часто выявляется гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и связанные с ним нарушения. По данным отечественных авторов, при проведении эхокардиографии у пациентов с акромегалией гипертрофия ЛЖ выявляется в 62 % случаев и в 61,1 % – диастолическая дисфункция [52]. Клапанные нарушения и их выраженность, как правило, зависят от степени гипертрофии миокарда. Изменения аортального и митрального клапа-

нов отмечаются даже у пациентов с контролируемой стадией акромегалии, что, вероятно, связано с сохранением гипертрофии ЛЖ [54].

У 64,7 % больных регистрируется АГ различной степени [52]. Она характеризуется повышением как систолического, так и диастолического АД и их вариабельностью, независимо от времени суток. Причем длительность заболевания приводит к более высоким цифрам АД. У пациентов без АГ также наблюдаются изменения суточного профиля АД в виде ночного повышения АД («найт-пикер») и его недостаточного снижения в ночное время («нон-диппер») [55].

Диагностика основывается на тщательном осмотре пациента, сборе анамнеза и жалоб. Характерными клиническим проявлением акромегалии является изменение внешности – укрупнение черт лица, увеличение размеров конечностей, а также головные боли. Основным лабораторным диагностическим критерием является повышение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1).

### Заключение

Различные эндокринопатии могут приводить к развитию изменений со стороны сердечно-сосудистой системы или отягощать

течение уже имеющихся ССЗ. В связи с этим необходимо своевременно выявлять эти заболевания с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Сердечно-сосудистые проявления при эндокринных нарушениях имеют определенные особенности, благодаря чему можно заподозрить ту или иную патологию эндокринной системы. Врачи-эндокринологи могут оказывать существенное влияние на профилактику сердечно-сосудистых рисков посредством компенсации эндокринных нарушений и использования препаратов, которые, помимо основного эффекта, могут оказывать кардиопротективное действие.

### Список литературы:

1. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барабаш О.Л., Бойцов С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
2. Ширицкий В.С., Ширицкий И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. Сибирский медицинский журнал. 2014;29(1):7–12. doi: 10.29001/2073-8552-2014-29-1-7-12.
3. Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Крымов Э.А. 23-летняя динамика (1994–2016 гг.). Отношения к своему здоровью, поведенческим характеристикам и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин 25–44 лет в России/Сибири. Терапевтический архив. 2018;90(1):36–44. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32698>
4. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.T., Castell W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation. 1983;67(5):968–977. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968.
5. Куликова В.А. Фремингемское исследование сердца: 65 лет изучения причин атеросклероза. Вестник ВГМУ. 2012;11(2):16–24. Режим доступа: [https://elib.vsmu.by/bitstream/123/5959/1/vVGMU\\_2012\\_2\\_16-24.pdf](https://elib.vsmu.by/bitstream/123/5959/1/vVGMU_2012_2_16-24.pdf).
6. Чазова И.Е., Недогада С.В., Жернакова Ю.В., Сусеков А.В., Медведева И.В., Шестакова М.В. и др. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2013. 43 с. Режим доступа: [https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav\\_18042014\\_Klinicheskie\\_rekomendacii\\_Metabolicheskij\\_sindrom.pdf](https://mzdrav.rk.gov.ru/file/mzdrav_18042014_Klinicheskie_rekomendacii_Metabolicheskij_sindrom.pdf).
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). Сахарный диабет. 2016;19(2):104–112. doi: 10.14341/DM2004116-17.
8. Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., Ширицкий В.П., Воронников А.В., Кочегурас Т.Н. и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. Сахарный диабет. 2018;21(5):364–375. doi: 10.14341/DM9730.

Полный список литературы находится в редакции

### Информация об авторах:

*Вербовой Андрей Феликсович*, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: [andrey.vverbovoy@rambler.ru](mailto:andrey.vverbovoy@rambler.ru)

*Вербовая Нелли Ильинична*, д.м.н., профессор кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: [diabet@samtel.ru](mailto:diabet@samtel.ru)

*Долгих Юлия Александровна*, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: [yulyadoll@mail.ru](mailto:yulyadoll@mail.ru)

### Information about the authors:

*Andrey F. Vverbovoy*, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: [andrey.vverbovoy@rambler.ru](mailto:andrey.vverbovoy@rambler.ru)

*Nelli I. Vverbovaya*, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Endocrinology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: [diabet@samtel.ru](mailto:diabet@samtel.ru)

*Yulia A. Dolgikh*, Cand. Of Sci. (Med.), assistant of the Endocrinology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: [yulyadoll@mail.ru](mailto:yulyadoll@mail.ru)

DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-75-84

# Невынашивание беременности. Возможности лечения



М.М. Астраханцева, А.И. Мясоутова, Л.Е. Бреусенко, Р.И. Шалина, О.А. Латышкевич  
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

**Цель** – обосновать выбор наиболее эффективного гестагена с оптимальным профилем безопасности при лечении пациенток с невынашиванием беременности.

**Пациенты и методы.** Ретроспективно изучены 93 карты пациенток с привычным невынашиванием беременности (ПНБ), которым были назначены гестагены. Первую группу составили 49 пациенток, принимавших дидрогестерон; вторую – 44 пациентки, получавшие микронизированный прогестерон (19 – перорально /подгруппа 2а/ и 25 – интравагинально/подгруппа 2б/). При оценке эффективности проведенной терапии первичной конечной точкой нашего исследования было пролонгирование беременности до 22 нед., вторичной – пролонгирование беременности до 34 нед. гестации и живорождение.

**Результаты.** Положительная субъективная оценка отмечена у 94 % женщин, принимавших дидрогестерон, и у 79,5 % – микронизированный прогестерон (68,4 % при пероральном и 88 % – при интравагинальном способах назначения). Общее количество наблюдений с побочным действием при приеме дидрогестерона было достоверно ниже, чем при микронизированном прогестероне: 7 (16 %) и 31 (72 %) соответственно ( $p < 0,05$ ). Тяжущие боли внизу живота достоверно чаще присутствовали при пероральном получении микронизированного прогестерона по сравнению с дидрогестероном: у 15 (79 %) и 11 (22 %) соответственно ( $p < 0,05$ ). При дидрогестероне и интравагинальном приеме микронизированного прогестерона болевой синдром встречался с одинаковой частотой. Кровяные выделения из половых путей в 2,5 раза чаще были во 2-й группе: у 4 (8 %) пациенток 1-й группы и у 10 (23 %) – второй ( $p < 0,05$ ). При этом кровяные выделения сохранялись достоверно чаще при вагинальном назначении микронизированного прогестерона ( $p < 0,05$ ), при пероральном способе получения микронизированного прогестерона различия с дидрогестероном были недостоверны. Гематомы по данным УЗИ, не сопровождающиеся кровяными выделениями, были зарегистрированы у 6 (12 %) пациенток, принимавших микронизированный прогестерон, в равной степени при пероральном и интравагинальном назначении. На фоне получения дидрогестерона гематом по данным УЗИ выявлено не было. На фоне приема дидрогестерона как первичный, так и вторичный результаты были достигнуты у всех женщин. При использовании микронизированного прогестерона первичный результат был достигнут у 39 (88,6 %), вторичный – у 38 (86 %) пациенток. Беременность закончилась преждевременно у 6 (14%) женщин 2-й группы: у 5 (11 %) произошел самопроизвольный выкидыш до 14 нед. гестации (при интравагинальном назначении препарата), у одной – преждевременные роды в 32 нед. (при пероральном приеме).  
**Заключение.** Наибольшей эффективностью и оптимальным профилем безопасности при лечении ПНБ обладает дидрогестерон, поэтому он может рассматриваться как гестаген выбора на ранних сроках беременности. При невозможности назначения дидрогестерона предпочтение следует отдавать микронизированному прогестерону (вагинальный способ применения).

**Ключевые слова:** дидрогестерон, микронизированный прогестерон, невынашивание беременности, прогестерон.

Для цитирования: Астраханцева М.М., Мясоутова А.И., Бреусенко Л.Е., Шалина Р.И., Латышкевич О.А. Невынашивание беременности. Возможности лечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20(2): 75–84. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-75-84

## Pregnancy loss. Treatment options

M.M. Astrakhantseva, A.I. Myasoutova, L.E. Breusenko, R.I. Shalina, O.A. Latyshkevich  
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

**Objective.** To justify the selection of the most effective gestagen with an optimal safety profile in the treatment of patients with pregnancy loss.



**Patients and methods.** A retrospective study of 93 records of patients with recurrent pregnancy loss (RPL) who were prescribed gestagens was made. The first group included 49 patients taking dydrogesterone; the second – 44 patients who received micronized progesterone (19 – orally/subgroup 2a/ and 25 – intravaginally/subgroup 2b/). In order to assess the effectiveness of therapy, prolongation of pregnancy up to 22 weeks was the study's primary endpoint. The secondary endpoint was prolongation of pregnancy up to 34 weeks of gestation and live birth.

**Results.** A positive subjective evaluation was found in 94 % of women taking dydrogesterone and in 79.5 % of women taking micronized progesterone (68.4 % – orally and 88 % – intravaginally). The total number of observations with adverse effects when taking dydrogesterone was significantly lower than in case of micronized progesterone: in 7 (16 %) and 31 (72 %), respectively ( $p < 0.05$ ). Dull lower abdominal pain was significantly more frequent in oral administration of micronized progesterone compared with dydrogesterone: in 15 (79 %) and 11 (22 %), respectively ( $p < 0.05$ ). In dydrogesterone and intravaginal administration of micronized progesterone, pain syndrome occurred with the same frequency. Bloody vaginal discharge was 2.5 times more frequent in group 2: in 4 (8 %) patients of group 1 and in 10 (23 %) patients in group 2 ( $p < 0.05$ ). Moreover, bloody discharge remained significantly more often in case of vaginal administration of micronized progesterone ( $p < 0.05$ ). In oral micronized progesterone, the difference with dydrogesterone was not significant. According to ultrasound data, hematomas that were not accompanied by bloody discharge were registered in 6 (12 %) patients taking micronized progesterone, equally for oral and intravaginal administration. Against the background of receiving dydrogesterone, no hematomas were revealed according to ultrasound data. Against the administration of dydrogesterone, both primary and secondary results were achieved in all women. With the use of micronized progesterone, the primary result was achieved in 39 (88.6 %), the secondary – in 38 (86 %) patients. Early pregnancy loss was in 6 (14 %) women of group 2: 5 (11 %) had a spontaneous miscarriage before 14 weeks of gestation (intravaginal drug administration), one had premature birth at 32 weeks (oral drug administration).

**Conclusion.** Dydrogesterone has the highest efficacy and optimal safety profile in the treatment of RPL; therefore, it can be considered as the gestagen of choice in early pregnancy. If it is impossible to prescribe dydrogesterone, preference should be given to micronized progesterone – intravaginal route of administration.

**Key words:** *dydrogesterone, micronized progesterone, pregnancy loss, progesterone.*

For citation: Astrakhantseva M.M., Myasoutova A.I., Breusenko L.E., Shalina R.I., Latyshkevich O.A. Pregnancy loss. Treatment options. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021; 20(2): 75–84. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-75-84

В настоящее время наиболее остро представлена проблема «отложенного материнства», когда все большее количество женщин планируют рождение первого ребенка к 36 годам и старше. Нередко к этому возрасту у них уже накоплен ряд соматических и гинекологических заболеваний, которые сопровождаются ростом гестационных осложнений, включая невынашивание беременности [1].

За период 2013–2018 гг. частота выкидышей в России увеличилась на 13 %, что может свидетельствовать об относительно низкой эффективности проводимых мероприятий, направленных на сохранение беременности. Сложности вызывает определение самого термина привычного невынашивания беременности (ПНБ) – при каком количестве эпизодов прерывания беременности пациентку стоит относить к группе ПНБ. Так, в клинических рекомендациях Министрства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ)

«Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» (2016) ПНБ предполагает три и более спонтанных прерываний беременности в сроке

до 22 нед. [2]. В то же время клинические рекомендации по вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) определяют ПНБ уже при двух и более выкидышах подряд [3]. Эти же показатели озвучены в рекомендациях европейских и американских сообществ [4, 5].

Увеличивающееся количество женщин с ПНБ обуславливает необходимость оптимизации их тактики ведения и разработки новых методов лечения. Одними из самых частых лекарственных средств, назначаемых как во время беременности, так и в качестве прегра-видарной подготовки, являются гестагены. При этом до 2019 г. ведущими международными обществами акушеров-гинекологов не поддерживалось назначение гестагенов пациенткам с двумя потерями беременности в анамнезе [1, 6, 7]. С другой стороны, в современном мире возрастает ценность каждой беременности, что связано со снижением рождаемости и текущей демографической ситуацией. Наличие выкидыша в анамнезе всегда ассоциировано с риском невынашивания беременности в будущем, при этом риск возрастает по мере увеличения

количества предшествующих выкидышей. Кроме того, при каждой последующей потере беременности ухудшается репродуктивный прогноз: вероятность живорождения при отсутствии лечения составляет 41–72 % при двух эпизодах, 42–86 % – при трех, 23–51 % – при пяти и более эпизодах [2, 8]. Двумя независимыми исследованиями высокого качества – PROMISE (PROgesterone in recurrent MIScarriage) и PRISM (PRogesterone In Spon-taneous Miscarriage) – обнаружена взаимосвязь между числом выкидышей в анамнезе и эффектом назначения прогестерона, который был выше и значимее при большом количестве выкидышей в анамнезе. Увеличение риска невынашивания по мере увеличения числа предшествующих выкидышей происходит только при эуплоидной беременности, при этом риск невынашивания в связи со спорадическими случаями развития анеуплоидных беременностей остается неизменным [9].

Поскольку одной из предполагаемых причин прерывания эуплоидной беременности является дефект лютеиновой фазы, терапия прогестероном патогенетически оправдана и особенно эффектив-

на у женщин с большим количеством выкидышей в анамнезе. В 2019 г. стали доступны результаты Кокрейновского обзора Naas et al., включающего анализ 10 исследований с участием 1684 пациенток, в которых сравнивали эффект гестагенов с плацебо или отсутствием лечения при наличии выкидышей в анамнезе. В результате у пациенток, получавших лечение гестагенами, показатель рождаемости был выше (ОШ = 1,07; 95 % ДИ 1,00–1,13) [10]. Применение гестагенов позволило существенно снизить частоту самопроизвольного прерывания беременности, в особенности у пациенток с 3 повторными выкидышами в анамнезе. Максимальный терапевтический эффект достигался при назначении терапии с прегравидарного этапа [11, 12].

Гестагены различаются по способам применения и дозирования, профилю безопасности и эффективности. Результаты исследований PROMISE и PRISM не продемонстрировали статистически значимого повышения частоты живорождений при применении микронизированного прогестерона в сравнении с плацебо у пациенток с привычным и угрожающим выкидышем [9].

Kumar et al. было показано, что достоверная эффективность в снижении количества выкидышей была продемонстрирована только в исследованиях с применением дидрогестерона [13]. Согласно рекомендациям Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE), дидрогестерон признан единственным гестагеном, имеющим доказательную базу в лечении привычного выкидыша, и поэтому его назначение целесообразно для сохранения беременности с самых ранних сроков [14]. На основании результатов проведенных исследований и метаанализов авторы рекомендаций ESHRE пришли к заключению, что вагинальный прогестерон, применяемый на ранних сроках гестации, не имеет положительного эффекта

при невынашивании и не повышает частоту живорождения [14–16].

Метаанализ 2020 г. также продемонстрировал, что достоверная эффективность в лечении угрожающего и привычного выкидыша отмечена в исследованиях с применением дидрогестерона, а в исследованиях по микронизированному прогестерону отсутствуют данные с достоверным положительным эффектом [9].

В 2020 г. впервые опубликованы результаты IPD (Individual participant data) LOTUS – крупного прямого сравнительного рандомизированного исследования дидрогестерона и микронизированного прогестерона для поддержки лютеиновой фазы в циклах экстракорпорального оплодотворения. Согласно результатам IPD LOTUS, пероральный дидрогестерон был связан со статистически значимым более высоким шансом продолжающейся беременности на 12-й неделе (ОШ 1,32; 95 % ДИ 1,08–1,61;  $p = 0,0075$ ) и живорождений (ОШ 1,28; 95 % ДИ 1,04–1,57;  $p = 0,0214$ ) по сравнению с микронизированным вагинальным прогестероном. Метаанализ, объединяющий IPD LOTUS и аналогичные прямые сравнительные рандомизированные исследования, также выявил статистически значимую большую частоту наступления и сохранения беременностей, а также живорождения при применении дидрогестерона по сравнению с микронизированным вагинальным прогестероном. При этом параметры безопасности при применении двух гестагенов были одинаковыми [17].

**Цель** – обосновать выбор наиболее эффективного гестагена с оптимальным профилем безопасности при лечении пациенток с невынашиванием беременности.

### Пациенты и методы

В ходе исследования оценивались течение и исходы беременности, наличие возможных гестационных осложнений, нежелательные побочные эффекты при приеме гестагенов. Ретроспективно было проанализировано 500 карт беременных пациенток, наблюдавших-

ся в отделении невынашивания ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ в 2018-2019 гг.

Критерии включения: привычное невынашивание беременности (в анамнезе 2 и более самопроизвольных выкидыша); неразвивающаяся беременность, возраст пациенток 18–40 лет; прогрессирующая маточная беременность (срок гестации на момент включения в исследование 6–14 нед.); самопроизвольная беременность (наступившая на фоне или без прегравидарной подготовки гестагенами); одноплодная беременность; отсутствие анеуплоидии по данным пренатального скрининга, проводимого в 11–14 нед.

Критерии исключения: наступление беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) или стимуляции овуляции; многоплодная беременность; хромосомные аномалии, выявленные на первом скрининге (11–14 нед.) или по данным цитогенетического исследования, генетические причины невынашивания.

В соответствии с критериями включения были отобраны 93 карты наблюдаемых, которые принимали гестагены: дидрогестерон (препарат «Дюфастон®») или микронизированный прогестерон (препарат «Утрожестан®»). Гестагены применялись в режиме монотерапии. Режимы дозирования с соблюдением способа, дозы, схемы, сроков гестации, назначения и отмены препарата соотносились с действующими клиническими рекомендациями и протоколами, инструкциями по медицинскому применению препаратов

«Дюфастон®» и «Утрожестан®» [18–20]. При прегравидарной подготовке гестагены назначались в течение двух-трех циклов, предшествующих данной беременности. В тех ситуациях, когда наблюдаемые не получали препараты прогестерона на прегравидарном этапе, гестагены назначались при условии подтверждения прогрессирующей беременности по данным ультразвукового исследования (плодное яйцо расположено в полости мат-

ки, визуализируется эмбрион и четко определяется сердечная деятельность) – в большинстве наблюдений с 6–7 нед.

49 пациенток, принимавших дидрогестерон, вошли в первую группу. При этом 20 (40 %) из 49 получали препарат с прегравидарного этапа, 29 (60 %) – при наступлении беременности. Дидрогестерон назначался внутрь в дозе 10 мг/сутки с 14-го по 25-й день менструального цикла. При беременности по схеме 10 мг 2 раза в день перорально с 6–7 нед. до 20 нед. гестации с последующей постепенной отменой препарата. Вторую группу составили 44 наблюдаемые, получавшие микронизированный прогестерон. В зависимости от способа приема препарата при беременности вторая группа была разделена на две подгруппы: 19 исследуемых принимали препарат перорально – подгруппа 2а, 25 пациенток – интравагинально – подгруппа 2б. Прегравидарную подготовку микронизированным прогестероном получали 15 (34 %) пациенток: 11 перорально и 4 интравагинально в дозе 200 мг/сутки с 17-го по 26-й день цикла. 29 (66 %) из 44 (8 (42 %) – при 29 (66 %) из 44 (8 (42 %) – при пероральном способе и 21 (84 %) – при интравагинальном) препарат назначался после клинического подтверждения беременности, 100–200 мг/сутки. Микронизированный прогестерон использовался максимально до 34 нед. в соответствии с решением МЗ РФ от 20.04.2015 № 20 [18].

Ведущим критерием оценки эффективности назначения препаратов прогестерона в крупных многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных на высоком методологическом уровне, являлся «первичный результат» – живорождение на сроке беременности >24 нед. (PROMISE) и живорождение на сроке ≥34 нед. (PRISM) [9]. Для оценки эффективности проведенной терапии первичной конечной точкой нашего исследования было пролонгирование беременности до 22 нед. Вторичной точкой – пролонгирование

беременности до 34 нед. гестации и живорождение. Генетический анализ абортусов прервавшихся беременностей в рамках исследования не выполнялся.

Были разработаны специальные протоколы для интервьюирования пациенток с целью оценки индивидуальной непереносимости и преемственности назначения того или иного гестагена. Все наблюдаемые, вошедшие в исследование, были опрошены на наличие тех или иных субъективных ощущений от приема определенного гестагена, особенностей и осложнений течения данной беременности, а также возможных побочных эффектов. Пациенткам, вошедшим в исследование, проводились общеклинические исследования, в том числе консультации специалистов с учетом соответствующей рубрики приказа 572н МЗ РФ от 01.11.2012 [21].

Статистический анализ данных выполнялся с использованием программ «Statistica 7» и MS Excel 2016. Демографические данные, а также данные исходного состояния рассчитывались в виде частот или процентного отношения, или при помощи среднего значения (стандартного отклонения), медианы (межквартильного размаха), минимума и максимума, в зависимости от типа переменной. Для проверки гипотезы об исходной однородности групп исследования было проведено тестирование нулевых гипотез при помощи t-критерия Стьюдента (для количественных показателей между независимыми выборками с нормальным распределением в исследуемой популяции), U-критерия Манна-Уитни (для ординальных показателей или для интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального) или критерия  $\chi^2$  (для качественных признаков). При оценке качественных данных были использованы таблицы сопряженности: оценивались значения величины статистики критерия  $\chi^2$  распределения Пирсона, критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса. Достоверным уровнем значимости считается критерий при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и обсуждение

В процессе анализа результатов исследования нами не было выявлено значимых отличий между группами по социально-экономическим и клиничко-анамнестическим характеристикам, соматической и гинекологической заболеваемости, а также паритету. Не было выявлено также отличий по указанным параметрам между подгруппами 2а и 2б.

Средний возраст пациенток составил  $31,15 \pm 3,3$  года, значимо не отличаясь в исследуемых группах –  $31,2 \pm 3,2$  и  $31,1 \pm 3,39$  года соответственно.

Нами проанализированы течение и исходы предыдущих беременностей у пациенток исследуемых групп (табл. 1). Первые роды предстояли 33 (67 %) пациенткам, принимавшим дидрогестерон, и 25 (57 %) – принимавшим микронизированный прогестерон. В структуре невынашивания неразвивающаяся беременность в анамнезе была в 1-й и 2-й группах соответственно у 42 (86 %) и 32 (73 %) женщин, спонтанные выкидыши – у 25 (51 %) и 24 (54,5 %), преждевременные роды – у 4 (8 %) и 7 (16 %). Следовательно, по количеству потерь беременности и частоте преждевременных родов группы были сопоставимы, некоторые отличия были получены по структуре невынашивания беременности.

Пациентки 1-й и 2-й групп были проанализированы не только по наличию (вне зависимости от количества эпизодов), но и по количеству (0, 1, 2 или ≥3) выкидышей, медицинских абортос и неразвивающихся беременностей в анамнезе (табл. 1). Неразвивающаяся беременность в анамнезе была у большинства пациенток 1-й и 2-й групп: 42 (86 %) и 32 (73 %). Соответственно один эпизод неразвивающейся беременности был у 7 (14 %) наблюдаемых 1-й группы, тогда как во 2-й группе – только у 1 (2 %) ( $p < 0,05$ ). По двум и более эпизодам неразвивающейся беременности отличий не выявлено. Спонтанные выкидыши

до 12 нед. в анамнезе отмечены у 19 (39 %) женщин в 1-й группе и у 19 (43 %) – во 2-й группе, тогда как частота спонтанных выкидышей после 12 нед. составила 6 (12 %) и 5 (11 %) соответственно. Не было выявлено отличий по одному эпизоду спонтанных выкидышей до 12 нед., тогда как два эпизода встречались чаще во 2-й группе – у 4 (8 %) и 8 (18 %) соответственно, три эпизода самопроизвольного выкидыша в анамнезе были только в 1-й группе – у 5 (10 %). При этом один эпизод самопроизвольного выкидыша после 12 нед. был чаще во 2-й группе – у 2 (4 %) и 5 (11 %) соответственно, два эпизода самопроизвольного выкидыша после 12 нед. в анамнезе

были только в 1-й группе – у 4 (8 %).

Преждевременные роды в анамнезе были у 4 (8 %) наблюдаемых группы дидрогестерона и у 7 (16 %) – микролизированного прогестерона. Равное количество пациенток родили в интервале от 32 до 35 нед. беременности. В интервале 35–37 нед. беременности родили 2 (4 %) пациентки из группы дидрогестерона и 4 (8 %) – микролизированного прогестерона. У одной пациентки (2 %) 2-й группы были преждевременные роды до 28 нед. беременности, при этом в 1-й группе экстремально ранних преждевременных родов не было.

Для купирования симптомов угрозы прерывания данной бере-

менности наряду с гестагенами применялись лекарственные препараты, представленные в табл. 2. Частота их использования в исследуемых группах достоверно не отличалась.

Нами были проанализированы побочные эффекты и течение беременности при применении препаратов прогестерона. 46 (94 %) наблюдаемых, принимавших дидрогестерон, 35 (80 %) – микролизированный прогестерон (13 (68,4 %) – перорально, и 22 (88 %) – интравагинально) дали положительный отзыв о проведенной терапии. При пероральном способе получения микролизированного прогестерона удовлетворенность

Таблица 1. Акушерский анамнез пациенток с ПНБ в сравниваемых группах

Показатели	Всего	Группа 1 (Дидрогестерон) (n = 49)	Группа 2 (Микролизированный прогестерон) (n = 44)	Общая популяция	Достигнутый уровень значимости, p	Статистика критерия, $\chi^2$
Среднее количество беременностей	2,88	3,16	2,6			
НБ/PL						
всего/total	74 (79,6%)	42 (86 %)	32(73 %)	16–18 %	0,1209	2,41
0	19 (20%)	7 (14 %)	12 (27 %)		0,0415	4,26
1	8 (9%)	7 (14 %)	1 (2 %)		0,6519	0,20
2	40 (43%)	20 (41 %)	20 (45 %)		0,5471	0,36
3 и более/3 and more	26 (28%)	15 (31 %)	11 (25 %)			
Спонтанные выкидыши/Spontaneous miscarriage						
всего/total	49(52,7 %)	25 (51 %)	24 (54,5 %)	15–20 %	0,6660	0,19
до 12 нед./up to 12 weeks	38 (41 %)	19 (39 %)	19 (43 %)		0,5970	0,28
1	21 (23 %)	10 (20 %)	11 (25 %)		0,1295	2,07
2	12 (13 %)	4 (8 %)	8 (18 %)		–	–
3 и более/3 and more	5 (5 %)	5 (10 %)	0		0,8492	0,02
после 12 нед./after 12 weeks	11 (12 %)	6 (12 %)	5 (11 %)		0,1754	1,77
1	7 (8 %)	2 (4 %)	5 (11 %)		–	–
2	4 (4 %)	4 (8 %)	0			
Преждевременные роды/Preterm birth						
всего/total	11 (11,9 %)	4 (8 %)	7 (16 %)	5–7 %	–	–
до 28 нед./up to 28 weeks	1 (1 %)	0	1 (2 %)	15 %	–	–
28–31 нед. 6 дн./28–31 weeks 6 Days	0	0	0	20 %	0,6498	0,01
32–33 нед. 6 дн./32–33 weeks 6 Days	4 (4 %)	2 (4 %)	2 (4 %)	70 %	0,2885	0,96
34–36 нед. 6 дн./34–36 weeks 6 Days	6 (6 %)	2 (4 %)	4 (8 %)			
ПИОВ/PROM	14 (15 %)	6 (12 %)	8 (16 %)		0,6108	0,64

Таблица 2. **Дополнительный прием лекарственных препаратов пациентками с ПНБ в сравниваемых группах**

Лекарственные препараты	Всего (n = 93)	Группа 1 (n = 49)	Группа 2 (Микронизированный прогестерон) (n = 44)	Достигнутый уровень значимости, p	Статистика критерия, $\chi^2$
Прегавидарная подготовка/ <i>Pregravid preparation</i>	35 (37 %)	20 (41 %)	15 (34 %)	0,504	0,447
Атозибан/Нифедипин/ <i>Atosiban/ Nifedipine</i>	2 (2 %)	2 (4 %)	0		
MgSO <sub>4</sub> /MgSO <sub>4</sub>	11 (12 %)	6 (12 %)	7 (16 %)	0,611	0,259
Антикоагулянты/ <i>Anticoagulants</i>	85 (91 %)	43 (88 %)	42 (95 %)	0,187	1,748
Транексам/Дицинон/ <i>Tranexam/ Dicynone</i>	14	4 (8 %)	10 (23 %)	0,09	2,8
Витамины/ <i>Vitamins</i>	21 (23 %)	10 (20 %)	11 (25 %)	0,597	0,280

Таблица 3. **Побочные эффекты у пациенток с ПНБ на фоне приема гестагенов**

Побочные эффекты	Группа 1 Дидрогестерон	Группа 2 Микронизированный прогестерон (n = 44)		Достигнутый уровень значимости, p (1/2a)	Статистика критерия, $\chi^2$ (1/2a)	Достигнутый уровень значимости, p (1/2b)	Статистика критерия, $\chi^2$ (1/2b)
		подгруппа 2a (Per os) (n = 19)	подгруппа 2b (Per vaginum) (n = 25)				
Положительная/субъективная оценка/ <i>Positive/subjective evaluation</i>	46 (94 %)	13 (68,4 %)	22 (88 %)	0,006	7,726	0,381	0,768
Побочные действия, всего/ <i>Adverse effects, total</i>	7 (16 %)	14 (74 %)	17 (68 %)	0,001	22,630	0,001	21,795
Общие расстройства/ <i>General disorders</i>	6 (12 %)	9 (47 %)	7 (28 %)	0,002	9,824	0,093	2,838
Нарушения нервной системы/ <i>Nervous system disorders</i>	3 (6 %)	4 (21 %)	1 (4 %)	0,70	3,305	0,872	0,026
Побочные реакции со стороны кожи и подкожных тканей/ <i>Adverse effects to the skin and subcutaneous tissue*</i>	1 (2 %)	1 (5 %)	3 (12 %)	0,926	0,009	0,212	1,559
Нарушения ЖКТ, печени, желчевыводящих путей/ <i>Disorders of the GI tract, liver, biliary tract*</i>	0	5 (26 %)	2 (8 %)				
Нарушения репродуктивной системы и молочной железы/ <i>Reproductive system and mammary gland disorders</i>	4 (8 %)	11 (58 %)	16 (64 %)	0,001	19,695	0,001	26,169

пациенток была ниже в сравнении с пероральным способом получения дидрогестерона ( $p < 0,05$ ). По результатам проведенного опроса (табл. 3) выявлено, что общее количество пациенток с побочным действием при приеме дидрогестерона было достоверно ниже, чем при приеме микронизированного прогестерона: в 1-й и 2-й группах у 7 (16 %) и 31 (72 %) (у 14 (74 %) – при

пероральном приеме и у 17 (68 %) – при интравагинальном) соответственно,  $p < 0,05$ . Общие расстройства (слабость, недомогание, сонливость и пр.) были отмечены у пациенток как 1-й (6, 12 %), так и 2-й (16, 36,4 %) групп и превалировали при пероральном получении микронизированного прогестерона – у 9 (47 %) пациенток, при вагинальном использовании микро-

низированного прогестерона – у 7 (28 %) ( $p < 0,05$ ). Побочные явления со стороны центральной нервной системы (мигрень/головная боль, головокружения, депрессия) выявлялись несколько чаще во 2-й группе при пероральном использовании препарата. Аллергические реакции со стороны кожных покровов (зуд, акне, кожная сыпь, крапивница, периферические оте-

ки) в 4 раза реже были при приеме дидрогестерона по сравнению с получавшими микронизированный прогестерон (как перорально, так и интравагинально). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей (вздутие живота, тошнота, рвота, диарея, запоры) были отмечены только при использовании микронизированного прогестерона и встречались достоверно чаще при пероральном способе приема данного гестагена ( $p < 0,05$ ). Обращало на себя внимание превалирование жалоб со стороны молочной железы (мастодиния, повышенная чувствительность молочных желез) у пациенток, принимавших микронизированный прогестерон, вне зависимости от способа использования препарата ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Со стороны других органов и систем побочные реакции при приеме обоих препаратов были сопоставимы и не отличались в зависимости от способа получения

микронизированного прогестерона. Как показало наше исследование, те или иные осложнения при приеме гестагенов достоверно реже выявлялись при использовании дидрогестерона.

Как известно, угроза прерывания беременности осложняет течение 15–20 % беременностей [2, 22]. Тянущие боли внизу живота были достоверно чаще при пероральном способе приема микронизированного прогестерона по сравнению с дидрогестероном: 15 (79 %) и 11 (22 %) ( $p < 0,05$ ) соответственно. При интравагинальном способе получения микронизированного прогестерона отличий частоты угрозы прерывания по сравнению с получавшими дидрогестерон выявлено не было (табл. 4). Кровяные выделения из половых путей на фоне приема гестагенов в 2,5 раза чаще были во 2-й группе – у 4 (8 %) и 10 (23 %) наблюдаемых соответственно ( $p < 0,05$ ). Несмотря на проводимую терапию, кровя-

ные выделения сохранялись достоверно чаще при вагинальном способе приема микронизированного прогестерона по сравнению с дидрогестероном ( $p < 0,05$ ), при пероральном способе получения микронизированного прогестерона различия с дидрогестероном были недостоверны.

Наблюдаемые с привычной потерей беременности в анамнезе и предшествующим дефицитом прогестерона наиболее уязвимы по возникновению внутриматочных гематом, которые образуются, как правило, в первом триместре беременности – на 8–9-й неделе – в «неустойчивом» периоде лютео-плацентарного перехода. Отслойка плодного яйца может проявляться клинически, и тогда у пациентки присутствуют кровяные выделения из половых путей (наружное кровотечение при краевой локализации гематомы), или не сопровождаться кровяными выделениями и быть выявленной при проведе-

Таблица 4. Течение и осложнения беременности у пациенток с ПНБ, принимавших гестагены

Показатель	Группа 1 Дидрогестерон (1) (n = 49)	Группа 2 Микронизированный прогестерон (2) (n = 44)		Достигнутый уровень значимости, p (1/2a)	Статистика критерия, $\chi^2$ (1/2a)	Достигнутый уровень значимости, p (1/26)	Статистика критерия, $\chi^2$ (1/26)
		подгруппа 2a (Per os) (n = 19)	подгруппа 2б (Per vaginum) (n = 25)				
Жалобы/Complaints	5 (11 %)	5 (26 %)	6 (24 %)	0,194	1,695	0,115	2,490
Тянущие боли внизу живота/Dull lower abdominal pain	11 (22 %)	15 (79 %)	10 (40 %)	0,001	18,506	2,509	0,114
Кровяные выделения/Bloody discharge	4 (8 %)	3 (16 %)	7 (28 %)	0,629	0,234	0,024	5,147
Запоры/Constipation	1 (2 %)	0	1 (4 %)	–		0,791	0,071
Внутриматочные гематомы по данным УЗИ/Intrauterine hematomas according to ultrasound data	0	3 (16 %)	3 (12 %)				
Токсикоз/Toxicosis	2 (4 %)	4 (21 %)	6 (24 %)	0,083	3,019	0,027	4,902
Инфекции/Infections	2 (4 %)	0	0				
Обострение соматических заболеваний/Somatic diseases exacerbations	0	2 (11 %)	1 (4 %)				
ИЦН, всего/CI, total	7 (14 %)	2 (11 %)	5 (20 %)	0,682	0,169	0,529	0,398
ИЦН, хирургическая коррекция/CI, surgical correction	3 (6 %)	1 (5 %)	4 (16 %)	0,661	0,193	0,341	0,909
ИЦН, акушерский пессарий/CI, obstetrical pessary	4 (8 %)	1 (5 %)	1 (4 %)	0,916	0,011	0,854	0,034
Низкая плацентация/Low-lying placenta	5 (11 %)	1 (5 %)	2 (8 %)	0,520	0,415	0,910	0,013
ЗРП/FGR	0 р	1 (5 %) н	2 (8 %)				
Маловодие/Oligohydramnios	1 (2 %)	4(21 %)	0	0,030	4,742		

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность, ЗРП – задержка роста плода, CI – cervical insufficiency, FGR – fetal growth restriction.

нии очередного ультразвукового исследования (УЗИ). Частота гематом, осложняемых кровяными выделениями, в популяции варьирует от 0,5 до 39,5 %, при привычной потере беременности – до 57 %. При грамотно проведенной прегравидарной подготовке их частота снижается, но все равно осложняет течение беременности у 21–23 % обследуемых [23, 24]. В нашем исследовании гематомы по данным УЗИ, не сопровождающиеся кровяными выделениями, были зарегистрированы у 6 (12 %) пациенток, принимавших микронизированный прогестерон, в равной степени при пероральном и интравагинальном назначении. На фоне приема дидрогестерона гематом по данным УЗИ выявлено не было (табл. 4).

Таким образом, назначение дидрогестерона при ПНБ статистически значимо снижало частоту болевого синдрома, кровяных выделений и регистрации гематом по данным УЗИ при прогрессировании беременности.

Обращало на себя внимание, что на фоне приема микронизированного прогестерона (вне зависимости от способа) по сравнению с дидрогестероном достоверно чаще встречался токсикоз ( $p < 0,05$ ). Одним из зафиксированных осложнений течения беременности на фоне терапии гестагенами в проведенном исследовании являлась истмиоцервикальная недостаточность (ИЦН), которая была выявлена и в последующем корригирована у 7 (14 %) женщин на фоне приема дидрогестерона и у 7 (16 %) – на фоне приема микронизированного прогестерона (у 2 – при пероральном, у 5 – при интравагинальном получении препарата) ( $p > 0,05$ ). Коррекция ИЦН пациенткам 1-й и 2-й групп проводилась хирургическим способом (вагинальным доступом) до 22 нед. гестации – у 3 и 5 (1 – при пероральном, 4 – при интравагинальном приеме) наблюдаемых соответственно ( $p > 0,05$ ) – или путем установления акушерского пессария после 22 нед. – у 4 и 2 (1 – при пероральном, 1 – при интраваги-

нальном приеме) соответственно ( $p > 0,05$ ).

В целом, обобщая результаты исследования, можно утверждать, что лечение гестагенами было эффективным у 88 (94,6 %) пациенток с ПНБ. На фоне приема дидрогестерона как первичный (продолгование беременности до 22 нед. гестации), так и вторичный результаты (продолгование беременности до 34 нед. и живорождение) были достигнуты у всех пациенток. Следовательно, все пациенты данной группы родили в доношенном сроке. При приеме микронизированного прогестерона первичный результат был достигнут у 39 (88,6 %) женщин: у 19 (100 %) – при пероральном и у 20 (80 %) – при интравагинальном получении препарата, вторичный – у 38 (86 %): у 18 (94,7 %) – при пероральном и у 20 (80 %) – при интравагинальном способе.

При назначении микронизированного прогестерона своевременные роды произошли у 38 (86 %) женщин: 18 (94,7 %) и 20 (80 %) при пероральном и интравагинальном использовании соответственно. Беременность закончилась преждевременно у 6 (14 %) пациенток: у 5 (11 %) произошел самопроизвольный выкидыш до 14 нед. гестации (при интравагинальном назначении препарата), у одной – преждевременные роды в 32 нед. (при пероральном приеме).

Как показало наше исследование, сохраняющая терапия микронизированным прогестероном была эффективна у 38 (86 %) пациенток: 18 (94,7 %) и 20 (80 %) при пероральном и интравагинальном назначении препарата соответственно. При проведении прегравидарной подготовки у 13 (86,7 %) женщин: 10 (91 %) – при пероральном, 3 (75%) при интравагинальном способе приема препарата.

Полученные результаты эффективности проводимой терапии препаратами прогестерона подтверждают зафиксированной положительной субъективной оценкой у 94 обследуемых при приеме дидрогестерона и у 79,5 % – при

приеме микронизированного прогестерона (68,4 % при пероральном способе и 88 % – при интравагинальном). Именно во время опроса исследуемыми были отмечены побочные эффекты от приема различных гестагенов.

Таким образом, можно сделать вывод о снижении относительного риска прерывания беременности при назначении препаратов прогестерона. Среди гестагенов дидрогестерон обладает наибольшей эффективностью и комплаентностью.

### Заключение

Проведенное исследование показало, что использование гестагенов как во время беременности, так и в качестве прегравидарной подготовки у пациенток, входящих в группу риска в отношении невынашивания беременности, снижало частоту прерывания беременности на ранних сроках и преждевременных родов. Представленные результаты демонстрируют безопасность и эффективность применения гестагенов, в особенности дидрогестерона, его высокую преемственность и комплаентность. Положительная субъективная оценка при назначении дидрогестерона была отмечена у 94 % наблюдаемых, микронизированного прогестерона – у 79,5 % (68,4 % при пероральном и 88 % – при интравагинальном приеме). Побочные реакции общего характера (слабость, недомогание, сонливость и пр.) достоверно чаще были выявлены в группе микронизированного прогестерона, причем в большей степени при пероральном способе его назначения. Со стороны других органов и систем побочные реакции при приеме обоих препаратов были сопоставимы и не отличались в зависимости от способа приема микронизированного прогестерона. Угроза прерывания беременности, проявляющаяся как тянущими болями внизу живота, так и кровяными выделениями, была наиболее часто выявляемым осложнением течения беременности в нашем исследовании, но

при этом ее симптомы достоверно реже регистрировались на фоне применения дидрогестерона. В свою очередь, микронизированный прогестерон показал противоречивые данные. Тяжущие боли внизу живота в равной степени купировались назначением дидрогестерона и интравагинальной формой приема микронизированного прогестерона, пероральный способ применения последнего показал меньшую эффективность. Кровяные выделения из половых путей, напротив, уменьшались при терапии дидрогестероном и микронизированным прогестероном перорально. В общей сложности лечение гестагенами было эффективным у 88 (94,6 %) пациенток. В

группе дидрогестерона все беременные родили своевременно, в группе микронизированного прогестерона беременность не закончилась своевременными родами у 6 (14 %) пациенток: у 5 произошел самопроизвольный выкидыш до 14 нед. гестации (при интравагинальном назначении препарата), у одной – преждевременные роды в 32 нед. (при пероральном приеме). Суммарно терапия микронизированным прогестероном была эффективной у 18 (94,7 %) наблюдаемых при пероральном и у 20 (80 %) – при интравагинальном способе назначения препарата.

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди гестагенов наибольшей эффективностью и

оптимальным профилем безопасности при лечении невынашивания беременности обладает дидрогестерон, поэтому его необходимо считать препаратом выбора. При невозможности назначения дидрогестерона предпочтение следует отдавать микронизированному прогестерону – вагинальному способу применения.

**Информация о финансировании** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Информированное согласие**

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

**Список литературы:**

1. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша. Медицинский Совет. 2018;(13):68-72. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-68-72
2. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Письмо МЗ №15-4/10/2-3482 от 07 июня 2016 г.
3. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ. 2018.
4. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018 Apr 6;2018(2):hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2012 Nov;98(5):1103-11. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048
6. Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д., Базина М.И., Башмакова Н.В., Боровкова Л.В., и др. Терапия привычного выкидыша микронизированным прогестероном (Результаты многоцентрового исследования Тристан-1). Акушерство и гинекология. 2017;11:44-55. DOI: 10.18565/aig.2017.11.44-55
7. Мальцева Л.И., Бриль Ю.А. Правила протокола. Препараты прогестерона в клинических рекомендациях. Под ред. Радзинского ВЕ. StatusPraesens, 2018.
8. Плужникова Т.А., Михнина Е.А., Казанцев В.А., Беженарь В.Ф. Невынашивание беременности у больных хроническим эндометритом с недостаточностью лютеиновой фазы. Принципы терапии и профилактики. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(1):55-63. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-55-63
9. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. Am J Obstet Gynecol. 2020 Aug;223(2):167-176. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.006
10. Naas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Nov 20;2019(11):CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub5
11. Савельева Г.М., Аксененко В.А., Андреева М.Д., и др. Исходы второй половины беременности у пациенток с привычным выкидышем в анамнезе: Результаты многоцентрового исследования ТРИСТАН-2. Акушерство и гинекология. 2018;8:111-121. DOI: 10.18565/aig.2018.8.111-121
12. Давыдов А.И., Горячкина В.Л., Кузнецова И.В., Мухамедова С.Г. Молекулярно-биологические основы децидуализации эндометрия с позиций профилактики и лечения потери беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(3):53-58. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-53-58
13. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. Fertil Steril. 2014 Nov;102(5):1357-1363.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251
14. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2017. Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>
15. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. Health Technol Assess. 2016 May;20(41):1-92. DOI: 10.3310/hta20410
16. Saccone G, Schoen C, Fransiak JM, Scott RT Jr, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy



- to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril*. 2017 Feb;107(2):430-438. e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031
17. Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C, Olofsson JI, Driessen S, et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Nov 4;15(11):e0241044. DOI: 10.1371/journal.pone.0241044
  18. Решение МЗ РФ от 20.04.2015 №20–3–461042/ИД/ИЗМ «Решение о внесении изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения».
  19. Инструкция по медицинскому применению препарата Утрожестан® 2020. Адрес: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=16db66b3-b4df-476f-9190-fbcf01dbd016&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=16db66b3-b4df-476f-9190-fbcf01dbd016&t=)
  20. Инструкция по медицинскому применению препарата Дюфастон® 2020. Адрес: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3ee36e24-2022-40d7-9f6c-7d699a196f50&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3ee36e24-2022-40d7-9f6c-7d699a196f50&t=)
  21. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» 2012.
  22. Беспалова О.Н., Бутенко М.Г., Баклейчева М.О., Косякова О.В., Саргсян Г.С., Коган И.Ю. Эффективность прогестагенов в лечении угрозы прерывания многоплодной беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(1):47-54. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-47-54
  23. Лебедева Е.И., Фадеева Н.И., Шашев Н.С., Корзникова Е.А. Прегравидарная подготовка пациенток с невынашиванием беременности и тромбогенными факторами риска. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018;17(6):39-45. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-39-45
  24. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jun;31(6):422-30. DOI: 10.3109/09513590.2015.1006618

#### References:

1. Tetrushvili NK, Agadzhanova AA. Dydrogesterone in the treatment of the threatened and habitual miscarriage. *Meditinskiy sovet (Medical Council)*. 2018;(13):68-72. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-68-72 (In Russian).
2. Vykidysh v rannie sroki beremennosti: diagnostika i taktika vedeniya. *Klinicheskie rekomendatsii (Protokol lecheniya)*. Pis'mo MZ №15-4/10/2-3482 от 07 iyunya 2016 g. (In Russian).
3. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii i iskusstvennaya inseminatsiya. *Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)* MZ RF. 2018. (In Russian).
4. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018 Apr 6;2018(2):hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1103-11. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048
6. Savelev A GM, Aksenenko VA, Andreeva MD, Bazina MI, Bashmakova NV, Borovkova LV, et al. Micronized progesterone therapy of recurrent pregnancy loss (results of multicenter Tristan-1 study). *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2017;11:44-55. DOI: 10.18565/aig.2017.11.44-55 (In Russian).
7. Mal'tseva LI, Bril' YuA. *Pravila protokola. Preparaty progesterona v klinicheskikh rekomendatsiyakh*. Pod red. Radzinskogo VE. StatusPraesens Publ., 2018. (In Russian).
8. Pluzhnikova TA, Mikhnina EA, Kazantsev VA, Bezhenar VF. Miscarriage in patients with chronic endometritis and luteal phase deficiency. Principles of treatment and prevention. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(1):55-63. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-55-63 (In Russian).
9. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Aug;223(2):167-176. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.006
10. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 20;2019(11):CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub5
11. Savelev A GM, Aksenenko VA, Andreeva MD, Bazina MI, Bashmakova NV, Borovkova LV, et al. Outcomes of the second half of pregnancy in patients with recurrent pregnancy loss (results of multicenter study of Tristan-2). *Obstetrics and Gynecology (Moscow)*. 2018;8:111-121. DOI: 10.18565/aig.2018.8.111-121 (In Russian).
12. Davydov AI, Goryachkina VL, Kuznetsova IV, Mukhamedova SG. The molecular-biological basis of decidualization of the endometrium from the positions of prevention and treatment of pregnancy loss. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2018;17(3):53-58. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-53-58 (In Russian).
13. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102(5):1357-1363.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251
14. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2017. Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>
15. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, et al. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages – a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016 May;20(41):1-92. DOI: 10.3310/hta20410

16. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT Jr, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril.* 2017 Feb;107(2):430-438. e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031.
17. Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C, Olofsson JI, Driessen S, et al. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Nov 4;15(11):e0241044. DOI: 10.1371/journal.pone.0241044
18. Reshenie MZ RF ot 20.04.2015 №20–3–461042/ID/IZM “Reshenie o vnesenii izmenenii v dokumenty, soderzhashchiesya v registratsionnom dos'e na zaregistrirrovannyi lekarstvennyi preparat dlya meditsinskogo primeneniya”. (In Russian).
19. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Utrozhestan® 2020. Available at: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=16db66b3-b4df-476f-9190-fbcf01dbd016&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=16db66b3-b4df-476f-9190-fbcf01dbd016&t=) (In Russian).
20. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Dyufaston® 2020. Available at: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3ee36e24-2022-40d7-9f6c-7d699a196f50&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3ee36e24-2022-40d7-9f6c-7d699a196f50&t=) (In Russian).
21. Prikaz Ministerstva zdравookhraneniya Rossiiskoi Federatsii №572n “Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi po profilyu ‘akusherstvo i ginekologiya’ (za isklyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)” 2012. (In Russian).
22. Bepalova ON, Butenko MG, Bakleycheva MO, Kosyakova OV, Sargsyan GS, Kogan IYu. Efficacy of progestogens in the management of threatened miscarriage in women with multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technologies. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2021;20(1):47-54. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-47-54 (In Russian).
23. Lebedeva EI, Fadeyeva NI, Shashev NS, Korznikova EA. Preconception care of patients with miscarriage and thrombogenic risk factors. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2018;17(6):39-45. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-39-45 (In Russian).
24. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Jun;31(6):422-30. DOI: 10.3109/09513590.2015.1006618

**Информация о соавторах:**

*Мясоутова Асия Ильдаровна*, врач-ординатор первого года обучения кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Адрес: 117209, Москва, Севастопольский пр-т, 24А Телефон: (495) 718-3472 E-mail: agpf.gms@gmail.com

*Бреусенко Лариса Евгеньевна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Адрес: 117209, Москва, Севастопольский пр-т, 24А Телефон: (495) 718-3472 E-mail: agpf.gms@gmail.com

*Шалина Раиса Ивановна*, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Адрес: 117209, Москва, Севастопольский пр-т, 24А Телефон: (495) 718-3472 E-mail: agpf.gms@gmail.com

*Латышкевич Олег Александрович*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Адрес: 117209, Москва, Севастопольский пр-т, 24А Телефон: (495) 718-3472 E-mail: agpf.gms@gmail.com

**Information about co-authors:**

*Asiya I. Myasoutova*, First-year medical resident at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University Address: 24A Sevastopolskiy ave., Moscow, 117209, Russian Federation Phone: (495) 718-3472 E-mail: agpf.gms@gmail.com

*Larisa E. Breusenko*, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University Address: 24A Sevastopolskiy ave., Moscow, 117209, Russian Federation Phone: (495) 718-3472 E-mail: agpf.gms@gmail.com

*Raisa I. Shalina*, MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University Address: 24A Sevastopolskiy ave., Moscow, 117209, Russian Federation Phone: (495) 718-3472 E-mail: agpf.gms@gmail.com

*Oleg A. Latyshkevich*, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University Address: 24A Sevastopolskiy ave., Moscow, 117209, Russian Federation Phone: (495) 718-3472 E-mail: agpf.gms@gmail.com

*Впервые опубликовано в журнале «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии», 2021, том 20, № 2, с. 75–84*

# Параллели особенностей инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения



А.Б. Земляной<sup>1</sup>, Т.А. Зеленина<sup>2</sup>, В.В. Салухов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова;

<sup>2</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

**Введение.** Продолжительно существующие язвенные дефекты у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС) подвержены реинфицированию, персистенции первичной и присоединившейся внутрибольничной инфекции, а возбудителями инфекционного процесса зачастую оказываются полирезистентные микроорганизмы (ПРМ).

**Цель.** Сравнить частоту встречаемости и видовые особенности микрофлоры у больных с гнойно-некротическими формами СДС на стационарном и амбулаторном этапах лечения.

**Материалы и методы.** В исследование включены 62 больных сахарным диабетом (группа 1) с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, находившихся на стационарном лечении, а также 102 больных (группа 2), проходивших амбулаторное лечение в связи с наличием послеоперационных ран. Пациентам группы 1 биопсия послеоперационных ран с последующим определением видового состава возбудителей и чувствительности к антибактериальным препаратам выполнялась сразу после операции и на 14-й день пребывания в стационаре, в группе 2 микробиологическое обследование проводили в случае клинических признаков воспаления.

**Результаты и обсуждение.** Тяжелый инфекционный процесс в обеих группах был сопряжен с ассоциациями микроорганизмов. У пациентов с острым инфекционным процессом в начале стационарного лечения (1-я группа) преобладали Гр (+) микроорганизмы, тогда как на 14-й день стационарного лечения и при хроническом инфекционном процессе (2-я группа) соотношения между Гр (+) и Гр (-) микроорганизмами были равными. Отмечена высокая суммарная частота выделения неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов среди Гр (-) бактерий при инфекционных осложнениях СДС как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения.

**Заключение.** На стационарном этапе лечения Гр (+) микроорганизмы существенно преобладают (*Staphylococcus aureus*) над Гр (-). При продолжительном некупированном инфекционном процессе частота встречаемости становится одинаковой. Высокая частота выделения *Enterobacteriales* с увеличением продолжительности инфекционного процесса делает эту группу микроорганизмов столь же значимой, как и *Staphylococcus aureus* в осложненном течении СДС. Участие в инфекционном процессе поливалентного микробного спектра возбудителей существенным образом снижает эффективность лечения.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, синдром диабетической стопы, полирезистентные микроорганизмы, послеоперационные раны, заживление.

Для цитирования: Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Салухов В.В. Параллели особенностей инфекций синдрома диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения. Медицинский совет. 2021;(7):68–76. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-68-76. Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Parallels of infections of diabetic foot syndrome at inpatient and outpatient stages of treatment

Aleksandr B. Zemlianoi<sup>1</sup>, Tatiana A. Zelenina<sup>2</sup>, Vladimir V. Salukhov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov National Medical-Surgical Center; <sup>2</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov

**Introduction.** Long-lasting ulcerative defects in patients with diabetic foot syndrome (DFS) are prone to reinfection, persistence of primary and hospital-acquired infection, and the infectious process is often caused by multidrug-resistant organisms (MDRO). Aim of the study: to compare the prevalence and specific characteristics of the severe diabetic foot infection pathogens during the inpatient and outpatient stages of treatment.

**Materials and methods.** We included 62 type 2 diabetic inpatients (group 1) with severe foot infection and 102 diabetic foot outpatients (group 2) with postoperative wounds, who had been operated on and discharged from the hospital, in to the study. Cultures were obtained after surgery interventions immediately and on 14 days of hospitalization in group 1 of patients and in group 2 of patients with clinical signs of infection. Microbe species and resistant of pathogens to antibiotic were assessed.

**Results and discussion.** Severe infection connected with polymicrobe pathogens in both groups of patients. However, the prevalence of Gram-positive and Gram-negative bacilli was different. The most frequently isolated pathogens were Gram-positive bacteria in the wound samples of group 1 of patients with acute infection obtained after surgery interventions immediately. In the wound cultures of group 1 on 14 day of hospitalization and group 2 the prevalence of Gram-positive and Gram-negative bacilli was the same. It should be noted that there is still a high total frequency of isolation of non-fermenting Gram-negative bacilli among Gram-negative pathogens in complicated diabetic foot infection both at the inpatient and outpatient stages of treatment.

**Conclusion.** The great finding of the study is the identification of a parallel of the same prevalence of Gram-positive and Gram-negative pathogens in a prolonged infection at the inpatient and outpatient stages of treatment. The role of Enterobacterales increased with duration of infection. The prevalence of multidrug resistant Enterobacterales makes this group of microorganisms as important as Staphylococcaceae in the complicated course of the infectious process. Polyvalent microbial spectrum of pathogens significantly reduces the effectiveness of treatment.

**Keywords:** *diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, multidrug resistant microorganisms, postoperative wounds healing.*

For citation: Zemlianoi A.B., Zelenina T.A., Salukhov V.V. Parallels of infections of diabetic foot syndrome at inpatient and outpatient stages of treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(7):68–76. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-68-76. Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

### Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) возрастает ежегодно во всем мире [1, 2]. Это сопряжено с увеличением частоты встречаемости синдрома диабетической стопы (СДС) [2–4]. Особое значение имеет тот факт, что инфекционные осложнения СДС остаются наиболее значимыми осложнениями СД, во многих случаях приводящие к ампутациям нижних конечностей больных [4–6].

Библиографический анализ крупных исследований за последние 10 лет показал, что инфекционные осложнения СДС находятся в числе самых частых тем публикаций [6–9].

Инфекционные осложнения СДС ассоциированы с наиболее тяжелым течением заболевания, требующим частых посещений медицинских учреждений, госпитализаций, ежедневного ухода за ранами (язвами), антимикробной терапии, хирургических вмешательств, что сопровождается высокими расходами на медицинское обслуживание и большим риском неблагоприятного исхода [4–6].

В проспективном исследовании 2018 г. M. Ndos et al. отмечено, что среди включенных в исследование пациентов по итогам одного года лечения язва зажила только у 46 % пациентов (и позднее у 10 % из них она рецидивировала), в то время как 15 % умерли, а 17 % потребовалась ампутация нижней конечности [9, 10].

Язвы у больных СД являются предвестниками ампутации и/или летального исхода. Поэтому необходимо приложить все усилия для их предотвращения. Фактически около 75 % пациентов с СД, подвергшихся ампутации нижней конечности, имели язвы стопы в качестве основной причины развития гнойно-некротического осложнения СДС [11–13].

Трехлетняя смертность у больных СД и длительно незаживающей язвой увеличивается с 13 % до 28 %. После ампутации нижней конечности пятилетняя летальность возрастает до 70 % [14–16].

Видовой спектр микроорганизмов, участвующих в развитии инфекционных осложнений СДС, зависит от многих факторов: формы СДС, длительности течения раневого процесса, глубины поражения, наличия предшествующего лечения антибиотиками, – и требует всестороннего изучения [17, 18].

Продолжительно существующие раневые (язвенные) дефекты подвержены с высокой вероятностью реинфицированию, персистенции первичной и присоединившейся внутрибольничной инфекции, а возбудителями инфекционного процесса зачастую оказываются полирезистентные микроорганизмы (ПРМ). Учитывая предыдущие госпитализации и неоднократные курсы антибактериального лечения препаратами широкого спектра действия, высок

риск инфекционного процесса, обусловленного ПРМ, и у больных на амбулаторном этапе лечения [4, 9, 17].

Однако до настоящего времени микробиологические параллели видового состава микроорганизмов у больных с инфекционными осложнениями СДС на стационарном и продолжающемся амбулаторном этапах лечения проанализированы не были.

Требуют отдельного изучения выраженность участия ПРМ в длительном течении инфекционного процесса у больных СДС и их влияние на заживление раневого (язвенного) дефекта.

Цель – проанализировать частоту встречаемости и видовые особенности микробного пейзажа у больных с гнойно-некротическими формами СДС на последовательном стационарном и амбулаторном этапах лечения.

### Материалы и методы

В исследование включены 62 больных СД 2-го типа (группа 1) (38 мужчин и 24 женщины) с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, находившихся на стационарном лечении в городской клинической больнице № 14 Санкт-Петербурга (ГКБ № 14). Все больные поступили в стационар по экстренным показаниям, в первые сутки госпитализации выполнены оперативные вмешательства на стопах: вскрытие,

дренирование гнойного очага или ампутации в пределах стопы в зависимости от глубины поражения.

В исследование включены также 102 больных (группа 2) (56 мужчин и 46 женщин), проходивших амбулаторное лечение в связи с наличием послеоперационных ран, выписанных из хирургического стационара ГКБ № 14 после оперативного лечения по поводу гнойно-некротических форм СДС. Оперативное лечение заключалось, как и у пациентов 1-й группы, во вскрытии, дренировании гнойного очага или ампутациях в пределах стопы в зависимости от глубины поражения. После выписки из стационара у всех больных были открыты послеоперационные раны, они получали амбулаторное лечение по единым стандартам на базе того же стационара (хирургическая обработка ран, перевязки асептическими повязками, разгрузка стоп с помощью индивидуальных разгрузочных повязок, антибактериальная терапия по показаниям). Период наблюдения за пациентами группы 2 составил 54 нед.

Сроки набора больных в исследование: декабрь 2012 – май 2013 г.

Оценка клинических симптомов заболевания включала описание местного статуса (площадь раны, ее глубина по шкале Wagner-Armstrong, перифокальная воспалительная реакция, распространенность инфекционного процесса по шкале PEDIS). Всем пациентам 1-й группы дважды (во время операции и на 14-е сут. пре-

бывания в стационаре), а пациентам 2-й группы амбулаторно и только при наличии клинических признаков инфицирования выполнялось микробиологическое исследование по общепринятой методике в лаборатории клинической микробиологии Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена (ФГБУ «НМИЦ ТО имени Р.Р. Вредена» Минздрава России). Исследование включало выделение, оценку аэробной микрофлоры из биоптатов гнойного очага и определение чувствительности микрофлоры к основным группам антимикробных средств с помощью стандартных дисков. Биопсии ран выполняли с помощью скальпеля после предварительной механической очистки.

Материал помещался в стерильный контейнер со специальной средой (агар-агар) и в течение 1 ч доставлялся в лабораторию.

В исследование не вошли больные с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации (органические поражения ЦНС, декомпенсированная хроническая патология сердечно-сосудистой системы, больные с тяжелыми проявлениями хронической почечной и печеночной недостаточности, онкологическими заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированные), а также с критической ишемией нижних конечностей.

Все данные представлены как средняя  $\pm$  стандартное отклонение

для количественных и в процентах для качественных переменных. Для сравнения качественных переменных между группами использовался  $\chi^2$ . Для сравнения количественных переменных применялись тесты Манна – Уитни, Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ . Использовался пакет программ STATISTICA v.10.

## Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Пациенты обеих групп не отличались возрастом, длительностью СД. Среди пациентов 1-й группы нейропатическая форма СДС выявлена у 40 больных, у 22 пациентов – нейроишемическая, во 2-й группе – у 88 и 14 больных соответственно. Во всех случаях выполнены операции на стопе: 26 ампутаций в пределах стопы, 36 некрэктомий без ампутаций в группе 1; 44 ампутаций в пределах стопы, 58 некрэктомий без ампутаций в группе 2. Ампутации на уровне стопы достоверно чаще выполнялись больным с нейроишемической формой СДС как в 1-й ( $\chi^2 = 5,03$ ;  $p = 0,02$ ), так и во 2-й группах ( $\chi^2 = 9,2$ ;  $p = 0,0001$ ).

У пациентов 2-й группы (на амбулаторном этапе) время существования послеоперационных ран до обращения больных за специализированной амбулаторной медицинской помощью и до включения в исследование составило  $11,9 \pm 2,33$  нед. (от 2 дней до 110 нед.). При таком длитель-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Параметры		Группа 1 (больные на стационарном лечении СДС (n = 62))	Группа 2 (больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))	p
Возраст, годы		57,8 $\pm$ 1,99	59,8 $\pm$ 1,71	0,28
Соотношение мужчин и женщин		38/24	56/46	0,52
Длительность СД 2-го типа, годы		10,4 $\pm$ 1,0	10,8 $\pm$ 1,64	0,34
Форма СДС	нейропатическая	40 (64,5 %)	88 (86,3 %)	0,002
	нейроишемическая	22 (35,5 %)	14 (13,7 %)	0,002
Типы операций	некрэктомия	36 (58 %)	58 (57 %)	0,99
	ампутации в пределах стопы	26 (42 %)	44 (43 %)	0,99

ном сроке существования 57 ран (55,9 %) имели клинические признаки воспаления (легкой или умеренной выраженности по шкале PEDIS), и только в 45 случаях (44,1 %) – без признаков. Площадь послеоперационных ран у больных с признаками воспаления составила  $16,2 \pm 2,47 \text{ см}^2$ .

В 1-й группе глубина раны до сухожилия или капсулы сустава (Wagner 1, 2) диагностирована у 42 пациентов (67,7 %), глубина раны до кости или сустава (Wagner 3) была у 20 больных (32,3 %). Тяжелая инфекция установлена у 45 (72,6 %) больных (табл. 2).

Тяжесть инфекционного процесса характеризовалась обильным ростом микроорганизмов в 75,8 % случаях (47/62). Ассоциации микроорганизмов выделены у 58 % пациентов (36/62).

Через 2 нед. лечения в стационаре площадь послеоперационных ран составила  $13,2 \pm 2,49 \text{ см}^2$ , что было достоверно меньше изначального размера. В среднем площадь послеоперационных ран уменьшилась на  $23,7 \pm 5,5 \%$  (табл. 2).

Выраженность инфекционного процесса по шкале PEDIS 3 (тяжелая инфекция) сохранялась у 69,4 % пациентов (43/62). Дополнительные операции за это время понадобились 4 больным (2 некрэктомии и 2 ампутации на уровне голени). У 32 больных размер послеоперационных ран остался прежним либо уменьшился менее чем на 20 %. Таким образом, всего у 36 больных

(58,0 %, 36/62) проводимое в стационаре лечение послеоперационных ран было неэффективно.

У больных 2-й группы (амбулаторные больные) послеоперационные раны с клиническими признаками воспаления были значительно большего размера (средняя площадь  $16,2 \text{ см}^2$ ), дольше существовали до включения в исследование по сравнению с ранами без признаков воспаления ( $17,6 \pm 3,84$  и  $4,6 \pm 1,36$  нед. соответственно), более чем в 60 % случаев им предшествовали оперативные вмешательства – ампутации на уровне стопы. Только у больных с клиническими признаками инфицирования в 88 % случаев в воспалительный процесс были вовлечены глуболежащие структуры (сухожилия и суставы), а у 21 % пациентов диагностирован хронический остеомиелит.

**Микробиологическая характеристика послеоперационных ран**

У больных группы 1 инфекционный процесс изначально носил выраженный, распространенный характер с обильным ростом микроорганизмов, в 58 % случаев обусловленный их ассоциациями. Из взятых в работу 62 раневых биоптатов высеяно 122 микроорганизма. Микробный пейзаж ран характеризовался присутствием грамположительных (Gr (+)) и грамотрицательных микроорганизмов (Gr (-)). Gr (+) микроорганизмы преобладали: в 70,5 % (86/122) выделены Gr (+) воз-

будители, в 29,5% (36/122) – Gr (-). Всего определено 16 видов микроорганизмов.

У больных группы 2 с клиническими признаками воспаления в 41 случае были выполнены биопсии ран для определения видового состава микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам. Возбудителями инфекционного процесса явились ассоциации от 2 до 4 аэробных микроорганизмов, из взятых в работу 41 раневого биоптата высеяно всего 85 микроорганизмов. Микробный пейзаж ран характеризовался присутствием Gr (+) и Gr (-) микроорганизмов. Gr (+) микроорганизмы встречались наравне с Gr (-): 54 % (46/85) и 46 % (39/85) соответственно. Всего определено 18 видов микроорганизмов.

Таким образом, тяжелый инфекционный процесс в обеих группах был сопряжен в большей части с ассоциациями микроорганизмов. Различия отмечены в соотношениях Gr (+) и Gr (-) микроорганизмов. У пациентов с острым инфекционным процессом в начале стационарного лечения преобладали Gr (+) микроорганизмы, тогда как при хроническом инфекционном процессе (у больных 2-й группы) соотношения между Gr (+) и Gr (-) микроорганизмами были равными (табл. 3).

У пациентов 1-й группы среди Gr (+) микроорганизмов преобладал *Staphylococcus aureus* (30,3 %; 37/122). Затем по частоте встречаемости следовали *Enterococcus faecalis* (17,2 %; 21/122), коагулазонегативные ста-

Таблица 2. Клиническая характеристика послеоперационных ран у больных синдромом диабетической стопы

Параметры	Группа 1 (больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		P	Группа 2 (больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))		p	
	исходно	через 2 нед.		больные без признаков воспаления (n = 45)	больные с признаками воспаления (n = 57)		
Площадь раны, см <sup>2</sup>	$16,7 \pm 2,57$	$13,2 \pm 2,49$	0,03	$6,9 \pm 2,97$	$16,2 \pm 2,47$	0,02	
Глубина повреждения, шкала Wagner-Armstrong, n, %	1	6 (9,7 %)	–	8 (18 %)	0	0,000	
	2	36 (58 %)	–	37 (82 %)	7 (12 %)	0,000	
	3	20 (32,3 %)	–	0	50 (88 %)	0,000	
Степень инфицирования (PEDIS), n, %	2	17 (27,4 %)	19 (30,6 %)	0,84	9 (20 %)	0	0,000
	3	37 (59,7 %)	43 (69,4 %)	0,35	36 (80 %)	0	0,000
	4	8 (12,9 %)	0 (0 %)	0,000	0	51 (89,5 %)	0,000

Таблица 3. Соотношение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов у больных синдромом диабетической стопы

Микроорганизмы	Группа 1 (больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))	p
	исходно	через 2 нед.		
Грамположительные микроорганизмы, n, %	70,5 % (86/122)	68 % (83/122)	54 % (46/85)	0,05
Грамотрицательные микроорганизмы, n, %	29,5 % (36/122)	32 % (39/122)	46 % (39/85)	0,05
Количество видов микроорганизмов, n	16	16	18	

Таблица 4. Видовой состав грамположительных микроорганизмов и частота их выделения на различных этапах лечения синдрома диабетической стопы

Микроорганизмы	Группа 1 (больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))	p
	исходно	через 2 нед.		
Staphylococcus aureus, %, n	30,3 % (37/122)	27,9 % (34/122)	35,5 % (30/85)	0,49
Enterococcus faecalis, %, n	17,2 % (21/122)	24,6 % (30/122)	13 % (11/85)	0,12
CNS, %, n	9,8 % (12/122)	5,7 % (7/122)	3,6 % (3/85)	0,71
Corynebacterium, %, n	8,2 % (10/122)	7,4 % (9/122)	1,2 % (1/85)	0,10
Streptococcus, %, n	4,9 % (6/122)	2,5 % (3/122)	2,3 % (2/85)	0,68

Таблица 5. Частота выделения Enterobacterales на различных этапах лечения синдрома диабетической стопы

Микроорганизмы	Группа 1 (больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))	p
	исходно	через 2 нед.		
Enterobacterales, n, %	17,2 % (21/122)	14,7 % (18/122)	20 % (17/85)	0,52

филококки (CNS) (9,8 %; 12/122). Детализация спектра частоты высеваемости Gr (+) микроорганизмов: Staphylococcus epidermidis – 4,9 % (6/122), Staphylococcus simulans – 4,1 % (5/122), Staphylococcus haemolyticus – 0,8 % (1/122), Streptococcus agalactiae – 2,5 % (3/122), Streptococcus constellatus – 1,6 % (2/122).

В динамике лечения через 2 нед. поступления в стационар у больных с острым инфекционным процессом (группа 1) сохранялась преобладающая этиологическая значимость Staphylococcus aureus. Отличительной микробиологической чертой госпитального этапа у пациентов 1-й группы было существенное уменьшение спектра выделяемых Gr (+) микроорганизмов, увеличение частоты выделения Enterococcus faecalis (24,6 %; 30/122), снижение доли коагулазонегативных стафилококков (CNS) (5,7 %; 7/122) и стрептококков (2,5 %; 3/122) к 14-м сут. В целом доля частоты высеваемости Gr (+) микроорганизмов ко 2-й неделе

пребывания в стационаре снижалась (табл. 4).

Следует отметить сохранение пропорций по частоте выделения среди Gr (+) микроорганизмов у пациентов 2-й группы. Преобладал Staphylococcus aureus (35,5 %; 30/85), далее по частоте встречаемости следовал Enterococcus faecalis (13 %; 11/85). Это свидетельствует о сохранении госпитальных взаимоотношений Gr (+) микроорганизмов в период амбулаторного лечения в существенные сроки после выписки (табл. 4).

У пациентов 1-й группы среди Gr (-) микроорганизмов энтеробактерии составили большую часть (17,2 %; 21/122). В течение стационарного периода энтеробактерии сохраняли преобладающую распространенность. У пациентов 2-й группы Enterobacterales составляли также большую часть Gr (-) микроорганизмов (20 %; 17/85) (табл. 5).

Следует отметить возрастающую этиологическую значимость энте-

робактерий в обеих исследуемых группах пациентов с увеличением продолжительности инфекционного процесса. Высокая частота выделения Enterobacterales с расширяющимся спектром устойчивости к антимикробной терапии делает эту группу микроорганизмов столь же значимой, как и Staphylococcaceae в осложненном течении инфекционного процесса у больных СДС

У пациентов 1-й группы при поступлении среди энтеробактерий чаще всего определялся Proteus mirabilis 8,2 % (10/122), затем следовали Enterobacter cloacae 4,1 % (5/122), E. coli 3,3 % (3/122). Через 2 нед. стационарного лечения среди энтеробактерий по-прежнему преобладал Proteus 7,4 % (9/10). Однако отмечено увеличение частоты выделения Klebsiella (3,3 %; 4/122).

У пациентов 2-й группы увеличивается качественный состав Enterobacterales, выделяемых при длительном амбулаторном лечении. Среди Enterobacterales чаще

всего определялись *Proteus mirabilis* 8,2 % (7/85), затем следовали *Seracia marcescens* 3,5 % (3/85), *Klebsiella pneumoniae* 2,3 % (2/85), *Providencia* 2,3% (2/85) (табл. 6).

Таким образом, на всех этапах лечения больных с инфекционными осложнениями СДС в смешанной флоре среди энтеробактерий преобладают представители *Proteus* в различных сочетаниях с участием *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella*, *E. coli* и др. Неферментирующие грам-отрицательные бактерии (НГОБ) были представлены *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosae* и выделены в 12,4 % (15/122) случаев.

У пациентов 1-й группы при поступлении среди НГОБ по частоте встречаемости следовали *Acinetobacter baumannii* (9,8 %; 12/122) и *Pseudomonas aeruginosae* (2,5%; 3/122). Ко второй неделе стационарного лечения отмечено увеличение частоты высеваемости *Acinetobacter baumannii* (13,9 %; 17/122).

В условиях амбулаторного лечения (группа 2) соотношения среди НГОБ сохранялись: *Acinetobacter baumannii* (11,9 %; 10/85) и *Pseudomonas aeruginosae* (9,4 %; 8/85). Вместе с этим возростала их общая доля до 21,3% (18/85), что делало их сходными по частоте выделения с *Enterobacterales* (20 %; 17/85) (табл. 7).

Следует отметить сохраняющуюся высокую суммарную частоту выделения НГОБ среди Гр (-) бактерий при инфекционных осложнениях СДС как на стационарном, так и на амбулаторном этапах лечения.

### Обсуждение

Инфекции диабетической стопы – это полимикробные инфекции, наиболее актуальными патогенами которых являются аэробные грамположительные кокки, и в частности стафилококки. Аэробные грамотрицательные микроорганизмы часто являются дополнительными патогенами при инфекциях, являющихся хроническими или возникающих после лечения антибиотиками [19].

В западных развитых странах легкие острые внебольничные инфекции у пациентов СДС, которые в последнее время лечатся без антибиотиков, в основном вызываются аэробными грамположительными кокками, особенно золотистым стафилококком и, в меньшей степени, β-стрептококками (обычно группа В) или коагулазонегативными стафилококками [20]. Исследование с использованием молекулярных микробиологических методов показало, что глубина язвы напрямую

коррелирует с наличием *S. aureus* [21]. В хронических ранах, особенно у пациентов, получавших лечение антибиотиками, инфекции чаще бывают полимикробными, включая аэробные грамотрицательные и облигатные анаэробные бактерии [17, 22]. Возможно также, что микробиология инфекций диабетической стопы медленно развивается в сторону большего количества грамотрицательных микроорганизмов [23].

Микробиологические культуры глубоких ран с умеренными и тяжелыми инфекциями, особенно у пациентов, ранее принимавших антибиотики, обычно являются полимикробными со смешанными грамположительными кокками, грамотрицательными палочками (*Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*), иногда включая неферментативные грамотрицательные бактерии (*P. aeruginosa*) и анаэробы (например, *Finegoldia*, *Bacteroides*). *P. aeruginosa* сочетается с тяжелыми инфекциями, особенно в случаях глубокой раны, и у пациентов, стопы которых часто подвергаются воздействию воды. Грибы редко являются основными патогенами и поэтому чаще всего указываются в отчетах о случаях заболевания. При тщательном микробиологическом поиске клиническое

Таблица 6. Видовой состав *Enterobacterales* и частота их выделения на различных этапах лечения синдрома диабетической стопы

Микроорганизмы	Группа 1 (больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))	p
	исходно	через 2 нед.		
<i>Proteus mirabilis</i> , %, n	8,2% (10/122)	7,4 % (9/122)	8,2 % (7/85)	0,96
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , %, n	0,8% (1/122)	3,3 % (4/122)	2,3 % (2/85)	0,97
<i>Enterobacter cloacae</i> , %, n	4,1% (5/122)	1,6 % (2/122)	1,2 (1/85)	0,74
<i>E. coli</i> , %, n	3,3% (3/122)	1,6 % (2/122)	1,2 % (1/85)	0,74
<i>Citrobacter freundii</i> , %, n	0,8% (1/122)	0,8 % (1/122)	1,2 % (1/85)	0,74
<i>Seracia marcescens</i> , %, n	–	–	3,5 % (3/85)	–
<i>Providencia</i> , %, n	–	–	2,3 % (2/85)	–

Таблица 7. Частота выделения неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов на различных этапах лечения синдрома диабетической стопы

Микроорганизмы	Группа 1 (больные на стационарном лечении СДС (n = 62))		Группа 2 (больные на амбулаторном лечении СДС (n = 102))	p
	исходно	через 2 нед.		
<i>Acinetobacter baumannii</i> , %, n	9,8 % (12/122)	13,9 % (17/122)	11,9 % (10/85)	0,85
<i>Pseudomonas aeruginosae</i> , %, n	2,6 % (3/122)	3,3 % (4/122)	9,4 % (8/85)	0,15



значение грибов остается неясным. В опубликованных отчетах редко упоминаются паразитарные или микробактериальные инфекции диабетической стопы [24–26].

Очевидной проблемой становится участие в инфекционном процессе устойчивых микроорганизмов (MDR) к большинству применяемых антибактериальных препаратов [27, 28]. Преобладающим резистентным патогеном был устойчивый к метициллину *S. aureus* (MRSA). После множества сообщений о наличии этого патогена с середины 1990-х до начала 2000-х гг. более поздние исследования показывают, что распространенность снижается в большинстве стран. В последнее время наибольшее беспокойство вызывают грам-отрицательные микроорганизмы, которые продуцируют β-лактамазы расширенного спектра или карбапенемазы. В целом, вероятность выделения MDR при инфекции у пациентов СДС увеличилась за последнее десятилетие [17, 28–30].

Проведенное нами исследование продемонстрировало актуальность как Gr (+), так и Gr (–) микроорганизмов при инфекционных осложнениях СДС, что сходно с представленными международными исследованиями.

Впервые нами проведены микробиологические параллели инфекций диабетической стопы на стационарном и амбулаторном этапах лечения. Следует подчеркнуть, что на стационарном этапе лечения в остром дебюте тяжелых инфекционных осложнений характерно преобладание Gr (+) микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*

*faecalis*, коагулазонегативных стафилококков (CNS). Однако уже к 14-м сут. микробный пейзаж приобретает полимикробный характер за счет Gr (–) микроорганизмов и прежде всего энтеробактерий. В течение всего стационарного периода энтеробактерии сохраняли преобладающую частоту встречаемости.

Следует отметить возрастающую этиологическую значимость энтеробактерий на стационарном и амбулаторном этапах лечения с увеличением продолжительности инфекционного процесса. Высокая частота выделения *Enterobacterales* с расширяющимся спектром устойчивости к антимикробной терапии делает эту группу микроорганизмов столь же значимой, как и *Staphylococcaceae* в осложненном течении инфекционного процесса у больных СДС.

### Выводы

Инфекционный фактор играет важную роль в развитии гнойно-некротических осложнений СДС. В работе впервые проведены микробиологические параллели особенностей инфекционного процесса у пациентов с инфекционными осложнениями СДС в стационарной и амбулаторной практике.

Участие в инфекционном процессе поливалентного микробного спектра возбудителей существенным образом снижает эффективность его лечения. В инфекционном очаге при СДС обнаруживаются бактериальные агенты как в монокультуре, так и в ассоциации аэробных микроорганизмов.

На стационарном этапе лечения при первичном обращении после хирургической обработки острого

гнойного очага микробный пейзаж характеризовался присутствием грамположительных (Gr (+)) и грам-отрицательных микроорганизмов (Gr (–)). Однако Gr (+) микроорганизмы существенно преобладали (в 70,5 % (86/122)). Преобладающими в микробиологическом спектре были грамположительные кокки и прежде всего *Staphylococcus aureus*.

Следует отметить, что еще на стационарном этапе частота встречаемости Gr (+) и Gr (–) приобретает сходный характер. Это происходит в связи с существенным увеличением частоты выделения *Enterobacterales*.

Важным результатом исследования является выявление параллели равной частоты встречаемости Gr (+) и Gr (–) микроорганизмов как после стационарного, так и на амбулаторном этапах лечения. Наличие микробиологических ассоциаций также сопряжено с увеличением частоты выделения полирезистентных микроорганизмов.

Полирезистентные возбудители значительно ухудшают прогноз заживления послеоперационных ран у больных с СДС в стационарной и амбулаторной практике. Особенности резистентности микроорганизмов при инфекциях диабетической стопы будут рассмотрены в следующей статье.

Таким образом, совершенствование прогностического понимания вариабельности микробиологических факторов инфекционного процесса при СДС в стационарной и амбулаторной практике позволят повысить эффективность лечения и снизить частоту ампутаций у больных с СДС.

### Список литературы:

1. Animaw W., Seyoum Y. Increasing prevalence of diabetes mellitus in a developing country and its related factors. PLoS ONE. 2017;12(11):e0187670. doi: 10.1371/journal.pone.0187670.
2. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В., Серков А.А., Егорова Д.Н., Артемова Е.В., Шестакова М.В., Дедов И.И. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутаций нижних конечностей в Российской Федерации по данным федерального регистра больных сахарным диабетом (2013–2016 гг.). Сахарный диабет. 2018;21(3):170–177. doi: 10.14341/DM9688.
3. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005;293(2):217–228. doi: 10.1001/jama.293.2.217.
4. Boulton A.J.M., Armstrong D.G., Kirsner R.S., Attinger C.E., Lavery L.A., Lipsky B.A. et al. Diagnosis and management of diabetic foot complications. Arlington, Va.: American Diabetes Association; 2018. 20 p. doi: 10.2337/db20182-1.
5. Ворохобина Н.В., Зеленина Т.А., Петрова Т.М. Влияние метода оперативного лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы на частоту рецидивирования, риск повторных ампутаций и выживаемость. Инфекции в хирургии. 2009;7(4):39–44.

6. Giurato L., Meloni M., Izzo V., Uccioli L. Osteomyelitis in diabetic foot: a comprehensive overview. *World J Diabetes*. 2017;8(4):135–142. doi: 10.4239/wjcd.v8.i4.135.
7. Зеленина Т.А., Горлинская Е.Е., Ворохобина Н.В., Земляной А.Б. Особенности возбудителей гнойно-некротического процесса у больных с синдромом диабетической стопы. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2012;7(2):82–84. Режим доступа: [http://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/50d/magazine\\_2012\\_2.pdf](http://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/50d/magazine_2012_2.pdf).
8. Tan T.-W., Shih C.-D., Concha-Moore K.C., Diri M.M., Hu B., Marrero D. et al. Correction: disparities in outcomes of patients admitted with diabetic foot infections. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0215532. doi: 10.1371/journal.pone.0215532.
9. Зеленина Т.А., Ворохобина Н.В., Белеванцева Н.Р., Земляной А.Б. Факторы, влияющие на заживление послеоперационных ран у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы в амбулаторной практике. *Амбулаторная хирургия*. 2012;1(45):24–30.
10. Ndosu M., Wright-Hughes A., Brown S., Backhouse M., Lipsky B.A., Bhogal M. et al. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: a 12-month prospective observational study. *Diabet Med*. 2018;35(1):78–88. doi: 10.1111/dme.13537.
11. Lipsky B.A., Senneville É., Abbas Z.G., Aragón-Sánchez J., Diggle M., Embil J.M. et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(S1):e3280. doi: 10.1002/dmrr.3280.
12. Weledji E.P., Fokam P. Treatment of the diabetic foot – to amputate or not? *BMC Surg*. 2014;14:83. doi: 10.1186/1471-2482-14-83.
13. Quilici M.T.V., Del Fiol F. de S., Vieira A.E.F., Toledo M.I. Risk factors for foot amputation in patients hospitalized for diabetic foot infection. *J Diabetes Res*. 2016;8931508. doi: 10.1155/2016/8931508.
14. Centers for disease control and prevention. National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2020. Available at: <http://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/2014statisticsreport.html>.
15. Murphy-Lavoie H.M., Ramsey A., Nguyen M., Singh S. Diabetic foot infections. 2020. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441914/>.
16. Fortington L.V., Geertzen J.H.B., van Netten J.J., Postema K., Rommers G.M., Dijkstra P.U. Short and long term mortality rates after a lower limb amputation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46(1):124–131. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.03.024.
17. Земляной А.Б., Зеленина Т.А., Салухов В.В., Матвеев С.А. Влияние резистентности микроорганизмов на динамику заживления послеоперационных ран у больных синдромом диабетической стопы на амбулаторном этапе лечения. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2019;14(2):37–41. Режим доступа: [http://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/c6d/magazine\\_2019\\_2.pdf](http://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/c6d/magazine_2019_2.pdf).
18. Zha M.-L., Cai J.-Y., Chen H.-L. A bibliometric analysis of global research production pertaining to diabetic foot ulcers in the past ten years. *Foot Ankle Surg*. 2019;58(2):253–259. doi: 10.1053/j.jfas.2018.08.052.
19. Ertugrul B.M., Lipsky B.A., Ture M., Sakarya S. Risk factors for infection with *Pseudomonas aeruginosa* in diabetic foot infections. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2017;107(6):483–489. doi: 10.7547/15-167.
20. Son S.T., Han S.-K., Lee T.Y., Namgoong S., Dhong E.-S. The microbiology of diabetic foot infections in Korea. *J Wound Manag Res*. 2017;13(1):8–12. doi: 10.22467/jwmr.2017.00108.
21. Gardner S.E., Hillis S.L., Heilmann K., Segre J.A., Grice E.A. The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors. *Diabetes*. 2013;62:923–930. doi: 10.2337/db12-0771.
22. Perim M.C., Borges J. da C., Celeste S.R., Orsolin E. de F., Mendes R.R., Mendes G.O. et al. Aerobic bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot infections. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(5):546–554. doi: 10.1590/0037-8682-0146-2015.
23. Ramakant P., Verma A.K., Misra R., Prasad K.N., Chand G., Mishra A. et al. Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? *Diabetologia*. 2011;54:58–64. doi: 10.1007/s00125-010-1893-7.
24. Bader M., Jafri A.K., Krueger T., Kumar V.F. *Fusarium* osteomyelitis of the foot in a patient with diabetes mellitus. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(11–12):895–896. doi: 10.1080/00365540310016565.
25. Boyanova L., Mitov I. Antibiotic resistance rates in causative agents of infections in diabetic patients: rising concerns. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11(4):411–420. doi: 10.1586/eri.13.19.

Полный список литературы находится в редакции

**Информация об авторах:**

*Земляной Александр Борисович*, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургических инфекций Института усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70; ales9@bk.ru  
*Зеленина Татьяна Александровна*, к.м.н., врач-эндокринолог, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; tzelenina@mail.ru  
*Салухов Владимир Владимирович*, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; vlasaluk@yandex.ru

**Information about the authors:**

*Aleksandr B. Zemlianoi*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Surgical Infections of the Institute for Advanced Training of Physicians, Pirogov National Medical-Surgical Center; 70, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; ales9@bk.ru  
*Tatiana A. Zelenina*, Cand. Sci. (Med.), endocrinologist, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; tzelenina@mail.ru  
*Vladimir V. Salukhov*, Dr. Sci. (Med.), Head of the 1st Clinic of therapy for postgraduate education, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2021;(7):68–76

# Разработка и регистрация Ребелсас® (пероральный семаглутид): открытие новой эры доставки пептидов



**Эндрю Л. Льюис**, Николас Макенти, Джастин Холланд, Асма Патель  
Quotient Sciences, Mere Way Ruddington, Nottingham NG11 6JS, UK  
©Controlled Release Society 2021

Достижение эффективного системного уровня пептидов при пероральном применении является сложной задачей вследствие их стабильности в желудочно-кишечном тракте и трудности трансэпителиального прохождения, что определяет низкую биодоступность, а также изменчивую фармакокинетику. Поскольку пероральный путь назначения является предпочтительным, значительные научные и производственные усилия были сфокусированы на обеспечение системной абсорбции перорально доставляемых пептидов. Несмотря на несколько десятилетий исследований, немногие из них когда-либо выходили на рынок. Недавнее одобрение препарата Ребелсас® (пероральный семаглутид) представляет собой знаменательное событие в области доставки терапевтических пептидов и является кульминацией более чем 30-летних исследований и разработок технологии доставки лекарственных средств – технологии Eligen™ компании Emisphere – и выдающейся приверженности компании Novo Nordisk научным, техническим и клиническим инновациям. После многих лет фундаментальных и прикладных исследований инновационная клиническая стратегия привела к созданию удачно названной клинической программы PIONEER. Она включала десять клинических исследований 3 фазы, которые продемонстрировали, что таблетированная лекарственная форма столь же эффективна, как и уже одобренная инъекционная форма препарата, и более эффективна, чем продукты конкурентов, с точки зрения снижения уровня глюкозы в крови и снижения веса. Это не только лекарство, изменяющее жизнь больных диабетом, оно обладает огромным потенциалом для компании Novo Nordisk [3]. В этой “Вдохновляющей заметке” мы представляем некоторые общедоступные материалы, которые объясняют путь к этому значимому достижению, и даем комментарии о его потенциальном будущем воздействии.

## Введение

Хотя на рынке существует несколько терапевтических пептидов, применяемых перорально, большинство пептидов вводится инъекционно, поскольку значительные препятствия для их всасывания приводят к чрезвычайно низкой, часто очень изменчивой биодоступности при пероральном приеме [4]. Являясь высокоэффективным методом доставки в кровотоки лекарств с низкой биодоступностью, инъекции, однако, относительно сложны в применении, могут быть болезненными, что вызывает беспокойство у па-

циентов. По этим причинам приверженность пациентов к назначенному лечению снижается. Поиск альтернативных путей доставки протеинов и пептидов являлся важной областью научных и промышленных исследований в течение многих десятилетий, причем пероральный путь, как общепринятый предпочтительный способ введения, являлся заветной мечтой [5].

На сегодняшний день наиболее широко исследованным подходом является комбинация, включающая усилитель всасывания для преодоления эпителиального

барьера в сочетании с кишечнорастворимой оболочкой, защищающей пептид от соляной кислоты и пепсина, и позволяющей достигнуть тонкого кишечника, имеющего большую площадь всасывания.

Несмотря на то, что было получено большое количество усилителей абсорбции, исследованных *in vitro*, и доклинических моделей [6], при клинической оценке на людях они часто оказывались менее эффективными, чем прогнозировалось, и лишь немногие доходили до более поздних стадий исследований и рынка [7]. Это в значительной степени может

быть связано с отсутствием эквивалентности между моделями *in vitro* и животными моделями с желудочно-кишечным трактом человека и подчеркивает важность быстрой клинической оценки новых систем доставки у людей [8]. Многочисленные неудачи вызвали большой скептицизм в отношении того, что пероральная пептидная форма, обеспечивающая доставку лекарственных средств, когда-либо появится на рынке.

### **Ребелсас®: опираясь на 30 лет инноваций**

Компания Novo Nordisk впервые публично объявила, об исследовании перорального ГПП-1 и инсулина в 2008 году, после принятия решения прекратить разработку ингаляционного инсулина [9]. Это был смелый шаг, несмотря на коммерческий провал Exubera® (Pfizer) – ингаляционного инсулина и первой зарегистрированной неинвазивной формы препарата и критике специалистов, объясняющих неудачу тем, что контингент пациентов привык к инъекциям и, следовательно, не видит дополнительных преимуществ новой формы доставки препарата. Несмотря на это, хорошо зная пациентов с сахарным диабетом и природу заболевания, компания Novo Nordisk и ее ученые приняли это решение. Поставив перед собой эту амбициозную задачу, ученые компании Novo Nordisk столкнулись с двумя фундаментальными вопросами: какую молекулу лекарственного средства (активное фармакологическое вещество (АФВ)) следует доставить и какую технологию доставки лекарств следует использовать?

### **Выбор АФВ**

Как правило, компании, занимающиеся научной разработкой технологий доставки лекарств, используют уже одобренные АФВ для разработки своих продуктов (или для проведения исследований) и демонстрируют безопасность, эффективность, масштабируемость и норматив-

ную приемлемость своей технологии или доказательства правомочности научной концепции. Это создает основополагающую технологию, которая может быть использована с различными АФВ, при этом снижается риск, связанный с безопасностью и эффективностью разрабатываемых препаратов. Такая необходимость возникает у компаний, у которых близок срок окончания или уже истек срок патента на АФВ. При этом усилия по разработке новых препаратов не предпринимаются, но они надеются, что полученный продукт будет иметь конкурентное преимущество, обеспечиваемое их технологией (например, безопасность и/или эффективность и/или соответствие требованиям пациентов). Если это будет продемонстрировано, то предоставит им преимущество перед продуктами, находящимися на рынке, сделав продукт привлекательным для лицензирования компанией-новатором в рамках их стратегии управления жизненным циклом продукта или самой компании, привлекательной для будущих инвесторов или покупателей.

Для компаний, работающих в области пероральной доставки пептидов, которые, как правило, разрабатывали пептиды с коротким периодом полураспада, требующие частых инъекций, или в виде препарата с замедленным высвобождением, которые вводились через иглу большого калибра, – преимущество пероральной альтернативы, по-видимому, было бы наибольшим. Ряд таких компаний начали разработку пероральных препаратов ГПП-1 и/или инсулина – возможно, их привлекла доступность непатентованных АФВ, теоретический потенциал повышения эффективности за счет доставки непосредственно в место их действия (в печень через воротную вену) и большой и растущий рынок препаратов от диабета [7].

У ученых компании Novo Nordisk была возможность сделать

шаг назад и рассмотреть, какими могут быть оптимальные свойства молекулы для пероральной доставки пептидов. За несколько десятилетий компания накопила передовой мировой опыт и интеллектуальную собственность в области пептидного дизайна, которые можно было бы использовать для максимального увеличения шансов на успех программы. Такие факторы, как устойчивость пептида к кислотному или пептидазному расщеплению и совместимость с системой доставки, могут быть рассмотрены с использованием базы субстанций. Однако, возможно, самым проницательным решением было использовать для разработки пероральной формы длительно действующий аналог ГПП-1. Так как даже при самой эффективной системе доставки лекарств можно было бы ожидать низкой и переменной биодоступности. При использовании длительно циркулирующего пептида клиренс из кровотока будет ниже, что позволит достичь эффективных уровней и снизить вариабельность в устойчивом состоянии. Насколько нам известно, это был первый случай, когда пептид длительного действия был разработан в системе пероральной доставки лекарств. Возможно, стоит также отметить, что в то время (2008 год) компания Novo Nordisk только подала заявку на регистрацию лираглутида – аналога ГПП-1 длительного действия и предшественника семаглутида – и только начала фазу 2 клинических испытаний семаглутида (на тот момент он назывался NN9535), поэтому ни один из препаратов еще не был одобрен, но дополнительный риск не помешал компании Novo Nordisk продолжить программу [9].

### **Выбор технологии доставки лекарств**

Для выбора технологии доставки лекарств компания Novo Nordisk широко использовала строгий и систематический подход к определению и оценке техно-

логий и сотрудничала с мировыми лидерами в области доставки лекарств, такими как команда Масчусетского технологического института с технологией микроигл для перорального применения. [10]. Ученые и разработчики компании Novo Nordisk постоянно участвовали в конференциях касательно доставки лекарств, и в том же году, когда они объявили о своем намерении разработать пероральные формы аналогов ГПП-1 и инсулина (2008), компания Novo Nordisk объявила о сотрудничестве с двумя наиболее известными на тот момент компаниями по технологии пероральной доставки пептидов, Emisphere и Merrion, каждая из которых имела собственную технологию усиления абсорбции с клиническими данными, подтверждающими их эффективность на людях [11, 12]. После клинической оценки компания Novo Nordisk выбрала технологию Eligen компании Emisphere, в частности, усилитель всасывания SNAC – для дальнейшей разработки, несмотря на тот факт, что позже, в 2015 году, она приобрела часть интеллектуальной собственности Merrion [13].

Компания Emisphere уже клинически исследовала место всасывания перорально доставляемого пептида – исследовала усилитель всасывания 4-CNAB, позволяющий доставлять пероральный инсулин, сопоставила абсорбцию, когда доза доставлялась либо в желудок, либо в тонкую кишку. Результат показал лучшее снижение уровня глюкозы при применении таблетки с быстрым высвобождением, доставляющей дозу в желудок по сравнению с доставкой непосредственно в тонкую кишку, что является ранним показателем того, что это может быть потенциальным местом всасывания перорально доставляемого пептида. Это было удивительное наблюдение, поскольку в то время преобладало мнение, что пероральные пептиды должны быть нацелены на тонкий кишечник [14].

До этого момента компания

Emisphere провела ряд клинических исследований со многими партнерами, используя свою группу усилителей всасывания, некоторые из которых прошли клинические испытания на последней стадии, но, к сожалению, не смогли выйти на рынок. Как обсуждалось выше, несмотря на раннюю клиническую проверку ряда пептидов, компании Emisphere необходимо было снизить риск для потенциальных партнеров в отношении новых вспомогательных веществ, и незадолго до своей первой работы с Novo Nordisk они приняли решение разработать свой собственный продукт – форму витамина B12, содержащую усилитель всасывания SNAC для повышения биодоступности [15]. Результаты разработки этого продукта, немного опередившие разработку перорального семаглутида, должны были помочь команде Novo Nordisk уверенно использовать новое вспомогательное вещество SNAC, поскольку оно помогло бы обеспечить уверенность в безопасности усилителя всасывания и одобрение со стороны регулирующих органов, и, несомненно, за его развитием внимательно следили. Разработанная компанией Emisphere форма витамина B12 с использованием усилителя всасывания SNAC была в конечном итоге запущена в 2015 году [16].

### **Понимание механизма всасывания семаглутида с SNAC**

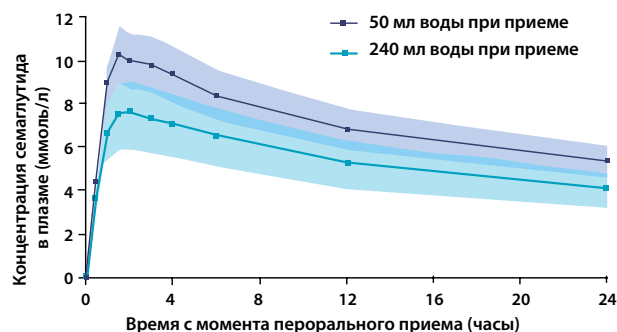
Компания Novo Nordisk опубликовала два исследования, которые были направлены на изучение эффективности таблетированной формы семаглутид/SNAC in vivo с использованием гамма-сцинтиграфии. В первом исследовании оценивалась кинетика рассасывания таблетки с радиомаркировкой, содержащей как пептид, так и усилитель всасывания SNAC, и итоговая фармакокинетика до и после еды. Исследование показало среднее время полного рассасывания таблетки – 85 минут – и соответствующее среднее время

достижения максимальной концентрации семаглутида в плазме – 90 минут, что в совокупности с законченными доклиническими исследованиями, проведенными компанией Novo Nordisk, указывает на то, что всасывание пептида происходит в желудке [17]. При приеме препарата после еды ограниченная концентрация семаглутида наблюдалась у 44 % испытуемых и отсутствовала у 56 % испытуемых.

Во втором исследовании тоже использовалась гамма-сцинтиграфия для мониторинга кинетики рассасывания таблеток и итоговой фармакокинетике, но также исследовалось влияние объема вводимой воды на дозировку. Это также выявило полное рассасывание таблеток в желудке и сниженное всасывание пептида при приеме с большим объемом воды, что коррелировало с более быстрым опорожнением желудка, что еще раз указывает на всасывание пептида в желудке (рис. 1 и 2) [18]. Оба эти наблюдения являются важными, поскольку они могут иметь значительное влияние на комплаентность пациента и успех лечения.

Открытие того факта, что семаглутид всасывался в желудке у людей, было важным наблюдением, поскольку до этого момента считалось, что большая площадь поверхности тонкой кишки обладает большими преимуществами, чем исключение воздействия множества ферментов для усвоения препарата. Это наблюдение, несомненно, является одним из самых поразительных открытий в области доставки лекарств за последние годы и включает в себя много вопросов и возможностей для дальнейших исследований.

Исследователи из компании Novo Nordisk провели значительный объем дополнительной работы, чтобы лучше понять полученные результаты и выяснить механизм действия усилителя всасывания. Они пришли к выводу, что SNAC поддерживает семаглутид в его мономерной форме, способствует транслеточному вса-



**Рисунок 1.** Гамма-сцинтиграфическая визуализация рассасывания таблетки в желудке через 15 мин и 120 мин после однократного приема 10 мг перорального семаглутида, содержащей в маркированной ионообменной смоле в случае типичного здорового человека, и соответствующие профили «концентрация семаглутида/время». Воспроизведено с разрешения Бэдаля и др. [18]

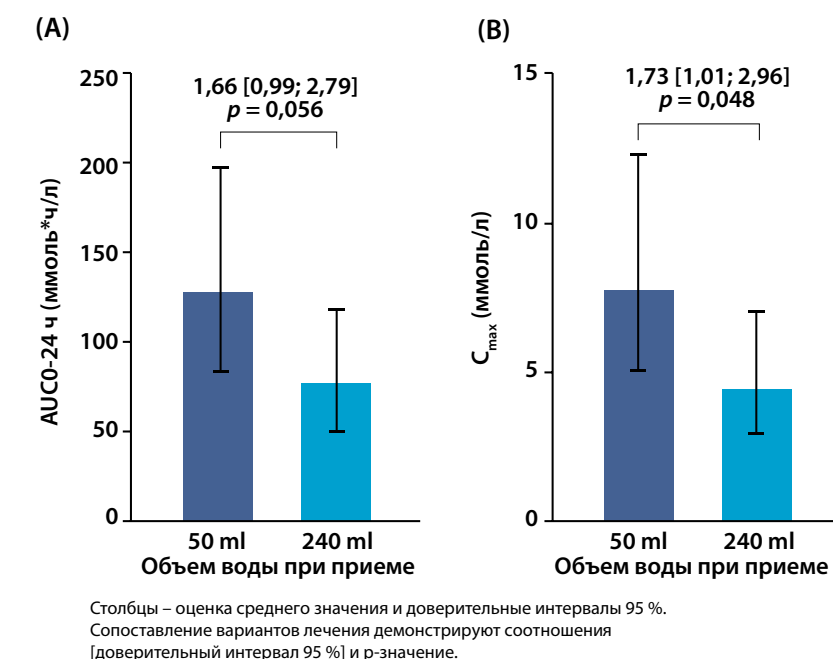
сыванию через эпителий желудка, а высокая концентрация нейтрализует желудочную кислоту и, таким образом, способствует активности желудочного пепсина, и это, по-видимому, связано с АФВ [19].

Тот факт, что лекарственная форма Ребелсас® не влияла на всасывание совместно принимаемых препаратов, является важным результатом (клинически подтвержденным компанией Novo Nordisk по меньшей мере в 7 исследованиях взаимодействия лекарственных средств) как с точки зрения безопасности, так и с научной точки зрения, показывающим, что усилитель всасывания должен находиться в одном месте с доставляемым препаратом, чтобы оказывать свое воздействие [20].

### Дорегистрационная стадия

Чтобы получить разрешение регулирующих органов, компания Novo Nordisk запустила программу с удачным названием PIONEER, включающую 10 клинических исследований 3-й фазы и почти 9000 пациентов с диабетом.

Даже несмотря на то, что SNAC, как было показано, эффективно способствует абсорбции семаглутида, биодоступность таблетированной формы очень низкая – 0,4-1,0 % по сравнению с 87 % для инъекционной формы препарата (Оземпик®) [20, 21]. Это означало, что компании Novo Nordisk придется инвестировать 2 млрд долларов только в новые



**Рисунок 2.** Влияние объема воды при приеме на а AUC 0-24 ч и б C<sub>max</sub> семаглутида после однократного приема 10 мг семаглутида внутрь у здоровых мужчин. Воспроизведено с разрешения Бэдаля и др. [18]

заводы-производители, чтобы поставлять достаточное количество АФВ, решение должно было быть принято задолго до одобрения Оземпик®, демонстрируя огромную уверенность в препарате, данных о пероральной форме и его коммерческом потенциале [22]. Результаты программы PIONEER продемонстрировали, что пероральный препарат столь же эффективен, как и инъекционный, и более эффективен в снижении уровня HbA1c, чем конкурирующие препараты эмпаглифозин, ситаглиптин, и в снижении веса, чем эмпаглифозин и лираглутид [23].

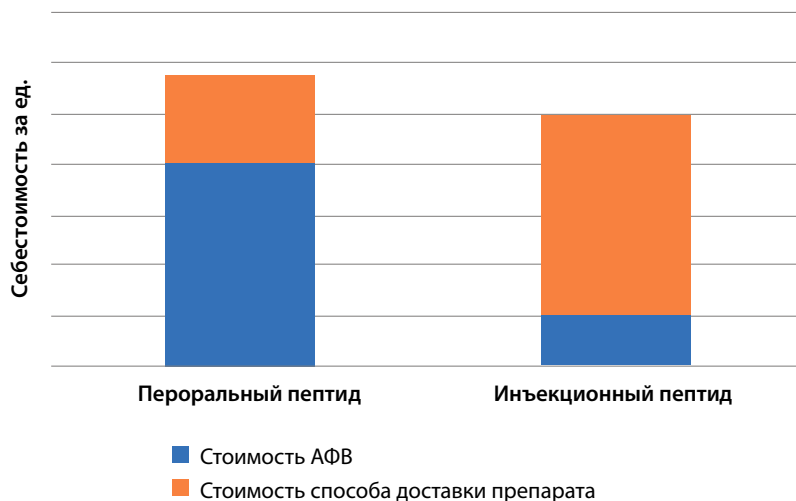
В конечном счете пероральный семаглутид был одобрен FDA в сентябре 2019 года всего через 11 лет после первого объявления о том, что исследуется пероральный аналог ГПП-1, что является важным достижением, учитывая технические, клинические и нормативные проблемы, которые требуют инновации и огромные финансовые инвестиции [20]. В ноябре 2020 года компания Novo Nordisk приобрела компанию Emisphere Technologies за 1,8 млрд долларов, чтобы внедрить технологию доставки лекарств на собственной базе.

## Экономическое обоснование

Разработка любого нового лекарственного средства требует значительных финансовых вложений, особенно когда изучается новый механизм действия или способ доставки. В случае с Ребелсас®, например, потребовались значительные финансовые инвестиции, в том числе для производства достаточного количества АФВ, учитывая низкую биодоступность, и решение для этого необходимо было принять за много лет до того, как стало ясно, что у компании появится новый продукт. Для компании Novo Nordisk осуществление таких инвестиций требовало значительной уверенности в потребностях и размерах рынка, а также взвешенной оценки риска и экономического обоснования. Вероятно, это было подкреплено опытом компании в медицинской сфере, надежным планированием клинических исследований и интерпретацией клинических данных, а также вероятностью успеха Оземпик® (в конечном итоге одобренного FDA в 2017 году) [24].

Однако будут ли оправданы инвестиции? В расчете на дозу стоимость АФВ для Ребелсас® будет намного выше, чем для Оземпик®, хотя для него не требуется устройство для введения и соблюдение стерильности. Действительно, в слайд-презентации Novo Nordisk “Capital Markets Day 2017” дается представление об этом с иллюстративным сравнением удельных затрат на пероральный семаглутид с препаратом Виктоза® (одобренный аналог ГПП-1 для инъекций Novo Nordisk), показывающее разбивку стоимости АФВ и способа приема препарата (рис. 3) [25].

Это показало, что удельная стоимость перорального препарата была в основном обусловлена стоимостью АФВ, в то время как для инъекционной формы преобладала стоимость средств введения и асептического производства. Тем не менее, расчетная стоимость была по-прежнему выше у пероральной формы, чем у инъекци-



**Рисунок 3.** Сравнение удельной стоимости перорального пептида по сравнению с инъекционной формой, показывающее вклад АФВ и системы доставки (таблетирование и упаковка для перорального пептида и устройства, лекарственная форма, наполнение, сборка и упаковка для инъекций).

На основе материалов Novo Nordisk Capital Markets Day 2017 [25]

онной. Можно сказать, что существует очень тонкая грань между положительным и отрицательным экономическим обоснованием, зависящим от стоимости АФВ, и, возможно, неизвестными героями, обеспечившими разработку продукта – химики, работающие над созданием пептидов, инженеры и ученые, которым поручено масштабировать производство АФВ, чьи инновации обеспечили, чтобы стоимость АФВ не была настолько запредельной, что препятствовало бы коммерческой жизнеспособности. Вероятно, следует отметить, что можно было бы ожидать, что увеличение масштабов производства АФВ для удовлетворения потребностей программы, связанной с препаратом Ребелсас®, приведет к снижению себестоимости АФВ для препарата Оземпик®, что повысит рентабельность этого продукта и тем самым снизит риск инвестиций в производство АФВ, а ведь разработка этих двух продуктов неразрывно связана. Возможно, из-за этого инвесторы позже были обеспокоены тем, что Novo Nordisk может снизить цену на препарат Ребелсас®, чтобы он мог конкурировать с другими (маломолекулярными) сахароснижающими пероральными препаратами [26]. При запуске Ребелсас® был

представлен по цене, аналогичной инъекционной форме, возможно, оправданной его повышенной эффективностью [27].

## Перспективы пероральной доставки пептидов

Разрешение на использование препарата Ребелсас®, возможно, является величайшей инновацией в области доставки пептидов за последнее десятилетие и было основано на многолетних инновациях в Emisphere в области разработки технологии доставки лекарственных средств. Необходимо признать настойчивость, целеустремленность и уверенность ученых и инвесторов Emisphere, а также их научную строгость. Многие другие компании по доставке лекарственных средств имели взлеты и падения за это время, и то, чего они достигли в сочетании с соответствующими инновациями Novo Nordisk, является выдающимся. Разработка Ребелсас® стимулировала аналогичные исследования почти во всех крупных фармацевтических компаниях (не в последнюю очередь у конкурентов Novo в области разработок лекарств от диабета) и во многих небольших биотехнологических компаниях.

Это может привести к разработке большего количества

пептидов для перорального применения; однако низкая биодоступность при пероральном применении, скорее всего, ограничит их применение теми случаями, когда пероральный путь обеспечивает преимущества по безопасности или эффективности, низкую себестоимость АФВ или большие рыночные возможности. Кроме того, если биодоступность не будет значительно увеличена на несколько процентов, вполне вероятно, что первым продуктом, который выйдет на рынок для нового АФВ, будет инъекционная форма. Можно также предположить, что технология, которая могла бы надежно повысить биодоступность семаглутида с 0,5 до 1 %, могла бы оказать огромное влияние на стоимость продукта, сделав его невероятно конкурентоспособным, при доказанной биоэквивалентности. Это может быть достигнуто путем разработки пептидов специально для перорального способа приема, таких как недавно опубликованная стратегия Конга и др. [28], или дальнейшее усовершенствование

в технологиях доставки препарата. Любое повышение пероральной биодоступности у людей, описанное выше, которое, вероятно, позволит разработать пероральные препараты с гораздо более широким выбором пептидов или других крупных гидрофильных АФВ, которые выходят за рамки правила Липински (правило пяти) – потенциально открывает новые возможности фармакофоров (набор пространственных и электронных признаков, необходимых для обеспечения оптимальных супрамолекулярных взаимодействий со специфической биологической мишенью, которые могут вызывать (или блокировать) ее биологический ответ).

Как показала история разработки пероральной доставки пептидов, получение как можно быстрее данных у людей (здоровых добровольцев) имеет важное значение для лекарственных форм, созданных с использованием новой технологии доставки лекарств. Доклиническая оценка или оптимизация состава имеет ограниченное применение, по-

скольку модели животных, мягко говоря, неадекватно отражают физиологию человека, а биофармацевтика современных систем доставки лекарств в основном плохо изучена/хорошо охарактеризована в отличие от перорально доставляемых низкомолекулярных препаратов. По этой причине их лучше всего исследовать непосредственно на людях.

Благодаря разработке Ребелсас® команды Emisphere и Novo Nordisk не только доказали, что скептики в отношении доставки пероральных пептидов не правы (несмотря на то, что есть много возможностей для совершенствования, а фундаментальная биофармацевтика недостаточно изучена, что стимулирует будущую работу), но и внедрили инновации во многих областях, разрушили устоявшиеся парадигмы и тем самым активизировали сферу доставки пероральных пептидов, и являются образцом инноваций в их истинной форме, демонстрируя веру, приверженность, упорство, прежде всего, через превосходные научные исследования.

#### Список литературы:

1. [https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/investors/irmaterial/investor\\_presentations/2019/20190923%20-%20Rybelsus%20presentation.pdf](https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/investors/irmaterial/investor_presentations/2019/20190923%20-%20Rybelsus%20presentation.pdf), Доступ получен 10 мая 2021 года.
2. [https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/investors/irmaterial/investor\\_presentations/2020/05052020\\_Q1%202020%20core%20deck.pdf](https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/investors/irmaterial/investor_presentations/2020/05052020_Q1%202020%20core%20deck.pdf), Доступ получен 10 мая 2021 года.
3. [https://www.pmlive.com/pharma\\_news/novo\\_nordisk\\_gets\\_another\\_ok\\_for\\_oral\\_glp-1\\_drug\\_rybelsus\\_1343323](https://www.pmlive.com/pharma_news/novo_nordisk_gets_another_ok_for_oral_glp-1_drug_rybelsus_1343323), Доступ получен 10 мая 2021 года.
4. Льюис А.Л., Ричард Дж. *Ther Deliv.* 2015;6(2):149–63.
5. Ансельмо А.С., Гокарн Й., Митраготри С. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18:19–39.
6. Махер С., Мрсни Р.Дж., Брэйдон Д.Дж. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;106 (PtB):277–319.
7. Агьер Т.А., Тэйджейро-Осорио Д., Роза М., Культер И.С., Алонсо М.Дж., Брэйден Д.Дж. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016; 106(Pt B): 277-319.
8. Дракер Д.Дж. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19:277–89.
9. [https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/investors/irmaterial/annual\\_report/2009/20090130\\_Annual%20Report%202008\\_UK.pdf](https://www.novonordisk.com/content/dam/Denmark/HQ/investors/irmaterial/annual_report/2009/20090130_Annual%20Report%202008_UK.pdf), Доступ получен 18 апреля 2020 года.
10. Абрамсон А. и др. *Science.* 2019;363(6427):611–5.
11. <https://emisphere.com/partnership/>, Доступ получен 4 августа 2020 года.
12. <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/merrion-announces-licence-agreement-with-novo-0001>, Доступ получен 4 августа 2020 года.
13. <https://www.biospace.com/article/merrion-pharma-looks-to-wind-up-operations-announces-liquidation-plans/>, Доступ получен 4 августа 2020 года.
14. Презентация на Конференции по экспериментальной биологии 2011, Номер доклада 9314, Номер доклада LB394.
15. <https://ir.emisphere.com/news-releases/news-release-details/emisphere-technologies-inc-announces-financial-results-fourth>, Доступ получен 4 августа 2020 года.



16. <https://ir.emisphere.com/news-releases/news-release-details/emisphere-launches-eligen-b12tm-first-oral-prescription-tablet>, Доступ получен 4 августа 2020 года.
17. Представлено на 77-й ежегодной научной сессии Американской ассоциации диабета, 2017 Сан Диего, Калифорния, США.
18. Бэкдал и др. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2021;1–10.
19. Бакли и др. *Sci Transl Med* 2018;10:eaar7047.
20. Пакет документов для FDA об утверждении лекарственного средства Ребелсас® [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/213051Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/213051Orig1s000TOC.cfm), Доступ получен 13 мая 2021 года.
21. Пакет документов для FDA об утверждении лекарственного средства Оземпик®. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/209637Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209637Orig1s000TOC.cfm), Доступ получен 13 мая 2021 года.
22. <https://www.outsourcing-pharma.com/Article/2015/08/27/Novo-Nordisk-to-pump-2bn-into-network-on-back-of-oral-GLP-1-milestone>, Доступ получен 13 мая 2021 года.
23. <https://diabetes.medicinematters.com/en-GB/semaglutide/cardiovascular-outcomes/a-quick-guide-to-the-pioneertrials/16877792>, Доступ получен 13 мая 2021 года.
24. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/209637s003lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/209637s003lbl.pdf), Доступ получен 13 мая 2021 года.
25. [https://www.novonordisk.com/content/dam/nncorp/global/en/investors/irmaterial/cmd/2017/00\\_CMD%20Presentation%20combined.pdf](https://www.novonordisk.com/content/dam/nncorp/global/en/investors/irmaterial/cmd/2017/00_CMD%20Presentation%20combined.pdf), Доступ получен 13 мая 2021 года.
26. <https://pharmaphorum.com/news/novos-new-oral-glp-1-still-has-obstacles-to-overcome/>, Доступ получен 13 мая 2021 года.
27. <https://www.fiercepharma.com/marketing/novo-prices-oral-rybelsus-par-injectables-ending-investor-discounting-fears>, Доступ получен 13 мая 2021 года.
28. Конг и др. *Nat Biomed Eng.* 2020;4:560–571.

**Примечание издателя** Springer Nature сохраняет нейтралитет в отношении юрисдикционных претензий в опубликованных картах и институциональной принадлежности.

*Andy Lewis Энди Льюис*, VPharm (Hons) MAPS PhD, вице-президент по фармацевтическим наукам в компании Quotient Sciences. Руководит группой из 120 ученых, занимающихся разработкой лекарственных форм, производством для клинических исследований и фармацевтическим анализом для программ лекарственных препаратов клиентов. Проявляет особый интерес к преодолению проблем, связанных с доставкой лекарственных средств, в частности замедленное высвобождение и неинвазивная доставка терапевтических макромолекул. Имеет ряд патентов в этой области.

*Asma Patel Асма* – исполнительный директор по разработке продуктов в компании Quotient Sciences, курирует создание научных программ и стратегий разработки продуктов в рамках всей организации. Имеет 20-летний опыт работы в области предварительных разработок состава и фармацевтических разработок, в сфере научно-исследовательской деятельности, промышленности и контрактных производственных организациях.

Впервые опубликовано в журнале «Drug Delivery and Translational Research»

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-575-578

## Влияние SARS-CoV-2 на эндокринную систему



СЕЧЕНОВСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
НАУК О ЖИЗНИ

Петунина Н.А.<sup>1,2</sup>, Шкода А.С.<sup>2</sup>, Тельнова М.Э.<sup>1</sup>, Гончарова Е.В.<sup>1</sup>,  
Кузина И.А.<sup>1</sup>, Эль-Тарави Я.А.<sup>1</sup>, Мартиросян Н.С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),  
Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова» ДЗМ, Москва, Россия

**В марте 2020 г. ВОЗ объявила пандемию COVID-19, вызванную вирусом SARS-CoV-2. На момент работы над данной публикацией заболеваемость во всем мире составила более 232 млн случаев. SARS-CoV-2 представляет собой РНК-содержащий вирус из семейства коронавирусов, к которым также относится вирус SARS (SARS-CoV), вызвавший эпидемию ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром) в 2002 г., и MERS (MERS-CoV), вызвавший ближневосточный респираторный синдром 2012 г.**

Все три одноцепочечных (+) РНК-вируса относятся к роду бетакоронавирусов (Betacoronavirus) с молекулярной массой 26–32 кДа. Филогенетически SARS-CoV-2 близок к SARS-CoV, в связи с чем возможна попытка экстраполяции данных, полученных в ходе анализа эпидемии ТОРС в 2002–2003 гг., на ситуацию с COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 также вызывает острый пневмонит и ряд внелегочных осложнений: сердечно-сосудистые, неврологические, гастроэнтерологические, кожные, офтальмологические, репродуктивные, эндокринные и др. Считается, что для проникновения внутрь клетки коронавирусы используют трансмембранные белки. Наиболее хорошо известным и описанным рецептором для SARS-CoV и SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2), экстрацеллюлярный домен которого представляет собой поверхностный рецептор, с которым вирусы связываются с помощью поверхностных белков-«шипов» (S-белок, spike-белок) [1]. Кроме того, для проникновения внутрь клетки SARS-CoV-2 нуждается в TMPRSS2, трансмембранном белке из семейства сериновых протеаз, необходимом для активации S-белка вируса. Показана возможность связывания SARS-CoV-2 с другим трансмембранным

белком, нейропилином-1, что также может объяснять высокую контагиозность нового вируса.

АПФ-2 широко экспрессируется в различных тканях, в том числе в поджелудочной и щитовидной железах, гипофизе, надпочечниках, гонадах, жировой ткани, что может быть причиной развития внелегочных осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе осложнений эндокринной системы.

### Поджелудочная железа

Описаны случаи манифестации сахарного диабета (СД) с тяжелой метаболической декомпенсацией и диабетическим кетоацидозом среди пациентов с SARS-CoV-2, потенциально здоровых, без анамнеза диабета. Учитывая высокую экспрессию АПФ-2 в поджелудочной железе, опыт эпидемии ТОРС, во время которой также описаны случаи впервые выявленного СД, можно предположить прямое или опосредованное перманентное повреждение β-клеток поджелудочной железы [2]. Снижение количества АПФ-2 вследствие инфицирования вирусом SARS-CoV-2 сопровождается повышением активности ангиотензина II, что, в свою очередь, подавляет секрецию инсулина β-клетками островков поджелудочной железы путем соединения с рецепторами AT-1. Кроме того,

локальная активация ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы в поджелудочной железе приводит к снижению чувствительности к инсулину и инсулинорезистентности тканей за счет подавления инсулиноопосредованного транспорта глюкозы в ткани. На сегодняшний день нет убедительных данных о прямом влиянии вируса на β-клетки поджелудочной железы, однако фульминантное развитие, отсутствие циркулирующих аутоантител может предполагать развитие особого варианта СД, обусловленного SARS-CoV-2 [3, 4]. С другой стороны, COVID-19 может быть триггером для манифестации СД 1 или 2 типа. Международной группой исследователей в области диабетологии создан глобальный регистр СД, ассоциированного с COVID-19, – CoviDiab [5]. Целью регистра является оценка распространенности и характеристика впервые выявленного СД, ассоциированного с COVID-19, для изучения его патогенеза, терапии и исходов. Регистр также собирает данные о развитии тяжелой метаболической декомпенсации уже имеющегося СД с развитием диабетического кетоацидоза, гиперосмолярного гипергликемического состояния и тяжелой инсулинорезистентности.

Показано, что наличие СД увеличивает риск тяжелого течения и

смертности при COVID-19 [6]. СД при COVID-19 чаще встречается у госпитализированных пациентов (31,8 %) по сравнению с амбулаторными пациентами (5,4 %). Исследование, проведенное в Китае, включившее 72 314 пациентов, показало общую смертность от COVID-19 2,3 %, при этом среди пациентов с СД смертность достигала 7,3 %. Анализ 1590 пациентов с тяжелым течением COVID-19, приведшим к госпитализации в отделения интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких или смерти, показал, что 34,6 % пациентов имели СД, тогда как среди пациентов с не тяжелым течением коронавирусной инфекции СД встречался в 14,3 % случаев.

Ряд исследований был посвящен изучению роли гипергликемии в патогенезе и течении острых респираторных вирусных инфекций [7]. Показана прямая корреляция уровня глюкозы с концентрацией вируса в секрете респираторных путей. В исследованиях *in vitro* добавление глюкозы в культуру клеток увеличивало репликацию вируса гриппа. В животных моделях СД ассоциировался с рядом структурных изменений в легких, включая усиление проницаемости альвеолокапиллярной мембраны и коллапса альвеолярного эпителия. Показано, что уровень ИЛ-6 и D-димера значимо выше у пациентов с гипергликемией, чем при нормогликемии. Пациенты с транзиторной гипергликемией, так же, как и с СД, имеют более высокий риск тяжелого течения вирусной инфекции. А гликемический контроль может иметь положительный эффект у пациентов с сопутствующим СД при COVID-19. В этой связи актуальны контроль гликемии и раннее выявление пациентов с гипергликемией с целью своевременной и эффективной терапии.

### **Гипоталамо-гипофизарная система**

Доступны единичные исследования о поражении гипоталамо-гипофизарной системы при инфекциях SARS. Показана высокая экспрессия АПФ-2 и TMPRSS2 в гипоталамусе, особенно в паравентрикуляр-

ных ядрах [8, 9]. Данные аутопсии и иммуногистохимического исследования 5 пациентов с SARS-CoV показали снижение ТТГ- и АКТГ-продуцирующих клеток аденогипофиза [10]. Проспективное исследование, включившее 61 пациента с SARS-CoV спустя 3 мес. после выздоровления, выявило признаки вторичной надпочечниковой недостаточности у 39 % пациентов, при этом 2/3 из них не получали ранее в ходе болезни глюкокортикоидную терапию, в связи с чем авторы делают вывод о поздних осложнениях SARS-CoV и развитии гипопизита [11]. Кроме того, среди обследованных пациентов у 4,9 % выявлен центральный гипотиреоз, у двоих пациентов – в сочетании с гипокортицизмом. Все изменения носили транзиторный характер, и полное восстановление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси наблюдалось в течение года.

Группа китайских исследователей выделила вирус SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости у пациентов с COVID-19, тем самым показав, что вирус может поражать головной мозг, в том числе гипоталамо-гипофизарную область [9].

Таким образом, поражение гипоталамо-гипофизарной системы потенциально может быть прямым следствием инфекции SARS-CoV-2 либо косвенным следствием иммуноопосредованного гипопизита, другим механизмом может быть развивающаяся гипоксия.

### **Надпочечники**

Данные аутопсии пациентов с инфекцией SARS-CoV показали лимфоцитарную и моноцитарную инфильтрацию, некроз надпочечников, васкулит мелких вен мозгового вещества надпочечников [12]. Были выделены антигены и геномная последовательность вируса SARS-CoV. Данных о прямом поражении вирусом SARS-CoV-2 надпочечников не получено, однако несомненно опосредованное влияние через острый стресс, гипоксию, гипотензию, сепсис и коагулопатию.

На сегодняшний день нет убедительных данных о высоком риске тяжелого течения COVID-19 у па-

циентов с надпочечниковой недостаточностью, как первичной (у пациентов с болезнью Аддисона), так и вторичной (у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН)). Тем не менее пациенты с болезнью Аддисона и ВДКН имеют более высокий риск развития инфекционных заболеваний. Эндокринологические сообщества рекомендуют пациентам с надпочечниковой недостаточностью соблюдение стандартных принципов увеличения дозы принимаемых глюкокортикоидов вдвое при болезни и лихорадке и переход на внутримышечные инъекции гидрокортизона при рвоте или диарее.

### **Щитовидная железа**

Щитовидная железа (ЩЖ) – еще одна эндокринная железа, изменения в функции которой были показаны как при ТОРС, так и при COVID-19 [13]. Исследование результатов аутопсии пациентов с инфекцией SARS-CoV показало апоптоз фолликулярных и парафолликулярных клеток ЩЖ и десквамацию фолликулярного эпителия. Однако ни фрагментов вирусной РНК, ни антигенов при этом не было выделено.

Ретроспективное исследование 50 пациентов с COVID-19 показало, что 64 % из них имели изменения в гормонах ЩЖ: у 34 % отмечалось изолированное подавление продукции ТТГ, у 8 % – снижение содержания свободных тиреоидных гормонов, у 22 % – ТТГ и свободных тиреоидных гормонов [14]. При этом степень поражения ТТГ коррелировала с тяжестью COVID-19. Причинами низкого содержания ТТГ могут быть синдром эутиреоидной патологии, прием глюкокортикоидов, рост уровня провоспалительных цитокинов и «цитокиновый шторм»; обсуждается также потенциальное непосредственное влияние SARS-CoV-2 на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось.

В исследовании THYRCOV, включившем 287 пациентов с COVID-19, у 5,2 % был выявлен гипотиреоз, а в 20,2 % случаев – тиреотоксикоз, среди которых 42,5 % случаев манифестного тиреотоксикоза [15].

Описаны случаи подострого тиреоидита у пациентов с COVID-19 с типичной клиникой и манифестацией в течение 5–30 дней от начала болезни, при этом не исключено, что широкое применение глюкокортикоидов при COVID-19 может маскировать ряд других случаев деструктивного тиреоидита. Подострый тиреоидит наиболее часто ассоциировался с легким течением COVID-19 [16, 17].

### Репродуктивная система

Анализ профиля экспрессии АПФ-2 в различных тканях показал высокий уровень экспрессии в яичках, преимущественно на клетках Лейдига и Сертоли, что легло в основу теории поражения мужской репродуктивной системы при COVID-19.

В исследовании Song et al. [18], включившем 12 образцов семенной жидкости и 19 образцов пунктата яичка, у пациентов с COVID-19 не выявлено РНК вируса SARS-CoV-2. Тем не менее данные аутопсии па-

циентов как с SARS-CoV, так и с SARS-CoV-2 выявили признаки орхита с лейкоцитарной инфильтрацией, деструкцией, уменьшением количества сперматозоидов в семенных канальцах и утолщением базальной мембраны. В другом исследовании [19] отмечено повышение уровня ЛГ и пролактина при нормальном уровне тестостерона у пациентов с COVID-19.

На сегодняшний день нет данных о прямом поражении вирусом SARS-CoV-2 тестикулярных тканей, альтернативной теорией является иммуноопосредованное, или воспалительное, поражение яичек. Длительная фебрильная лихорадка приводит к повышению температуры тестикулярных тканей, для которых оптимальной является температура менее 37 °С, способствуя дегенерации и деструкции половых клеток и снижению сперматогенеза. На последний также может влиять широко применяемая глюкокортикоидная терапия.

### Заключение

Таким образом, накопленный клинический и научный опыт показал несомненную ассоциацию более серьезных исходов коронавирусной инфекции с СД, ожирением и гипертонией. Однако данные об экспрессии АПФ-2 в эндокринных тканях пока не позволяют сделать однозначный вывод о прямом влиянии вируса SARS-CoV-2 на риск развития внелегочных осложнений. Тем не менее нередким эндокринным осложнением коронавирусных инфекций являются центральный гипокортицизм и гипотиреоз. Эти изменения обычно бывают транзиторными, чаще развиваются во время заболевания, вместе с тем для гипокортицизма описана отсроченная манифестация спустя несколько месяцев после выздоровления. Важно отметить, что своевременная диагностика и терапия могут улучшить исходы заболевания. Нужны проспективные наблюдательные исследования для оценки риска репродуктивных нарушений у пациентов, переболевших COVID-19.

Список литературы находится в редакции

### Сведения об авторах:

*Петунина Нина Александровна* – член-корр. РАН, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 2, стр. 8; заведующая кафедрой эндокринологии ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова» ДЗМ; 123423, Россия, г. Москва, ул. Салаяма Адилы, д. 2/44; ORCID iD 0000-0001-9390-1200.

*Шкода Андрей Сергеевич* – профессор, д.м.н., главный врач ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова» ДЗМ; 123423, Россия, г. Москва, ул. Салаяма Адилы, д. 2/44; ORCID iD 0000-0002-9783-1796.

*Тельнова Милена Эдуардовна* – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 2, стр. 8; ORCID iD 0000-0001-8007-9721.

*Гончарова Екатерина Валерьевна* – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 2, стр. 8; ORCID iD 0000-0001-6034-9333.

*Кузина Ирина Александровна* – ассистент кафедры эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 2, стр. 8; ORCID iD 0000-0001-7923-4894.

*Эль-Тарави Ясмин Ахмед Али* – студент, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 2, стр. 8.

*Мартirosian Нарине Степановна* – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 2, стр. 8; врач-эндокринолог ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова» ДЗМ; 123423, Россия, г. Москва, ул. Салаяма Адилы, д. 2/44; ORCID iD 0000-0002-0202-1257.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

Контент доступен под лицензией Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная.

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): [https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vliyanie\\_SARS-CoV\\_2\\_naendokrinnyuyu\\_sistemu/#ixzz7BjSiUnFc](https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vliyanie_SARS-CoV_2_naendokrinnyuyu_sistemu/#ixzz7BjSiUnFc)

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ. Медицинское обозрение», № 9 от 29.10.2021 стр. 575-578

# Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19



О.А. Громова<sup>1,2</sup>, И.Ю. Торшин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт фармакоинформатики ФГУ ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

<sup>2</sup>Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

**Введение.** Компенсация сочетанных микронутриентных дефицитов – важнейшее направление поддержки врожденного противовирусного иммунитета, особенно в условиях пандемии COVID-19. **Цель работы** – анализ всех имеющихся в базах данных PubMed научных публикаций по изучению коронавирусов.

**Материал и методы.** Проведен анализ 17 362 публикаций, посвященных коронавирусам (включая 2920 работ, касающихся коронавируса SARS-CoV-2). Анализ осуществлялся с применением системы искусственного интеллекта.

**Результаты.** Показано, что повышение обеспеченности организма человека цинком, витаминами А, С, D, Е является перспективным подходом для повышения резистентности к коронавирусу SARS-CoV-2. Результаты анализа протеома подтверждают важность цинка как кофактора 118 белков противовирусной защиты организма человека, в том числе 11 белков интерферон-I-зависимой защиты против коронавирусов.

**Заключение.** Обеспеченность организма цинком может способствовать торможению формирования так называемого цитокинового шторма, характерного для COVID-19, снижению системного хронического воспаления и компенсации коморбидных патологий, в том числе сердечно-сосудистых, у пациентов с COVID-19.

**Ключевые слова:** цинк, коронавирусы, SARS-CoV-2, системная биология, машинное обучение, Цинкит.

Как цитировать: Громова О.А. Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. Профилактическая медицина. 2020;23(3):131–139. <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>

## The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19

O.A. Gromova<sup>1,2</sup>, I.YU. Torshin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Big Data Storage and Analysis Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

**Introduction.** Compensation of concomitant micronutrient deficiencies is the most important area of support for antiviral innate immunity, especially in the context of the COVID-19 pandemic.

The purpose of the work is to analyze all scientific publications on the study of coronaviruses available in PubMed databases.

**Material and methods.** An analysis of 17,362 publications on coronaviruses (including 2,920 publications on the coronavirus SARS-CoV-2) was performed. The analysis was carried out using an artificial intelligence system.

**Results.** It was shown that increasing the supply of human organisms with zinc, vitamins A, C, D, E is a promising approach for increasing resistance to SARS-CoV-2. The results of the proteome analysis confirm the importance of zinc as a cofactor of 118 proteins aimed at antiviral protection of the human body, including 11 interferon-I-dependent proteins against coronaviruses.

**Conclusion.** The availability of zinc to the body can help inhibit the formation of the «cytokine storm» characteristic of COVID-19, reduce chronic systemic inflammation and compensate for comorbid pathologies, including cardiovascular, in patients with COVID-19.

**Keywords:** zinc, coronaviruses, SARS-CoV-2, systems biology, machine learning, Zincit.

To cite this article: Gromova OA, Torshin IYu. The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2020;23(3):131–139. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202023031131>

**Введение**

Коронавирусная инфекция COVID-19 (код U07.1 по МКБ-10), вызванная вирусом SARS-CoV-2 (геном NC\_045512.2 по коду NCBI), протекает особенно тяжело у больных со сниженным противовирусным иммунитетом и у пациентов с коморбидными друг другу хроническими заболеваниями: артериальной гипертензией (АГ), атеросклерозом, тромбофилией, сахарным диабетом II типа (СД2) и др. [1]. Эта категория пациентов, к которой прежде всего относятся лица пожилого возраста, подвержена более высокому риску развития тяжелой пневмонии и острой дыхательной недостаточности, требующих применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [2].

В отличие от ранее известных коронавирусов, вызывающих атипичную пневмонию (SARS-CoV, MERS-CoV), SARS-CoV-2 характеризуются более высокой контагиозностью и большей скоростью распространения в популяциях [3]. Типичными симптомами COVID-19 являются: лихорадка (температура более 37,5 °С, отмечена у 88,7 % пациентов), кашель (67,8 %), одышка (18,7 %), миалгия или артралгия (14,9 %), головная боль (13,1 %); возможны симптомы гастроэнтерита, включающие диарею, тошноту и рвоту. По сравнению с сезонным гриппом, при COVID-19 гораздо реже встречаются боль в горле (13,9 %) и заложенность носа (4,8 %) [4]. Типичными осложнениями COVID-19 являются: острый респираторный дистресс-синдром (17–29 %), аритмии (7–12 %), острая дыхательная недостаточность (8 %), острая почечная недостаточность (7 %), сепсис (до 8 %). Диссеминированное внутрисосудистое свертывание установлено у 71 % умерших [4].

Разработка потенциальных лекарств против SARS-CoV-2 возможна на основании ингибирования вирусных spike-белка, белка оболочки, мембранного белка, протеазы, нуклеокапсидного белка, гемагглютинин эстеразы и геликазы. Однако высокая вари-

тивность эпитопов этих белков, обусловленная высокой степенью ошибок при репликации вирусной РНК и возникающими при этом мутациями вирусов [5], является существенным препятствием для разработки эффективных лекарств и вакцин к SARS-CoV-2 [6]. Использование известных противовирусных препаратов (лопинавир, ритонавир, сакинавир и т.п.) ограничено их высокой токсичностью и недостаточно высокой клинической эффективностью в терапии COVID-19 [7]. Применение противомаларийных препаратов (хлорохин, гидроксихлорохин и др.), которые потенциально могут снижать репликацию SARS-CoV-2 in vitro [8], также должно проводиться с осторожностью и учетом персонализированных дозировок [9]. Кроме того, полипрагмазия весьма опасна для пациентов с коморбидными патологиями.

При отсутствии эффективной и безопасной терапии важным направлением профилактики COVID-19 является нормализация функционирования иммунной системы и, прежде всего, врожденного иммунитета против коронавирусов. Дефициты определенных микронутриентов, особенно сочетанные дефициты, представляют собой одну из частых причин дисфункции иммунной системы. Адекватное потребление таких эссенциальных микронутриентов, как цинк, магний, а также витаминов А, С, D, Е и др., имеет важное значение для поддержания иммунитета [10]. В то же время показано, что даже среди здоровых добровольцев (например, женщины репродуктивного возраста) только в 5 % случаев наблюдается достаточное обеспечение организма всеми витаминами и эссенциальными микронутриентами. В частности, недостаточное потребление цинка отмечается у 65–70 % здоровых мужчин и женщин до 40 лет в Западной Европе и у 78–82 % россиян [11]. Ситуация с обеспеченностью населения микронутриентами практически одинакова в странах Западной Европы и в России [12,

13]. Данные литературы по отдельным микронутриентам показывают схожую неблагоприятную картину в США, Китае и Индии [14].

Адекватное решение вопроса о микронутриентной поддержке противовирусного иммунитета важно еще и потому, что дефициты микронутриентов способствуют формированию и/или декомпенсации хронических коморбидных патологий. Например, недостаточность магния является ядром множественных коморбидных патологий, включая АГ, ишемическую болезнь сердца (ИБС), аритмии и другие сердечно-сосудистые состояния [15]. Выявлены множественные ассоциации между микронутриентными дефицитами и различными коморбидными патологиями (более 40 диагнозов по МКБ-10, включающих все известные «болезни цивилизации») [16, 17].

В случае COVID-19/SARS-CoV-2 было показано, что оценка нутрициального статуса пациентов обязательна перед выбором тех или иных подходов к фармакотерапии, поскольку многие препараты отличаются высокой токсичностью. В частности, китайские коллеги рекомендуют дотации цинка, селена, железа при подтвержденной железодефицитной анемии, а также витаминов А, С, D, Е, группы В и омега-3 ПНЖК в качестве нутрициальной поддержки в период пандемии [18].

Пандемия COVID-19 активно исследуется: всего лишь за 3,5 мес 2020 г. было опубликовано почти 3000 работ, посвященных COVID-19. В настоящей статье представлены результаты систематического анализа всей имеющейся научной литературы по изучению коронавирусов. По запросу «COVID-19» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed было найдено 2920 ссылок, по запросу «betacoronavirus OR coronavirus OR coronaviridae» – 17 362 ссылок. Был осуществлен систематический компьютерный анализ этого массива публикаций с использованием современных методов анализа больших данных,

развиваемых в рамках топологического [19, 20] и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [21, 22].

### Результаты систематического компьютеризированного анализа

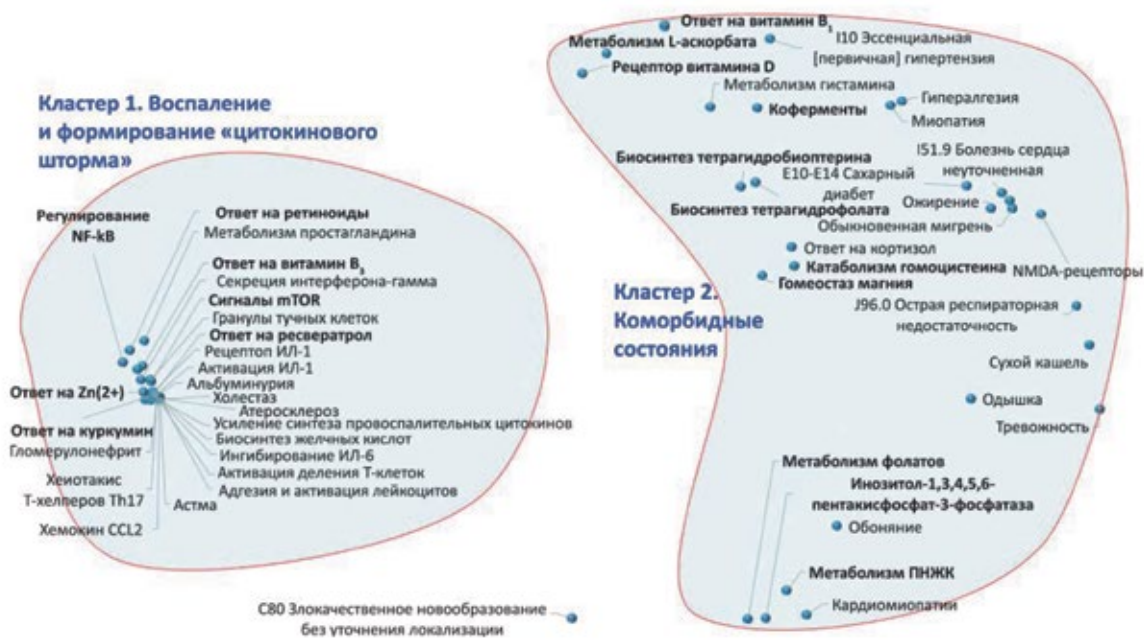
В ходе анализа литературы были выделены 85 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по COVID-19/SARS-CoV-2 от публикаций в контроле (15 702 статей, найденных по запросу «betacoronavirus OR coronavirus OR coronaviridae NOT COVID-19»). Проведена рубрикация всех этих текстов по соответствующим молекулярно-биологическим процессам в соответствии с международной номенклатурой GO (Gene Ontology) [23]. Выделено 49 информативных рубрик, которые встречались в 3–8 раз чаще в выборке публикаций по COVID-19/SARS-CoV-2, чем в контроле ( $p < 0,05$  для каждого из 49 терминов). Получена «карта» патофизиологии COVID-19, включающая эти 49 молекулярных механизмов, ряд микронутриентов и коморбидных патологий (рис. 1).

Анализ диаграммы (см. рис. 1) методом метрических сгущений показал, что биомедицинские термины, достоверно чаще встречающиеся в публикациях по COVID-19/ SARS-CoV-2, сгруппированы в кластер 1 «Воспаление и формирование цитокинового шторма» и в кластер 2 «Коморбидные состояния». Эти два кластера указывают на «тактический» (кластер 1) и «стратегический» (кластер 2) подходы к профилактике и терапии COVID-19.

Для COVID-19 характерен так называемый цитокиновый шторм – лавинообразное повышение многочисленных маркеров воспаления (СРБ, IL-6, IFN- $\gamma$  и др.) на фоне усиленного апоптоза Т-лимфоцитов [24]. Поэтому тактически важным является максимально быстрое купирование этого процесса, что снижает риск летальных исходов. Наличие в организме пациента хронического воспаления (ключевые слова: гломерулонефрит, альбуминурия, холестаза, атеросклероз) стимулирует более быстрое усиление синтеза провоспалительных цитокинов (GO:1900017), в том числе IL-1 (GO:0004909, GO:0004908), CCL2

(GO:0035715), IL-6 (GO:0070104), IFN- $\gamma$  (GO:1902715), что усиливает адгезию и активацию лейкоцитов (GO:0050902), способствует распадению гранул тучных клеток (GO:0042629). Эти процессы регулируются сигнальными каскадами mTOR (GO:0031929), NF- $\kappa$ B (GO:1901222) и метаболизма простагландина (GO:0006693).

Поводом для формирования «цитокинового шторма» при COVID-19 является непосредственное взаимодействие вирусных частиц с Toll-подобными рецепторами, приводящее к избыточной активации провоспалительного сигнального каскада NF- $\kappa$ B. Активация NF- $\kappa$ B усиливает секрецию проинтерлейкина-1, который подвергается протеолизу при участии каспазы-1. В результате происходит активация инфламмосомы и синтез активного IL-1 $\beta$ . Цитокин IL-1 $\beta$  является медиатором воспаления и фиброза легких, субфибрилитета и, кроме того, стимулирует секрецию других провоспалительных цитокинов. Ингибирование эффектов IL-1 $\beta$  и IL-6 оказывает терапевтическое воздействие при многих патологиях, в том числе при вирусных инфекциях. Эффекты IL-



**Рисунок 1.** Метрическая диаграмма, отражающая «карту» молекулярной патофизиологии COVID-19. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместной встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций. Приведены диагнозы по МКБ-10, отдельные симптомы, синдромы и соответствующие биологические процессы

1β могут блокироваться посредством ингибирования сигнального белка mTOR и повышения активности аденозинмонофосфат киназы (АМРК) [25].

Нарушения регуляции этих сигнальных каскадов развиваются при дефицитах цинка (GO:0071294), ретиноидов (GO:0071300), витамина В3 (GO:0033552), однако под воздействием полифенольных нутрицевтиков ресвератрола (GO:1904638) и куркумина (GO:1904644) может произойти улучшение. Витамин D способствует синтезу антимикробного пептида кателицидина и снижает избыточный синтез провоспалительных цитокинов, который стимулирует развитие «цитокинового шторма» [26]. Также «цитокиновый шторм» может быть частично блокирован посредством парентерального применения витамина С [27].

Стратегически важным в терапии и профилактике COVID-19 является компенсация хронических коморбидных патологий (кластер 2 на рис 1), многие из которых связаны с хроническим воспалением. Кроме симптоматики вирусной пневмонии (сухой кашель, одышка, нарушения обоняния – «вирусная пневмония», код J12.9 по МКБ-10; «острая респираторная недостаточность», J96.0) более тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с кардиомиопатиями, миопатиями, ожирением, диагнозами «эссенциальная гипертензия» (код I10 по МКБ-10), болезнь сердца неуточненная (I51.9), «сахарный диабет» (E10–E14) и неврологической симптоматикой (гипералгезия, усталость, тревожность, обыкновенная мигрень). Эти процессы патофизиологически взаимосвязаны с факторами воспаления (метаболизм гистамина – GO:0001692; биосинтез IFN-γ – GO:0042095; катаболизм гомоцистеина – GO:0043418; NMDA-рецепторы – GO:0004972), в том числе с факторами, сконцентрированными в кластере 1. Снижение избыточного хронического воспаления может осуществляться посредством производных кортизола (GO:0051414),

салицилатов (GO:0009751), повышения обеспеченности такими микронутриентами, как фолаты (GO:0046654, GO:0009396), витамин D (GO:0008434), витамин В1 (GO:0010266), магний (GO:0010961), омега-3 ПНЖК (GO:0033559), инозитол (GO:0030351) и L-аскорбат (GO:0019852).

Действительно, течение COVID-19 ассоциировано не только с нарушениями дыхательной системы, но и с дисфункцией сердечно-сосудистой, мочевыделительной, гепатоцилиарной и других систем органов. В частности, инфекция COVID-19 ассоциирована с повышением уровней маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ, альбумина, билирубина, ферритина) [28], выраженные нарушениями коагуляционного профиля крови (повышение уровней D-димера, продуктов деградации фибрина), которые ассоциированы с более тяжелым течением пневмонии [29] и с более высоким риском смертности от COVID-19 [30].

Наличие у пациента хронических коморбидных патологий является патофизиологическим объяснением более тяжелого течения COVID-19 у пожилых. Анализ когорты (1590 пациентов) из 575 госпиталей КНР с лабораторно-подтвержденным SARS-CoV-2 показал, что 25,1 % больных имели по крайней мере одну коморбидную патологию: АГ (16,9 %) или СД2 (8,2 %). Факторами риска тяжелого течения COVID-19 являлись хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (ОР 2,68, 95 % ДИ 1,42–5,03), СД2 (ОР 1,59, 95 % ДИ 1,03–2,45), АГ (ОР 1,58, 95 % ДИ 1,07–2,32) и опухолевые заболевания (ОР 3,50, 95 % ДИ 1,60–7,64). Риск при наличии одного коморбидного состояния повышался в 1,8 раза (ОР 1,79, 95 % ДИ 1,16–2,77), при наличии двух и более – в 2,6 раза (ОР 2,59, 95 % ДИ 1,61–4,17) [31]. Метаанализ 8 клинических исследований, включающих 46 248 пациентов с COVID-19, подтвердил, что коморбидные состояния соответствовали увеличению риска тяжелого течения инфекции

COVID-19: АГ – в 2,4 раза (95 % ДИ 1,5–3,8), ИБС – в 3,4 раза (95 % ДИ 1,88–6,22) [1].

Таким образом, в результате проведенного анализа было выделено 49 наиболее информативных молекулярно-биологических терминов, достоверно отличающих публикации по COVID-19 от публикаций по другим коронавирусам. Взаимосвязи между этими терминами позволяют утверждать, что для торможения «цитокинового шторма» и компенсации коморбидных патологий важно повышать обеспеченность организма цинком, магнием, витаминами С, D, А, В1, РР. Результаты систематического анализа литературы подтверждаются данными, полученными при проведении анализа свойств белков противовирусной защиты в протеоме человека.

### Результаты протеомного анализа микронутриентзависимых белков противовирусной защиты человека

SARS-CoV-2 и другие коронавирусы относятся к одноцепочечным РНК-вирусам. По сравнению с ДНК-вирусами, РНК-вирусы характеризуются высокой степенью ошибок считывания при репликации, поскольку вирусные РНК-полимеразы характеризуются низким потенциалом к исправлению ошибок копирования РНК [32]. В организме человека существуют специальные системы врожденного иммунитета, направленные против одноцепочечных и двухцепочечных РНК-вирусов.

В протеоме человека содержится более 35 000 белков, из которых 19 820 аннотированных белков, т.е. белков, для которых известны биологические роли. Системно-биологический анализ 19 820 аннотированных белков протеома человека методом функционального связывания [33] был проведен с использованием 568 функциональных категорий номенклатуры GO, описывающих процессы противовирусной защиты организма. Было выделено 820 белков, так или ина-



Таблица. Белки защиты организма от одноцепочечных РНК-вирусов, активность которых зависит от микронутриентных кофакторов (результаты системно-биологического анализа протеома человека)

Ген	Белок	Кофактор	Функция белка
<i>SAMHD1</i>	ДНК фосфогидролаза	Zn <sup>2+</sup>	Расщепляет одноцепочечную вирусную РНК, ограничивает активацию NF-κB
<i>SIRT1</i>	НАД деацетилаза сиртуин-1	Zn <sup>2+</sup> НАД	Деацетилирует и ингибирует NF-κB
<i>SIVA1</i>	CD27-связывающий белок	Zn <sup>2+</sup>	Ингибирует активацию NF-κB
<i>ZC3H12A</i>	Эндорибонуклеаза MCP1P-1 (регназа-1)	Zn <sup>2+</sup> Mg <sup>2+</sup>	Дестабилизирует вирусную РНК (вРНК)
<i>TRIM25</i>	Е3 убиквитин-лигаза ISG15	Zn <sup>2+</sup> (витамин А)	Запускает продукцию интерферонов
<i>TRIM5α</i>	Е3 убиквитин-лигаза	Zn <sup>2+</sup>	Тормозит высвобождение вРНК
<i>ZC3HAV1</i>	Антивирусный белок-1 ZAP	Zn <sup>2+</sup>	Способствует удалению белковой защиты вРНК
<i>RNF216</i> <i>TRIM22</i>	Е3 убиквитин-лигазы	Zn <sup>2+</sup>	Ингибируют репликацию вируса и вызванную вирусом активацию NF-κB
<i>ISG20</i>	20 кДа интерферон-стимулированный белок	Mn <sup>2+</sup>	Деградирует вРНК
<i>OAS1, OAS2, OAS3</i>	Олигодендилат-синтазы	Mg <sup>2+</sup>	Активируют рибонуклеазу L, приводит к деградации вРНК
<i>PLSCR1</i>	Фосфолипидная скрамблаза 1	Ca <sup>2+</sup>	Усиливает эффекты IFN-α посредством повышения экспрессии генов
<i>PPM1B</i>	Протеинфосфатаза 1B	Mn <sup>2+</sup> Mg <sup>2+</sup>	Прекращение ФНО-α-опосредованной активации NF-κB
<i>RIOK3</i>	Серин/треонин-протеинкиназа RIO3	Mg <sup>2+</sup>	Синтез интерферонов-I при врожденном иммунном ответе против РНК-вирусов
<i>RNASEL</i>	Рибонуклеаза L	Mn <sup>2+</sup> Mg <sup>2+</sup>	Расщепляет одноцепочечные вРНК ингибирует синтез вирусных белков

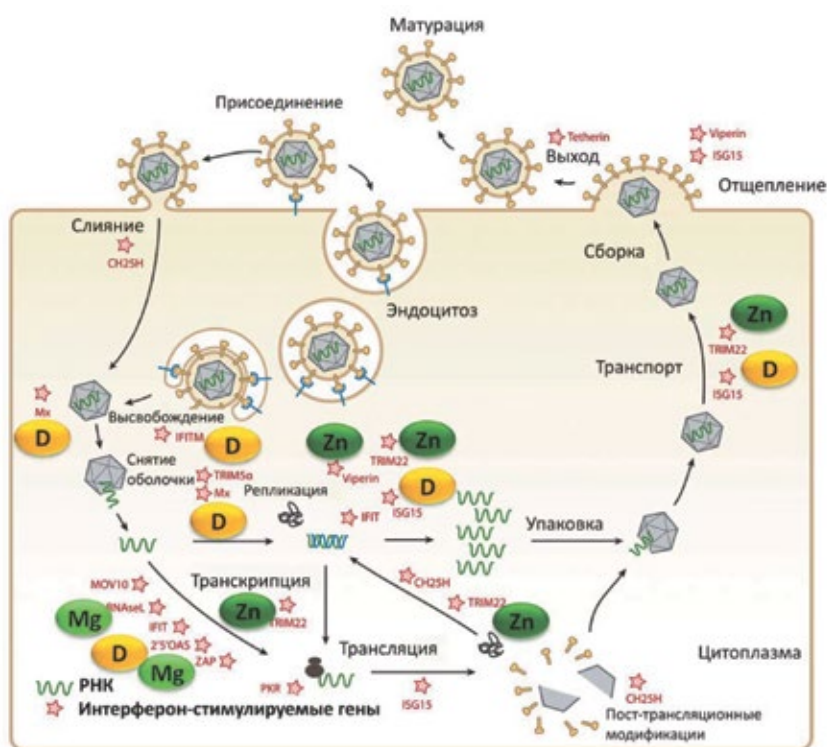


Рисунок 2. Механизмы интерферонзависимой противовирусной защиты, жизненный цикл РНК-вирусов и соответствующие микронутриенты. Звездочками отмечены гены, экспрессия которых стимулируется интерферонами-I. Эффекты воздействия витамина D на экспрессию соответствующих белков описаны в одном из последующих разделов

че вовлеченных в защиту организма против вирусов, из которых 178 имели те или иные нутриентные кофакторы (цинк, магний, производные витаминов и др.). Из этого числа 21 белок имеет непосредственное отношение к защите организма от одноцепочечных РНК-вирусов, в том числе от SARS-CoV-2 (см. таблицу).

Результаты системно-биологического анализа показали, что многие из белков (см. таблицу) участвуют в интерферон-I-зависимой противовирусной защите организма человека. Белки и соответствующие им микронутриенты важны для ингибирования различных стадий жизненного цикла одноцепочечных РНК-вирусов. При дефицитах этих нутриентов активность соответствующих белков будет снижаться, тем самым ухудшая эффективность интерфероновой системы противовирусной защиты.

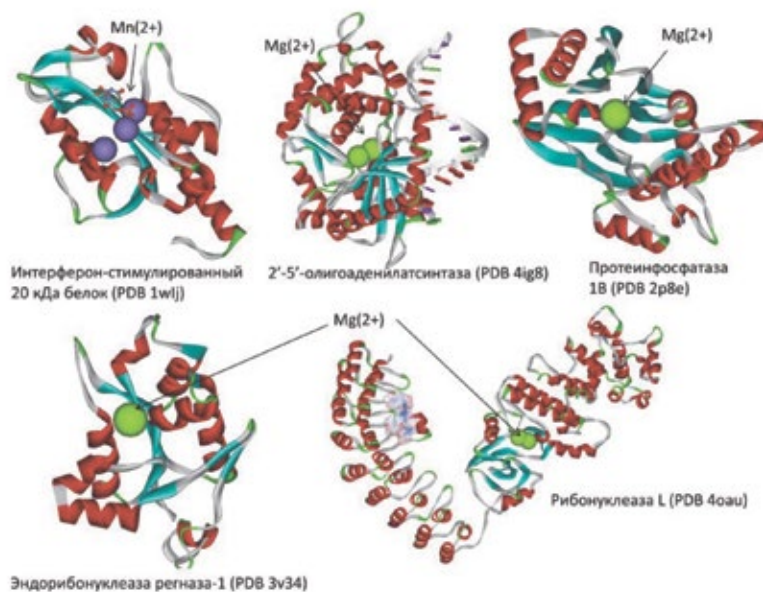
Сопоставление результатов протеомного анализа с результатами полногеномного анализа витамина D [34] указывает на микронутриенты,

наиболее важные для ингибирования цикла воспроизведения одноцепочечных РНК-вирусов (рис. 2). Холестерин-25-гидроксилаза (CH25H) воздействует на вирусы на ранних стадиях (слияние с мембраной клетки организма-хозяина) и при созревании вирусных белков. Интерферон-индуцированные трансмембранные белки (IFITM), экспрессия которых также регулируется витамином D, ингибируют слияние вируса с клеткой. Цинкзависимый белок TRIM5α тормозит высвобождение вирусной РНК. Белок Mx, регулируемый витамином D, блокирует эндоцитарный трафик вирусных частиц и распаковку вирусных рибонуклеокапсидов. Магнийзависимые олигоаденилатсинтазы (OAS), рибонуклеаза L (RNase L), протеинкиназа R (PKR), белки MOV10, IFIT и цинкзависимый белок ZAP разрушают вирусную РНК и/или блокируют трансляцию вирусных мРНК. Цинкзависимые белки TRIM22, ISG15, Viperin ингибируют репликацию вируса или почкование вируса в плазматической мембране (см. рис. 2).

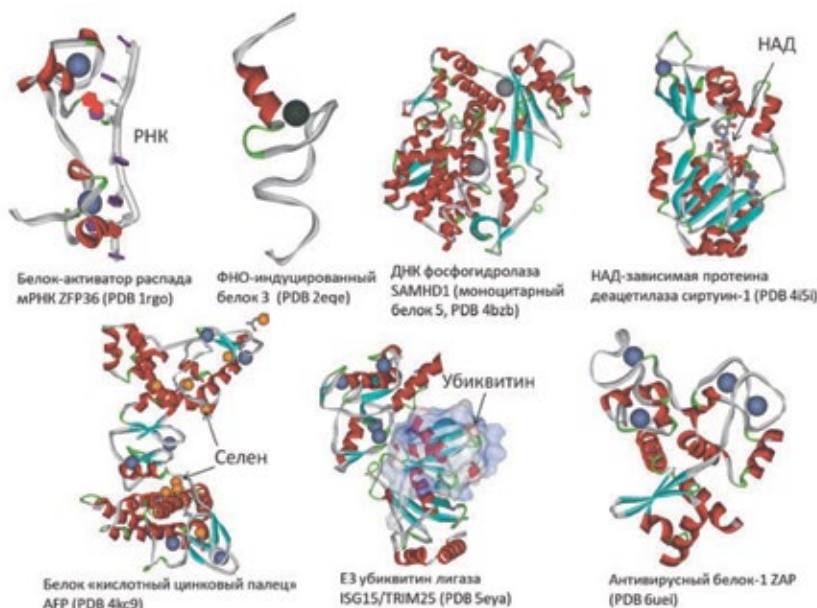
**Магнийзависимые белки защиты от РНК-вирусов**

Магнийзависимые 2'-5'-олигоаденилатсинтазы (OAS1, OAS2, OAS3) (рис. 3) – интерферон-индуцированные ферменты врожденного ответа против вирусов с двухцепочечными и одноцепочечными РНК. Ферменты OAS1–3 синтезируют олигомеры 2'-5'-олигоаденилатов из АТФ, которые затем связываются с неактивной мономерной формой RNaseL, что приводит к ее димеризации и активации. Активация RNaseL приводит к деградации как клеточной, так и вирусной РНК. Известны эффекты OAS1–3 против вирусов стоматита, простого герпеса, энцефаломиокардита [35], вирусов чикунгунья (CHIKV), денге, синдбис (SINV) [36], вируса гриппа А [37] и др.

Магнийзависимая RNaseL – основная эндорибонуклеаза интерферонового противовирусного ответа, которая расщепляет одно-



**Рисунок 3.** Пространственные структуры магнийсодержащих белков защиты от РНК-вирусов



**Рисунок 4.** Пространственные структуры цинксодержащих белков защиты от РНК-вирусов. Ионы цинка показаны в виде сфер

цепочечные вирусные РНК, что ингибирует синтез вирусных белков, индуцирует другие противовирусные гены, может активировать апоптоз инфицированных вирусом клеток [38] (см. рис. 3).

Магнийзависимые белки выполняют и другие роли, важные для противовирусной защиты. Протеинфосфатаза 1B (ген PPM1B) важна для прекращения ФНО-α-опосредованной активации NF-κB посредством инактивации киназы

IKKB [39] (что важно для торможения формирования «цитокинового шторма»). Серин/треонин-протеинкиназа RIO3 является адаптером белка-активатора ТВК1 к регуляторному фактору-3 интерферона, который необходим для синтеза интерферонов-I при врожденном иммунном ответе против ДНК- и РНК-вирусов [40]. Протеинкиназа RIO3 также ингибирует CASP10-опосредованную активацию сигнального пути NF-κB [41].

Магний необходим не только для поддержки активности белков противовирусной защиты организма, но и для компенсации хронических сердечно-сосудистых патологий. Например, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью установлена низкая обеспеченность магнием. Компенсация недостаточности магния у кардиологических пациентов нормализует тонус сосудов, улучшает функцию митохондрий, поддерживает ритм сердца и восприимчивость кардиомиоцитов к адренергическому стимулированию. Для компенсации недостаточности магния в кардиологии используется оротат магния (препарат Магнерот) [42].

### **Молекулярные механизмы действия цинка на иммунитет**

Системно-биологический анализ позволил выделить 118 цинк-содержащих белков, имеющих отношение к противовирусной защите организма человека. Из этого числа 11 белков (см. таблицу) непосредственно относятся к защите от одноцепочечных РНК-вирусов вроде SARS-CoV-2 и к торможению «цитокинного шторма».

Не менее 5 цинкзависимых белков вовлечены в распознавание, обработку и деградацию одноцепочечных вирусных РНК. Белок «кислотный цинковый палец» AIP (TRIM26) регулирует продукцию IFN- $\beta$ , активирует сигнальный белок TBK1 при ответе на вирусную инфекцию [43]. Интерферон стимулирует экспрессию убиквитин лигазы ISG15/TRIM25 Zn (2+), содержащей домен «цинковый палец 147». Убиквитин лигаза ISG15 опосредует убиквитинирование индуцируемого ретиноидами рецептора DDX58, который распознает 5'-трифосфорилированные одноцепочечные РНК, что имеет решающее значение для усиления продукции интерферонов группы I [44]. Интересно, что неструктурный белок (NS1) вируса гриппа может взаимодействовать с CCD-доменом TRIM25 и блоки-

ровать убиквитинирование DDX58 (рис. 4).

Эндорибонуклеаза MСPIР-1 (регназа-1) содержит домен «цинковый палец СННН», который ингибирует репликацию вирусов с одноцепочечной РНК путем дестабилизации этой РНК [45], организует взаимодействие эпителия и адаптивной иммунной системы для защиты от пневмонии [46]. Анти-вирусный белок-1 ZAP (ZC3HAV1) содержит «цинковый палец ССНН», ингибирует репликацию вирусов, активируя деградацию вирусной РНК в клетке. Связываясь с ZAP-чувствительным элементом вирусных РНК с помощью полиаденин-специфической рибонуклеазы, ZAP-белок способствует удалению белковой защиты вирусной РНК, чтобы инициировать ее деградацию. Изоформа белка ZAP-2 активирует передачу сигналов от рецептора DDX58 [47]. Белок-активатор распада мРНК ZFP36 с доменом «цинковый палец Zfp-36» дестабилизирует вирусные мРНК, содержащие цитоплазматический элемент, богатый AU (ARE), путем удаления полиадениновых последовательностей [48]. Фосфогидролаза SAMHD1 (моноцитарный белок 5) расщепляет одноцепочечную вирусную РНК и блокирует репликацию вируса на ранних стадиях [49].

Как было показано ранее (см. рис. 1), биологические процессы, осуществляемые при участии цинкзависимых белков, важны для регуляции биологической активности цитокинов и для предотвращения «цитокинного шторма». Белок ZFP36 подавляет синтез ФНО- $\alpha$  в интерферон-индуцированных макрофагах [50]. ФНО- $\alpha$ -индуцированный белок 3 (TNFAIP3) содержит «цинковый палец A20» и участвует в иммунных и воспалительных реакциях ФНО- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  через Toll-подобные рецепторы, деубиквитинируя белок IKBKG и прекращая активацию NF- $\kappa$ B [51]. Эндорибонуклеаза регназа-1 снижает стимулируемые вирусами воспалительные реакции путем деградации мРНК-цитокинов IL-6 и IL-12B [52]

и предотвращения избыточной активации сигнального пути NF- $\kappa$ B [53]. Убиквитин-протеинлигаза RNF216 с «цинковым пальцем» RING-216 ингибирует опосредованную вирусом активацию NF- $\kappa$ B [54]. Снижению активности или полной инактивации каскада NF- $\kappa$ B также способствуют цинкзависимые фосфогидролаза SAMHD1 NF- $\kappa$ B [55], НАД-зависимая протеин-деацетилаза сиртуин-1, CD27-связывающий белок SIVA1 [56] (см. таблицу).

Столь разнообразное вовлечение иона цинка в поддержание надлежащих уровней активности белков противовирусной защиты и снижение острого/хронического воспаления указывают на важность дотаций цинка для поддержания врожденного иммунитета организма к коронавирусным инфекциям. Ионы Zn<sup>2+</sup> в составе пиритион-цинка ингибируют коронавирусную РНК-полимеразу, тормозя репликацию вирусов в культуре клеток [57]. Дотации цинк, ниацина (витамин РР) и селена способствуют сохранению популяций лимфоцитов и противодействуют иммуностарению [58]. В эксперименте дотации цинка и аскорбиновой кислоты бройлерам способствовали росту популяции лимфоцитов [59]. Кроме того, дотации цинка способствовали устранению коронавирусной диареи у телят [60]. Коронавирус TGEV, который вызывает гастроэнтерит у свиней, стимулирует развитие воспаления посредством активации каскада NF- $\kappa$ B [61]. Соли цинка обуславливают снижение уровней вируса TGEV, интенсивности синтеза вирусных белков [62].

Дотации цинка детям и подросткам 9–18 лет с сердечно-сосудистой патологией после прививки от вируса гриппа А способствовали снижению уровней провоспалительного цитокина ФНО- $\alpha$  (с 77,1 до 73,4 пг/мл,  $p = 0,001$ ). Дотации цинка также позволили полностью избежать недомогания после проведения прививки (0 % против 23,8 % в группе контроля,  $p < 0,05$ ) [63].

**Другие биологические эффекты цинка, важные для профилактики и терапии COVID-19**

Кроме торможения взаимодействий «вирус–рецептор», ионы цинка проявляют антибактериальный эффект. У пациентов с ослабленным иммунитетом атипичная пневмония при COVID-19 усугубляется бактериальной инфекцией (патогенные грибы, стафилококки, пневмококки, синегнойная палочка и др.). Системы врожденного иммунитета используют цинк в качестве противомикробного агента против стрептококка группы «А» (*Streptococcus pyogenes*) [64]. Антимикробная активность цинксодержащих препаратов на основе цитрата цинка и аминокислот цинка была показана на грамположительных прокариотах рода *Staphylococcus*, на грамотрицательных прокариотах рода *Escherichia* и на эукариотах – грибах рода *Candida*. В частности, препарат Цинкит проявил высокую антимикробную активность по отношению ко всем тест-культурам. Результаты исследований биоактивности препарата Цинкит на плотной питательной среде для выращивания патогенных стафилококков и стрептококков коррелируют с результатами оценки биоактивности в жидкой питательной среде для выращивания патоген-

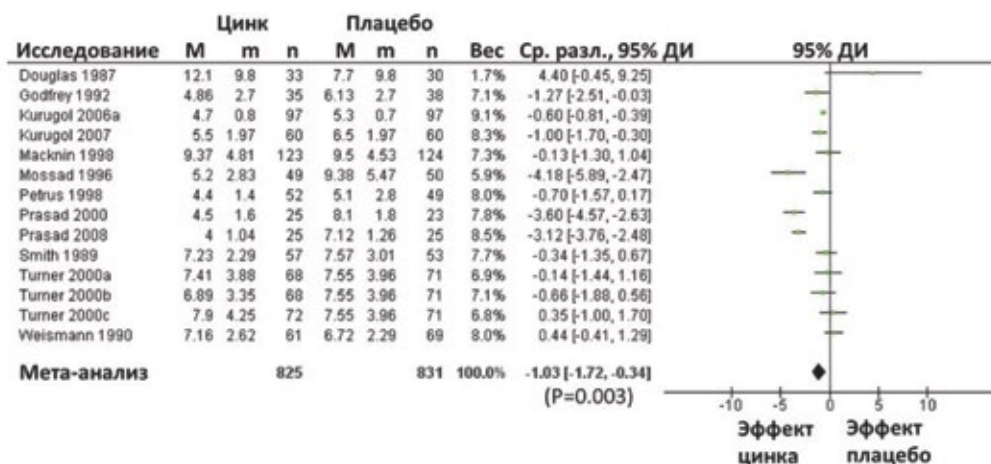
ных грибов *Candida*. В целом препарат Цинкит обнаружил выраженные антисептические эффекты для лечения бактериальных форм, отягощающих вирусную инфекцию, и для бактерий, вызывающих такие заболевания, как тонзиллит, ангина, стоматит [65].

Повышение обеспеченности цинком важно для поддержания популяции CD4+/CD8+-Т-лимфоцитов, сниженная плотность популяции которых характерна для COVID-19 и является биомаркером тяжелого течения инфекции [66]. Противовирусное действие иммунной системы вирусным инфекциям требует достаточного количества иммунокомпетентных активных Т-лимфоцитов. Дефицит цинка сокращает количество периферических и тимусных Т-клеток, их пролиферативный ответ, а также ухудшает функционирование Т-клеток-помощников и цитотоксических Т-клеток. На молекулярном уровне цинк стимулирует самофосфорилирование тирозинкиназы Lck через взаимодействие с цитоплазматическими петлями CD4 и CD8, что приводит к активации Т-клеток, которые затем более интенсивно атакуют вирусные частицы. Другим возможным путем активации Т-клеток является воздействие цинксвязывающего гормона тимулина, который регулирует дифференцировку Т-клеток

и улучшает функционирование зрелых Т-клеток. Кроме того, цинк увеличивает соотношение Bcl-2/Bax, тем самым повышая устойчивость клеток к апоптозу лимфоцитов [65].

Помимо иммуностимулирующего эффекта ионы цинка способствуют защите эпителия легких при воспалительном стрессе. У крыс с дефицитом цинка общая концентрация белка снизилась в легких, что соответствует ослабленной регенерации легочной ткани. Истощение внутриклеточного цинка также повышает активность каспазы-3, ведущей к активации апоптоза и, следовательно, к структурному повреждению легочного эпителия. Дотации цинка (50 мг/сут, 8 нед) у 284 детей с бронхиальной астмой, находящихся на терапии ингаляционными стероидами, значительно улучшали клинические симптомы (кашель, хрипы и одышку) и параметры спирометрии (ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ) [67].

Обеспеченность цинком важна для компенсации коморбидных патологий. Негативные воздействия дефицита цинка на здоровье человека включают формирование хронического неспецифического гипервоспалительного фона, сопровождающего многие заболевания, в том числе окислительное повреждение клеток и инсулинрезистентность. Одним из наиболее



**Рисунок 5.** Метаанализ исследований продолжительности симптомов ОРВИ при приеме цинка. По оси ординат – эффект плацебо. Продолжительность течения ОРВИ трансформировалась в относительную шкалу, продолжительность в группе плацебо составила 100 %. По оси абсцисс – 95 % ДИ для эффекта цинка, квадраты в середине горизонтальных линий – среднее значение эффекта в конкретном исследовании. Размеры квадратов обозначают относительный вес исследований.

опасных коморбидных состояний, осложняющих течение COVID-19, является СД2 [31]. Напомним, что два иона цинка необходимы для стабилизации биологически активной конформации молекулы инсулина [65]. Иммуномодулирующие, антибактериальные, анти-вирусные и другие эффекты цинка указывают на перспективность использования препаратов цинка для терапии и профилактики респираторных вирусных инфекций и (потенциально) COVID-19. Например, метаанализ 13 плацебо-контролируемых клинических исследований подтвердил, что доза цинка 75 мг/сут и выше достоверно ассоциирована с сокращением длительности ОРВИ на 42% (95 % ДИ 35–48 %) [68]. Метаанализ 16 рандомизированных исследований с участием 1387 пациентов подтвердил, что дотации цинка в дозировке более 75 мг/сут были связаны со значительным сокращением продолжительности ОРВИ (в среднем – 1,03 сут, 95 % ДИ – 1,72–0,34,  $p = 0,003$ ) [69] (рис. 5).

### Заключение

Проведенный систематический анализ показал, что повышение обеспеченности цинком, магнием и другими микронутриентами (витамины D, A, E, C, PP, фолаты) полезно для профилактики «цитокинного шторма» при COVID-19 и для компенсации коморбидных патологий. Адекватная компенсация коморбидных состояний важна прежде всего потому, что смертность от COVID-19 чаще всего происходит у полиморбидных пациентов.

Для компенсации дефицита цинка следует применять органические соли цинка, характеризующиеся хорошей органолептикой, высокой биодоступностью и низкой токсичностью (например, цитрат цинка). Цитрат-ион способствует более эффективному транспорту цинка внутрь клеток посредством специальных цитратных ионно-транспортных каналов. При COVID-19, как и при гриппе, рекомендуется обильное теплое питье. Поэтому цинк лучше использовать в виде раствора для питья. Для приготовления такого раствора можно

использовать Цинкит. В шипучей таблетке Цинкит содержится 10 мг элементного цинка в составе сульфата цинка, а также лимонная кислота. При растворении таблетки Цинкита в воде сульфат цинка диссоциирует на катион цинка  $Zn^{2+}$  и сульфат-анион  $SO_4^{2-}$ , а лимонная кислота образует цитрат-ионы. Катионы  $Zn^{2+}$  взаимодействуют с цитрат-ионами, образуя устойчивые комплексы, которые всасываются через цитратные каналы эпителиоцитов ЖКТ. В результате происходит достаточно быстрое повышение уровней ионов  $Zn^{2+}$  в крови, в Т-лимфоцитах и в других клетках иммунной системы.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 18-07- 01022 и 18-07-00929.

Участие авторов: Концепция и дизайн исследования – О.Г., И.Т. Сбор и обработка материала – И.Т. Статистическая обработка – И.Т.

Написания текста – О.Г., И.Т. Редактирование – О.Г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflict of interest.

### Список литературы:

1. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COV- ID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
2. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, Wang D, Liu C, Meng Y, Cui L, Yu J, Cao H, Li L. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* 2020. <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
3. Meo SA, Alhowikan AM, Al-Khlaiwi T, Meo IM, Halepoto DM, Iqbal M, Usmani AM, Hajjar W, Ahmed N. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2012-2019. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202002\\_20379](https://doi.org/10.26355/eurrev_202002_20379)
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. Chen WH, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. *Curr Trop Med Rep.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s40475-020-00201-6>
6. Prajapat M, Sarma P, Shekhar N, Avti P, Sinha S, Kaur H, Kumar S, Bhattacharyya A, Kumar H, Bansal S, Medhi B. Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(1):56-65. [https://doi.org/10.4103/ijp.IJP\\_115\\_20](https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_115_20)
7. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jia T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
8. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COV- ID-19. *J Crit Care.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2020.03.005>
9. Duan YJ, Liu Q, Zhao SQ, Huang F, Ren L, Liu L, Zhou YW. The Trial of Chloroquine in the Treatment of Corona Virus Disease 2019 COVID-19 and Its Research Progress in Forensic Toxicology. *Fa Yi Xue Za Zhi.* 2020;36(2). <https://doi.org/10.12116/j.issn.1004-5619.2020.02.001>
10. Gleeson M. Immunological aspects of sport nutrition. *Immunol Cell Biol.* 2016;94(2):117-123. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.109>

11. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Калачева А.Г., Hababpashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Белинская А.Ю., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Федотова Л.Э., Рудаков К.В., Громова О.А. Обеспеченность микро-нутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(2):5-15. Limanova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS, Kalacheva AG, Hababpashev A, Karpuchin D, Kudrin A, Yudina NV, Egorova EYu, Belinskaya AYU, Grishina TR, Gromov AN, Fedotova LE, Rudakov KV, Gromova OA. Obespechennost' mikronutrientami i zhenskoe zdorov'e: intellektual'nyj analiz kliniko-epidemiologicheskikh dannyh. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2014;13(2):5-15. (In Russ.).
12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., Коденцова В.М., Галустян А.Н., Курицына Н.А., Лавров Н.В., Гришина Т.Р., Лиманова О.А., Калачева А.Г., Федотова Л.Э., Лапочкина Н.П., Керимкулова Н.В., Мозговая Е.В., Тапильская Н.И., Семенов В.А., Малявская С.И., Лебедев А.В., Фролова Д.Е., Рубашкина А.Н., Рудаков К.В. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2019;5:160-173. Torshin IYu, Gromova OA, Tetrushvili NK, Kodencova VM, Galustyan AN, Kuricyna NA, Lavrov NV, Grishina TR, Limanova OA, Kalacheva AG, Fedotova LE, Lapochkina NP, Kerimkulova NV, Mozgovaya EV, Tapi'skaya NI, Semenov VA, Malyavskaya SI, Lebedev AV, Frolova DE, Rubashkina AN, Rudakov KV. Metricheskij analiz sootnoshenij komorbidnosti mezhdru nevyynashivaniem, endometriozom, narusheniyami menstrual'nogo cikla i mikronutrientnoj obespechennost'yu v skringinge zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Akusherstvo i ginekologiya. 2019;5:160-173. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5>
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Громов А.Н., Гришина Т.Р., Калачева А.Г., Керимкулова Н.В., Лиманова О.А., Малявская С.И., Тетруашвили Н.К., Серов В.Н., Коденцова В.М., Мозговая Е.В., Грачева О.Н. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов. Медицинский алфавит. Современная гинекология. 2018;6(1):10-23. Gromova OA, Torshin IYu, Gromov AN, Grishina TR, Kalacheva AG, Kerimkulova NV, Limanova OA, Malyavskaya SI, Tetrushvili NK, Serov VN, Kodencova VM, Mozgovaya EV, Gracheva ON. Intellektual'nyj analiz dannyh po techeniyu i iskhodu beremennosti: roli razlichnyh vitaminno-mineral'nyh kompleksov. Medicinskij alfavit. Sovremennaya ginekologiya. 2018;6(1):10-23. (In Russ.).
14. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой: о мiskonцепциях и других чудовищах. М.: Издательство МЦНМО; 2013. Gromova OA, Torshin IYu. Vitaminy i mineraly mezhdru Scilloj i Haribdoj: o miskonceptsiyah i drugih chudovishchah. M.: Izdatel'stvo MCNMO; 2013. (In Russ.).
15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Калачева А.Г., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимирова И.С., Чекмарева М.Н., Лялякина Е.В., Шалаева Л.А., Талепоровская С.Ю., Силинг Т.Б., Семенов В.А., Семенов О.В., Назарова Н.А., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. 2013;6:116-129. Gromova OA, Torshin IYu, Rudakov KV, Grustlivaya UE, Kalacheva AG, Yudina NV, Egorova EYu, Limanova OA, Fedotova LE, Gracheva ON, Nikiforova NV, Satarina TE, Gogoleva IV, Grishina TR, Kuramshina DB, Novikova LB, Lisicya EYu, Kerimkulova NV, Vladimirova IS, Chekmareva MN, Lyalyakina EV, Shalaeva LA, Taleporovskaya SYu, Siling TB, Semenov VA, Semenova OV, Nazarova NA, Galustyan AN, Sardaryan IS. Nedostatochnost' magniya – dostovernyj faktor riska komorbidnyh sostoyanij: rezul'taty krupnomasshtabnogo skringinga magnieвого statusa v regionah Rossii. Farmateka. 2013;6:116-129. (In Russ.).
16. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. Gromova OA, Torshin IYu. Mikronutrienty i reproduktivnoe zdorov'e. Rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).
17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И., Захарова И.Н. Витамин D. Смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. Gromova OA, Torshin IYu, Gusev EI, Zaharova IN. Vitamin D. Smena paradigmy. M.: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ.).
18. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol. 2020;92(5):479-490. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>
19. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. part 1: properties of compactness. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016;26(2):274.
20. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 2: density properties. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016;26(3):483-496.
21. Torshin IYu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. Pattern recognition and image analysis. 2013;23(2):319-327.
22. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017;27(2):184-199.
23. The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. Nucleic Acids Res. 2019;47(D1):D330-D338.
24. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):558-570. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1736644>
25. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents. 2020;34(2). <https://doi.org/10.23812/CONTI-E>
26. Grant WB, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates

- from the 1918-1919 influenza pandemic in the United States. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(4):215-219. <https://doi.org/10.4161/derm.1.4.9063>
27. Sindel A, Taylor T, Chesney A, Clark W, Fowler AA 3rd, Toor AA. Hematopoietic stem cell mobilization following PD-1 blockade: Cytokine release syndrome after transplantation managed with ascorbic acid. *Eur J Haematol.* 2019;103(2):134-136. <https://doi.org/10.1111/ejh.13248>
  28. Liu C, Jiang ZC, Shao CX, Zhang HG, Yue HM, Chen ZH, Ma BY, Liu WY, Huang HH, Yang J, Wang Y, Liu HY, Xu D, Wang JT, Yang JY, Pan HQ, Zou SQ, Li FJ, Lei JQ, Li X, He Q, Gu Y, Qi XL. Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020;28(2): 148-152. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003>
  29. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, Hao SR, Jia HY, Cai H, Zhang XL, Yu GD, Xu KJ, Wang XY, Gu JQ, Zhang SY, Ye CY, Jin CL, Lu YF, Yu X, Yu XP, Huang JR, Xu KL, Ni Q, Yu CB, Zhu B, Li YT, Liu J, Zhao H, Zhang X, Yu L, Guo YZ, Su JW, Tao JJ, Lang GJ, Wu XX, Wu WR, Qv TT, Xiang DR, Yi P, Shi D, Chen Y, Ren Y, Qiu YQ, Li LJ, Sheng J, Yang Y. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>
  30. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
  31. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM, Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei CL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Cheng LL, Ye F, Li SY, Zheng JP, Zhang NF, Zhong NS, He JX. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J.* 2020;2:13993003.00547-2020. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
  32. Sanjuan R, Nebot MR, Chirico N, Mansky LM, Belshaw R. Viral mutation rates. *J Virol.* 2010;84(19):9733-9748. <https://doi.org/10.1128/JVI.00694-10>
  33. Torshin IYu, Gromova OA. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA; 2009.
  34. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет.* 2016;1:12-21. Gromova OA, Torshin IYu, Spirichev VB. Polnogenomnyj analiz sajtov svyazyvaniya receptora vitamina D ukazyvaet na shirokij spektr potencial'nyh primenenij vitamina D v terapii. *Medicinskij sovet.* 2016;1:12-21. (In Russ.).
  35. Donovan J, Dufner M, Korennykh A. Structural basis for cytosolic double-stranded RNA surveillance by human oligoadenylate synthetase 1. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(5):1652-1657. <https://doi.org/10.1073/pnas.1218528110>
  36. Rebouillat D, Hovnanian A, Marie I, Hovanessian AG. The 100-kDa 2',5'-oligoadenylate synthetase catalyzing preferentially the synthesis of dimeric pppA2'p5'A molecules is composed of three homologous domains. *J Biol Chem.* 1999;274(3):1557-1565. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.3.1557>
  37. Wang L, Zhu S, Xu G, Feng J, Han T, Zhao F, She YL, Liu S, Ye L, Zhu Y. Gene Expression and Antiviral Activity of Interleukin-35 in Response to Influenza A Virus Infection. *J Biol Chem.* 2016;291(32):16863-16876. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.693101>
  38. Siddiqui MA, Mukherjee S, Manivannan P, Malathi K. RNase L Cleavage Products Promote Switch from Autophagy to Apoptosis by Caspase-Mediated Cleavage of Beclin-1. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):17611-17636. <https://doi.org/10.3390/ijms160817611>
  39. Zhao Y, Liang L, Fan Y, Sun S, An L, Shi Z, Cheng J, Jia W, Sun W, Mori- Akiyama Y, Zhang H, Fu S, Yang J. PPM1B negatively regulates antiviral response via dephosphorylating TBK1. *Cell Signal.* 2012;24(11):2197-2204. <https://doi.org/10.1016/j.celsig.2012.06.017>
  40. Feng J, De Jesus PD, Su V, Han S, Gong D, Wu NC, Tian Y, Li X, Wu TT, Chanda SK, Sun R. RIOK3 is an adaptor protein required for IRF3-mediated antiviral type I interferon production. *J Virol.* 2014;88(14):7987-7997. <https://doi.org/10.1128/JVI.00643-14>
  41. Shan J, Wang P, Zhou J, Wu D, Shi H, Huo K. RIOK3 interacts with caspase-10 and negatively regulates the NF-kappaB signaling pathway. *Mol Cell Biochem.* 2009;332(1-2):113-120. <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0180-8>
  42. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д., Назаренко А.Г. Систематический анализ ролей микроэлементов в профилактике и терапии хронической сердечной недостаточности. *Кардиология.* 2019;59(6):27- 25. Gromova OA, Torshin IYu, Kobalava ZhD, Nazarenko AG. Sistematiceskij analiz rolej mikroelementov v profilaktike i terapii hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti. *Kardiologiya.* 2019;59(6):27-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.6.10262>
  43. Ran Y, Zhang J, Liu LL, Pan ZY, Nie Y, Zhang HY, Wang YY. Autoubiquitination of TRIM26 links TBK1 to NEMO in RLR-mediated innate antiviral immune response. *J Mol Cell Biol.* 2016;8(1):31-43. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjv068>
  44. Dong XY, Fu X, Fan S, Guo P, Su D, Dong JT. Oestrogen causes ATBF1 protein degradation through the oestrogen-responsive E3 ubiquitin ligase EFP. *Biochem J.* 2012;444(3):581-590. <https://doi.org/10.1042/BJ20111890>
  45. Mizgalska D, Wegrzyn P, Murzyn K, Kasza A, Koj A, Jura J, Jarzab B, Jura J. Interleukin-1-inducible MCP1 protein has structural and functional properties of RNase and participates in degradation of IL-1beta mRNA. *FEBS J.* 2009;276(24):7386-7399. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2009.07452.x>
  46. Nakatsuka Y, Vandenbon A, Mino T, Yoshinaga M, Uehata T, Cui X, Sato A, Tsujimura T, Suzuki Y, Sato A, Handa T, Chin K, Sawa T, Hirai T, Takeuchi O. Pulmonary Regnase-1 orchestrates the interplay of epithelium and adaptive immunesystems to protect against pneumonia. *Mucosal Immunol.* 2018;11(4):1203-1218. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0024-5>
  47. Hayakawa S, Shiratori S, Yamato H, Kameyama T, Kitatsuji C, Kashigi F, Goto S, Kameoka S, Fujikura D, Yamada T, Mizutani T, Kazumata M, Sato M, Tanaka J, Asaka M, Ohba Y, Miyazaki T, Imamura M, Takaoka A. ZAPS is a potent stimulator of signaling mediated by the RNA helicase RIG-I during antiviral responses. *Nat Immunol.* 2011;12(1):37-44. <https://doi.org/10.1038/ni.1963>
  48. Hausburg MA, Doles JD, Clement SL, Cadwallader AB, Hall MN, Blackshear PJ, Lykke-Andersen J, Olwin BB. Post-transcriptional

- regulation of satellite cell quiescence by TTP-mediated mRNA decay. *Elife*. 2015;4:e03390. <https://doi.org/10.7554/eLife.03390>
49. White TE, Brandariz-Nunez A, Martinez-Lopez A, Knowlton C, Lenzi G, Kim B, Ivanov D, Diaz-Griffero F. A SAMHD1 mutation associated with Aicardi-Goutieres syndrome uncouples the ability of SAMHD1 to restrict HIV-1 from its ability to downmodulate type I interferon in humans. *Hum Mutat*. 2017;38(6):658-668. <https://doi.org/10.1002/humu.23201>
  50. Emmons J, Townley-Tilson WH, Deleault KM, Skinner SJ, Gross RH, Whitfield ML, Brooks SA. Identification of TTP mRNA targets in human dendritic cells reveals TTP as a critical regulator of dendritic cell maturation. *RNA*. 2008;14(5):888-902. <https://doi.org/10.1261/rna.748408>
  51. Li L, Soetandyo N, Wang Q, Ye Y. The zinc finger protein A20 targets TRAF2 to the lysosomes for degradation. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1793(2):346-353. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.09.013>
  52. Garg AV, Amatya N, Chen K, Cruz JA, Grover P, Whibley N, Conti HR, Hernandez Mir G, Sirakova T, Childs EC, Smithgall TE, Biswas PS, Kolls JK, McGeachy MJ, Kolattukudy PE, Gaffen SL. MCP1P1 Endoribonuclease Activity Negatively Regulates Interleukin-17-Mediated Signaling and Inflammation. *Immunity*. 2015;43(3):475-487. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.021>
  53. Xu J, Peng W, Sun Y, Wang X, Xu Y, Li X, Gao G, Rao Z. Structural study of MCP1P1 N-terminal conserved domain reveals a PIN-like RNase. *Nucleic Acids Res*. 2012;40(14):6957-6965. <https://doi.org/10.1093/nar/gks359>
  54. Chuang TH, Ulevitch RJ. Triad3A, an E3 ubiquitin-protein ligase regulating Toll-like receptors. *Nat Immunol*. 2004;5(5):495-502. <https://doi.org/10.1038/ni1066>
  55. Kim ET, Roche KL, Kulej K, Spruce LA, Seeholzer SH, Coen DM, Diaz-Griffero F, Murphy EA, Weitzman MD. SAMHD1 Modulates Early Steps during Human Cytomegalovirus Infection by Limiting NF-κB Activation. *Cell Rep*. 2019;28(2):434-448. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.027>
  56. Py B, Slomianny C, Auberger P, Petit PX, Benichou S. Siva-1 and an alternative splice form lacking the death domain, Siva-2, similarly induce apoptosis in T lymphocytes via a caspase-dependent mitochondrial pathway. *J Immunol*. 2004;172(7):4008-4017. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.7.4008>
  57. Te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>
  58. Mocchegiani E, Malavolta M, Muti E, Costarelli L, Cipriano C, Piacenza F, Tesesi S, Giacconi R, Lattanzio F. Zinc, metallothioneins and longevity: interrelationships with niacin and selenium. *Curr Pharm Des*. 2008;14(26):2719-2732. <https://doi.org/10.2174/138161208786264188>
  59. Chand N, Naz S, Khan A, Khan S, Khan RU. Performance traits and immune response of broiler chicks treated with zinc and ascorbic acid supplementation during cyclic heat stress. *Int J Biometeorol*. 2014;58(10):2153-2157. <https://doi.org/10.1007/s00484-014-0815-7>
  60. Feldmann HR, Williams DR, Champagne JD, Lehenbauer TW, Aly SS. Effectiveness of zinc supplementation on diarrhea and average daily gain in pre-weaned dairy calves: A double-blind, block-randomized, placebo-controlled clinical trial. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219321>
  61. Wang L, Qiao X, Zhang S, Qin Y, Guo T, Hao Z, Sun L, Wang X, Wang Y, Jiang Y, Tang L, Xu Y, Li Y. Porcine transmissible gastroenteritis virus non-structural protein 2 contributes to inflammation via NF-κB activation. *Virulence*. 2018;9(1):1685-1698. <https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1536632>
  62. Wei Z, Burwinkel M, Palissa C, Ephraim E, Schmidt MF. Antiviral activity of zinc salts against transmissible gastroenteritis virus in vitro. *Vet Microbiol*. 2012;160(3-4):468-472. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2012.06.019>
  63. Yalcin SS, Engur-Karasimav D, Alehan D, Yurdakok K, Ozkutlu S, Coskun T. Zinc supplementation and TNF-alpha levels in vaccinated cardiac patients. *J Trace Elem Med Biol*. 2011;25(2):85-90. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2011.03.002>
  64. Ong CL, Walker MJ, McEwan AG. Zinc disrupts central carbon metabolism and capsule biosynthesis in *Streptococcus pyogenes*. *Sci Rep*. 2015;5:10799. <https://doi.org/10.1038/srep10799>
  65. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО; 2012. Torshin IYu, Gromova OA. Ekspertnyj analiz dannyh v molekulyarnoj farmakologii. M.: MCNMO; 2012. (In Russ.).
  66. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;2:137244. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
  67. Ghaffari J, Khalilian A, Salehifar E, Khorasani E, Rezaii MS. Effect of zinc-supplementation in children with asthma: a randomized, placebo-controlled trial in northern Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2014;20(6):391-396.
  68. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD001364. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001364.pub4>
  69. Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J*. 2011;5:51-58. <https://doi.org/10.2174/1874306401105010051>

**Информация об авторах:**

Громова О.А. – <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; eLibrary SPIN: 6317-9833; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID J-4946-2017

Торшин И.Ю. – <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; Scopus Author ID: 7003300274; eLibrary SPIN: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018

**Information about authors:**

Gromova O.A. – <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; eLibrary SPIN: 6317-9833; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017

Torshin I.Yu. – <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; Scopus Author ID: 7003300274; eLibrary SPIN: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018





# Керемет иммунитет ерлікке дайын!

## И ваш иммунитет готов на подвиг!



### **ЦИНКИТ®** Мырыштың қосымша көзі Дополнительный источник цинка

Оңтайлы құрам, ыңғайлы формат 1 көпіршікті таблетка – 10 мг (мырыш)  
Оптимальный состав, удобный формат 1 шипучая таблетка – 10 мг (цинка)



Мырыш алмастырылмайтын микроэлементке жатады; жасушалардың бөлінуін және өсуін ынталандыру, заттектер алмасуы және ақуыздар түзілуі секілді өмірлік маңызды үрдістерге қатысады, жаралардың жазылуын үдетеді, кальциймен қатар сүйектің қалыптасуы үшін қажет, иіс және дәм сезуге жауап береді, сондай-ақ, ерлер және әйелдердің жыныстық гормондарының өндірілуіне едәуір әсер етеді, осылайша репродуктивтік қызметке және жыныстық белсенділікке әсер етеді. Мырыш иммундық жүйе жасушаларының қалыпты жұмысы үшін маңызды, өйткені ол Т- және В-жасушалар иммунитетін белсендіреді және вирусқа қарсы және бактерияға қарсы әсер етеді. Қарсы көрсетімдері: ББК құрамбөліктерін жеке көтере алмау.

Қолдану алдында дәрігермен кеңесу қажет. Жүкті және бала емізетін әйелдер дәрігердің мақұлдауы бойынша қабылдауы тиіс.

Өндіруші: «Krueger GmbH & Co. KG», Senefelder Strasse 44, 51469 Bergisch Gladbach, Германия, «Woerwag Pharma GmbH & Co. KG» үшін,

Flugfeld-Allee 24, 71034 Boeblingen, Германия. Қазақстан Республикасында тұтынушылардан шағым-талаптарды қабылдауға өкілетті компания: Вёрваг Фарма ГмбХ және Ко. КГ Қазақстан Республикасындағы және Орталық Азиядағы Өкілдігі. 050040, Алматы, Тимирязев көшесі 28 В, оф.310, тел : +7 (727) 341 09 75 ( 76) Мемлекеттік тіркеу туралы куәліктің нөмірі және берілген күні: No RU.77.99.11.003.R.001393.06.20; 01.06.2020 г.

Цинк относится к незаменимым микроэлементам; принимает участие в таких жизненно важных процессах, как стимуляция деления и рост клеток, обмен веществ и синтез белков, ускоряет заживление ран, наряду с кальцием необходим для формирования костей, отвечает за обоняние и вкусовое восприятие, а также оказывает значительное влияние на выработку мужских и женских половых гормонов, влияя тем самым на репродуктивную функцию и сексуальную активность.

Цинк важен для нормальной работы клеток иммунной системы, потому что активует Т- и В-клеточный иммунитет и оказывает противовирусное и антибактериальное действие. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов БАД. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Беременным и кормящим женщинам принимать по согласованию и под наблюдением врача. Производитель: «Krueger GmbH & Co. KG», Senefelder Strasse 44, 51469 Bergisch Gladbach, Германия, для «Woerwag Pharma GmbH & Co. KG», Flugfeld-Allee 24, 71034 Boeblingen, Германия. Организация, уполномоченная принимать на территории Республики Казахстан претензии от потребителей: Представительство «Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ» Казахстан и Центральная Азия. 050040, Алматы, улица Тимирязева 28 В, оф.310, тел : +7 (727) 341 09 75 ( 76) Номер свидетельства о государственной регистрации: No RU.77.99.11.003.R.001393.06.20 от 01.06.2020 г.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-124-129

# Клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия



К.К. Саламова<sup>1</sup>, Л.В. Сапрыкина<sup>1</sup>, А.М. Рамазанова<sup>1</sup>, З.Т. Мильдзихова<sup>2</sup>, Е.В. Столярова<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Цель исследования:** описать клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

**Материал и методы:** в ретроспективное одноцентровое исследование вошли 86 пациенток, которым на основании жалоб и результатов УЗИ было выполнено раздельное лечебно-диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием соскобов. В зависимости от результатов исследования пациентки были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли 30 пациенток с гиперплазией эндометрия (ГЭ), во 2-ю группу – 30 пациенток с полипом эндометрия (ПЭ), 3-ю группу составили 26 условно здоровых пациенток, у которых после патоморфологического исследования была исключена патология эндометрия (контрольная группа). Анализировали особенности соматического статуса, акушерско-гинекологического анамнеза, сопутствующую патологию.

**Результаты исследования:** обильные менструации у пациенток с ГЭ были чаще в 2,37 и 2,6 раза, чем у пациенток 2-й и 3-й групп ( $p < 0,05$ ), а частота других аномальных маточных кровотечений – в 7,06 и 6,06 раза выше ( $p < 0,05$ ). А анемию у пациенток 1-й группы регистрировали в 4 и 5,2 раза чаще, чем у больных 2-й ( $p < 0,05$ ) и 3-й ( $p < 0,05$ ) групп соответственно. Воспалительные заболевания шейки и влагалища у пациенток 2-й группы встречались в 3,98 и 3,46 раза чаще, чем у пациенток 1-й ( $p < 0,05$ ) и 3-й ( $p > 0,05$ ) групп. Показатель встречаемости эндокринных заболеваний у пациенток 1-й группы был в 4,49 и 3,9 раза выше, чем у больных 2-й и 3-й групп соответственно ( $p < 0,05$ ). Тромбозы в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения, мигрень наблюдались только у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

**Заключение:** профилактика патологии эндометрия складывается не только из своевременного выявления и контроля ановуляции, коррекции эндокринных нарушений, но и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов. При наблюдении пациенток с миомой матки и аденомиозом, с тромбозами в анамнезе следует проявлять настороженность по отношению к ГЭ.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, воспаление, гиперпластические процессы, матка, тромбоз.

Для цитирования: Саламова К.К., Сапрыкина Л.В., Рамазанова А.М. и др. Клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):124–129. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-124-129.

## Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia

K.K. Salamova<sup>1</sup>, L.V. Saprykina<sup>1</sup>, A.M. Ramazanova<sup>1</sup>, Z.T. Mil'dzikhova<sup>2</sup>, E.B. Stolyarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Aim:** to describe clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia.

**Patients and Methods:** this retrospective single-center study enrolled 86 women who underwent hysteroscopic curettage (with subsequent histology) on the basis of complaints and ultrasound. All women were divided into three groups. Group 1 included 30 women with endometrial hyperplasia (EH). Group 2 included 30 women with endometrial polyps (EP). Group 3 included 26 healthy women without any endometrium conditions (control group). Somatic status, obstetric gynecologic anamnesis, and comorbidities were evaluated.

**Results:** in women with EH, heavy periods were 2.37- and 2.6-times more common than in groups 2 and 3 ( $p < 0.05$ ) while the rate of other abnormal uterine bleedings was 7.06- and 6.06-times higher, respectively ( $p < 0.05$ ). In women with EH, anemia was diagnosed 4- and 5.2-times more common than in groups 2 ( $p < 0.05$ ) and 3 ( $p < 0.05$ ), respectively. In group 2, inflammatory cervical and vaginal conditions were 3.98- and 3.46-times more common than in group 1 ( $p < 0.05$ ) and group 3 ( $p > 0.05$ ). The occurrence of endocrine disorders in group 1 was 4.49- and 3.9-times higher than in group 2 and 3, respectively ( $p < 0.05$ ). Anamnestic thrombosis, strokes, and migraines were reported only in women with EH.

**Conclusions:** prevention of endometrium conditions entails both early detection and control over ovulation and management of endocrine disorders and treatment of genital tract inflammation. When managing women with uterine fibroids and adenomyosis and anamnestic thrombosis, a doctor should be vigilant about EH.

**Keywords:** *endometrial hyperplasia, endometrial polyp, inflammation, hyperplastic conditions, uterus, thrombosis.*

For citation: Salamova K.K., Saprykina L.V., Ramazanova A.M. et al. Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):124–129. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-124-129.

## Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это нефизиологическая пролиферация эндометрия, приводящая к увеличению объема эндометриальной ткани, характеризующаяся морфологическими изменениями желез и стромы эндометрия и соотношением объема эндометриальных желез к объему стромы, превышающим 1:1 [1–3]. В большинстве случаев ГЭ возникает при относительной или абсолютной гиперэстрогении: при применении эстрогенов в качестве менопаузальной гормонотерапии, при ожирении и синдроме поликистозных яичников (СПКЯ).

Полипы эндометрия (ПЭ) представляют собой новообразования, которые развиваются в результате очаговой гиперплазии базального слоя эндометрия. В отличие от ГЭ эстрогензависимость ПЭ подвергается сомнению, и в этиологическом аспекте на первый план выходит воспалительная теория. Однако при оценке экспрессии VEGF и TGF $\beta$  в эпителии и стромальных клетках ПЭ у женщин с признаками хронического эндометрита и без признаков воспаления было сделано предположение, что возможно существование двух различных видов ПЭ – гормонозависимого и воспалительного происхождения [4].

Помимо индуцирования пролиферативных изменений в матке, эстрогены приводят к морфометрическим изменениям, которые включают изменения типа стромального и железистого эпителия, количества и формы желез, соотношения желез к строме и морфологии эпителиальных клеток [5]. Результаты многих исследований доказывают сложность патогенеза как ГЭ, так и ПЭ, развитие которых происходит на фоне нарушения соотношения пролиферации клеток эндометрия и механизмов регуляции их запрограммированной гибели (апоптоза) [6].

В данном процессе участвуют как нарушения в гормональном статусе, так и изменения иммунной системы, факторов окружающей среды и т.д. [7].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, отмечается увеличение частоты встречаемости ГЭ и ПЭ, рецидивов заболевания [8]. При этом до 40 % женщин репродуктивного возраста подвергаются хирургическому лечению, что зачастую приводит к потере репродуктивной функции.

Цель исследования: описать клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ).

## Материал и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование. В исследовании были последовательно включены 86 пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста, поступившие в гинекологическое отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова с 2018 по 2019 г. Критерии включения: наличие жалоб на кровянистые выделения из половых путей, увеличение М-эхо при ультразвуковом исследовании (УЗИ), добровольное информированное согласие. Критерии исключения: наличие злокачественного поражения эндометрия, доказанное при патоморфологическом исследовании.

Проводили сбор жалоб, оценивали данные анамнеза. У всех пациенток уточняли возраст менархе, особенности менструальной функции, репродуктивный анамнез, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии. Всем больным выполняли физикальное обследование, включающее определение индекса массы тела (ИМТ). УЗИ органов малого таза выполняли на аппаратах ULTRAMARC-8 (ATL, США), снабженных секторным механическим датчиком с ча-

стойкой 5,0 МГц, и ACUSON 128/XP (ACUSON, США) с мультичастотным секторным датчиком 2,5–4,0 МГц, мультичастотным конвексным датчиком 2,5– 3,5 МГц и линейным датчиком 5,0 МГц и 7,0 МГц.

Учитывая жалобы и результаты УЗИ, всем пациенткам было выполнено раздельное лечебно-диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием соскобов. В дальнейшем в зависимости от результатов исследования пациентки были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 30 пациенток с ГЭ; 2-ю группу – 30 пациенток с ПЭ; 3-ю группу – 26 условно здоровых пациенток, у которых после патоморфологического исследования была исключена патология эндометрия (контрольная группа).

Для анализа полученных данных применяли методы описательной статистики. Вариационные ряды проверяли на нормальность распределения с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении вычисляли среднюю арифметическую (M) и ее стандартную ошибку (m). При распределении, отличающемся от нормального, вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах [Q1–Q3]. Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости интересующего исследователя эффекта использовали критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для сопоставления двух групп по количественным признакам использован U-критерий Манна-Уитни, предназначенный для сравнения двух независимых выборок. Для выявления взаимосвязи переменных проводили расчет коэффициента ранговой корреляции по Спирмену.

**Результаты и обсуждение**

В ходе обследования пациенток были получены данные, представленные в таблице 1.

По данным ряда авторов, ранний возраст менархе относится к факторам риска развития ГЭ и рака эндометрия [9]. При этом авторы, как правило, рассматривают раннее менархе не как изолированный провоцирующий фактор развития ГЭ, а в связи с его предиктивной ролью в увеличении ИМТ (и мета-

болического синдрома) и формированием в дальнейшем ановуляции. В нашем исследовании не было получено достоверных различий по возрасту менархе как между группами пациенток с патологией эндометрия, так и при сравнении их с группой контроля ( $p>0,05$ ). Полученные результаты соответствуют данным о том, что риск развития патологии эндометрия коррелирует не столько с возрастом менархе, сколько с недостаточностью

гормонов желтого тела (при ановуляции, характерной для СПКЯ, для пременопаузального возраста; при повышенном ИМТ и т.д.), т.е. с относительной или абсолютной гиперэстрогенией.

Пациентки не различались по продолжительности менструации и длительности менструального цикла ( $p>0,05$ ). Несмотря на то, что медиана длительности менструального цикла на момент их поступления в стационар составила 28 дней

Таблица 1. Характеристика пациенток

Характеристика	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст, лет	43 [33–45]	41 [32–45]	42 [32–47]
Возраст менархе, лет	13,3 ± 1,2	13,2 ± 1,6	13,4 ± 1,3
Длительность менструального цикла, дней	28 [27–28]	28 [28–29]	28 [28–30]
Обильные менструации	19 (63,33 %)*,**	8 (26,67 %)	8 (30,77 %)
Альгодисменорея	5 (16,67 %)	4 (13,33 %)	4 (15,38 %)
Возраст коитархе	18 [15–35]	18 [15–23]	18 [15–23]
Количество беременностей	1 [1–4]	1 [0–3]	2 [0–4]
Количество аборт	0 [0–1]	0 [0–1]	0 [0–1]
Количество родов	1 [0–2]	1 [0–2]	1 [0–2]
Эктопическая беременность	–	–	2 (7,69 %)
Отсутствие родов в анамнезе	10 (33,33 %)	13 (43,33 %)	9 (34,62 %)
ГЭ в анамнезе	5 (16,7 %)	1 (3,33 %)	1 (3,85 %)
ПЭ в анамнезе	5 (16,67 %)	3 (10 %)	5 (19,23 %)
АМК в анамнезе	7 (23,33 %)**	1 (3,33 %)	1 (3,85 %)
Миома матки	10 (33,33 %)	5 (16,7 %)	9 (23,08 %)
Аденомиоз	5 (16,7 %)	1 (3,33 %)	3 (11,54 %)
Параовариальная киста	3 (10 %)	1 (3,33 %)	–
Опухоль яичников	2 (6,67 %)	–	–
СПКЯ	4 (13,33 %)*,**	–	–
Бесплодие	4 (13,33 %)	3 (10 %)	3 (11,54 %)
Хронический сальпингоофорит	1 (3,3 %)	2 (6,67 %)	3 (11,54 %)
Цервициты, вагиниты	2 (6,7 %)	8 (26,67 %)*,**	2 (7,69 %)
Анемия легкой и средней степени	12 (40 %)*,**	3 (10 %)	2 (7,69 %)
Артериальная гипертензия	3 (10 %)	4 (13,33 %)	4 (15,38 %)
Тромбозы в анамнезе (в т.ч. острое нарушение мозгового кровообращения), мигрень	7 (23,33 %)*	2 (6,67 %)	–
Варикозное расширение вен нижних конечностей	3 (10 %)	1 (3,33 %)	3 (11,54 %)
Заболевания дыхательной системы	4 (13,33 %)	2 (6,67 %)	5 (19,23 %)
Заболевания ЖКТ	4 (13,33 %)	2 (6,67 %)	2 (7,69 %)
Заболевания мочевыделительной системы	3 (10 %)	2 (2,67 %)	4 (15,38 %)
Сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, микроаденома гипофиза	9 (30 %)*,**	2 (6,67 %)	2 (7,69 %)
Объем матки, см <sup>3</sup>	44,3 [40,8–63,09]	52,7 [36,7–64,9]	50,8 [42,7–62,3]
М-эхо, мм	7,95 [5,8–12]	8,0 [5,2–11]	7,9 [5–11]

Примечание. Статистическая значимость различий при  $p < 0,05$ : \* по сравнению с 3-й группой, \*\* при сравнении исследуемых групп между собой.

во всех трех группах, следует отметить, что длительность менструального цикла варьировала от 21 до 60 дней, от 24 до 62 дней и от 24 до 34 дней в 1, 2, и 3-й группах соответственно ( $p > 0,05$ ). Нерегулярный менструальный цикл отмечался у 4 (13,33 %) пациенток 1-й группы, у 7 (23,33 %) – 2-й и у 8 (30,76 %) – 3-й группы ( $p > 0,05$ ).

При выяснении особенностей менструального цикла было выявлено, что обильные менструации (меноррагия) у пациенток с ГЭ были чаще в 2,37 и 2,6 раза, чем у пациенток 2-й и 3-й групп ( $p < 0,05$ ), а частота других аномальных маточных кровотечений (АМК) – в 7,06 и 6,06 раза чаще ( $p < 0,05$ ), что можно объяснить предполагаемым наличием абсолютной и/или относительной гиперэстрогемии, т.е. патогенезом развития данной патологии.

При нормальном овуляторном цикле прогестерон, секретируемый в лютеиновую фазу, стабилизирует стромальный и сосудистый поддерживающий матрикс, а также стимулирует выработку стромальными клетками тканевого фактора (TF) (белка клеточной поверхности, который участвует во внешнем пути коагуляции посредством связывания активированного фактора VII), ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1). PAI-1 блокирует фибринолиз, тем самым стабилизируя сгустки. В условиях ановуляторных циклов при абсолютном или относительном дефиците прогестерона снижается содержание этих прокоагулянтных факторов, отмечается повышенная фибринолитическая активность, что приводит к возникновению обильных менструаций [10].

Безусловно, количество родов и реализация репродуктивной функции влияют на риск развития внутриматочной патологии. Достоверных различий в количестве беременностей и родов у женщин с патологией эндометрия и контрольной группы выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Учитывая данный факт, можно сделать вывод, что ановуляция как причина развития

ГЭ и ПЭ у обследованных пациенток возникла уже после реализации репродуктивной функции, в позднем репродуктивном возрасте или непосредственно в пременопаузе, что в дальнейшем может привести к состоянию абсолютной или относительной гиперэстрогемии.

При анализе гинекологической патологии было выявлено, что у пациенток 1-й группы общая частота встречаемости ГПЭ (ПЭ и ГЭ) в анамнезе была выше в 2,5 раза, чем у пациенток 2-й группы ( $p > 0,05$ ), и на 44,45 % – чем у пациенток 3-й группы ( $p > 0,05$ ). На основании этого у пациенток 1-й группы можно предположить либо неэффективность проведенного лечения, либо персистенцию факторов риска развития ГПЭ.

Несмотря на отсутствие достоверных различий при анализе частоты миомы матки и аденомиоза в группах, общая частота данных заболеваний у пациенток 1-й группы (50 %;  $n = 15$ ) была в 2,5 раза выше, чем у пациенток 2-й группы (20 %;  $n = 6$ ;  $p < 0,05$ ), и на 40,43 % выше, чем в группе контроля (34,62 %;  $n = 9$ ;  $p > 0,05$ ). Необходимо отметить, что миома матки и аденомиоз были независимыми факторами риска наличия у пациенток ГЭ (отношение рисков 4, 95 % доверительный интервал 1,27–12,58).

Обращает на себя внимание то, что СПКЯ был только у пациенток с ГЭ, что связано с особенностями патогенеза данного заболевания ( $p < 0,05$  по сравнению со 2-й и 3-й группами).

Воспалительные заболевания шейки и влагалища у пациенток 2-й группы встречались в 3,98 и 3,46 раза чаще, чем у пациенток 1-й ( $p < 0,05$ ) и 3-й ( $p > 0,05$ ) групп, что можно объяснить теорией происхождения ПЭ. Достоверных различий в частоте встречаемости другой гинекологической патологии не выявлено.

Экстрагенитальная патология наблюдалась у 19 (63,33 %) пациенток 1-й группы, 18 (60 %) – 2-й группы и 20 (76,92 %) – 3-й группы ( $p > 0,05$ ). В ряде случаев наблюдалось сочетание нескольких нозоло-

гических единиц у одной пациентки. Чаще всего выявлялась анемия различной степени тяжести. Учитывая большую частоту АМК, закономерной была большая частота анемии у пациенток 1-й группы – в 4 и 5,2 раза больше, чем у больных 2-й ( $p < 0,05$ ) и 3-й ( $p < 0,05$ ) групп соответственно. Необходимо отметить, что анемии тяжелой степени ни у одной пациентки выявлено не было.

Проблема широкой распространенности тромботических осложнений в современной гинекологии остается актуальной ввиду возможности наличия у пациенток врожденной или приобретенной тромбофилии [11]. Этиология тромбоэмболических нарушений до конца не изучена, считается, что этот механизм обусловлен гиперкоагуляционным состоянием, связанным с гемостазом и тромбофилией [12]. Предрасполагающими факторами, по-видимому, являются гиперэстрогения, синдром гиперстимуляции яичников, наследственное состояние гиперкоагуляции, многоплодная беременность и т.д. Эстрогены способствуют тромбозу путем повышения количества тромбоцитов, увеличения концентрации факторов свертывания, фибриногена и фактора Виллебранда, снижения антитромбина и путем прямого влияния на стенку сосуда [13].

В нашем исследовании тромбозы в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения, мигрень наблюдались только у пациенток с ГПЭ, что можно объяснить наличием нарушений со стороны гемостаза при ГПЭ и что соответствует данным литературы [14].

Общая частота встречаемости эндокринных заболеваний у пациенток 1-й группы была в 4,49 и 3,9 раза выше, чем у больных 2-й и 3-й групп соответственно ( $p < 0,05$ ), что подтверждает эндокринную теорию развития ГЭ.

Достоверных различий в частоте встречаемости другой экстрагенитальной патологии выявлено не было. В том числе отсутствовали различия в частоте таких составля-

ющих метаболического синдрома, как артериальная гипертензия и ожирение.

Все пациентки имели телосложение по женскому типу. Массовые показатели варьировали в довольно широких пределах. В 1-й группе ИМТ варьировал от 20,2 до 37,2 кг/м<sup>2</sup>, во 2-й – от 19,1 до 40,6 кг/м<sup>2</sup>, в 3-й – от 19,6 до 35,6 кг/м<sup>2</sup>.

По данным УЗИ органов малого таза неоднородное М-эхо было выявлено у 23 (76,67 %) пациенток 1-й группы, у 30 (100 %) – 2-й и у 11 (42,31 %) – 3-й группы. Данное различие было статистически значимым ( $p < 0,05$ ). При изучении величины М-эхо не было выявлено достоверных различий между тремя группами пациенток ( $p > 0,05$ ). Однако следует отметить наличие статистически значимой отрицательной корреляции ( $R = -0,41$ ) между показателем М-эхо и днем менструального цикла у пациенток 3-й группы ( $p = 0,04$ ), в то время как у пациенток 1-й и 2-й групп данная корреляция отсутствовала. Возможно, корреляция у пациенток 3-й группы связана с наличием так называемой переходной зоны (junctional zone). В норме толщина этой зоны у женщин репродуктивного возраста не превышает 2–8 мм [15]. Установлено [15], что в период менопаузы при отсутствии гормонов сигнал с зоны наружного миометрия также может быть гипохогенным по типу сигнала с переходной зоны и, следовательно, давать эффект ее утолщения. Было также выявлено, что ультраструк-

тура миоцитов переходной зоны претерпевает характерные циклические изменения в зависимости от фазы менструального цикла. Диаметры миоцитов и их ядер в пролиферативной фазе значительно больше, чем в секреторной, а ядерно-цитоплазматический коэффициент в пролиферативной фазе – существенно меньше, чем в секреторной. Следовательно, линейное увеличение М-эхо, характерное для пролиферативной фазы, отсутствует в секреторной фазе. Отсутствие корреляции у пациенток 1-й и 2-й групп свидетельствует о нарушении в цепи гипоталамус – гипофиз – яичники – матка.

Исходя из полученных данных, можно сказать, что значение М-эхо не всегда является показателем патологии эндометрия, и следует искать дополнительные молекулярно-генетические предикторы, которые в совокупности с другими показателями могли бы предсказать необходимость внутриматочного вмешательства.

На основании патоморфологического исследования биоптатов эндометрия после раздельного лечебно-диагностического выскабливания было выявлено, что у 12 (40 %) пациенток 1-й группы была простая ГЭ без атипии, у 11 (36,67 %) – сложная ГЭ без атипии, у 7 (23,33 %) – атипическая ГЭ. При гистологическом исследовании материала во 2-й группе у 2 (6,67 %) пациенток был обнаружен железистый ПЭ, у 28 (93,33 %) – железисто-фиброзный ПЭ. В 3-й

группе в 10 (38,6 %) наблюдениях был выявлен эндометрий в фазе пролиферации, в 16 (61,54 %) – в фазе неполноценной секреции. При этом воспалительная инфильтрация у пациенток 2-й группы (63,33 %;  $n = 19$ ) выявлялась достоверно чаще – в 3,16 и 3,29 раза, чем у пациенток 1-й (20 %;  $n = 6$ ) и 3-й (19,23 %;  $n = 5$ ) групп соответственно ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. Больные с ГЭ имеют следующие клинические особенности: статистически значимо высокую частоту аномальных маточных кровотечений, обменно-эндокринных соматических заболеваний, нарушений в системе гемостаза по сравнению с пациентками с ПЭ и пациентками группы контроля.

2. Пациентки с ПЭ имеют следующие клинические особенности: статистически значимо большую частоту цервицита и вагинит в анамнезе по сравнению с пациентками с ГЭ и пациентками группы контроля.

3. Профилактика патологии эндометрия должна складываться не только из своевременного выявления и контроля ановуляции, коррекции эндокринных нарушений, но и коррекции воспалительных заболеваний женских половых органов. При наблюдении пациенток с миомой матки и аденомиозом, с тромбозами в анамнезе следует проявлять настороженность по отношению к ГЭ, в т.ч. проводя первичную и вторичную профилактику ГЭ.

### Список литературы:

1. Daud S., Jalil S.S., Griffin M., Ewies A.A. Endometrial hyperplasia – the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(1):172–175. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.06.023.
2. Horn L.C., Schnurrbusch U., Bilek K. et. al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14(2):348–353. DOI: 10.1111/j.1048-891x.2004.014220.x.
3. Ngeow J., He X., Mester J.L. et. al. Utility of PTEN protein dosage in predicting for underlying germline PTEN mutations among patients presenting with thyroid cancer and Cowden-like phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):E2320–2327. DOI: 10.1210/jc.2012-2944.
4. Resta L., Cicinelli E., Lettini T. et al. Possible Inflammatory Origin of Endometrial Polyps. *Arch Reprod Med Sexual Health.* 2018;1:8–16.
5. Vishal C., Jong J.K., Doris M.B. et. al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1):e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
6. Доброхотова Ю.Э., Литвинова Н.А., Задонская Ю.Н. и др. Показатели иммуногистохимии как критерий эффективности применения препарата на основе дидрогестерона в лечении гиперплазии эндометрия у больных мио-

- мой матки в постэмболизационном периоде. Проблемы репродукции. 2011;17(6):32–36.
7. Pecorino B., Rubino C., Guardala V. et al. Genetic screening in young women diagnosed with endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(1): e4. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e4.
  8. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Лечение рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток пременопаузального возраста. *Фарматека.* 2012;12:81–85.
  9. Zucchetto A., Serraino D., Polesel J. et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18:316–321. DOI: 10.1097/cej.0b013e328329d830.
  10. Nordengren J., Pilka R., Noskova V. et al. Differential localization and expression of urokinase plasminogen activator (uPA), its receptor (uPAR), and its inhibitor (PAI-1) mRNA and protein in endometrial tissue during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(9):655–663. DOI: 10.1093/molehr/gah081.
  11. Озолиня Л.А., Лапина И.А. Рациональные подходы к профилактике сосудистых осложнений у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. *Гинекология.* 2014;16:53–56.
  12. Mancuso A., De Vivo A., Fanara G. et al. Upper body venous thrombosis associated with ovarian stimulation: case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32(3):149–154. PMID: 16433151.
  13. Allahbadia G.N., ed. *Intrauterine Insemination.* Taylor & Francis; 2005.
  14. Karateke A., Kaplanoglu M., Baloglu A. Relations of platelet indices with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(12):4905–4908. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.12.4905.
  15. Novellas S., Chassang M., Delotte J. et al. MRI characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(5):1206–1213. DOI: 10.2214/AJR.10.4877.

#### Сведения об авторах:

*Саламова Камилла Курбановна* – аспирант 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 0000-0003-1137-5492.

*Сапрыкина Людмила Витальевна* – 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 0000-0002-2931-0956.

*Рамазанова Алена Магомедовна* – аспирант 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 0000-0003-0927-8562.

*Мильдзихова Зарина Таймуразовна* – студентка 6-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-4328-4843.

*Столярова Елизавета Валерьевна* – студентка 6-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Саламова Камилла Курбановна, e-mail: kami\_812@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует.

#### About the authors:

*Kamilla K. Salamova* – postgraduate student of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1137-5492.

*Lyudmila V. Saprykina* – Cand. Of Sci. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2931-0956.

*Alena M. Ramazanova* – postgraduate student of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0927-8562.

*Zarina T. Mildzikhova* – student of the 6th course of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4328-4843.

*Elizaveta V. Stolyarova* – student of the 6th course of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Contact information: Kamilla K. Salamova, e-mail: kami\_812@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, № 2, 2021

# Резолюция Международного Форума Экспертов по вопросам менопаузы

20 ноября 2020 г. состоялся II Международный форум Экспертов по вопросам менопаузы. В рабочую группу экспертного совета вошли ведущие специалисты в области эндокринной гинекологии Армении, Беларуси, Грузии, Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана и Украины.

**Содержание:**

1. Ранний старт менопаузальной гормональной терапии (МГТ).
2. Алгоритм выбора МГТ при старте терапии, перевод с циклической на непрерывную форму терапии.
3. Менеджмент кровотечений при применении МГТ.
4. Профиль безопасности МГТ в отношении молочной железы.

## Вступление

Анализ демографических процессов в мире демонстрирует увеличение продолжительности жизни населения и, соответственно, увеличение численности пожилых людей [1]. По прогнозам ВОЗ, к 2030 г. в мире в периоде постменопаузы будет находиться около 1,2 млрд женщин, что составит примерно шестую часть населения планеты. Соответственно, все больше современных женщин период своей социальной и трудовой активности будут проводить в гипострогенном состоянии, которое оказывает весомое влияние не только на состояние здоровья, но и на качество жизни женщины в целом.

Согласно статистическим исследованиям, около 85 % женщин страдают от менопаузальных нарушений, к которым относятся более ранние – вазомоторные и психоэмоциональные симптомы, урогенитальные расстройства, а также более поздние метаболические нарушения. В результате длительного снижения уровня половых гормонов увеличиваются риски развития сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, сахарного диабета, потери костной массы, остеопороза и т.д. [2]. Общепризнано, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ) – наиболее эффективный и патогенетически обоснованный метод коррекции менопаузальных расстройств и наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни является основой поддержки здоровья женщин в пери- и постменопаузе.

В ходе Форума экспертами стран были представлены достижения по внедрению основных пунктов

Резолюции I Международного Форума Экспертов МГТ, прошедшего в 2019 г.

Так, в Армении в 2020 г. был впервые открыт кабинет по контролю и управлению менопаузой, в Беларуси – организована Школа здоровья третьего возраста и проведена 21 лекция для повышения осведомленности о периоде климактерия среди женщин, а также запущена инициатива в виде тренинга по построению междисциплинарного взаимодействия среди врачей различных специальностей с целью увеличения потока пациенток от «смежных» специалистов к гинекологу. Как результат, от смежного специалиста, принявшего участие в этом проекте, к гинекологу еженедельно направляется 3-5 женщин для консультации по поводу МГТ.

В Казахстане была запущена Школа климакса для женщин 45+ с привлечением врачей маммологов, эндокринологов и терапевтов и проведен День открытых дверей, где пациенткам бесплатно проводилась денситометрия.

В Узбекистане было проведено и опубликовано исследование с целью изучения особенностей течения климактерического периода у женщин с СПКЯ и разработаны принципы патогенетической коррекции для предотвращения поздних осложнений менопаузы.

В Украине в 2020 г. инициирована работа над созданием регламентирующего документа менеджмента менопаузы – унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Менопаузальные нарушения и другие расстройства в перименопаузальном периоде».

С целью усовершенствования знаний в области лечения менопаузальных расстройств, а также донесения гинекологам разработанных во время Форума экспертов (ноябрь 2019) принципов назначения комбинированной МГТ тема менопаузы была освещена в ряде национальных и международных конференций, симпозиумов и образовательных курсов для акушеров-гинекологов. Проведен дистанционно-образовательный проект с дополнительной коммуникацией «Оптимизация управления менопаузальными расстройствами».

В формате мультидисциплинарного обсуждения темы менопаузы были проведены онлайн-встречи со смежными специалистами. В частности, «Менопауза – взгляд сквозь призму психологии и красоты» (гинеколог, психолог, косметолог); «Менопауза – взгляд



сквозь призму эндокринологии и диетологии» (гинеколог, диетолог, эндокринолог), «Качество жизни женщины элегантного возраста. Взгляд сквозь призму сосудов и кардиологии» (гинеколог, флеболог, кардиолог). В виде консилиума экспертов: гинеколога, эндокринолога, маммолога, онколога, диетолога, дерматолога, сосудистого хирурга был проведен междисциплинарный мастер-класс «Врачебные тайны о менеджменте менопаузы». Тема менопаузы и пользы МГТ была освещена на конференциях семейной медицины и маммологии, II-м украинском стоматологическом конгрессе «Интегративная медицина и стоматология».

С целью улучшения информирования пациентов о пользе и рисках МГТ в Украине в 2019-2020 гг. была проведена серия образовательных онлайн-вебинаров на тему здоровья женщины в менопаузе на информационной медицинской онлайн-платформе Health Space («Территория здоровья»): «Женское интимное здоровье в период менопаузы», «Применение МГТ и рак молочной железы», «Постменопаузальный остеопороз», «Риск сердечно-сосудистых заболеваний в период менопаузы», «Менопауза правда и мифы», «Менопауза сосудистые риски», «Зачем нужна гормонозаместительная терапия», «Менопаузальная гормональная терапия и молочная железа в менопаузе». Также тема менопаузы активно освещается в научно-познавательных программах на центральных и местных телеканалах и радио.

В течение года все страны СНГ активно проводили круглые столы и лекции с участниками I Форума Экспертов для повышения осведомленности врачей о проблемах климактерия и путей успешного ведения пациенток с симптомами климакса и эстрогенного дефицита.

Все проведенные активности, несомненно, внесли неоценимый вклад в общую цель повышения качества жизни, благополучия и здорового долголетия наций стран-участниц.

В рамках II Форума эксперты акцентировали внимание на необходимости раннего старта терапии, разработали алгоритмы менеджмента кровотоков на фоне приема МГТ и обсудили способы повышения приверженности женщин к терапии с целью эффективного управления симптомами менопаузы.

Данная резолюция была разработана экспертами с учетом международных рекомендаций по менопаузальной гормональной терапии [11, 12, 13, 14, 15, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40], а также результатов ключевых научных исследований [3, 4, 16-18, 23, 28, 38, 41-50], которые были консолидированы и трансформированы.

### **1. Ранний старт менопаузальной гормональной терапии (МГТ)**

Длительность дефицита эстрогенов отражается снижением активности и функциональной

плотности рецепторов эстрогенов (ER). ER оптимально реагируют на эстрогены в условиях короткого временного периода их дефицита. На фоне длительной гипоэстрогемии так называемая «реэстрогенизация» экзогенными эстрогенами может оказаться неэффективной [3]. МГТ позволяет поддерживать оптимальный уровень функциональной плотности и чувствительности эстрогеновых рецепторов (феномен «эу-эстрогемии», life-long euestrogenemia), а своевременное ее начало гарантирует протективный эффект в отношении различных заболеваний, ассоциированных с возрастом [3, 4].

Влияние эстрогенов на стенку артерий меняется в зависимости от стадии старения репродуктивной системы и степени субклинического атеросклероза [9]. Положительное влияние раннего старта МГТ на сердечно-сосудистую систему было подтверждено в исследованиях **ELITE** Trial (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol) и **MESA** Trial (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [5,6].

Результаты исследования **ELITE**, свидетельствуют о том, что терапия оральным эстрадиолом ассоциировалась с меньшим прогрессированием субклинического атеросклероза в случае, когда была инициирована в течение 6 лет после наступления менопаузы. Терапия, начатая в сроки >10 лет от начала менопаузы, не оказывала эффекта на уменьшение прогрессирования атеросклероза [6].

Согласно данным, полученным в **MESA** Trial, каждый год откладывания старта МГТ статистически значимо коррелировал с повышением кальцификации коронарных артерий вне зависимости от того, определялись ли отложения Са исходно перед началом исследования [5].

Начало МГТ < 10 лет после наступления менопаузы снизило риск смертности от всех причин и ишемической болезни сердца (ИБС) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [7].

Согласно опубликованной в 2020 г. научной позиции Американской Кардиологической Ассоциации, менопаузальная гормональная терапия (инициированная у женщин моложе 60 лет или в течение 10 лет от момента наступления менопаузы для облегчения симптомов менопаузы и профилактики или лечения остеопороза) в настоящее время является единственным вмешательством, которое снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и диабета у здоровых женщин среднего возраста [8].

С получением убедительных доказательств о комплексном благоприятном влиянии МГТ при своевременном назначении в рамках терапевтического «окна возможностей» (у женщин в возрасте до 60 лет или в течение 10-ти лет постменопаузы) потенциальная польза МГТ является очевидной [6, 9, 10].

Для оценки «окна терапевтических возможностей» при принятии решения о назначении МГТ, важно учитывать 2 ключевых фактора: возраст жен-

щины на момент обращения и длительность постменопаузы.

Ранний старт МГТ может быть рассмотрен в случае  $\geq 6$  месяцев аменореи у женщин с наличием вазомоторных симптомов в возрасте  $\geq 45$  лет. У женщин моложе 45 лет с наличием олиго/аменореи в течение 4-6 месяцев и наличием/отсутствием вазомоторных симптомов рекомендовано проведение гормонального обследования: ФСГ двукратно с перерывом 4-6 недель, ТТГ, пролактин. При показателях ФСГ  $> 25$  МЕ/л может быть рассмотрен вопрос о назначении МГТ при условии исключения гипотиреоза и гиперпролактинемии [11].

## 2. Алгоритм выбора МГТ при старте терапии, перевод с циклической на непрерывную форму терапии

Индивидуальный подход к каждой пациентке является приоритетным при выборе тактики лечения климактерических расстройств. Учитывая современную концепцию персонализации менопаузальной гормональной терапии, врач при выборе терапии должен соблюдать следующие принципы [12].

1. Учитывать профиль безопасности составляющих компонентов используемого препарата.

2. Персонализировать МГТ с учетом факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), рака молочной железы (РМЖ) и постменопаузального остеопороза (ПМО), наличия коморбидных состояний у женщины, что включает:

- подбор минимальной эффективной дозировки;
- определение лекарственной формы препаратов МГТ, выбор гестагена;
- использование режима терапии с учетом возраста, стадии репродуктивного старения (STRAW +10) и потребностей пациентки.

Применение МГТ требует периодической коррекции дозировок в зависимости от стадии репродуктивного старения, возраста, эффективности и переносимости лечения, что позволяет:

1. эффективно купировать симптомы климактерического синдрома;
2. уменьшить/отсрочить развитие отдаленных последствий дефицита эстрогенов;
3. снизить возможные риски и нежелательные явления на фоне проводимой терапии.

У женщин с интактной маткой требуется назначение комбинированной гормональной терапии, включающей эстрогенный и гестагенный компоненты. Гестагены в данном случае выполняют роль защиты эндометрия от пролиферативного воздействия эстрогенов, нивелируя риск гиперпластических процессов эндометрия. Женщинам, перенесшим гистерэктомию, назначают монотерапию эстрогенами в непрерывном режиме (за исключением случаев оперативного лечения по поводу эндометриоза, субтотальной гистерэктомии, когда на-

значается комбинированная эстроген-гестагенная МГТ или тиболон).

Перед началом терапии обязательно следует выполнить оценку толщины эндометрия (методом трансвагинальной сонографии), которая не должна превышать 4 мм. В случае утолщения эндометрия  $> 4$  мм для исключения гиперплазии показано назначение гестагена (например, дидрогестерона в дозе 20 мг/день) на протяжении 10 дней с последующей оценкой толщины М-эхо на 5-й день менструальноподобной реакции. При визуализации толщины эндометрия  $< 4$  мм после гормонального кюретажа возможно назначение МГТ. Если сохраняется толщина эндометрия  $> 4$  мм, обязательно проведение гистероскопии и/или пайпель-биопсии с последующей гистологической оценкой полученного материала [13].

**В перименопаузе** предпочтительнее начинать с МГТ в комбинированном циклическом режиме с более низкой дозы эстрогена – Эстрадиол/Дидрогестерон (Э/Д) 1/10. При недостаточной эффективности старта Э/Д 1/10, при переходе с комбинированного орального контрацептива или при запросе женщины на более быстрый эффект возможно начинать МГТ с более высокой дозы, например, Э/Д 2/10, с последующим переходом на более низкую дозу (Э/Д 1/10) через 6–12 месяцев [13].

**Переход с циклического режима комбинированной МГТ на непрерывный.**

**После старта и применения циклической комбинированной МГТ, женщинам может потребоваться переход на непрерывную комбинированную МГТ в следующих ситуациях:**

- Через 1-2 года приема МГТ Э/Д 1/10 в циклическом режиме при возрасте женщины на момент начала терапии старше 50 лет.
- По достижении пациенткой среднего возраста менопаузы (51-52 года), при начале использования МГТ до 50 лет.
- При изменении характера менструальноподобной реакции: скудные мажущие выделения/полное отсутствие в течение 2-х последовательных циклов.

При желании пациентки прекратить менструальноподобную реакцию после приема циклической МГТ Э/Д 1/10 сроком не менее 12 месяцев (во избежание прорывных кровотечений) [14, 15].

**В постменопаузе** предпочтительнее начинать МГТ с более низкой дозы эстрогена и использовать непрерывный комбинированный режим дозирования эстрогена и гестагена (Э/Д 0,5/2,5) при этом следует учитывать, что режим Э/Д 0,5/2,5 не имеет показания «профилактика остеопороза». При недостаточной эффективности старта 0,5/2,5 и/или наличии риска остеопороза по шкале FRAX целесообразно использование более высокой дозы (Э/Д 1/5) с возможным последующим переходом на Э/Д 0,5/2,5 [13].

Кроме того, важно отметить, что женщинам с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, длительностью менопаузы <5 лет, в возрасте <55 лет, дозы МГТ Э/Д 0,5/2,5 может быть недостаточно для достижения полного клинического эффекта, поэтому через 2-3 месяца после начала лечения возможно рассмотреть вопрос о повышении дозы препарата и переходе на МГТ Э/Д 1/5. У женщин с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> и/или высоким риском тромбозов предпочтение следует отдавать трансдермальному введению эстрадиола [16].

### 3. Менеджмент кровотечений при применении МГТ

Незапланированное или прорывное кровотечение – то, которое возникает, когда не было планируемой отмены экзогенного эстрогена или прогестерона и может возникнуть как при последовательной, так и при непрерывной МГТ [17].

Кровотечение может быть:

- непредсказуемым;
- беспорядочным;
- очень различным по длительности и объему.

При применении комбинированной МГТ частота кровотечений, как при пероральном, так и при трансдермальном пути введения, может возникать в 0-77 % случаев по различным данным. Среди женщин, принимающих непрерывную МГТ, до 40 % страдают от незапланированных или прорывных кровотечений на фоне приема [18].

При этом, на примере непрерывной комбинированной МГТ, число женщин с кровотечениями после 6-12 месяцев использования терапии значительно снижается, так, после 9 месяцев ожидается, что только 3 %-9 % женщин будут сталкиваться с незапланированными кровотечениями.

Следует отметить, что 25-50 % женщин прекращают прием МГТ в связи с кровотечениями на фоне терапии [18]. Таким образом, важным является правильный менеджмент незапланированных кровотечений на фоне МГТ.

При незапланированном кровотечении у женщин, применяющих МГТ, существует две основные задачи:

1. Исключить рак эндометрия.
2. Выяснить причину ациклических кровотечений с целью возможной патогенетической и/или симптоматической терапии.

Данные научных исследований свидетельствуют о том, что риск развития рака эндометрия у постменопаузальных женщин с кровотечением из половых путей на фоне МГТ (кровотечения прорыва) значительно ниже в сравнении с женщинами, не получающими гормональную терапию. Так, масштабный метаанализ 2018 г., включивший более 40 000 женщин, свидетельствует о том, что риск рака эндометрия в постменопаузе у женщин, принимавших МГТ, был значительно ниже, чем у тех, кто не принимал МГТ: 7 % и 12 % соответственно ( $p < 0,001$ ) [19].

Это подтверждают и данные анализа долгосрочного риска рака эндометрия Датского медицинского регистра, опубликованные в 2020 г. Анализ, включивший более 43 000 женщин с постменопаузальными кровотечениями, показал, что риск рака эндометрия среди женщин, принимавших МГТ, составил 3,2 % спустя 1 год и 3,6 % спустя 5 лет после возникновения эпизода ПМК, тогда как риск для женщин, не принимавших МГТ, составил 5,1 % и 5,65 % спустя 1 год и 5 лет соответственно [20].

В любом случае женщины, имеющие незапланированные кровотечения на фоне приема комбинированной МГТ в циклическом или непрерывном режиме, должны быть тщательным образом обследованы. Наиболее частыми причинами незапланированных кровотечений на фоне МГТ являются низкая комплаентность, заболевания печени, лекарственные взаимодействия, доброкачественные новообразования (такие как эндометриальные или цервикальные полипы), цервициты, а также экстрагенитальная патология (заболевания мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта) [21].

#### Тактика диагностики и лечения

##### ✓ Подробный анамнез

- Когда возникает кровотечение?
- Какие лекарства принимает пациентка?
- Пациентка пропустила/нарушила режим приема МГТ?
- Посткоитальное?
- Когда было последнее обследование шейки матки?

##### ✓ Физикальное обследование должно включать осмотр вульвы, влагалища и шейки матки с целью:

- выявления визуальных признаков поражений или кровотечения, включая любые признаки атрофии;
- уточнения локализации кровотечения, которые возможны из промежности, уретры;
- выполнения онкоцитологического исследования шейки матки и вульвы;

##### ✓ Ультразвуковое обследование (дальнейшая тактика действий будет во многом зависеть от результатов УЗИ, поэтому опыт ультразвукового врача имеет существенное значение).

##### Критерии для проведения трансвагинального УЗИ (ТВУЗИ):

- любое кровотечение спустя 6 мес. приема непрерывной комбинированной МГТ;
- возникновение кровотечения после периода аменореи;
- любое кровотечение в первые 6 месяцев, если есть значимые факторы риска.

Собранные данные позволят поэтапно исключить возможные причины кровотечения [18, 22, 23]. (см. табл. 1).

##### ✓ После выполнения вышеописанных шагов для дальнейшей тактики можно воспользоваться следующим алгоритмом (рис.1).

Таблица 1. Возможные причины кровотечений на фоне МГТ и тактика врача при их выявлении

Причины	Подробнее	Тактика
Заболевания матки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аденомиоз</li> <li>• Субмукозные миомы</li> <li>• Полипы эндометрия</li> <li>• Эндометрит с атрофией</li> <li>• Гиперплазия/рак эндометрия</li> </ul>	Диагностика и исключение данных заболеваний согласно соответствующим протоколам
Приверженность к терапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пропуск приема таблеток</li> <li>• Прием «неправильных» таблеток и т.д.</li> </ul>	Беседа с пациентом о важности приема терапии, о долгосрочных эффектах, о связи незапланированных кровотечений с нарушением режима приема препарата МГТ
Лекарственное взаимодействие	Препараты, влияющие на метаболизм эстрогенов и гестагенов: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Противосудорожные</li> <li>• Противомикробные (рифампицин, рифабутин, невирапин и т.д.)</li> <li>• Фитопрепараты, содержащие зверобой</li> <li>• Ритонавир, нелфинавир</li> </ul>	Беседа для выявления факта приема препаратов, объяснение возможной причины кровотечения, возобновление терапии после отмены препаратов.
Хронические и острые заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	Заболевания ЖКТ, которые могут снизить всасывание лекарственных средств: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Целиакия</li> <li>• Язвенный колит</li> <li>• Болезнь Крона</li> <li>• Диарея, синдром мальабсорбции</li> </ul>	Выявление, диагностика и лечение данных заболеваний
Ожирение	Повышенный уровень продукции эндогенных эстрогенов жировой тканью, которые могут воздействовать на эндометрий	Беседа с пациентом о необходимости коррекции пищевого поведения и физической активности, подбор терапии с учетом анамнеза (более низкие дозы эстрогенов)
Соотношение эстроген/гестаген		Коррекция соотношения

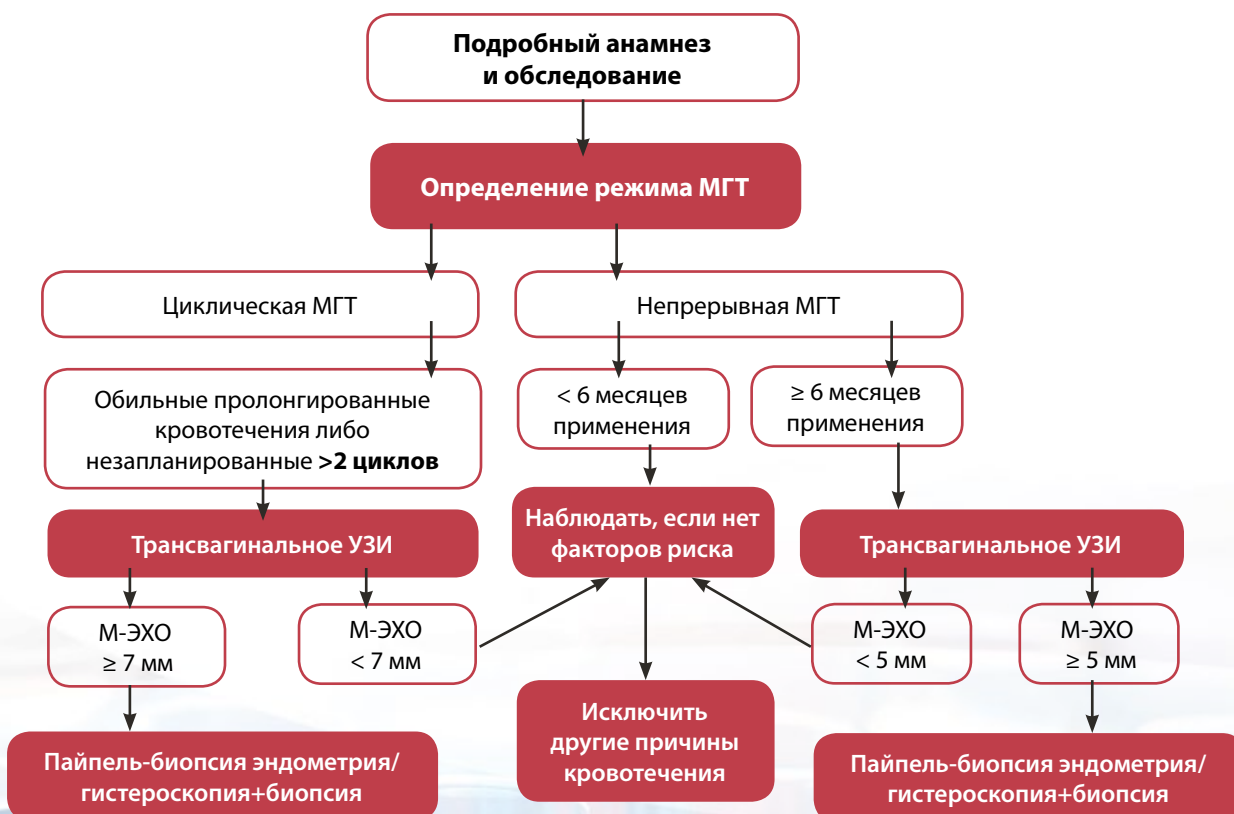


Рисунок 1. Алгоритм ведения женщин с кровотечением на фоне МГТ

✓ **Гистероскопия.**

Гистероскопия является золотым стандартом для исследования полости матки. Однако, учитывая, что процедура является инвазивной, дорогостоящей, может привести к серьезным осложнениям, включая инфицирование, перфорацию матки, травмирование структур брюшной и тазовой полости и т.д., первой линией инструментальной диагностики является ТВУЗИ [18].

**Критерии для проведения гистероскопии следующие [18]:**

- Множественные эпизоды кровотечения.
- Очаговые поражения на ТВУЗИ.
- Толщина эндометрия >5 мм при непрерывной МГТ и >7 мм при последовательной МГТ.
- Неполная визуализация или фрагментация М-эхо.
- У группы с факторами риска патологии или рака эндометрия (высокий ИМТ, отягощенный семейный анамнез, данные об СПКЯ в репродуктивном периоде, сахарный диабет 2 типа).

✓ **После исключения патологических изменений эндометрия и других причин, возможны следующие шаги, в зависимости от типа применяемой терапии:**

**А. Незапланированное кровотечение при применении циклической МГТ [18,23] (рис. 2).**

**Б. Незапланированное кровотечение при применении непрерывной МГТ [18,23] (рис. 3):**

Таким образом, незапланированное кровотечение – частая проблема при приеме МГТ, вызывающая множество беспокойств у женщин.

- Причины кровотечений разнообразны, но зачастую -доброкачественны.
- Менеджмент должен быть рациональными и не требует отмены МГТ у женщин при отсутствии патологии эндометрия или значимых факторов риска.
- Отмена МГТ у таких женщин может привести к возврату вазомоторных симптомов, значитель-



**Рисунок 2.** Алгоритм менеджмента кровотечений на фоне циклической МГТ



**Рисунок 3.** Алгоритм менеджмента кровотечений на фоне непрерывной МГТ

ному ухудшению психологического состояния женщины и качества ее жизни.

- Индивидуализация терапии и достижение необходимого уровня доверия между женщиной и врачом – важнейший компонент в ведении пациенток.
- Консультирование в отношении возможных рисков и смягчения их последствий должно проводиться перед началом МГТ, что позволит осуществлять успешный менеджмент пациенток в периоде менопаузы.

#### 4. Профиль безопасности МГТ в отношении молочной железы

Предполагаемые риски при применении МГТ часто становятся краеугольным камнем при решении вопроса о назначении необходимой терапии.

Ложные представления о повышенных рисках рака молочной железы возникли из-за публикации неверной интерпретации данных исследования WHI в 2002 г., что в итоге привело к прекращению терапии у тысяч женщин и в отказе инициировать применение МГТ специалистами здравоохранения [24, 25, 26].

Однако дальнейший анализ исследования WHI после 20-летнего наблюдения показал, что при приеме монотерапии эстрогенами (КЭЭ) статистически значимо снижался риск рака молочной железы (ОР 0,78; 95 % ДИ, 0,65-0,93; P = 0,005) и смертность от рака молочной железы (ОР 0,60; 95 % ДИ, 0,37-0,97; P = 0,04) [27]. В то время как применение комбинированной МГТ с медроксипрогестерона ацетатом (МПА) показало повышенный риск рака молочной железы по сравнению с группой плацебо. Отсюда можно предположить, что основной вклад в риск РМЖ при применении МГТ вносит именно гестагенный компонент.

При этом, в наблюдательных исследованиях было показано, что только прогестерон и дидрогестерон в составе МГТ не ассоциирован с повышенным риском рака молочной железы, в то время синтетические гестагены повышают данный риск [28, 29, 30]. Данные подтверждают опубликованное исследование Vinogradova, 2020, в котором было выявлено, что только при применении МГТ с дидрогестероном в пределах 5 лет не было показано повышенного риска рака молочной железы, в то время как со всеми другими синтетическими гестагенами данный риск повышается [31].

#### Алгоритм минимизации рисков со стороны молочной железы при применении МГТ:

- **Сбор подробного анамнеза** - выявление факторов риска и оценка риска РМЖ, модификация возможных факторов риска (снижение массы тела, употребления алкоголя,

повышение физической активности)

- **Оценка состояния:** осмотр и пальпация, диагностическая маммография, УЗИ молочной железы на старте и далее ежегодно на фоне применения МГТ (выбор метода обследования определяется клиницистом).
- **Информирование** пациентки про абсолютные риски и потенциальные преимущества на фоне применения МГТ.
- **При назначении МГТ** отдавать предпочтение гестагенам в составе МГТ, не показавшим повышение риска РМЖ (прогестерон, дидрогестерон).

#### Резюме

В научных исследованиях показано, что МГТ может предотвратить вазомоторные симптомы в 75 % случаев, снизить риски перелома шейки бедра на 30 %, случаи развития сахарного диабета – на 30 %; сердечно-сосудистую смертность – на 12–54 %, а также дополнительно может снизить общую смертность на 31 % у женщин в возрасте 50–59 лет.

Согласно неутешительной статистике, при общем низком охвате МГТ в СНГ, только 1 из 4 женщин принимает МГТ более 1 года, а 67 % принимает МГТ 3 месяца и меньше [32].

Глобальная низкая осведомленность женщин о менопаузе и вариантах терапии, а также низкая приверженность женщин к терапии и сложности в построении диалога между врачом и пациенткой играют в этом значимую роль.

Эксперты в ходе Форума выделили следующие важные пункты для преодоления проблемы комплаентности к МГТ:

- Необходимо повышать осведомленность женщин доступными мультидисциплинарной врачебной общественности методами, включая вебинары, блоги и т.п.
- Осуществлять непрерывное образование женщин.
- Построение диалога с пациенткой должно проводиться с использованием методик науки о поведении.

Несомненно, что деятельность врача является ключевой на пути сохранения здоровья и общего качества жизни женщин, страдающих от симптомов климакса. Мы надеемся, данная резолюция поможет улучшить клинические подходы к менеджменту пациенток, обеспечить персонализацию терапии, осуществлять успешный менеджмент кровотечений на фоне МГТ, что в совокупности будет способствовать поддержанию активного, здорового долголетия женщин, тем самым оказывая значительное влияние на предотвращение медико-демографических, социальных и экономических потерь.

## Участники Форума:

Агабабян Лариса Рубеновна	к.м.н, доцент кафедры Акушерства и Гинекологии ФУВ СамМИ, Узбекистан
Гафурова Феруза Ахраровна	акушер-гинеколог, к.м.н., доцент кафедры Акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Ташкентского института усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан
Гегечкори Манана	акушер-гинеколог, профессор, академический Доктор Медицины, клинический профессор Тбилисского ГМУ, президент Грузинской Ассоциации Гинекологии и Эндокринологии, руководитель академического исследовательского направления в Репродуктивной клинике им. З. Сабхатарашвили, г. Тбилиси, Грузия
Гребенникова Галина Александровна	акушер-гинеколог, ведущий тренер по вопросам репродуктивного здоровья Казахстанской ассоциации по половому и репродуктивному здоровью
Громова Александра Леонидовна	акушер-гинеколог высшей категории, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии последипломного образования НМУ им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина
Ермоленко Татьяна Алексеевна	д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии № 2, Одесский национальный медицинский университет, г. Одесса, Украина
Занько Елена Васильевна	к.м.н., старший научный сотрудник отдела репродуктивного здоровья ДНУ «Центр инновационных медицинских технологий» НАН Укаины, г. Киев, Украина
Иманкулова Балкенже Жаркемовна	Корпоративный Фонд University Medical Center, заведующая отделом амбулаторной гинекологии Клинического академического департамента Женское Здоровье, к.м.н., MBA, г. Нур-Султан, Казахстан
Кириллова Елена Николаевна	доцент кафедры акушерства и гинекологии Белорусского государственного медицинского университета, к.м.н., г. Минск, Беларусь
Мырзабекова Гульнар Тураровна	«Центр молекулярной медицины», врач акушер-гинеколог высшей категории, г. Алматы, Казахстан
Педаченко Наталья Николаевна	д.м.н., проф. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
Персоян Инна Георгиевна	акушер-гинеколог, гинеколог-эндокринолог, к.м.н., заведующая женской консультацией МЦ «Астхик», президент Армянской антивозрастной медицинской ассоциации, г. Ереван, Армения
Пхаладзе Лали	акушер-гинеколог, репродуктолог, MD PhD, клинический директор Института Репродуктологии им. И. Жордания, г. Тбилиси, Грузия
Татарчук Татьяна Феофановна	д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина
Теслова Оксана Александровна	декан факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», к.м.н., г. Минск, Беларусь
Федорова Элина Ивановна	врач акушер-гинеколог высшей категории, сертифицированный тренер Казахстанской Ассоциации по половому и репродуктивному Здоровью, г. Шымкент, Казахстан
Якубова Олтиной Абдуганиевна	д.м.н, заведующая кафедрой АиГ, ФУВ АГМИ, г. Алматы, Казахстан
Яроцкая Наталья Викторовна	«Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», научный сотрудник отдела репродуктивного здоровья ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины», психолог, психотерапевт, координатор международных научных проектов, г. Киев, Украина

## Список литературы:

1. <https://www.worldometers.info/demographics/world-demographics/> (Access date 20 Jan 2021)
2. Улумбекова Г.Э., Худова И.Ю. Оценка демографического, социального и экономического эффекта при приеме менопаузальной гормональной терапии // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2020. Т. 6, № 4. С. 23–53. DOI: 10.24411/2411-8621-2020-14002
3. Turner RJ, Kerber IJ. Eu-estrogenemia, WHI, timing and the «Geripause». *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:1461–1463
4. Юренева С В, Дубровина А В. Преимущества раннего/своевременного старта менопаузальной гормональной терапии с позиции теории эуэстрогемии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;18(5):49-55
5. Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, Azen SP, Stanczyk FZ, Hwang-Levine J, Budoff MJ, Henderson VW (April 2015). «Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis». *Menopause*. 22 (4): 391–401. doi:10.1097/GME.0000000000000343
6. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, Greenland P, Jacob DR, Kronmal R, Liu K, Nelson JC, O'Leary D, Saad MF, Shea S, Szklo M, Tracy RP (November 2002). «Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design» (PDF). *American Journal of Epidemiology*. 156 (9): 871–81. doi:10.1093/aje/kwf113
7. Boardman HMP, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, Issue 3. Art. No.: CD002229
8. Nappi et al., «Menopausal transition: a golden age to prevent cardiovascular disease» January 21, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00018](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00018) [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(21\)00018-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(21)00018-8/fulltext)
9. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, 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;310:1353–68
10. Roehm E. A reappraisal of Women's Health Initiative Estrogen-Alone Trial: long-term outcomes in women 50–59 years of age. *Obstet Gynecol Int* 2015;2015:713295
11. N. Panay et al., Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *CLIMACTERIC*. 2020, VOL. 23, NO. 5, 426–446 <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1804547>
12. Baber R J, Panay N, Fenton A. the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19(2):109-150
13. Резолюция I Международного Форума Экспертов по вопросам менопаузы. *Репродуктивная Эндокринология*. №1(51)/березень 2020 WWW.REPRODUCT-ENDO.COM.UA ISSN 2309-411
14. APPENDIX 6B - GUIDANCE ON MANAGEMENT OF THE MENOPAUSE IN PRIMARY CARE <https://www.fifeadtc.scot.nhs.uk/formulary/6-endocrine/appendix-6b-management-of-menopause-in-primary-care.aspx>
15. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society / *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. - Vol. 24, No. 7, pp. 728-753
16. Tsiligiannis S. et al. Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 $\beta$ -estradiol and 2.5 mg dydrogesterone in subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms // *Maturitas*. – 2020.
17. Disturbances of endometrial bleeding with hormonereplacement therapy. A.M.Thomas, M.Hickey and I.S.Fraser *Human Reproduction*, Vol. 15, (Suppl. 3), pp. 7-17, 2000
18. Dave F. G. et al. Unscheduled bleeding with hormone replacement therapy // *The Obstetrician & Gynaecologist*. – 2019. – Т. 21. – №. 2. – С. 95-101.
19. Clarke M.A., Long B.J., Del Mar Morillo A., Arbyn M., Bakkum-Gamez J.N., Wentzensen N. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med*. 2018; 178(9): 1210-22. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2820>.
20. Bengtson M.B., Veres K., Norgaard M. First-time postmenopausal bleeding as a clinical marker of long-term cancer risk: A Danish Nationwide Cohort Study. *Br. J. Cancer*. 2020; 122(3): 445-51. <https://dx.doi.org/10.1038/s41416-019-0668-2>.
21. Carugno J. Clinical management of vaginal bleeding in postmenopausal women, *Climacteric*. 2020; 23(4): 343-9. <https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2020.1739642>.
22. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* Lou YY et al. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017 Oct;6(10):4174-4178 [www.ijrcog.org](http://www.ijrcog.org)
23. de Medeiros SF, Yamamoto MM, Barbosa JS. Abnormal bleeding during menopause hormone therapy: insights for clinical management. *Clin Med Insights Womens Health*. 2013;6:13-24. Published 2013 Jan 23. doi:10.4137/CMWH.S10483
24. Crawford SL, Crandall CJ, Derby CA, El Khoudary SR, Waetjen LE, Fischer M, Joffe H. Menopausal hormone therapy trends before versus after 2002: impact of the Women's Health Initiative Study Results. *Menopause*. 2018 Dec 21;26(6):588-597. doi: 10.1097/GME.0000000000001282. PMID: 30586004; PMCID: PMC6538484.
25. Chlebowski R.R., Anderson G.G. Changing Concepts: Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst*. 2012;104:517–527. doi: 10.1093/jnci/djs014.
26. Hersh A.A., Stefanick M.M., Stafford R.R. National use of menopausal hormone therapy: Annual trends and response to recent evidence. *JAMA*. 2004;291:47–53. doi: 10.1001/jama.291.1.47.



27. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, Barrington W, Kuller LH, Simon MS, Lane D, Johnson KC, Rohan TE, Gass MLS, Cauley JA, Paskett ED, Sattari M, Prentice RL. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Jul 28;324(4):369-380. doi: 10.1001/jama.2020.9482. PMID: 32721007; PMCID: PMC7388026.
28. Fournier A, et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107:103-111;
29. Cordina-Duverger E, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One*. 2013;8:e78016;
30. Lyytinen H, et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol*. 2009;113:65-73.
31. Vinogradova Yana, Coupland Carol, Hippisley-Cox Julia. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases *BMJ* 2020; 371 :m3873
32. Данные Морион, Rx test, Q4 2019 –Q3 2020, ATC G3F, G3C
33. Medical eligibility criteria for contraceptive use -- 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
34. Australian Menopause Society <https://www.menopause.org.au/hp/management/early-menopause> (Access date 20 Jan 2021)
35. NICE guideline Menopause: diagnosis and management (NG23, published Nov 2015) available
36. Anagnostis P. et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: an EMAS clinical guide // *Maturitas*. – 2020.
37. Slopiana R. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas* 117 (2018) 6–10
38. Kuh D, Cooper R, Moore A, Richards M, Hardy R. Age at menopause and lifetime cognition: Findings from a British birth cohort study. *Neurology*. 2018;90(19):e1673-e1681. doi:10.1212/WNL.0000000000005486
39. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, Rees M. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013 Apr;16(2):203-4. doi: 10.3109/13697137.2013.771520. PMID: 23488524.
40. Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 May 1;17(5.5):552-555. doi: 10.6004/jnccn.2019.5006. PMID: 31117035.
41. Miller VM, Kling JM, Files JA, et al. What's in a name: are menopausal "hot flashes" a symptom of menopause or a manifestation of neurovascular dysregulation? *Menopause* 2018;25(6):700-703
42. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause* 2016;23:1067-1074
43. Clarkson TB. NAMS endowed lecture – estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007; 14:373–84)
44. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology Lou YY et al. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017 Oct;6(10):4174-4178 [www.ijrcog.org](http://www.ijrcog.org)
45. Ettinger B. Effect of the Women's Health Initiative on women's decisions to discontinue postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol*. 2003;102(6):1225-1232. <https://doi.org/10.1016/j.obstetgynecol.2003.08.007>
46. Crawford SL, Crandall CJ, Derby CA, El Khoudary SR, Waetjen LE, Fischer M, Joffe H. Menopausal hormone therapy trends before versus after 2002: impact of the Women's Health Initiative Study Results. *Menopause*. 2018 Dec 21;26(6):588-597. doi: 10.1097/GME.0000000000001282. PMID: 30586004; PMCID: PMC6538484
47. Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 May 1;17(5.5):552-555. doi: 10.6004/jnccn.2019.5006. PMID: 31117035.
48. Torrens JJ, Sutton-Tyrrell K, Zhao X, Matthews K, Brockwell S, Sowers M, Santoro N: Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in mid-life women. *Menopause* 16: 257–264, 2009.
49. Markopoulos MC, Kassi E, Alexandraki KI, Mastorakos G, Kaltsas G. Hyperandrogenism after menopause. *Eur J Endocrinol*. 2015 Feb;172(2):R79-91. doi: 10.1530/EJE-14-0468. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25225480
50. Wierman ME, Arlt W, Basson R, et al. Androgen therapy in women: A reappraisal: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3489–3510.

doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-166-171

# Тиреоидит Риделя: сложности диагностики (клинический случай и краткий обзор)



А.А. Рыбакова<sup>1</sup>, Н.М. Платонова<sup>1</sup>, Т.В. Солдатова<sup>1</sup>,  
Н.В. Тарбаева<sup>1</sup>, Т.С. Паневин<sup>2</sup>, Е.А. Трошина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой

Тиреоидит Риделя – редкое заболевание, которое характеризуется хроническим фиброзом ткани щитовидной железы. Классическим проявлением данного заболевания является наличие плотного каменистого зоба, который плохо смещается при пальпации и может приводить к развитию компрессионного синдрома. Окончательный диагноз ставится по результатам проведенной тонкоигольной аспирационной биопсии или по морфологическому описанию послеоперационного материала. Важным шагом в диагностике тиреоидита Риделя является определение IgG и IgG4 сыворотки крови для исключения IgG4-ассоциированного заболевания. Лечение данного заболевания чаще всего эмпирическое и включает в себя медикаментозную терапию, основой которой являются глюкокортикостероиды или хирургическое лечение при развитии компрессионного синдрома. В данной статье представлен клинический случай пациента с тиреоидитом Риделя, основные жалобы были связаны с разрастанием зоба и развитием компрессионного синдрома. В связи с этим было проведено оперативное вмешательство на щитовидной железе. Диагноз тиреоидит Риделя был выставлен только по результатам морфологического исследования послеоперационного материала. После оперативного вмешательства было отмечено ухудшение самочувствия, в связи с этим была назначена медикаментозная терапия глюкокортикостероидами, на фоне которой была отмечена положительная динамика.

**Ключевые слова:** тиреоидит Риделя, щитовидная железа, глюкокортикостероиды, фиброзный тиреоидит, компрессионный синдром.

Для цитирования: Рыбакова А.А., Платонова Н.М., Солдатова Т.В., Тарбаева Н.В., Паневин Т.С., Трошина Е.А. Тиреоидит Риделя: сложности диагностики (клинический случай и краткий обзор). Медицинский совет. 2021;(7):166–171. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-166-171.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Riedel's thyroiditis: diagnostic difficulties (clinical case and brief review)

Anastasia A. Rybakova<sup>1</sup>, aamamykina@gmail.com, Nadezhda M. Platonova<sup>1</sup>, Tatiana V. Soldatova<sup>1</sup>, Natalia V. Tarbaeva<sup>1</sup>, Taras S. Panevin<sup>2</sup>, Ekaterina A. Troshina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

<sup>2</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Riedel's thyroiditis is a rare disease characterized by chronic fibrosis. Clinical performance of this disease is dense stony goiter, which can poorly be displaced during palpation. The overgrowth of the goiter can lead to the development of compression syndrome. To diagnose we need to made fine needle biopsy and made the final diagnose according to its results or according to the morphological description of the postoperative material. An important step in the diagnosis of Riedel's thyroiditis is the determination of serum IgG and IgG4 to exclude an IgG4-associated disease. Treatment of this disease includes drug therapy, which is based on glucocorticosteroids administration or surgical treatment when develops compression syndrome. This article presents a clinical case of a patient with Riedel's thyroiditis; the main complaints were associated with the growth of goiter and the development of compression syndrome. In this regard, patient underwent surgery on the thyroid gland, and after this we get final diagnose. Due to feeling unwell, drug therapy with glucocorticosteroids was prescribed, against the background of which we noted a positive trend.

**Keywords:** Riedel's thyroiditis, thyroid gland, glucocorticoids, fibrous thyroiditis, compression syndrome.

For citation: Rybakova A.A., Platonova N.M., Soldatova T.V., Tarbaeva N.V., Panevin T.S., Troshina E.A. Riedel's thyroiditis: diagnostic difficulties (clinical case and brief review). Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2021;(7):166–171. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-166-171.

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

## Введение

Тиреоидит Риделя (фиброзно-инвазивный тиреоидит, ТР) – редкая форма хронического воспалительного заболевания щитовидной железы (ЩЖ), которая характеризуется замещением железистой ткани соединительной, формированием выраженного фиброза с распространением его на капсулу, соседние ткани и органы. Разрастание зоба приводит к развитию симптомов сдавления сосудов шеи и трахеи. Заболевание также может сопровождаться фиброзом орбит, средостения, забрюшинного пространства [1].

По разным данным, распространенность заболевания 1,6 случая на 100 000 человек [2].

Этиология и патогенез не ясны. В последнее время рассматривается теория воспаления, опосредованная мононуклеарными клетками крови. ТР относят к IgG4-опосредованному заболеванию (иммуноглобулин подкласса IgG4), однако в некоторых процентах случаев IgG4 может не выявляться [3].

Заболевание обычно начинается постепенно, ЩЖ увеличивается, становится деревянистой плотности. И тогда, когда зоб достигает больших размеров и фиброзная ткань прорастает в прилегающие ткани и органы, у больных появляются жалобы, свидетельствующие о развитии компрессионного синдрома: затрудненное дыхание, боли при глотании, сдавление в области шеи. ТР может сочетаться с ретроперитонеальным, медиастинальным, орбитальным и легочным склерозом, являясь частью мультифокального фибросклероза или проявлением фиброзирующей болезни. Эта форма тиреоидита прогрессирует медленно. При поражении только одной доли определяется эутиреоз, но чаще железа поражается полностью, что приводит к гипотиреозу.

Диагноз устанавливается на основании пальпаторных данных (высокая плотность железы, которая спаяна с окружающими тканями, плохо смещается) [4].

При ультразвуковом исследо-

вании ЩЖ отмечается диффузная, гипоехогенная, гиповаскулярная структура, что связано с фиброзом. Может отмечаться вовлечение соседних органов. При проведении эластографии выявляется ригидность воспаленных тканей [5].

На сцинтиграмме выявляются множественные «холодные» очаги с пониженной аккумуляцией радиофармпрепарата.

Если клинически определяется компрессионный синдром, то выполняется КТ шеи, при которой в большинстве случаев выявляется экстракраниальная инвазия [6].

По МРТ шеи визуализируется гипоинтенсивное изображение как на T1-, так и на T2-взвешенных протоколах [7].

Однако при проведении ПЭТ с использованием фтор-18-фтордезоксиглюкозы у данных пациентов выявляется интенсивное поглощение в областях фиброзного воспаления [8].

ПЭТ также может быть необходима для выявления других пораженных фиброзом участков. При динамическом контроле после проведенного лечения поглощение фтор-18-фтордезоксиглюкозы значительно снижается и коррелирует с субъективными симптомами [9] в некоторых, но не во всех исследованиях [10].

У пациентов с ТР тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) нередко бывает неинформативной, однако могут выявляться фрагменты фиброзной ткани и признаки местного воспаления.

Чаще всего диагноз ТР ставится по результатам гистологического исследования после оперативного вмешательства на ЩЖ, выполненного в связи с развитием компрессионного синдрома. Гистологически описывается плотный гиалинизированный матрикс со скудным коллоидом и характерным инфильтратом эозинофильных клеток [5].

Окончательный диагноз ТР должен быть поставлен по результатам морфологического и иммуногистохимического исследования послеоперационного материала и должен

соответствовать следующим критериям: морфологически исключен злокачественный процесс в ЩЖ; не выявлены гигантские клетки, лимфоидные фолликулы, онкоциты и гранулемы [11].

На сегодняшний день оценка уровня IgG4 в сыворотке крови и возможное использование иммуногистохимии на предмет концентрации IgG4 в гистологических препаратах для подтверждения диагноза остается дискуссионным вопросом.

При ТР может быть повышение уровня IgG4 сыворотки крови, но чаще в ЩЖ обнаруживается лимфоплазмочитарная инфильтрация ткани с преобладанием IgG4-положительных плазматических клеток. Соотношение инфильтрирующих IgG4-клеток, оцененных методом иммуногистохимии к концентрации IgG4 в сыворотке крови > 40 %, может быть использовано в качестве диагностического критерия [12].

Важно проводить дифференциальную диагностику со злокачественными образованиями ЩЖ и гипертрофической формой аутоиммунного тиреоидита (АИТ, тиреоидит Хашимото). Для гипертрофической формы АИТ характерно повышение антител к ткани ЩЖ, диагноз рака нередко устанавливается после гистологического исследования удаленной ЩЖ.

Осложнения ТР включают в себя распространение фиброза на окружающие ткани и органы. Сужение трахеи может привести к одышке и дыхательной недостаточности. Окклюзия сосудов шеи может привести к венозному тромбозу. Вовлечение симпатического нервного ствола может привести к синдрому Горнера (клинический синдром, вызванный поражением симпатической нервной системы). У 14 % пациентов происходит вовлечение околощитовидных желез, что приводит к гипопаратиреозу [13].

Лечение пациентов с ТР является эмпирическим.

В настоящее время первой линией медикаментозной терапии

являются глюкокортикостероиды, которые назначают для уменьшения воспаления [14].

При неэффективности лечения глюкокортикостероидами и наличии системного фиброза возможно назначение тамоксифена, который является селективным модулятором рецептора эстрогена (SERM) [15].

Предполагаемые механизмы действия тамоксифена в случае ТР связаны со стимуляцией аутокринной секреции трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGF- $\beta$ 1), что наблюдается как в опухолях, так и *in vitro* [16].

У пациентов с рефрактерностью к терапии глюкокортикостероидами и тамоксифену возможно применение ритуксимаба. В литературе упоминается о положительном влиянии на течение заболевания комбинации преднизолона с микофенолатом мофетина, последний обладает антифиброзирующими свойствами [12, 17].

При наличии симптомов компрессии и неэффективности консервативной терапии показано хирургическое лечение. Однако в части случаев оперативное лечение является проблематичным вследствие плотной инфильтрации ЩЖ и окружающих тканей. Поэтому в ряде случаев для устранения симптомов компрессии ограничиваются рассечением перешейка и гемитиреоидэктомией. Хирургическое вмешательство показано только для облегчения симптомов обструкции, но связано с риском повреждения возвратного гортанного нерва и гипопаратиреозом.

### Клинический случай

Пациентка Б. 45 лет поступила в июле 2019 г. в отдел терапевтической эндокринологии ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава РФ с жалобами на чувство сохраняющегося удушья, дискомфорт в области шеи. При поступлении в отделение состояние пациентки удовлетворительное, АД 120/90 мм рт. ст., ЧСС 80 уд/мин, температура 36,6 °С. При осмотре перешеек и левая доля ЩЖ увеличены, плотные, безбо-

лезненные при пальпации.

Наследственный анамнез: заболевания щитовидной железы у родственников отсутствуют.

Вредные привычки: курение – 1 пачка сигарет в день. Из анамнеза известно, что в сентябре 2018 г. (в возрасте 44 лет) пациентка отметила увеличение размеров шеи, повышение температуры тела до 38 °С после перенесенной инфекции. Был выставлен диагноз ОРВИ, получала симптоматическое лечение. При обследовании по месту жительства (конец сентября 2018 г.) на УЗИ щитовидной железы выявлено узловое образование 5 см, общий объем ЩЖ описан не был. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия, получено цитологическое заключение: препарат обильно клеточный, присутствуют нити фибрина, лимфоциты, коллоид, группы клеток тиреоидного эпителия с пролиферацией, Bethesda II (доброкачественное образование). Уровень ТТГ на момент обращения составил 2,3 мМЕ/л (0,25–3,5 мМЕ/л, здесь и далее в скобках указаны референсные интервалы), АТ-ТПО повышены до 528 МЕ/мл.

Далее, в декабре 2018 г., в связи с усилением чувства удушья, осиплостью голоса, усилением дискомфорта в области шеи по месту жительства было принято решение о проведении субтотальной резекции щитовидной железы слева. По данным гистологии: морфологическая картина, соответствующая фиброзу тиреоидиту Риделя.

После оперативного лечения у пациентки отмечалось временное улучшение состояния: уменьшилось чувство удушья, осиплость голоса.

Однако в связи с прогрессированием заболевания (увеличение щитовидной железы, нарастание дискомфорта, появление чувства удушья, осиплость голоса) и подтвержденным по данным гистологического исследования ТР с февраля 2019 г. был назначен преднизолон в дозе 80 мг/сут. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика с уменьшением чувства удушья

и дискомфорта. В апреле 2019 г. в связи с развитием клинических признаков экзогенного гиперкортицизма (проявлявшийся матронизмом, увеличением массы тела, неравномерным распределением подкожно-жировой клетчатки) доза преднизолона была снижена до 65 мг/сут. В динамике (конец апреля 2019 г.) по данным УЗИ: общий объем ЩЖ составил 50 мл, в правой доле образование в кальцинированной капсуле размерами 0,7x0,6x0,7 см, изоэхогенное образование смешанной структуры размерами 1,1x1,1x0,9 см.

В анализах крови от апреля 2019 г.: ТТГ 1,3 мМЕ/л, С-реактивный белок 0,28 мг/л, СОЭ 3 мм/ч.

Гистологические препараты были повторно описаны в условиях ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ. Во всех готовых препаратах обнаружена гистологическая картина, соответствующая фиброзу тиреоидиту Риделя.

На момент поступления принята преднизолон 10 мг/сут, пантопразол 80 мг/сут, кальция карбонат 1000 мг/сут.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований. В рамках данной госпитализации получены следующие результаты: ТТГ 0,929 мМЕ/л, кальцитонин менее 1,00 пг/мл (0–4,8), паратгормон 50,6 пг/мл (15–65 пг/мл), кальций общий 2,47 ммоль/л (2,15–2,55 ммоль/л), фосфор 1,25 ммоль/л (0,74–1,52 ммоль/л), С-реактивный белок 5,8 мг/л.

Проведено УЗИ ЩЖ: контуры железы ровные, нечеткие, железа низко расположена, обхватывает трахею, не сужает ее, деформирует контуры пищевода, претрахеальные мышцы слева и в области перешейка отечны, граница между ними и капсулой железы размыта. Васкуляризация при ЦДК не изменена. Эхогенность умеренно понижена слева и в области перешейка с переходом на правую долю. Также в правой доле выявлены узловые образования: 0,9 см с кальцинатами в капсуле, 0,6–0,7 см средней эхогенности (TIRADS 2). В левой доле

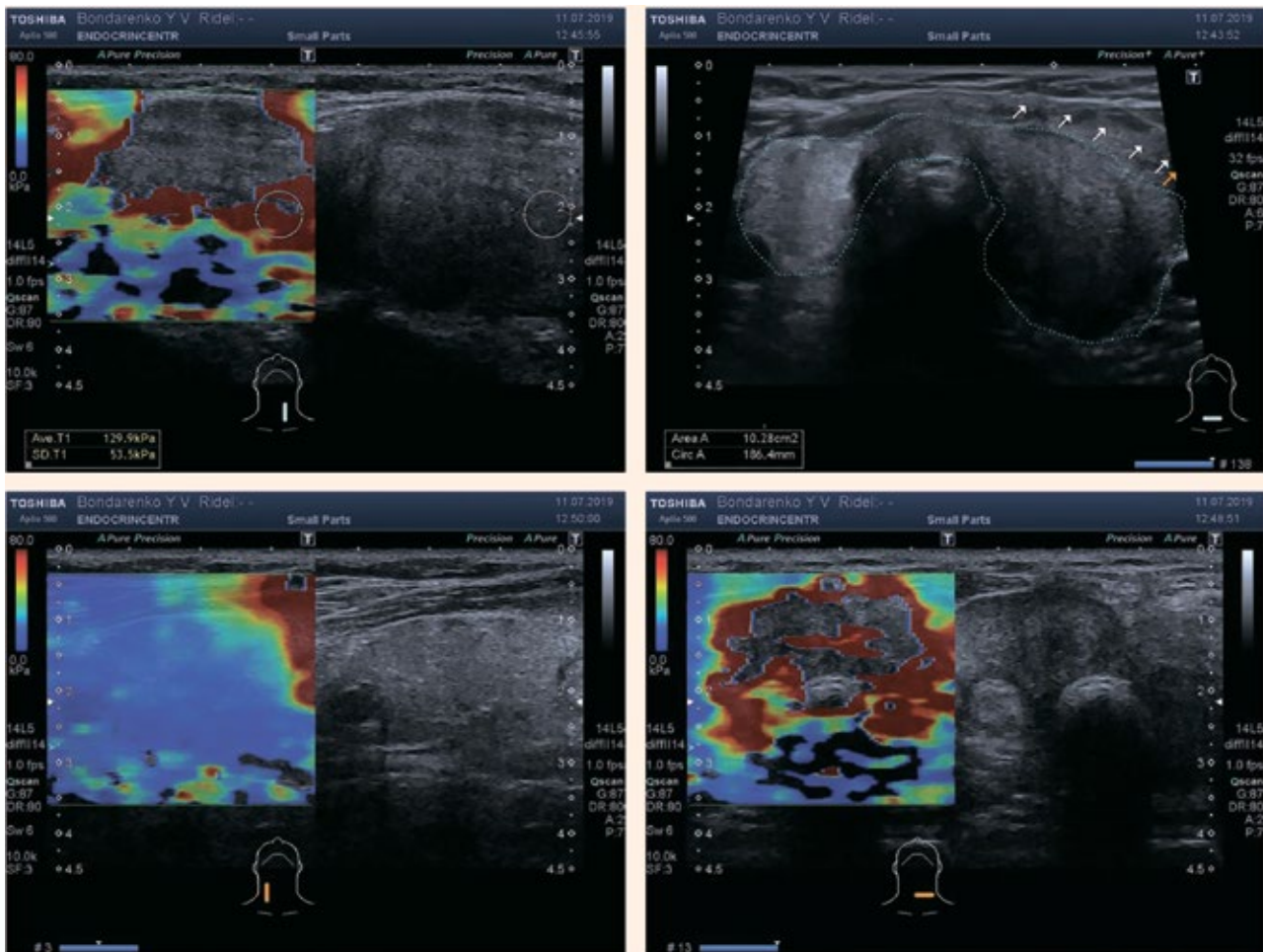


Рисунок 1. Ультразвуковое исследование щитовидной железы на аппарате Toshiba APLIO 500

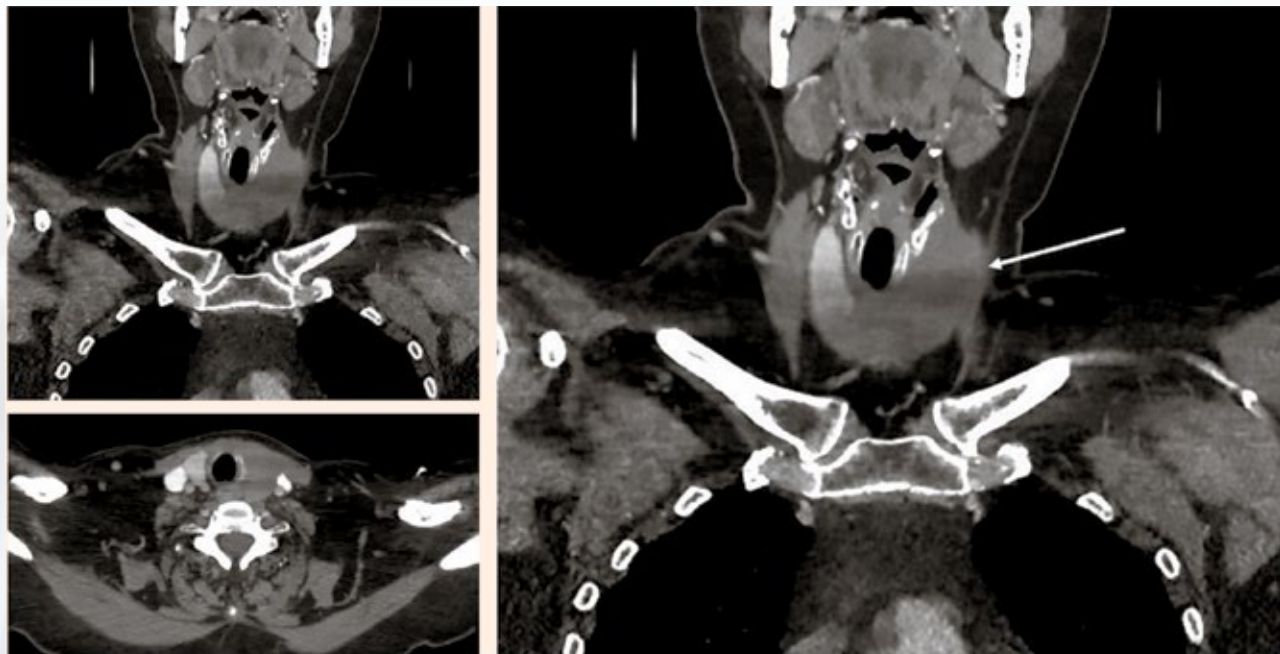


Рисунок 2. Результаты компьютерной томографии шеи

у перешейка гипоехогенная зона 0,5 см с мелкими кальцинатами (TIRADS 4a). Общий объем щитовидной железы составляет 48,9 см<sup>3</sup>.

Ультразвуковая картина представлена на рис. 1.

По КТ шеи выявлено, что измененная левая доля прилежит к в-

тренней яремной вене без сужения ее просвета, прилежит к общей сонной артерии (жировая клетчатка между ними сохранена). Кпереди

железа прилежит к грудино-подъязычной/грудино-щитовидной мышцам. Мышцы плохо дифференцируются (нельзя исключить их вовлечение). Компрессионный синдром не выявлен. Результаты КТ шеи представлены на рис. 2.

При проведении КТ шеи обратило на себя внимание выявление частично флотирующего тромба в правой внутренней яремной вене, тромбоэмболия левой легочной артерии и ее ветвей. Однако, учитывая стабильное состояние, отсутствие дыхательной недостаточности, а также отсутствие изменений в легочной ткани при выполнении КТ грудной полости, острая массивная ТЭЛА была исключена.

Учитывая КТ-картину флотирующего тромба, а также КТ-признаки тромбоэмболии левой легочной артерии, пациентке была назначена терапия оральными антикоагулянтами. Наличие частично флотирующего тромба в правой внутренней яремной вене, скорее всего, ассоциировано с повреждением интимы сосуда во время операции на щитовидной железе в декабре 2018 г.

Проведено обследование на предмет наличия системного фиброзирующего заболевания. При проведении КТ грудной полости и органов средостения очаговых

и инфильтративных изменений не выявлено. При обследовании органов брюшной полости данных за склерозирующий холангит не получено. По результатам консультации офтальмолога данных за фиброз орбит не получено, выставлен диагноз: OU – Миопия слабой степени, ангиопатия сетчатки.

Для исключения IgG4-ассоциированного заболевания проведено определение IgG и IgG4, по результатам выявлены нормальные уровни данных показателей (IgG 6,5 г/л (7,0–16,0), IgG4 0,057 г/л (менее 2,01)), что исключило IgG4-ассоциированное заболевание.

На основании лабораторно-инструментальных методов исследования подтверждена эффективность проводимой терапии глюкокортикостероидами: отмечалось уменьшение размера зоба и отсутствие симптомов компрессии. Таким образом, был рекомендован прием преднизолона в поддерживающей дозе 10 мг под контролем самочувствия пациентки, УЗИ ЩЖ.

Исход и результаты последующего наблюдения. По данным динамического контроля: в течение еще 6 мес. пациентка продолжала прием глюкокортикостероидов с дальнейшей постепенной отменой препарата. На фоне отмены симптомов компрессии не отмечает.

## Заключение

ТР является крайне редким заболеванием, в связи с этим часто его сложно диагностировать. В настоящее время нет универсальных алгоритмов для ведения данных пациентов, а в некоторых случаях ТР может быть быстро прогрессирующим. Тем не менее при проведении визуализирующих методов исследований необходимо помнить про особенности фиброзного поражения ЩЖ при ТР. Важным диагностическим шагом является определение IgG и IgG4 для исключения IgG4-ассоциированного заболевания.

Лечение ТР должно быть персонализированным и мультидисциплинарным. В нашем случае диагноз был выставлен по результатам исследования послеоперационного гистологического материала. Однако после оперативного лечения было отмечено ухудшение состояния, в связи с чем пациентке был назначен преднизолон с клиническим эффектом. Тем не менее на этой дозе наблюдались признаки гиперкортицизма, что послужило причиной снижения дозы препарата. В дальнейшем на фоне длительного приема 10 мг преднизолона ухудшения состояния не отмечалось.

## Список литературы:

1. Papi G., Corrado S., Cesinaro A.M., Novelli L., Smerieri A., Carapezzi C. Riedel's thyroiditis: clinical, pathological and imaging features. *Int J Clin Pract.* 2002;56(1):65–67. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11831840/>.
2. Hay I.D. Thyroiditis: a clinical update. *Mayo Clin Proc.* 1985;60(12):836–843. doi: 10.1016/S0025-6196(12)64789-2.
3. Hennessey J.V. Riedel's Thyroiditis: A Clinical Review. *JCEM.* 2011;96(10): 3031–3041. doi: 10.1210/jc.2011-0617.
4. Heufelder A.E., Hay I.D. Evidence for autoimmune mechanisms in the evolution of invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma). *Clin Investig.* 1994;72(10):788–793. doi: 10.1007/BF00180548.
5. Gosi S.K.Y., Nguyen M., Garla V.V. Riedel Thyroiditis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725988/>.
6. Ozgen A., Cila A. Riedel's thyroiditis in multifocal fibrosclerosis: CT and MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(2):320–321. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10696016>.
7. Pérez Fontán F.J., Cordido Carballido F., Pombo Felipe F., Mosquera Osés J., Villalba Martín C. Riedel thyroiditis: US, CT, and MR evaluation. *J Comput Assist Tomogr.* 1993;17:324–325. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8454764>.
8. Mansberg R., Bency R., Shen L., Bui C., Park K. Riedel's Thyroiditis with Intense FDG Uptake Demonstrated on FDG PET/CT. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2015;24(1):29–31. doi: 10.4274/mirt.98598.
9. Kotilainen P., Airas L., Kojo T., Kurki T., Kataja K., Minn H., Nuutila P. Positron emission tomography as an aid in the diagnosis and follow-up of Riedel's thyroiditis. *Eur J Intern Med.* 2004;15(3):186–189. doi: 10.1016/j.ejim.2004.03.002.
10. Slman R., Monpeyssen H., Desarnaud S., Haroche J., Fediaevsky Ldu P., Fabrice M. et al. Ultrasound, elastography, and fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in Riedel's thyroiditis: report of two cases. *Thyroid.* 2011;21(7):799–804. doi: 10.1089/thy.2010.0242.
11. Papi G., LiVolsi V.A. Current concepts on Riedel thyroiditis. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(1 Suppl.):S50–S63. doi: 10.1309/NUU88VAFR9YEHKNA.

12. Falhammar H., Juhlin C.C., Barner C., Catrina S.B., Karefylakis C., Calissendorff J. Riedel's thyroiditis: clinical presentation, treatment and outcomes. *Endocrine*. 2018;60(1):185–192. doi: 10.1007/s12020-018-1526-3.
13. Fatourechi M.M., Hay I.D., McIver B., Sebo T.J., Fatourechi V. Invasive fibrous thyroiditis (Riedel thyroiditis): the Mayo Clinic experience, 1976–2008. *Thyroid*. 2011;21(7):765–772. doi: 10.1089/thy.2010.0453.
14. Vaidya B., Harris P.E., Barrett P., Kendall-Taylor P. Corticosteroid therapy in Riedel's thyroiditis. *Postgrad Med J*. 1997;73(866):817–819. doi: 10.1136/pgmj.73.866.817.
15. Few J., Thompson N.W., Angelos P., Simeone D., Giordano T., Reeve T. Riedel's thyroiditis: treatment with tamoxifen. *Surgery*. 1996;120(6):993–998. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80045-6.
16. Colletta A.A., Wakefield L.M., Howell F.V., van Roozendaal K.E., Danielpour D., Ebbs S.R. et al. Anti-oestrogens induce the secretion of active transforming growth factor  $\beta$  from human fetal fibroblasts. *Br J Cancer*. 1990;62:405–409. doi: 10.1038/bjc.1990.307.
17. Levy J.M., Hasney C.P., Friedlander P.L., Kandil E., Occhipinti E.A., Kahn M.J. Combined mycophenolate mofetil and prednisone therapy in tamoxifen- and prednisone-resistant Riedel's thyroiditis. *Thyroid*. 2010;20(1):105–107. doi: 10.1089/thy.2009.0324.

#### Информация об авторах:

*Рыбакова Анастасия Андреевна*, врач-эндокринолог отдела терапевтической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0002-1248-9099; SPIN-код: 8275-6161; aamamykina@gmail.com

*Платонова Надежда Михайловна*, д.м.н., заведующая отделом терапевтической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0001-6388-1544; SPIN-код: 4053-3033; doc-platonova@inbox.ru

*Солдатова Татьяна Васильевна*, к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0003-1904-3118; SPIN-код: 1305-8829; tatmoscow@yandex.ru

*Тарбаева Наталья Викторовна*, к.м.н., заведующая отделением компьютерной и магнитно-резонансной томографии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0001-7965-9454; SPIN-код: 5808-8065; ntarbaeva@inbox.ru

*Паневин Тарас Сергеевич*, врач, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34а; ORCID: 0000-0002-5290-156X; SPIN-код: 7839-3145; tarasel@list.ru

*Трошина Екатерина Анатольевна*, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора Центра – директор Института клинической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0002-8520-8702; SPIN-код: 8821-8990; troshina@inbox.ru

#### Information about the authors:

*Anastasia A. Rybakova*, Endocrinologist of the Department of Therapeutic Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0002-1248-9099; aamamykina@gmail.com

*Nadezhda M. Platonova*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0001-6388-1544; doc-platonova@inbox.ru

*Tatiana V. Soldatova*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Department, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0003-1904-3118; tatmoscow@yandex.ru

*Natalia V. Tarbaeva*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Computer and Magnetic Resonance Imaging, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0001-7965-9454; ntarbaeva@inbox.ru

*Taras S. Panevin*, Doctor, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34a, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ORCID: 0000-0002-5290-156X; tarasel@list.ru

*Ekaterina A. Troshina*, Corresponding Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Center – Director of the Institute of Clinical Endocrinology, National Medical Research Center for Endocrinology; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ORCID: 0000-0002-8520-8702; troshina@inbox.ru

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2021;(7):166–171

## Эффективность/безопасность: актуальный выбор антибактериальной терапии инфекций, передающихся половым путем



**Э.В. Супрун** – д.м.н., профессор

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

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), – это группа заболеваний, основным путем передачи которых является половой. В настоящее время известно более 20 инфекций, передача которых связана с половым путем. Несмотря на успехи в профилактике и терапии ИППП, достигнутые за последние десятилетия, в большинстве стран мира наблюдается рост заболеваемости данными состояниями. Так, в 2002 г. в США отмечалось около 15 млн случаев ИППП, к 2010 г. их число составило уже 19 млн, при этом практически половина случаев зафиксирована у молодых людей в возрасте от 15 до 24 лет. Особенно значительное распространение ИППП получают в развивающихся странах с низким уровнем дохода, высоким процентом безработных, недостаточным доступом к первичной медицинской помощи, низким уровнем образования в вопросах сексуального здоровья. Высокая частота выявляемости данных заболеваний отмечается, прежде всего, среди групп пациентов, ведущих асоциальный образ жизни (хронически злоупотребляющие алкоголем, потребители инъекционных наркотиков), а также среди лиц с особенностями сексуального поведения (женщины секс-бизнеса; мужчины, имеющие секс с мужчинами; лица, часто и беспорядочно вступающие в половую связь и т.д.). ИППП могут серьезно влиять на репродуктивное здоровье пациентов вплоть до развития бесплодия и вызывать сопутствующее поражение внутренних органов и систем, непосредственно не связанных с урогенитальным трактом. Отсутствие специфической картины воспаления, вялое, а зачастую бессимптомное течение осложняют диагностику этих заболеваний, что способствует формированию хронической формы процесса и развитию таких осложнений, как бесплодие, фоновые заболевания шейки матки, внематочная беременность, тазовые боли, невынашивание беременности, внутриутробное инфицирование плода, повышение заболеваемости и смертности новорожденных.

Несмотря на то что за последние годы в странах Европы, США и Украине отмечается стойкая тенденция к снижению заболеваемости сифилисом и гонореей, в то же время заболеваемость другими урогенитальными инфекциями продолжает оставаться на высоком уровне; это, в первую очередь, относится к хламидийной, микоплазменной и трихомонадой инфекциям как с точки зрения значимости, так и по частоте встречаемости.

В последнее время в клинической практике все большее значение приобретают не моно-, а микст-инфекции. Классический постулат

«один микроб – одно заболевание» не является характерным для современной клинической практики. Болезни, обусловленные ИППП, протекающие по варианту микстформ, выявляются в 35-85% случаев. Нарастание микробной массы паразитов, как правило, сопровождается усилением их цитопатического действия на ткани урогенитального тракта и повышенным риском развития осложнений.

### Хламидийная инфекция

Хламидийная инфекция (ХИ) относится к наиболее распространенным ИППП. Частота ХИ в по-

пуляции достигает 8–15%, ежегодно в мире регистрируется около 90 млн новых случаев заболевания. Однако эти цифры не отражают массовости инфицирования в связи с отсутствием адекватных алгоритмов диагностики ХИ. По оценкам американских специалистов, в США материальный ущерб от хламидийной инфекции составляет приблизительно 2 млрд долларов в год. У пациентов репродуктивного возраста хламидии наиболее часто ассоциируются с трихомонадами (39,5%), гарднереллами (15%), микоплазмами (12%), а в детском и пожилом возрасте – с золотистым ста-



филококком (21%) и грибами рода *Candida* (15%).

**Этиология, патогенез.** Хламидии – это мелкие грамотрицательные (иногда грамвариабельные) кокковидные бактерии, относящиеся к порядку Chlamydiales, семейству Chlamydiaceae, роду Chlamydia. Хламидии являются облигатными внутриклеточными паразитами, обладающими тропизмом к клеткам цилиндрического, а возможно, и переходного эпителия. Из-за неспособности ряда ферментных систем они не способны самостоятельно синтезировать АТФ, ГТФ; *Chlamydia trachomatis* получает все необходимые для жизнедеятельности микроорганизма из клеток хозяина.

Уникальность хламидий определяется уникальным циклом развития, который состоит из последовательной смены внутриклеточной и внеклеточной фазы. Основными формами хламидий являются элементарное тельце (ЭТ) – высоковирулентная инфекционная форма возбудителя, адаптированная к внеклеточному существованию, и ретикулярное тельце (РТ) – вегетативная метаболически активная форма внутриклеточного существования паразита, обеспечивающая репродукцию микроорганизма. ЭТ адаптированы к внеклеточному выживанию, обладают слабой метаболической активностью. Первым этапом инфекционного процесса является адсорбция ЭТ хламидий на клеточной мембране чувствительной клетки. Затем происходит внедрение возбудителя в клетку путем инвагинации участков плазмалеммы и образования фагоцитарных вакуолей. Данный этап продолжается от 7 до 10 ч. Вирулентные ЭТ трансформируются в метаболически активные РТ (тельца Гальберштедтера – Провацекка) в течение 6–8 ч. Процесс трансформации РТ в ЭТ занимает 36–42 ч, и на данном этапе обнаруживаются переходные формы (промежуточные тельца) хламидий. Заканчивается жизненный цикл хламидий выходом ЭТ из эндосомы и разрушением инфицированной клетки. Через 48–72 ч

освободившиеся ЭТ проникают в новые клетки-мишени.

Ключом к пониманию механизмов персистенции инфекции явилось открытие свойства ЭТ хламидий продуцировать антилизосомальные ферменты, препятствующие полноценному фагоцитозу микроорганизма. Хламидии способны трансформироваться в L-формы, что позволяет возбудителю ускользать от ранее образованных иммунной системой специфических антител.

Знание морфологических особенностей *Chlamydia trachomatis*, цикличности развития их является важным для практического врача, так как это дает возможность правильного выбора лечебной тактики и диспансерного наблюдения за данной категорией больных. Выраженный тропизм *Chlamydia trachomatis* к цилиндрическому эпителию обуславливает первоочередное поражение оболочки уретры, цервикального канала, прямой кишки, конъюнктивы глаз и области глотки, а в дальнейшем – других органов и систем. В нормальном многослойном плоском эпителии у взрослых женщин хламидии не способны размножаться, однако у девочек нередко поражается и плоский эпителий влагалища и шейки матки.

Источником инфекции при урогенитальном хламидиозе является человек, болеющий острой или хронической формой заболевания с манифестным или бессимптомным течением. Возбудитель урогенитального хламидиоза обитает в эпителии мочеполовых органов, поэтому основным путем передачи инфекции является половой. Распространение в организме происходит каналикулярно (трансервикально, через маточные трубы), трансплацентарно, лимфогенно, гематогенно, а также при участии сперматозоидов. Для детей описывают антенатальный, интранатальный, контактно-бытовой и половой путь инфицирования.

В патогенезе хламидиоза условно можно выделить несколько стадий:

- инфицирование – попадание возбудителя на слизистые оболочки;

- развитие первичной регионарной инфекции, характеризующееся поражением хламидиями различных клеток-мишеней;
- множественное поражение эпителиальных клеток и появление клинических симптомов болезни;
- морфологические и функциональные изменения различных органов и систем на фоне развившихся иммунологических реакций [9].

**Классификация.** По топографии выделяют хламидийное поражение нижнего отдела урогенитального тракта (не осложненный хламидиоз) и восходящую хламидийную инфекцию (осложненный хламидиоз). К поражению нижнего отдела урогенитального тракта относится хламидийный уретрит, парауретрит, бартолинит, кольпит, эндоцервицит. Восходящее распространение инфекции приводит к развитию эндометрита, сальпингита и сальпингоофорита, пельвиоперитонита, перигепатита, периаппендицита (аппендикулярно-генитальный синдром Фитц-Хью – Куртиса).

По стадиям течения в клинике свежего хламидиоза выделяют острую, подострую и торпидную (малосимптомную) стадии, смена которых происходит в процессе взаимодействия микро- и макроорганизма.

**Клиника.** Многие пациенты с урогенитальным хламидиозом не имеют клинических проявлений инфекции, в 50–70% случаев урогенитальный хламидиоз протекают мало- или асимптомно, поэтому определенный процент случаев остается нераспознанным, зачастую до развития осложнений. Наиболее часто данное заболевание встречается у женщин в возрасте 18–20 лет и мужчин 20–24 лет. При этом в среднем у одной из 15 женщин 14–19 лет, ведущих половую жизнь, может обнаруживаться *C. trachomatis*. Из микросимптомов для хламидиоза характерны умеренные или обильные влагалищные выделения (40%), зуд в области наружных половых органов (26%), дизурические

явления (30%). У женщин наиболее частые локусы инфекции – шейка матки и уретра, а основные жалобы – слизистогнойное отделяемое из влагалища, посткоитальные кровотечения, межменструальные кровянистые выделения, учащенное и/или болезненное мочеиспускание. У мужчин урогенитальный хламидиоз проявляется дизурией и водянистыми или слизистыми выделениями из уретры. По последним данным, у 12% мужчин хламидийный уретрит протекает скрытно не только клинически, но и лабораторно.

**Осложнения.** Хламидийная инфекция относится к социально значимым, ей отводится важная роль в развитии репродуктивных патологий. Отсутствие специфических клинических признаков и адекватных алгоритмов диагностики приводит к недостаточному охвату инфицированных лиц, что влечет за собой некорректное лечение и ставит под угрозу репродуктивное здоровье нации.

Длительное бессимптомное течение – благоприятный фактор для распространения инфекции с нижних отделов урогенитального тракта вверх, на органы малого таза, а также для распространения инфекции среди половых партнеров. У женщин восходящая инфекция приводит к развитию воспалительных заболеваний органов малого таза в форме эндометрита, сальпингита, сальпингоофорита, перигепатита (синдром Фитц-Хью – Куртиса), которые в свою очередь часто приводят к нарушению репродуктивной функции с развитием эктопической беременности и трубного бесплодия. Во время беременности хламидийная инфекция может приводить к преждевременным родам, раннему разрыву плодных оболочек, а также инфицированию новорожденного с развитием конъюнктивитов и пневмонии. Самыми частыми осложнениями хламидийной инфекции у мужчин являются эпидидимит, проктит (у мужчин, имеющих секс с мужчинами), а также синдром Рейтера (сочетание артрита, увеита и уретрита).

**Особенности лечения.** Смена

активной и пассивной фаз метаболической активности микроорганизма приводит к поддержанию хронического воспалительного процесса и обуславливает трудности терапии больных хронической ХИ. Следует иметь в виду, что лишь РТ чувствительны к антибиотикам, однако имеются формы существования хламидий, в которых они недостижимы для антимикробной терапии (восстановленное элементарное тельце (ВЭТ), переходное тельце (ПТ), зрелое ретикулярное тельце (ЗРТ) и критическое тельце (КТ) или, собственно, персистентная форма). Считается, что жизненный цикл хламидий не совершается в едином режиме, и на период антибактериальной терапии они не все находятся в одной и той же фазе своего развития. Лечение таких пациентов является длительным процессом и не всегда позволяет достичь благоприятных результатов. Ранняя диагностика инфицированности позволяет снизить риски нарушений репродуктивной функции, вызванные ХИ, приостановить распространение инфекции среди половых партнеров и передачу от матери плоду.

### Микоплазменная инфекция (МИ)

Наиболее значимыми для патологии органов мочеполовой системы человека являются три представителя генитальных микоплазм: *M. genitalium*; *U. urealyticum*; *M. hominis*. *Mycoplasma genitalium* является частой причиной уретрита у мужчин, составляя до 15–20% негонококковых уретритов, до 20–25% нехламидийных негонококковых уретритов и до 30% персистирующих или рецидивирующих уретритов. Остается неясным, играет ли данный возбудитель роль в развитии мужского бесплодия, а также проктитов, несмотря на его относительно частое выделение из урогенитального тракта и в смывах из прямой кишки при наличии соответствующих жалоб. Еще менее определенной является патогенная роль *M. genitalium* у женщин, у которых данная инфекция чаще всего протекает субкли-

нически. *M. genitalium* выделяется у 10–30% женщин с клиникой цервицита, и некоторые исследования указывают на более частое обнаружение данного микроорганизма в этой категории пациенток по сравнению со здоровыми женщинами.

*M. genitalium* передается при половых контактах, преимущественно вагинальных. Установлена также передача *M. genitalium*-инфекции при анальных сексуальных контактах. Вертикальный путь по-прежнему является не установленным, однако *M. genitalium* была выделена из дыхательных путей новорожденных.

**Этиология, патогенез.** Микоплазмы играют важную роль в патогенезе острых и хронических воспалительных заболеваний человека. Определена их роль в развитии различных осложнений, которые могут развиваться спустя длительное время после инфекционно-воспалительного процесса. Патологические состояния возникают со стороны центральной и периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы и дыхательной, включая бронхиальную астму и перикардит, панкреатит.

К основным факторам патогенности микоплазм относятся адгезины; токсины; ферменты агрессии; продукты метаболизма. Адгезины входят в состав поверхностных антигенов и способствуют адгезии микоплазм на клетках хозяина, иницируя инфекционный процесс. Урогенитальные микоплазмы обладают способностью вырабатывать эндотоксины, которые отличаются по структуре и свойствам от эндотоксинов бактерий, а введение их лабораторным животным сопровождается пирогенным эффектом, лейкопенией, геморрагическими высыпаниями и коллапсом.

К ферментам агрессии микоплазм относятся фосфолипаза А и аминоксипептидазы, гидролизующие фосфолипиды мембран клеток. Ряд микоплазм синтезирует нейроминидазу, взаимодействие которой с поверхностными структурами клетки нарушает структуру клеточных мембран. Среди других, продуцирующих микоплазмами фер-

ментов, имеют значение протеазы, вызывающие дегрануляцию тучных клеток, расщепление молекул антигенов и незаменимых аминокислот, а также РНК-азы, ДНК-азы и тимидинкиназы, которые способствуют нарушению метаболизма нуклеиновых кислот в клетках макроорганизма. До 20 % общей ДНК-азной активности сосредоточено в мембранах микоплазм, что обеспечивает способность фермента нарушать метаболизм клетки хозяина.

**Клиника.** По данным клинического исследования установлено, что половина мужчин и 60,0% женщин, инфицированных *M.genitalium*, не имели симптомов заболевания при обращении к специалисту. У мужчин генитальные микоплазмы являются причиной уретрита и его осложнений в виде простатита, везикулита, эпидидимита, баланопостита. Урогенитальные микоплазмы приводят к нарушению процесса сперматогенеза, способствуя нарушению подвижности сперматозоидов, их спирализации, появлению морфологически измененных и незрелых форм клеток. При обращении в клинику мужчины предъявляют такие субъективные жалобы, как зуд, жжение при мочеиспускании; уретральные выделения различной интенсивности; болезненность во время полового акта; частые позывы к мочеиспусканию. У женщин микоплазменная инфекция приводит к развитию уретрита, вагинита, цервицита, фоновых заболеваний шейки матки, эндометрита, сальпингоофорита, ВЗОМТ, пиелонефрита; преждевременным родам, самопроизвольным выкидышам, мертворожденным. Женщин беспокоят патологические влагалищные выделения; зуд, жжение при мочеиспускании; метроррагии; диспареуния; боли внизу живота.

**Осложнения.** Осложнением воспалительных процессов, обусловленных генитальными микоплазмами в органах урогенитальной системы, является бесплодие как у мужчин, так и женщин.

**Особенности лечения.** Отсутствие пептидогликана исключает использование бета-лактамов и

других антибиотиков, действующих на клеточную стенку, что значительно сокращает возможности лечения МИ. Традиционно в терапии *M.genitalium*-инфекции использовались тетрациклины, макролиды и фторхинолоны. Доксициклин был самым широко используемым антибиотиком среди данных групп, но уровень излечения этим препаратом по данным исследований последних лет не превышает 30–40%. В настоящее время вызывает повышенное беспокойство тот факт, что *M.genitalium* стремительно развивает резистентность к нескольким классам противомикробных препаратов, что ставит под угрозу контроль над этой инфекцией. Научными исследованиями установлено, что неудачи лечения *M.genitalium*-инфекции обусловлены инфицированием мутантными штаммами и формированием мутаций, определяющих резистентность к антибиотикам в процессе лечения.

### Гонококковая инфекция (ГИ), гонорея

Гонорея вызывается *Neisseria gonorrhoeae*, распространена по всему миру, устойчиво занимая ведущие места в структуре бактериальных ИППП. Наиболее часто случаи гонореи отмечаются у женщин 15–24 лет и мужчин 20–24 лет. Распространенными факторами риска являются подростковый возраст, статус вне брака, предшествующее заболевание гонореей в анамнезе, наличие перенесенных в прошлом ИППП, множественные сексуальные партнеры или наличие нового сексуального партнера, потребление инъекционных наркотиков, низкий образовательный уровень и непостоянное использование презервативов

**Этиология, патогенез.** *Neisseria gonorrhoeae* – это грамотрицательный диплококк, который встречается только у людей. Это бобовидной формы кокк, клетки которого располагаются парами, вогнутыми сторонами друг к другу. Размеры кокков – 1,25–1,60 мкм в длину и 0,7–0,8 мкм в поперечнике. *N. gonorrhoeae* облигатный патоген в большинстве

случаев передается от инфицированного человека при прямом контакте слизистых оболочек. Однако новорожденные могут заразиться при прохождении через родовые пути, если у матери имеется урогенитальная гонококковая инфекция. *N.gonorrhoeae*, как и *S.trachomatis*, имеет высокую тропность к цилиндрическому эпителию, поэтому поражает цервикальный канал, эндометрий, маточные трубы, уретру. У мужчин заболевание чаще всего проявляется острым уретритом, тогда как у женщин гонококковая инфекция в большинстве случаев вызывает эндоцервицит, но инфекция глотки или прямой кишки может быть после орального или анального контакта, конъюнктивит может последовать после заражения глаз. После вагинального контакта вероятность передачи от женщин мужчинам составляет приблизительно 20%, а от мужчин женщинам – этот процент может быть выше. Диссеминированная ГИ вследствие гематогенного распространения происходит в <1% случаев, преобладая у женщин. ДГИ, как правило, поражает кожу, сухожилия ног и суставы. Перикардит, эндокардит, менингит и перигепатит проявляются редко.

**Клиника.** Гонорея у женщин в большинстве случаев является асимптомной, реже протекает клинически явно, сопровождаясь слизисто-гнойными вагинальными выделениями, болями в животе, диспареунией (болями во время полового акта), дизурией, межменструальными кровотечениями. У мужчин до 15% случаев ГИ может протекать без клинической симптоматики, а у 5–10% не сопровождаться и лабораторными признаками уретрита. Гонорея у мужчин в большинстве случаев протекает клинически явно в виде дизурии и обильных гнойных или слизисто-гнойных выделений из мочеиспускательного канала.

**Осложнения.** Как при манифестных, так и при малосимптомных формах ГИ при отсутствии лечения высок риск развития осложнений. Гонорея у женщин может вызывать

воспалительные заболевания тазовых органов (эндометрит, сальпингит, сальпингоофорит, пельвиоперитонит, tuboовариальный абсцесс), которые проявляются лихорадкой и болями внизу живота и за счет рубцевания маточных труб могут приводить к бесплодию, эктопической беременности, хронической тазовой боли и перигепатиту. Осложнения заболевания у *мужчин* встречаются реже, чем у женщин, и включают стриктуры уретры, эпидидимит, периуретральный абсцесс, диссеминированную гонококковую инфекцию, везикулит и проктит (последнее состояние регистрируется практически исключительно у мужчин, имеющих секс с мужчинами).

**Особенности лечения.** Антибактериальная терапия гонорее осложняется способностью возбудителя развивать резистентность к наиболее часто применяемым антибиотикам. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США, с 2007 г. единственной терапевтической опцией для лечения гонококковой инфекции являлись пероральные или парентеральные цефалоспорины III поколения.

### Трихомониаз

**Трихомониаз, заболевание вызывается простейшим *Trichomonas vaginalis*.** В развитых странах заболеваемость составляет 0,1–0,3%. По данным ВОЗ, заболеваемость по миру превышает 300 млн человек в год.

**Классификация.** В зависимости от длительности заболевания и интенсивности реакции организма выделяют:

1. Свежий; острый; подострый; торпидный (малосимптомный) трихомониаз.
2. Хронический трихомониаз (торпидное течение и давность заболевания свыше 2 мес. или не установленная длительность заболевания).
3. Трихомонадоносительство (наличие трихомонад в отделяемом из влагалища и отсутствие объективных и субъективных симптомов заболевания).

**Этиология, патогенез.** У человека паразитируют 3 вида трихомонад: урогенитальные, ротовые (*Trichomonas tenax*) и кишечные (*Trichomonas hominis*). Возбудителем урогенитального трихомониаза является вагинальная трихомонада – *Trichomonas vaginalis* – подвижный одноклеточный организм, приспособившийся в процессе эволюции к жизни в органах мочеполовой системы человека. Они являются факультативными анаэробами, не имеющими типичной дыхательной цепи (типичных митохондрий). Мочеполовой трихомоноз является многоочаговой инфекцией, передающейся половым путем. У женщин трихомонады поражают большие вестибулярные железы, преддверье влагалища и само влагалище, могут обнаруживаться в полости матки, в маточных трубах. Однако возможно и трихомонадоносительство – от 10 до 50% трихомонадных инфекций протекают бессимптомно.

**Клиника.** При остром трихомониазе воспалительный процесс протекает бурно, с обильными, раздражающими кожу выделениями и сильным зудом наружных половых органов. Беспокоят жжение и болезненность при мочеиспускании. Выделения из половых путей отмечают 50–75%, неприятный запах – 10%, зуд половых органов – 25–80% инфицированных пациенток. Часто зуд бывает настолько выраженным, что нарушается сон. Дизурия встречается примерно у 35% пациенток. Жалобы появляются вскоре после начала половой жизни или случайной половой связи. Инкубационный период при трихомониазе равен в среднем 5–15 дням. При осмотре выявляют воспалительные изменения от умеренной гиперемии свода влагалища и шейки матки до обширных эрозий, петехиальных геморрагий и опрелости в области промежности. Весьма характерным, но не постоянным симптомом является наличие гранулематозных, рыхлых поражений слизистой оболочки шейки матки красного цвета (малиновая шейка матки).

**Осложнения.** Трихомониаз увеличивает риск преждевременного

излития околоплодных вод и преждевременных родов. Заражение плода возможно только интранатально. Антенатальное инфицирование невозможно в связи с тем, что плацентарный барьер непроницаем для трихомонад. У новорожденных девочек от женщин с острой инфекцией в 5% случаев диагностируется вульвит и вульвовагинит.

**Особенности лечения.** Терапию необходимо проводить обоим половым партнерам. На фоне лечения целесообразно воздерживаться от половых контактов или использовать барьерную контрацепцию (презерватив). Только у 10,5% больных трихомониаз протекает как моноинфекция, в 89,5% случаев выявляют смешанные трихомонадные инфекции в различных комбинациях.

### Лечение ИППП

Лечение ИППП преследует две основные цели: быстрый и эффективный ответ на терапию и профилактику рецидивов у каждого отдельного пациента, а также предотвращение формирования резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам или как минимум предотвращение ее дальнейшего роста, что принципиально важно при наличии указанных выше особенностей как морфологии *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis*, так и клинических сложностей адекватного лечения вызванных ими урогенитальных и иных инфекций.

В рекомендациях ВОЗ, Европейском руководстве по ИППП, разработанном Международным Союзом по борьбе с ИППП (IUSTI) и Центрами по контролю и предотвращению заболеваний США (CDC), предусмотрено обязательное решение следующих четырех принципиальных задач: достижение микробиологического излечения, разрешение симптомов и признаков заболевания, предупреждение его осложнений и исключение распространения инфекции. Согласно рекомендациям ВОЗ, препараты, используемые для лечения ИППП, должны быть высокоэффективны (не менее 95%),

иметь доступную цену, хорошую переносимость, возможность однократного применения перорально, возможность применения во время беременности и медленное развитие к ним резистентности у микроорганизмов. Эффективность является важнейшим критерием отбора схем лечения. Схемы с гарантией излечения меньшей, чем 95%, должны использоваться с осторожностью, т. к. такое лечение способствует селекции устойчивых штаммов. Применение схем лечения, эффективность которых ниже 85%, недопустимо.

Вторым важнейшим вопросом при лечении ИППП является вопрос безопасности, которая зависит от степени токсичности применяемых средств. При проведении терапии ИППП допустимо использовать основные (препарат выбора) и альтернативные схемы лечения. Препарат выбора обеспечивает наилучшее соотношение между эффективностью и безопасностью лечения. Альтернативные препараты назначают при невозможности использования препаратов первого выбора в связи с индивидуальной непереносимостью, беременностью, лактацией, а также сопутствующими состояниями и заболеваниями.

В качестве препаратов выбора, согласно современным российским и зарубежным рекомендациям, при лечении урогенитальных инфекций рассматриваются фторхинолоны, уровень резистентности уропатогенов к которым при неосложненных инфекциях составляет 3–5%, при осложненных – несколько выше. Фторхинолоны стали первым полностью синтетическим классом антибактериальных веществ, нашедшие широкое применение в клинической практике. Этот успех отнюдь не был мгновенным – с момента присоединения фтора к налидиксовой кислоте (первый хинолон) прошло около 25 лет. Введение фтора в положение 6-хинолонового цикла и других строго определенных дополнительных структур в молекулу хинолона (или аналога, например, нафтиродона) позволило получить высокоэффективные антимикробные препараты. Имен-

но фтор сделал фторхинолоны системными антибиотиками широкого спектра действия и навсегда закрепился в их названии. Эффективность и безопасность этих препаратов при терапии ИМП доказана результатами многочисленных клинических исследований и подтверждена данными метаанализов.

В соответствии с принятой классификацией препараты класса хинолонов разделяются на 4 поколения. По современной классификации к I поколению относятся нефторированные хинолоны (налидиксовая кислота, оксолиновая кислота, пипемидовая кислота), а собственно фторхинолоны представлены тремя последующими поколениями: ко II относятся ломефлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин и цiproфлоксацин, к III – левофлоксацин, спарфлоксацин, гатифлоксацин и моксифлоксацин, к IV – тровафлоксацин. Многие новые фторхинолоны были изъяты из обращения с рынка США из-за токсичности; они включают в себя тровафлоксацин (из-за выраженного токсического действия на печень), гатифлоксацин (из-за гипогликемии и гипергликемии), грепафлоксацин (из-за токсического действия на сердце), темафлоксацин (из-за острой почечной недостаточности, гепатотоксичности, гемолитической анемии, коагулопатии и гипогликемии). По механизму действия хинолоны принципиально отличаются от других классов антибактериальных препаратов, что обеспечивает их активность в отношении многих устойчивых, в том числе полирезистентных, клинических штаммов микроорганизмов. При этом в отличие от хинолонов I поколения, активных только в отношении грамотрицательных бактерий, фторхинолоны обладают значительно более широким антимикробным спектром и улучшенными фармакокинетическими свойствами.

В 1993 году в клиническую практику был введен представитель третьего поколения фторхинолонов – левофлоксацин, синтезированный и впервые изученный японскими исследователями фирмы Daichi в

конце 1980-х гг. **Левофлоксацин**, относящийся к группе фторхинолонов III поколения, представляет собой левовращающий синтетический изомер (L-изомер, L-офлоксацин, S-офлоксацин) рацемического фторхинолона II поколения офлоксацина. Поскольку именно ЛФ обеспечивает практически все антимикробное действие в рацемическом препарате, его активность *in vitro* в 2 раза выше, чем у офлоксацина.

Аналогично другим фторхинолонам левофлоксацин проявляет бактерицидный эффект за счет ингибирования двух ферментов класса топоизомераз – ДНК-гиразы (топоизомеразы II) и топоизомеразы IV, выполняющих строго специфичные функции в процессе формирования пространственной структуры молекулы ДНК при ее репликации. ДНК-гираза катализирует расплетение (отрицательную суперспирализацию) нитей ДНК, а топоизомераза IV участвует в разъединении (декатенации) ковалентно-замкнутых кольцевых молекул ДНК. Ингибирование этих ферментов сопровождается нарушением процессов формирования, роста и деления бактериальной клетки, что приводит к ее гибели. Однако при этом левофлоксацин отличается низкой токсичностью для клеток макроорганизма, что объясняется отсутствием в них ДНК-гиразы. На фоне приема цiproфлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспорином, тетрациклинам и другим антибиотикам.

С 1997 г. левофлоксацин (500 мг) разрешен для применения в США для клинического использования. Среди фторхинолонов III поколения левофлоксацин является наиболее хорошо изученным препаратом. С момента появления на фармацевтическом рынке левофлоксацин применялся у нескольких сотен миллионов пациентов по всему миру; проведено множество клинических

исследований, в которых подтверждена его высокая эффективность и безопасность при инфекциях самой различной локализации.

В Казахстане левофлоксацин выпускается отечественным производителем АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» под торговым наименованием ЛЕВО-ЗИН в лекарственных формах для приема внутрь (таблетки по 250, 500 и 750 мг) и парентерального введения (раствор для внутривенных инфузий, 500 мг/100 мл во флаконах по 100 мл), что расширяет клинические возможности препарата и удобство его применения, обеспечивая дифференцированный подход к лечению инфекций, в том числе урогенитальных, в зависимости от степени тяжести, а также назначение его методом ступенчатой терапии (сначала внутривенно, затем внутрь).

Левофлоксацин характеризуется **широким спектром антимикробной активности**, охватывающим обширный круг клинически значимых патогенных микроорганизмов. К нему чувствительны:

- **аэробные грамположительные микроорганизмы:** Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus (метициллин-чувствительные), Staphylococcus haemolyticus (метициллин-чувствительные), Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus pneumoniae (пенициллин-резистентные штаммы), Streptococcus pyogenes и Streptococci (группы С и G); Staphylococcus haemolyticus (метициллин-резистентные);
- **аэробные грамотрицательные микроорганизмы:** Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilus influenzae (ампициллин-чувствительные и резистентные), Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis  $1\beta+$ / $\beta-$ , Pasteurella multocida, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Salmonella species,

Shigella species, Yersinia enterocolitica, другие Enterobacter spp, Bordetella pertussis, Citrobacter spp, Acinetobacter spp, Morganella morganii, и Providencia spp.;

- **анаэробные микроорганизмы:** Clostridium perfringens, Bacteroides fragilis, Peptostreptococci; другие Bacteroides spp., Clostridium difficile;
- **внутриклеточные микроорганизмы:** Chlamidia pneumoniae, Chlamidia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis.

Являясь фторхинолоном III поколения, левофлоксацин имеет **преимущества** по антимикробной активности перед препаратами предыдущих поколений. В частности, в отличие от фторхинолонов II поколения (ципрофлоксацина и др.), левофлоксацин обладает клинически значимой активностью в отношении пневмококков, более активен в отношении хламидий, микоплазм, микобактерий. Следует также отметить, что он может действовать на ряд штаммов микроорганизмов, устойчивых к фторхинолонам II поколения.

Антимикробная активность левофлоксацина является концентрационно-зависимой, при этом основным предиктором бактериологической и клинической эффективности является величина отношения площади под фармакокинетической кривой концентрация-время (ПФК) к минимальной подавляющей концентрации (МПК). Для большинства возбудителей это отношение должно составлять  $>30$ . В то же время специальные фармакодинамические исследования показали, что при применении обычных терапевтических доз левофлоксацина оно значительно превышает эту величину, достигая значений  $\geq 97$ .

Как известно, возможность применения конкретного антибактериального препарата при инфекциях, вызванных теми или иными патогенными микроорганизмами, определяется не только его природной активностью, но и вторичной (приобретенной) резистентностью к дан-

ному антибиотику соответствующих возбудителей. В отношении левофлоксацина необходимо отметить, что, согласно данным проведенных эпидемиологических исследований, вторичная резистентность к нему ведущих патогенов, в том числе и основных возбудителей урогенитальных инфекций, находится на низком уровне.

В качестве существенного элемента антимикробного действия левофлоксацина рассматривается **постантибиотический эффект** – продолжение антимикробного действия после удаления препарата из среды, длительность которого зависит от вида микроорганизма и величины ранее действовавшей концентрации. Постантибиотический эффект продолжительностью от 2 до 4,5 ч проявляется по отношению к пневмококкам, метициллиночувствительным стафилококкам, клебсиеллам и некоторым другим бактериям.

Левофлоксацин обладает **благоприятными фармакокинетическими свойствами**. Существенно, что фармакокинетические параметры лекарственных форм для приема внутрь и парентерального введения существенно не отличаются, что обуславливает возможность эффективного использования препарата ступенчатой схемой. При приеме внутрь левофлоксацин быстро и практически полностью всасывается. Биодоступность составляет 95 – 100% и не зависит от приема пищи. При однократном пероральном приеме в дозе 500 мг устойчивая концентрация препарата достигается в течение 48 ч. Уместно подчеркнуть, что левофлоксацин выделяется среди других фторхинолонов тем, что имеет наиболее высокую биодоступность и создает самые высокие плазменные концентрации при приеме внутрь.

Левофлоксацин характеризуется невысокой степенью связывания с белками плазмы – 30–40%. Он имеет большой объем распределения (около 100 л после введения в дозе 500 мг), накапливается во многих органах и тканях (легкие; слизистая оболочка бронхов; альвеолярные макрофаги; жидкость, выстилающая

альвеолы; кожа; паренхима почек; предстательная железа и др.), создавая в них уровни, в несколько раз превышающие МПК для потенциальных возбудителей.

Препарат полностью метаболизируется, образуя дезметил-левофлоксацин и N-оксид левофлоксацина. Данные метаболиты содержат <5% дозы препарата и выделяются с мочой. Левофлоксацин относится к группе фторхинолонов с максимально выраженной почечной экскрецией (>85% введенной дозы). При этом в моче создаются очень высокие концентрации активного препарата. В то же время для других новых фторхинолонов (моксифлоксацин, гатифлоксацин) характерны низкие уровни почечной экскреции, в связи с чем они не рекомендуются для лечения урогенитальных инфекций. Согласно данным, полученным в последние годы, для эрадикации уропатогенов, которая является важным условием успешного лечения урогенитальных инфекций и предупреждения рецидивов инфекции, необходимо создание не только высоких мочевых концентраций антибиотика, но и обеспечение поддержания высоких уровней в слизистой мочевого пузыря. В связи с этим начали проводиться работы по оценке потенциала различных антибактериальных препаратов в отношении указанных форм бактерий. Показано, что наибольшую активность против внутриклеточно локализованных уропатогенов проявляют фторхинолоны и нитрофурантоин, тогда как активность пенициллинов, аминогликозидов, фосфомицина и ко-тримоксазола в отношении уропатогенных штаммов *E. coli*, локализующихся внутриклеточно, является невысокой. Среди фторхинолонов наибольшей способностью к накоплению в слизистой мочевыводящих путей характеризуется ЛФ: его концентрация в уроэпителии после приема средней разовой дозы составляет 5,7 мкг/мл, то есть практически не отличается от уровня в плазме крови; менее высокие концентрации в уроэпителии создают пефлоксацин и норфлоксацин – 3,8 и 1,8 мкг/мл соответственно.

Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) ЛФ составляет 6–8 ч, обуславливая длительную циркуляцию препарата в организме в высоких концентрациях и возможность его назначения 1 раз/сут., что обеспечивает высокую комплаентность (приверженность) пациентов лечению, особенно при назначении в амбулаторной практике. При почечной недостаточности (клиренс креатинина <50 мл/мин.) T<sub>1/2</sub> ЛФ увеличивается, что требует коррекции режима его дозирования. Нарушение функции печени не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата. Левофлоксацин не удаляется из организма ни при гемодиализе, ни при перитонеальном диализе.

Фармакокинетические характеристики ЛФ не зависят от возраста, пола, расовой принадлежности и не подвержены изменениям у пациентов с тяжелыми внебольничными инфекциями.

Левофлоксацин обладает **хорошей переносимостью** и рассматривается как самый безопасный среди фторхинолонов. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями, вызываемыми левофлоксацином, которые характерны для всего этого класса препаратов, являются реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея) и со стороны ЦНС (бессонница, головная боль, головокружение) – <1%. Левофлоксацин по сравнению с другими препаратами группы ФХ обладает хорошей переносимостью и низким уровнем развития побочных эффектов, у него наибольший спектр показаний к применению, одобренных Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA).

Оценивая возможность лекарственных взаимодействий левофлоксацина, следует обратить внимание на то, что всасывание его, равно как и других фторхинолонов, в желудочно-кишечном тракте может уменьшаться при одновременном применении магниевых и алюминиевых содержащих антацидов, сукральфата, а также препаратов, содержащих

цинк и железо, вследствие образования прочных хелатных комплексов. В этой связи для обеспечения нормального всасывания левофлоксацина между его приемом и приемом перечисленных лекарственных средств необходимо соблюдать 2-часовые интервалы. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев показано, что левофлоксацин не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику теofilлина, варфарина, дигоксина и циклоспорина.

**ЛЕВОЗИН показан к применению** для лечения таких состояний как острый бактериальный синусит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, осложненные инфекции кожи и мягких тканей, пиелонефрит и осложненные инфекции мочевыводящих путей, хронический бактериальный простатит. Взрослым рекомендуется принимать таблетки внутрь 1 или 2 раза в сутки. Дозировка зависит от типа, тяжести инфекции и чувствительности возбудителя. Максимальная разовая доза – 500 мг, максимальная суточная доза – 1000 мг.

**Эффективность и безопасность применения левофлоксацина в лечении** как неосложненных, так и осложненных урогенитальных инфекций изучалась в целом ряде клинических исследований, в том числе в сравнении с другими антимикробными препаратами.

В работе японских исследователей оценивалась эффективность и безопасность перорального приема ЛФ при лечении острого неосложненного цистита в дозировках 200 мг однократно и 100 мг 2 раза/сут. в течение 3 дней. Обследование пациентов проводилось через 3 дня после завершения лечения препаратом и спустя 3 мес. Клиническая эффективность однократного приема левофлоксацина составила 96,9%, а 3-дневный курс приводил к эрадикации возбудителя в 95,8% случаев. Спустя 3 мес. рецидив инфекции был отмечен у 17,4% пациентов, принимавших препарат однократно, и у 5,6% использовавших 3-дневный курс.

Эффективность левофлоксацина в сравнении с ципрофлоксацином

при лечении острого пиелонефрита изучалась американскими учеными в двойном слепом сравнительном исследовании, в которое было включено 186 пациентов, разделенных на 2 группы. Пациенты первой группы принимали левофлоксацин в дозе 250 мг 1 раз/сут, а второй – ципрофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза/сут. Клиническая эффективность левофлоксацина составила 92%, ципрофлоксацина – 88%. Микробиологическая эффективность терапии оценивалась через 5–9 дней после окончания лечения. Было показано, что прием левофлоксацина приводил к эрадикации возбудителя в 95% случаев, ципрофлоксацин проявил сопоставимую микробиологическую эффективность – 94%.

В исследовании, проведенном в РФ, которое включало 49 пациентов (27 женщин и 22 мужчины в возрасте от 18 до 76 лет) с осложненными урогенитальными инфекциями (29 – обострение хронического пиелонефрита, 5 – обострение хронического цистита, 15 – обострение хронического простатита), вызванными грамположительными (23 штамма) и грамотрицательными (46 штаммов) микроорганизмами, левофлоксацин применяли в дозах 250 или 500 мг (соответственно 23 и 26 пациентов) 1 раз/сут. в течение 10 дней. Уже на 3-и сут. лечения у подавляющего большинства больных наблюдали положительную клиническую динамику (ослабление болей, уменьшение или исчезновение дизурии, улучшение общего состояния). В целом у всех больных применение ЛФ сопровождалось положительным клиническим эффектом (100%). Бактериологическая эффективность составила 98,5%. У 11 больных оценивали эффективность ступенчатой терапии ЛФ (4–5 дней по 500 мг внутривенно, затем после стабилизации клинической картины – внутрь в той же дозе). Клиническая эффективность составила 98%, бактериологическая – 97%.

В недавно завершеном мультицентровом исследовании клинической эффективности и безопасности внутривенного введения левофлоксацина в дозе 500 мг 1 раз в сутки в терапии 4888 пациентов с

бактериальной инфекцией общая эффективность лечения составила 90,8%. Эффективность терапии левофлоксацина при инфекциях дыхательных путей составила 90,2%, мочевыводящих путей – 92,3%, пищеварительного тракта – 91,9%, при гинекологических инфекциях – 94,5% и инфекциях у пациентов с гематологическими заболеваниями – 88,7%. Уровень бактериальной эрадикации составил 80,3%.

В клинике воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов Института урологии АМН Украины 30 больных острым пиелонефритом (женщины в возрасте 18–76 лет) получали эмпирическую терапию левофлоксацином в дозе 500 мг внутривенно 1 раз в сутки в течение 5 дней в комплексе с другими препаратами патогенетической и симптоматической терапии. Согласно клинко-лабораторным и бактериологическим данным, у 90% больных зафиксирован позитивный результат лечения. Слабо выраженные побочные реакции отмечали у 6,7% пациентов (терапия не прерывалась).

В проведенных к настоящему времени *фармакоэкономических* исследованиях, в том числе с участием больных с тяжелым и/или прогностически неблагоприятным течением заболевания, получены убедительные свидетельства превосходящей или по меньшей мере сопоставимой клинической и микробиологической эффективности монотерапии левофлоксацином по сравнению с традиционным комбинированным лечением (цефалоспорины + макролиды). Это обстоятельство, а также прекрасный профиль безопасности, подтвержденный многолетней практикой широкого клинического применения, и очевидные экономические преимущества монотерапии объясняют присутствие левофлоксацина в современных схемах лечения, особенно в условиях стационара. Применение левофлоксацина в качестве монотерапии, помимо экономии средств, снижает риск возникновения нежелательных лекарственных реакций.

Отсутствие существенных различий между фармакокинетическими

параметрами левофлоксацина при внутривенном и пероральном применении позволяет применять его в схемах ступенчатой терапии с ранним переходом на прием внутрь, что облегчает работу медицинского персонала, способствует сокращению длительности пребывания пациента в стационаре и уменьшению общей стоимости лечения без снижения клинической и микробиологической эффективности.

Таким образом, несмотря на наличие в арсенале урологов, нефрологов, гинекологов и дерматовенерологов большого количества современных антибактериальных препаратов, проблему лечения урогенитальных инфекций нельзя считать окончательно решенной. Основной преградой на пути к ее решению является антибиотикорезистентность возбудителей. К ее стремительному росту, который мы наблюдаем в последние десятилетия, приводит чрезмерно активное и бесконтрольное применение АБП. При этом темпы роста устойчивости патогенных и условно-патогенных микроорганизмов опережают успехи фармацевтической индустрии, что не позволяет компенсировать проблему растущей антибиотикорезистентности созданием новых противомикробных средств. Рациональным в терапии урогенитальных инфекций является взвешенное и аргументированное применение антибактериальных препаратов с доказанной эффективностью. Высокая активность левофлоксацина в инфицированном организме, в том числе при ИППП, обеспечивается его высокой бактерицидной активностью с широким спектром, который охватывает многие клинически значимые грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, достаточно длительным постантибиотическим эффектом, что облегчает фагоцитарную активность в отношении клеток, не восстановивших способность к делению, и высокими концентрациями в жидкостях и тканях организма, в том числе в урогенитальном тракте; а также сбалансированными фармакокинетическими свойствами.



## Список литературы:

1. Батыршина С.В. Урогенитальный хламидиоз: антибактериальная терапия и способы потенцирования ее эффективности. 2010. Практическая медицина, (43), 57.
2. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Дворников А.С. Современные представления о воспалительных заболеваниях органов малого таза: обзор литературы. 2016. Гинекология, 18 (3), 4.
3. Довлетханова Э. Р. Воспалительные заболевания органов малого таза (роль ИППП в развитии ВЗОМТ). 2013. Медицинский совет, (8), 62.
4. Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Захаров В.К., Нороха И.И. Этиотропное лечение больных хламидийно микоплазменной инфекцией. 2007. Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология, (1-4 (10)), 249-254.
5. Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Мельник Я.И., Касатонова Е.В., Симаков В.В., Красняк С.С. Снижение продолжительности курса антибактериальной терапии за счет повышения суточной дозы при лечении хронического бактериального простатита. 2014. Экспериментальная и клиническая урология, (1), 44.
6. Капительный В.А., Лысцев Д.В. Современные методы диагностики и лечения хламидийной инфекции. 2019. Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева, 6 (1), 8.
7. Кисина В.И., Романова И.В., Жукова О.В., Яковлев С.В. Сравнительный анализ современных подходов к лечению *M. genitalium* инфекции в клинической практике. 2019. Антибиотики и химиотерапия, 64 (3-4), 30-36.
8. Сняжкова Л.А. Рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей междисциплинарная проблема. 2014. Медицинский совет, (9), 100.
9. Соловей Н.В., Протасевич Т.С. Обзор современных рекомендаций по лечению инфекций, передающихся половым путем. 2015. Медицинские новости, (8 (251)), 25(2014).
10. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. - 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Деловой экспресс, 2016. - 768 с.
11. Яковлев С.В., Рафальский В.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016; 69.
12. Centers for Disease Control and Prevention: Gonorrhea – 2016 STD Surveillance Report. 2016. Accessed November 29, 2017.
13. Getman D., Jiang A., O'Donnell M., Cohen S. Mycoplasma genitalium Prevalence, Coinfection, and Macrolide Antibiotic Resistance Frequency in a Multicenter Clinical Study Cohort in the United States. J Clin Microbiol. 2016 Sep; 54 (9): 2278-83.
14. Jensen J.S., Cusini M., Gomberg M., Moi H. 2016 European guideline on Mycoplasma genitalium infections. J Eur Acad Dermatol Venerol 2016; 30 (10): 1650–1656.
15. Public Health England: Sexually transmitted infections (STIs): annual data tables – GOV.UK. Sexually transmitted infections (STIs): annual data tables 2017. Accessed November 29, 2017.
16. Unemo M. Current and future antimicrobial treatment of gonorrhoea—the rapidly evolving *Neisseria gonorrhoeae* continues to challenge. BMC Infect Dis. 2015; 15-364.

# Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики



А.М. Шамилова, И.Ю. Ильина, Е.И. Боровкова, Ю.Э. Доброхотова  
ФГАОВ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Обзор посвящен актуальной проблеме, значительно влияющей на фертильную функцию женщины, – хроническому эндометриту (ХЭ), для которого характерны клинические проявления разной степени выраженности и морфологические изменения эндометрия. Отмечено, что показатели встречаемости ХЭ колеблются в широких пределах, что связано с преимущественно бессимптомным течением заболевания и несовершенством диагностики. Представлены патогенетические механизмы развития воспалительного процесса в эндометрии и различные взгляды на его влияние на репродуктивный потенциал женщины. Отмечена необходимость дальнейшего поиска маркеров рецептивности эндометрия, которые позволят на практике оценить степень повреждения эндометрия, что может помочь в выработке алгоритма проведения прегравидарной подготовки. Основное внимание уделено методам, используемым в диагностике ХЭ, и их диагностической ценности. Показана перспективность иммуногистохимических методик исследования эндометрия, которые можно применять не только для выявления воспалительного процесса в эндометрии, но и для контроля эффективности лечения. Обоснована целесообразность комплексного подхода к диагностике ХЭ, предусматривающего проведение УЗИ органов малого таза, оценку доплерометрических показателей, анализ микробиоты эндометрия, диагностическую гистероскопию с последующей морфологической оценкой биоптата эндометрия и определение рецептивности эндометрия.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, невынашивание беременности, бесплодие, аутоиммунные процессы, хроническое воспаление, структура эндометрия, иммуногистохимическое исследование.

Для цитирования: Шамилова А.М., Ильина И.Ю., Боровкова Е.И., Доброхотова Ю.Э. Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):243–249. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249.

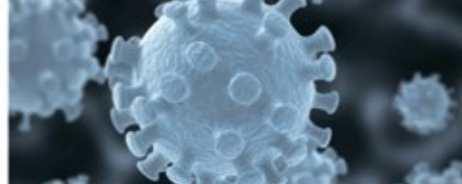
## Chronic endometritis. Towards the improvement of diagnostic methods

A.M. Shamilova, I.Yu. Il'ina, E.I. Borovkova, Yu.E. Dobrokhotova  
Pirogov Russian National ResearCh MediCal University, MosCow, Russian Federation

This paper reviews an important issue that significantly affects female fertility, chronic endometritis. This condition is characterized by clinical presentations of various severity and abnormalities of endometrial morphology. The rate of chronic endometritis varies greatly, mainly due to predominantly asymptomatic course and imperfect diagnostics. Pathogenic mechanisms of endometrial inflammation and different views on its effects on female reproductive potential are addressed. Further search for endometrial receptivity markers is needed as these markers will allow for assessing the severity of endometrial damage to develop the algorithm of preconception care. The authors focus on diagnostic techniques for chronic endometritis and their value. Immunohistochemistry of endometrium is a promising tool to be applied to diagnose endometrial inflammation and monitor treatment efficacy. A complex diagnostic approach to chronic endometritis that includes pelvic ultrasound, Doppler ultrasound, assessment of endometrial microbiota, diagnostic hysteroscopy and endometrial histopathology, and evaluation of endometrial receptivity is useful.

**Keywords:** chronic endometritis, termination of pregnancy, infertility, autoimmune processes, chronic inflammation, endometrial structure, immunohistochemistry.

For citation: Shamilova A.M., Il'ina I.Yu., Borovkova E.I., Dobrokhotova Yu.E. Chronic endometritis. Towards the improvement of diagnostic methods. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):243–249 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249.



## Введение

Хронический эндометрит (ХЭ) – это синдром, для которого характерны клинические проявления разной степени выраженности и морфологические изменения эндометрия в результате длительного воздействия инфекционного фактора, приводящего к нарушению циклической трансформации и рецептивности эндометрия [1, 2]. По мнению Н.Я. Park et al. [3], ХЭ можно определить, как состояние, связанное с нарушением мирного сосуществования микроорганизмов и иммунной системы эндометрия.

Хронический эндометрит занимает ведущее место в структуре внутриматочной патологии у пациенток с бесплодием. По данным различных авторов, его частота колеблется от 2,8 % до 68 % [4, 5], что связано с некоторыми сложностями постановки диагноза, так как чаще всего данная патология протекает бессимптомно [2, 4].

Эндометрий представлен гормонально регулируемой популяцией клеток, характеризующейся циклическими морфологическими и биохимическими изменениями, которые необходимы для создания оптимальных условий для имплантации и развития эмбриона, протонирования беременности [1, 4]. Изменения, характерные для ХЭ, могут привести к нарушению нормального функционирования репродуктивной системы [6].

Известно, что воспаление является защитным механизмом организма, реализуемым в ответ на действие патогенных факторов, в результате чего происходит их элиминация из организма. Однако длительный воспалительный процесс, характерный для ХЭ, не оказывает протективного действия, а, наоборот, приводит к деструктивным изменениям в эндометрии [2, 7, 8].

Развитию персистирующего воспалительного процесса в эндометрии способствуют патогенные микроорганизмы, а также аутоиммунные процессы, которые нарушают сложную последовательную цепь антиоксидантной защиты [2,

7]. В результате воздействия всех факторов изменяется ангиоархитектоника эндометрия, что обуславливает нарушение микроциркуляции в тканях и повышение коагуляционного потенциала крови [2, 9].

К группе риска по развитию ХЭ можно отнести женщин, перенесших инвазивные манипуляции в полости матки, послеродовые инфекционно-воспалительные осложнения, воспалительные заболевания мочевыводящей системы, а также имеющих гинекологические заболевания [10, 11].

На сегодняшний день ХЭ рассматривается как отдельная нозологическая форма, хотя в течение длительного времени высказывались сомнения в том, что данное патологическое состояние можно выделять в отдельное заболевание ввиду отсутствия признаков классической патологии и с учетом ежемесячного отторжения патологического эндометрия [1, 2].

По данным многих исследований, выявляется положительная корреляция между репродуктивными потерями и ХЭ [10, 12]. Известно, что среди пациенток, страдающих привычным невынашиванием, у 73 % вне беременности обнаруживается ХЭ [13]. Большинство специалистов связывают ХЭ с бесплодием неясного генеза, привычным невынашиванием беременности, самопроизвольными выкидышами и преждевременными родами [6, 14]. Однако в литературе можно встретить разноречивые данные по этому поводу.

Так, А. Volodarsky-Perel et al. [15] заключили, что распространенность ХЭ среди бесплодных женщин выше, чем среди фертильных. Исход беременности у бесплодных пациенток с леченным ХЭ был сходен с таковым у тех, кто был бесплоден при отсутствии ХЭ. По мнению Е. Cicinelli et al. [4], ХЭ широко распространен среди пациенток с необъяснимым бесплодием. Диагностика и лечение ХЭ повышают частоту спонтанных беременностей. Эти данные подтверждаются другим исследованием [16], пока-

завшим, что самым эффективным методом лечения ХЭ является назначение пероральных антибактериальных препаратов, на фоне приема которых у пациенток отмечается достоверное увеличение частоты наступления беременности, на основании чего авторы пришли к выводу, что ХЭ оказывает значительное влияние на имплантацию и снижает фертильность.

В то же время J.C. Kasius et al. [5] не выявили связи между неудачными попытками ЭКО и ХЭ. ХЭ выявлялся у 2,8 % пациенток, которым проводили диагностическое выскабливание и гистероскопию перед программой ЭКО. Частота рождения живых детей, в том числе и после спонтанно возникшей беременности, составила 76 % в группе с ХЭ и 54 % в группе контроля при отсутствии статистической значимости различий. То есть, по мнению авторов, влияние ХЭ на репродуктивную систему минимально [5].

Тем не менее большинство авторов сходятся во мнении, что пациентки с ХЭ в анамнезе, несмотря на проведение прегравидарной подготовки, входят в группу высокого риска по развитию акушерских и перинатальных осложнений. Известно, что у данной категории женщин достоверно чаще, чем у здоровых женщин, во время беременности выявляются инфекционные осложнения, угроза прерывания беременности, хроническая плацентарная недостаточность, асфиксия при рождении [17, 18].

На сегодняшний день известно, какие морфофункциональные изменения эндометрия происходят в период «окна имплантации», однако до сих пор обнаруживаются все новые данные о клетках, участвующих в процессе имплантации, и пока не удается полностью понять механизм их действия. Продолжается поиск маркеров рецептивности эндометрия, которые позволяют на практике оценить степень повреждения эндометрия, что может помочь в выработке алгоритма проведения прегравидарной подготовки [6, 18].

### Клиническая картина ХЭ

Клинические проявления ХЭ неспецифичны. При данном патологическом процессе пациентки могут предъявлять жалобы на циклические маточные кровотечения, кровяные выделения за несколько дней до начала менструации и после, на наличие постоянных болей в нижних отделах живота, серозные и гнойные выделения из половых путей [1, 9, 19, 20].

### Методы диагностики ХЭ

При постановке диагноза ХЭ принято проводить основные и дополнительные диагностические исследования [1].

К основным, или обязательным, методам диагностики, которые рекомендуется проводить в рамках амбулаторного звена, относятся: изучение жалоб и особенностей анамнеза пациентки, УЗИ органов малого таза, обследование на хламидии, трихомонады и гонорею методом ПЦР, гистологическое и бактериологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам соскоба из полости матки на 7–10-й день менструального цикла [1].

Несмотря на то, что диагностическая ценность УЗИ органов малого таза для выявления ХЭ широко обсуждается, на сегодня данный метод является обязательным для постановки диагноза ХЭ. Обычно принято проводить УЗИ в первую (5–7-й дни цикла) и во вторую (17–22-й дни) фазы менструального цикла [18]. С 1993 г. и по настоящее время применяются эхографические критерии ХЭ, разработанные В.Н. Демидовым и соавт. [21–23].

Возможно проведение доплерометрии сосудов малого таза, но сведений об использовании данной методики у пациенток с ХЭ мало. В литературе имеются сообщения о достоверном снижении показателей васкуляризации всей матки и эндометрия при ХЭ по сравнению с показателями у здоровых женщин, что указывает на выраженные изменения в микроциркуляторном русле на фоне персистирующего воспаления в эндометрии [17, 24,

25]. С целью обнаружения данных изменений рекомендуется использовать цветное доплеровское картирование в импульсном, постоянноволновом и энергетическом режиме трансвагинальным датчиком [26–28].

В последнее время в клинической практике используется новый метод диагностики – ультразвуковая эластография, позволяющая оценивать жесткость исследуемых структур матки [29, 30]. У женщин с ХЭ и при туберкулезном поражении эндометрия показатели жесткости эндометрия достоверно выше, чем у здоровых женщин [29]. Однако данная методика не используется рутинно.

В некоторых публикациях можно встретить указания на целесообразность проведения МРТ органов малого таза с целью установления диагноза ХЭ [31]. У МРТ высокая разрешающая способность из-за хорошего контрастирования мягких тканей и высокой чувствительности к воспалительным изменениям. МРТ помогает в постановке диагноза острых воспалительных заболеваний органов малого таза, а также в выявлении ХЭ [31]. По данным авторов, специфичность и чувствительность МРТ без контрастирования при выявлении ХЭ и метроэндометрита составляют 75,3 % и 95,9 % соответственно [31]. Однако надо отметить, что данная методика именно в постановке диагноза ХЭ не нашла широкого применения ввиду дороговизны и в связи с тем, что результаты МРТ сопоставимы с результатами УЗИ и другими диагностическими методами подтверждения ХЭ.

При гистероскопии у пациенток с ХЭ можно выявить неравномерную толщину эндометрия, полиповидные разрастания, полнокровие сосудов, кровоизлияния точечного характера, примерно в 10 % случаев может наблюдаться очаговая гипертрофия [32]. По данным D. Song et al. [33], обнаружение гиперемии эндометрия, микрополипов или интестинциального отека эндометрия при гистероскопии должно настоятельно в отношении наличия ХЭ

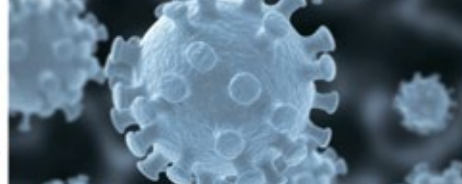
у данной пациентки. Однако учитывая, что диагностическая ценность гистероскопии в постановке диагноза ХЭ составляет лишь 67 %, последующее гистологическое исследование биоптатов эндометрия является обязательным.

### Особенности иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия при ХЭ

Неспецифичными патоморфологическими признаками ХЭ являются лимфолейкоцитарная инфильтрация, очаговый фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий. Характерной гистологической картиной, указывающей на ХЭ, считают наличие плазматических клеток в биоптатах эндометрия в первую фазу менструального цикла [6, 14]. В связи с этим некоторые авторы определяют ХЭ как местное воспалительное заболевание, характеризующееся необычной плазмоцитарной инфильтрацией в стромальных областях эндометрия [14, 34]. Интересно, что корреляции между выраженностью клинической жалобы и степенью поражения или количеством плазматических клеток в лейкоцитарном инфильтрате может и не быть [34].

Иногда выявить плазматические клетки бывает затруднительно, в этом случае рекомендуют проводить иммуногистохимическое исследование на определение Syndecan-1 – протеогликана, находящегося на поверхности плазматических клеток и кератиноцитов. Выясняя необходимость обнаружения Syndecan-1 с целью повышения диагностической точности, авторы [35] пришли к выводу, что дополнительное определение данного маркера улучшает диагностику ХЭ на 35 %, а также может служить критерием излеченности при его отсутствии после проведенного курса антибактериальной терапии [36].

К сожалению, при рутинном гистологическом исследовании биоптатов эндометрия далеко не всегда делается подробное описание кле-



точного состава, что может быть связано со сложностями проведения трудоемких микроскопических исследований [3].

Если говорить о диагностической ценности вышеперечисленных методов в отношении постановки диагноза ХЭ, то надо отметить, что сочетание таких манипуляций, как гистероскопия, гистологическое исследование биоптатов эндометрия и определение микробной культуры в эндометрии, обладает 75 % чувствительностью и 100 % специфичностью [37].

Ряд авторов при проведении иммуногистохимического анализа биоптата эндометрия считают целесообразным выявлять наличие антигенов вируса простого герпеса, цитомегаловируса и вируса Эпштейна-Барр, а также показатели местного иммунитета, что может определять тактику лечения пациенток с ХЭ [12].

Е.Ю. Волкова и соавт. [38] также продемонстрировали, что иммунорфологическая картина «тонкого» эндометрия в 67,8 % случаев характеризуется признаками ХЭ [38]. Кроме того, по данным некоторых авторов, ХЭ можно подтвердить при выявлении некоторых иммуногистохимических маркеров, таких как CD68, CD138, Ki-67, а также Syndecan-1, который экспрессируется на поздних стадиях дифференцировки В-лимфоцитов и участвует в процессах неоваскуляризации, новообразования и деления клеток, возможно выявить увеличение содержания коллагена III и IV типов [39, 40].

Также проводились исследования, направленные на обнаружение у пациенток с ХЭ антител к рецепторам половых гормонов и гликоделину при иммуногистохимическом анализе [41]. В результате у 55,9 % пациенток с аномальным маточным кровотечением и бесплодием с помощью комплексного клинико-морфологического обследования был обнаружен ХЭ, что явилось показанием к прегравидарной подготовке. Наиболее значимые изменения наблюдались

со стороны рецепторов к прогестерону в ранние периоды фазы пролиферации и секреции. С этим и связана плохая восприимчивость эндометрия к прогестерону, что, в свою очередь, способствует развитию неполноценного эндометрия и может привести к нарушению имплантации blastocysts.

Аналогичные результаты получены L.M. Mikhaleva et al. [42]. В ходе исследования были сделаны выводы о том, что продукция эндометриального гликоделина в пролиферативную фазу у пациенток с ХЭ может быть одним из патогенетических механизмов развития бесплодия. Кроме того, у пациенток с ХЭ было отмечено снижение количества CD4-клеток с одновременным повышением экспрессии CD8 и снижением уровня CD20. Эти изменения эндометрия следует учитывать при прегравидарной подготовке пациенток с ХЭ.

Н.А. Гомболевская и соавт. [32] выделили наиболее важные молекулярно-генетические маркеры воспалительного процесса при ХЭ. Было установлено, что экспрессия генов иммунного ответа в эндометрии зависит от фазы менструального цикла и наличия воспаления, это подтвердило результаты других исследований [41]. При хроническом эндометрите и лимфоидной инфильтрации стромы эндометрия оказалась повышена экспрессия провоспалительных цитокинов. Склерозирование сосудов и фиброз стромы эндометрия сопровождаются более выраженными изменениями цитокинового каскада [32]. Данные факты были подтверждены C. Tortorella et al. [43], которые также выявили молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с хроническим эндометритом.

W.J. Wang et al. [44] указали на то, что экспрессия IL-17 была достоверно выше у пациенток с ХЭ по сравнению с группой сравнения, в то время как экспрессия IL-10 и TGFβ была достоверно ниже. Более того, экспрессия белка аутофагии (LC3II) оказалась повышена, в то время как экспрессия mTORC1 была нарушена.

Результаты другой работы [45] также подтверждают необходимость проведения иммуногистохимического исследования, которое позволяет достоверно выявить наличие хронического воспаления в эндометрии и степень его выраженности путем определения лимфоцитов, экспрессирующих маркеры NK-клеток CD56+ и CD16+, лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации HLA-DR+ II класса, и лимфоцитов CD20+. Повышение содержания иммунокомпетентных клеток в эндометрии указывает на длительный воспалительный процесс. Кроме определения маркеров иммунокомпетентных клеток эндометрия, при ХЭ также возможно проведение иммуногистохимического исследования рецепторов к прогестерону и эстрогенам, к маркерам Ki67, Aoprotein, EGF, VEGF, TGFα, коллагену III и IV типов [45].

В исследовании [46] у пациенток с ХЭ иммуногистохимическим методом оценивали количество пиноподий, рецепторов, инфекционных агентов, CD138, CD20, CD8, CD4, CD56, HLA-DRII, реакцией обратной транскрипции и полимеразной цепной реакцией определяли экспрессию TLR4, TLR2, HBD1, TNFα, методом иммуноферментного анализа – уровень HNP1–3. После этого был назначен 20-дневный курс цитокинотерапии. Оказалось, что после терапии в 1,3 раза возросло число пиноподий, в 1,6 раза снизилось выявление CD138, в 1,4 раза – CD20. Содержание Т-хелперов выросло в 1,7 раза, HLA-DRII – в 1,5 раза, в 1,3 раза снизилась экспрессия гена TLR2, в 1,5 раза возросла экспрессия гена TLR4, в 1,2 раза – TNFα, в 2,1 раза – HBD1 и в 1,57 раза – HNP1–3. То есть иммуногистохимический анализ помогает не только в выявлении признаков хронического воспаления в эндометрии и постановке диагноза, но и в подборе адекватного патогенетического лечения, направленного на устранение воспалительного процесса и восстановление нормальной архитектоники эндометрия [46].

Что касается необходимости определения уровня маркеров си-

стемного воспаления, то оказалось, что определение в периферической крови таких показателей, как адипонектин, С-реактивный белок, лептин и IL-6, общие иммуноглобулины, антитела к щитовидной железе, антифосфолипидные антитела, не является значимым в постановке диагноза ХЭ [47]. Y. Li et al. [48] оценивали уровень периферических иммунных клеток, цитокинов, цитотоксичность NK-клеток и содержание иммунных клеток в эндометрии у пациенток с привычным невынашиванием с ХЭ и без ХЭ [48]. При ХЭ отмечена повышенная инфильтрация эндометрия иммунными клетками, что и приводит к снижению восприимчивости эндометрия и развитию привычного невынашивания.

В литературе имеются данные об определении  $\alpha 2$ -микроглобулина в менструальной крови с целью улучшения и упрощения диагностики ХЭ [49]. Однако оказалось, что снижение количества  $\alpha 2$ -микроглобулина в менструальной крови характерно как для пациенток с ХЭ, так и для женщин с недостаточностью лютеиновой фазы. То есть при обнаружении низких показателей данного маркера можно говорить о наличии у пациентки ХЭ только при условии исключения у нее недостаточности лютеиновой

фазы. Данная методика относится к неинвазивным и может быть использована для последующей оценки эффективности лечения рассматриваемой патологии [49].

В работе [27] предложен диагностический алгоритм, который включает УЗИ органов малого таза, оценку доплерометрических показателей, анализ микробиоты эндометрия, применение диагностической гистероскопии с последующим проведением морфологической оценки биоптата из полости матки и определение рецептивности эндометрия, включая определение ER $\alpha$ , PR, p53, bcl-2, CD56+, LIF, LIF-R, CD138+ при проведении иммуногистохимического анализа. Показано, что разработанный алгоритм диагностических мероприятий у пациенток с ХЭ и привычным невынашиванием беременности позволит с точностью 92,5 % диагностировать нарушения рецептивности эндометрия, что в свою очередь поможет выработать алгоритм ведения данных пациенток [27].

Очевидно, что при ХЭ взаимодействие бактерий с микроокружением эндометрия способствует изменению популяции лейкоцитов, продукции цитокинов и факторов роста, которые негативно влияют на рецептивность эндометрия. Од-

нако на сегодняшний день сохраняет актуальность стандартизация критериев гистопатологической диагностики и методики иммуногистохимии [50].

### Заключение

Заболеваемость ХЭ высока, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении данного заболевания. Частота наступления беременности после лечения ХЭ остается низкой. На сегодняшний день сохраняется необходимость подготовки эндометрия к имплантации эмбриона, особенно у женщин с ХЭ и неудачными исходами лечения методом ЭКО в анамнезе. В связи с этим актуальной остается задача по разработке эффективных методов диагностики ХЭ, включая иммуногистохимический анализ биоптатов эндометрия, и внедрение этих методов в алгоритм обследования пациенток с ХЭ. Исследование не только морфологической картины, но и субпопуляционного состава лимфоцитов эндометрия повышает эффективность диагностики ХЭ, что позволяет выбрать оптимальную лечебную тактику у пациенток с нарушениями репродуктивной функции при ХЭ.

Список литературы находится в редакции

#### Сведения об авторах:

*Шамилова Айшат Магомедовна* – старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4194-4094.

*Ильина Ирина Юрьевна* – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

*Боровкова Екатерина Игоревна* – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2539-4638.

*Доброхотова Юлия Эдуардовна* – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Контактная информация: Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: iliyina@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

#### About the authors:

*Aishat M. Shamilova* – senior lab assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4194-4094.

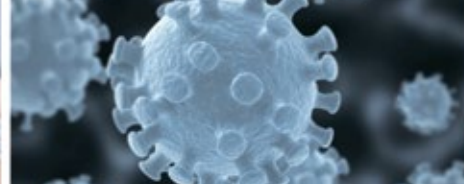
*Irina Yu. Il'ina* – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

*Ekaterina I. Borovkova* – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2539-4638.

*Yuliya E. Dobrokhotova* – Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Contact information: Irina Yu. Il'ina, e-mail: iliyina@mail.ru. Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.



# Лечение, диагностика и адекватная профилактика железодефицитных состояний в практике акушера–гинеколога



А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, Е.В. Ночевкин  
Московский государственный медико–стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,  
Москва

В статье рассматриваются особенности метаболизма железа при беременности, принципы лабораторной диагностики, профилактики и лечения ЖДА. В настоящее время эксперты ВОЗ при лечении железодефицитных состояний рекомендуют использовать пероральные препараты двухвалентного железа с его замедленным высвобождением. Представлен собственный опыт авторов по использованию для профилактики и лечения ЖДА в акушерско–гинекологической практике препарата Ферретаб комп. Одна его капсула содержит 163,56 мг железа фумарата и 0,54 мг фолиевой кислоты. Ферретаб комп. применяется при ЖДА любой степени тяжести, обусловленной беременностью, миомой матки, аденомиозом, гиперпластическими процессами в эндометрии и другими гинекологическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** железодефицитные состояния, железодефицитная анемия, акушерско–гинекологические заболевания, беременность, препараты двухвалентного железа, железа фумарат, ферретаб комп.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Лечение, диагностика и адекватная профилактика железодефицитных состояний в практике акушера–гинеколога. Акушерство и гинекология. 2015; 4: 69–74.

A.L. Tikhomirov, S.I. Sarsania, E.V. Nochevkin

## Treatment, diagnosis, and adequate prevention of iron deficiencies in the practice of an obstetrician/gynecologist

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow 127473, Delegatskaya str. 20 bld. 1, Russia  
The paper considers the specific features of iron metabolism in pregnancy, the principles of laboratory diagnosis, prevention, and treatment of IDA. At the present time, WHO experts recommend using oral sustained-release ferrous iron preparations for the treatment of iron deficiencies. The paper presents the authors' experience with ferretab comp. in preventing and treating IDA in obstetric/gynecologic practice. One capsule of the drug contains 163.56 mg ferrous furamate and 0.54 mg folic acid. Ferretab comp. is used in any degree of IDA caused by pregnancy, uterine myoma, adenomyosis, endometrial hyperplastic processes, and other gynecological diseases.

**Key words:** iron deficiencies, iron-deficiency anemia, obstetric and gynecological diseases, pregnancy, ferrous iron preparations, ferrous furamate, ferretab comp.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Tikhomirov A.L., Sarsania S.I., Nochevkin E.V. Treatment, diagnosis, and adequate prevention of iron deficiencies in the practice of an obstetrician/gynecologist. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2015; (4): 69–74. (in Russian)

На современном этапе проблема железодефицитных состояний и железодефицитной анемии (ЖДА) продолжает оставаться актуальной. Несмотря на возросший интерес врачей к этой патологии, большой арсенал лекарственных средств для лечения, разработку новых тестов и методов диагностики, число больных ЖДА неуклонно растет [1].

По данным ВОЗ, в мире, население которого сейчас приближа-

ется к 6 млрд человек, около 2 млрд страдают ЖДА, которая составляет 80 % всех анемий [2]. Исследования ВОЗ и Мирового банка свидетельствуют о том, что ЖДА является третьей по распространенности причиной временной потери трудоспособности у женщин в возрасте 15–44 лет. По данным МЗ РФ, в России в 2000 г. было выявлено 1 278 486 случаев болезней крови и кроветворных органов, из них

более 86 % составили анемии [2, 3]. В отдельных группах населения частота встречаемости железодефицитных состояний достигает 50 и даже 70–80 % [3–5]. Частота случаев анемии за последние 10 лет увеличилась более чем в 6 раз, причем чаще анемия встречается среди женщин детородного возраста, беременных и детей в возрасте 12–17 лет [6]. По данным официальной статистики МЗ РФ, из числа жен-

щин, закончивших беременность в 1995 г., анемия была выявлена у 34,4 %, а в 2000 г. – у 43,9 % [7].

Причины, приводящие к развитию ЖДА, многочисленны, в связи с чем клиницисту необходимо использовать все диагностические критерии, позволяющие установить истинную причину заболевания и выбрать обоснованную стратегию лечения [3, 8–10].

Анемия, изменяя гомеостаз материнского организма вследствие обменных, волевических, гормональных, иммунологических и других нарушений, способствует развитию акушерских осложнений [5, 11–13]. Частота их находится в прямой зависимости от степени тяжести анемии. Ранний токсикоз у пациенток с ЖДА развивается в 23–28 % случаев; угроза прерывания беременности встречается в 12–15 % случаев, а преждевременные роды – в 11–42 %. С ЖДА связывают возрастающую частоту преждевременных родов и недоношенных детей. У беременных с дефицитом железа в 2–3 раза чаще, чем у женщин с нормальным уровнем гемоглобина (Hb), развивается преэклампсия. Сочетание ЖДА и преэклампсии наблюдается у 14,5–50,0 % женщин [14–19].

### Метаболизм железа

ЖДА рассматривается как клинико-гематологический симптомокомплекс, характеризующийся нарушением образования гемоглобина вследствие дефицита железа в сыворотке крови и костном мозге и развитием трофических нарушений в органах и тканях.

Различают два вида железа: экзогенное (алиментарное), поступающее в организм только с пищей; эндогенное, которое содержится в организме в Hb, миоглобине, тканевых ферментах, плазме, в органах (печени, селезенке, костном мозге).

### Обмен железа во время беременности

У женщин суточная потребность в железе составляет 1,5–1,7 мг, при обильных менструальных кровотечениях она возрастает

до 2,5–3,0 мг. При потерях крови с выведением из организма более 2 мг железа в сутки развивается его дефицит. Однако при обильной менструации женщина за несколько дней может потерять 50–150 мг железа, а при наличии миомы матки, эндометриоза, гиперпластических процессов потеря может достигать до 500 мг. Для естественного восстановления запаса железа в организме после обильной менструации необходимо около 6 месяцев. Суточная потребность в железе в период беременности и нормально протекающих родов увеличивается в 2 раза, лактации – в 10 раз. К концу беременности неизбежно наступает обеднение железом организма матери в связи с депонированием его в фетоплацентарном комплексе (около 450 мг), увеличением объема циркулирующей крови (около 500 мг) и в послеродовом периоде в связи с физиологической кровопотерей в III периоде родов (150 мг) и лактацией (400 мг). Суммарная потеря железа, связанная с нормально протекающей беременностью, родами и лактацией, составляет около 1400 мг, и для ее восполнения требуется 2–3 года. Во время беременности значительная часть усвоенного железа поступает в плаценту, костный мозг, печень. В первом триместре беременности и частично во втором происходит увеличение запасов железа, о чем свидетельствуют показатели Hb: 120–135 г/л. Со второй половины беременности, особенно в третьем триместре и послеродовом периоде, содержание резервного железа снижается. Соответственно, ниже становятся и показатели Hb – от 118 до 122 г/л. Даже при физиологическом течении беременности и отсутствии признаков ЖДА концентрация сывороточного железа (СЖ) достоверно снижается. Во время гестации железо усиленно расходуется вследствие интенсификации обмена веществ: в первом триместре потребность в нем не превышает потребность до беременности, во втором – увеличивается до 2–4 мг, в третьем – возрастает до 10–12 мг/сут. За весь

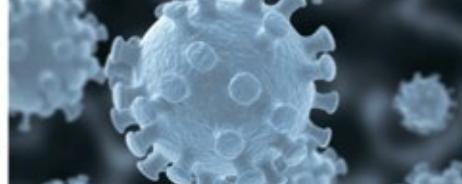
гестационный период на кроветворение расходуется 500 мг железа, из них на потребности плода – 280–290, плаценты – 25–100 мг. Процесс всасывания железа на протяжении беременности усиливается и составляет в первом триместре 0,6–0,8 мг/сут, во втором – 2,8–3, в третьем – до 3,5–4 мг/сут. Однако это не компенсирует повышенный расход железа, особенно в период костномозгового кроветворения плода (на 16–20-й неделе беременности) и увеличении массы крови в материнском организме. Уровень депонированного железа у всех беременных к концу гестационного периода снижается.

У плода запасы железа создаются матерью: во время беременности она передает будущему ребенку через плаценту около 300 мг железа. Установлено, что принятое матерью железо уже через 40 минут появляется в плазме плода, а через два часа – в его эритроцитах. Плод расходует железо не только для своих эритроцитов, но и для собственного развития, а в последние два месяца беременности еще и для образования резервов в печени, селезенке и костном мозге. После рождения ребенок получает железо с грудным молоком. Если у кормящей матери в период беременности имелся некомпенсированный дефицит железа, то и в молоке будет отмечаться недостаточная его концентрация. Вместе с тем растущий ребенок потребляет большое количество железа, истощая, даже в норме, его запасы в собственном депо.

### Осложнения ЖДА у беременных и плода

На сегодняшний день получено достаточно подтверждений, что наиболее драматическим последствием анемии для здоровья человека является повышение риска материнской и детской смертности. При наличии ЖДА у беременных женщин могут возникнуть следующие осложнения: плацентарная недостаточность (18–24 %); угроза невынашивания и преждевременных родов (11–42 %); преэклампсия (40–50 %), преимущественно





отечно-протеинурическая форма; слабость родовых сил (10–15 %); несвоевременное излитие околоплодных вод у каждой 3-й беременной; гипотоническое кровотечение (7–10 %); послеродовые септические осложнения (12 %); гипогалактия (39 %).

### Лабораторная диагностика ЖДА

Выделяют три последовательных этапа обеднения организма железа (по Гейнриху), для каждого этапа характерны определенные изменения лабораторных данных.

I. Прелатентный дефицит железа.

(Отсутствие анемии – гемоглобиновый фонд сохранен. Сидеропенический синдром не выявляется, уровень СЖ в норме, сохранен транспортный фонд. Снижены запасы железа в организме – снижение уровня ферритина).

II. Латентный дефицит железа.

(Сохранение гемоглобинового фонда железа – анемии нет, появление клинических признаков сидеропенического синдрома, снижение уровня СЖ, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), эритроциты могут быть микроцитарными и гипохромными).

III. ЖДА.

### Критерии постановки диагноза ЖДА

Диагноз ЖДА устанавливают на основании следующих критериев:

1. Снижение уровня Нб, цветного показателя.
2. Количество эритроцитов, как правило, снижено.
3. Снижение уровня СЖ – гипоферремия.
4. Повышение ОЖСС. Вычитая из ОЖСС уровень СЖ, определяют латентную железосвязывающую способность сыворотки (в норме – 28,8–50,4 мкмоль/л), при дефиците железа она повышена.
5. Снижение насыщения трансферрина железом (НТЖ).
6. Гематокрит свидетельствует о выраженности анемии, при

которой, как правило, отмечается его снижение.

7. Снижение уровня ферритина сыворотки является показателем уменьшения запасного фонда железа.
8. Нередко выявляется тенденция к лейкопении, число тромбоцитов чаще нормально, при более выраженной кровопотере возможен тромбоцитоз.
9. Десфераловый тест (снижение выведения железа с мочой).

### О роли фолиевой кислоты

Акцент на фолиевую кислоту (ФК) сделан не случайно. Результаты клинических исследований, проведенных в Венгрии, Великобритании, Франции, США и других странах, показали, что ежедневный прием женщинами в периконцепционный период по 4 мг ФК значительно снижает риск рождения у них детей с дефектами головного и спинного мозга, в частности с дефектом нервной трубки – самым распространенным и тяжелым пороком внутриутробного развития, формирующегося в первые 15 дней беременности. Данные о положительном влиянии ФК на предупреждение врожденных пороков развития получены и в России.

Некоторыми авторами отмечалось также положительное влияние ФК в снижении риска развития гестационной гипертензии (Amer. Journ. of Epidemiology).

При недостатке ФК снижается способность клеток осуществлять синтез нуклеиновых кислот и продуцировать такие важные компоненты, как протеины, липиды и ДНК, что, в свою очередь, приводит к нарушению функции нормального деления клеток и тем самым провоцирует развитие врожденных пороков развития.

### Принципы лечения и профилактики

В начале лечения ЖДА надо помнить о том, что воспалительные заболевания занимают в структуре гинекологической патологии пер-

вое место, и если у больной есть воспалительные заболевания органов малого таза, то перед началом антианемической терапии следует провести адекватную противовоспалительную терапию. В противном случае все железо, которое получит больная, будет стремиться в очаг воспаления. Биологический смысл этого процесса заключается в торможении деления железозависимых бактерий. Комплексная терапия ЖДА предполагает оптимизацию режима питания, назначение современных лекарственных средств, соблюдение трех последовательных этапов лечения [1, 6]:

1. Купирование анемии.
2. Терапия насыщения (восстановление запасов железа в организме).
3. Поддерживающая терапия.

Некоторые авторы предполагают, что ферротерапия должна длиться 6 и более месяцев, тогда как другие исследователи считают такой длительный прием железа неоправданным. Это связано с тем, что с развитием анемии происходит активация свободных радикалов, мешающая восстановлению интенсивности эритропоэза. При пониженном антиоксидантном потенциале длительное (больше 3 месяцев) использование препаратов железа с перегрузкой ими тканей способно усилить перекисное окисление липидов, вызвать гиперпродукцию свободных радикалов, в результате чего могут развиваться оксидантный стресс, деструкция мембраны эритроцитов и как следствие – гемолиз [20–22]. В связи с этим рекомендуется проводить ферротерапию не более 3 месяцев.

На всех этапах лечения ЖДА должен осуществляться качественный мониторинг феррокинетических показателей с диспансерным наблюдением 2 раза в год. Именно такой режим диспансерного наблюдения эффективен и позволяет своевременно купировать рецидивы заболевания и предотвращать их развитие с помощью профилактических курсов ферротерапии, особенно в сложных ситуациях риска: при беременности, кормлении

грудью, в климактерическом периоде, при присоединении инфекций. Такая тактика приводит к безрецидивному течению заболевания и выздоровлению.

При медикаментозном лечении и профилактике ЖДА во время беременности необходимо руководствоваться принципами ВОЗ, которые заключаются в следующем: все беременные с самого начала беременности (но не позднее 3-го месяца) и до родов должны получать 50–60 мг элементарного железа и 400 мкг ФК в сутки для профилактики ЖДА. Основное значение в профилактике имеет восполнение запасов тканевого железа. Адекватная профилактика уменьшает риск развития ЖДА при повторных беременностях. В случае выявления у беременной ЖДА суточная доза увеличивается в 2 раза. Заместительная терапия железом способствует повышению массы плода при рождении. Таким образом, адекватный подход к ведению беременных с ЖДА заключается в следующем:

- раннее выявление среди беременных группы риска по развитию анемии;
- тщательное обследование пациенток на наличие ЖДА и выявление ее причин;
- своевременная профилактика или лечение ЖДА с использованием специальной диеты и современных медикаментозных средств, подобранных индивидуально, с учетом феррокинетических показателей.

В настоящее время эксперты ВОЗ при лечении железодефицитных состояний рекомендуют:

- использовать пероральные лекарственные средства (удобство применения, лучшая переносимость);
- применять препараты  $Fe_{2+}$ , а не  $Fe_{3+}$ , как более эффективные (лучшая абсорбция). Важно помнить, что в отличие от препаратов с  $Fe_{2+}$ , активность утилизации железа из препаратов, содержащих соли  $Fe_{3+}$ , жестко лимитиру-

Таблица. Удельный вес активного железа в различных железосодержащих соединениях (%)

Хим. форма железа в препаратах	Количество активного железа в препарате (% от общего содержания в препарате)
Фумарат железа	33
Сульфат железа	20
Глюконат железа	12

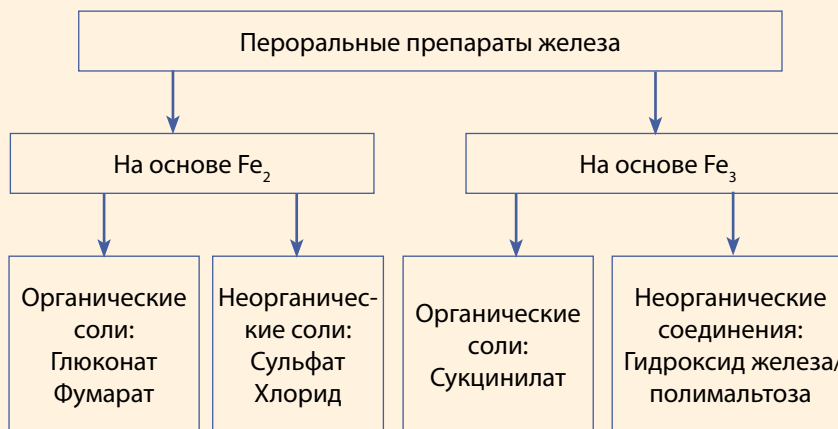


Рисунок. Виды препаратов железа для перорального применения

ется определенным уровнем рН желудочного сока;

- препараты с замедленным выделением  $Fe_{2+}$  (лучшая абсорбция и переносимость).

Органичность и валентность железосодержащих солей в препаратах для терапии ЖДА определяют эффективность и безопасность препарата (рис.). В настоящее время доказано, что  $Fe_{2+}$  значительно превосходит по эффективности всасывания  $Fe_{3+}$  (уровень доказательности 1А). Биодоступность  $Fe_{2+}$  в несколько раз превышает  $Fe_{3+}$ , что является одной из причин более быстрой нормализации уровня Hb и депо железа. Для всасывания  $Fe_{3+}$  должно восстановиться до  $Fe_{2+}$ , после чего с помощью медьзависимой ферроредуктазы, восстановленное  $Fe_{2+}$  поступает в энтероцит. Это основная причина, по которой препараты  $Fe_{3+}$  для достижения эффекта требуют не только более длительного применения, но и могут быть слабо эффективными в случае дефицита меди.

По данным ВОЗ и Британского общества гастроэнтерологов, терапия железодефицитных состояний у беременных, детей, пациентов с

проблемами желудочно-кишечного тракта должна проводиться железосодержащими препаратами на основе фумарата, глюконата, либо других безопасных органических солей. Указание химической формы ферросоединений позволяет судить об уровне утилизации железа из различных лекарственных средств и ориентировочно судить о количестве активного (элементарного) железа в препарате (таб.).

Руководствуясь всеми перечисленными принципами, мы в своей практике для лечения и профилактики ЖДА широко используем препарат Ферретаб комп.

Ферретаб содержит 163,56 мг железа фумарата (эквивалентно 152,1 мг сухого вещества, что эквивалентно 50 мг элементарного железа) и 0,54 мг фолиевой кислоты (эквивалентно 0,5 мг сухого вещества). Прием железа в виде фумарата обеспечивает быстрое восполнение его дефицита в организме, что ведет к постепенному исчезновению клинических и лабораторных признаков анемии. С точки зрения всасывания, усвояемости, переносимости данная соль железа (фумарат) наиболее физиологична из



применяемых лекарственных препаратов железа. Фолиевая кислота является важнейшим фактором созревания мегалобластов, оказывает стимулирующее действие на эритропоэз. При беременности она оказывает антиагротогенное действие. Существует взаимосвязь между фолатами и наличием дефектов нервных труб новорожденных, наиболее часто встречающимся из которых является spina bifida. Обеспечение фолиевой кислотой в период зачатия предупреждает приблизительно 70 % дефектов нервных труб. Мы применяем Ферретаб при ЖДА любой степени тяжести, обусловленной беременностью, миомой матки, аденомиозом, гиперпластическими процессами в эндометрии и другими гинекологическими заболеваниями. Для купирования легкой степени ЖДА Ферретаб комп назначают внутрь, по 1 капсуле в день натощак, обильно запивая жидкостью. При выраженном недостатке железа или фолиевой кислоты необходимо увеличить дозу до двух или трех капсул в сутки. Поддерживающее лечение следует продолжать как минимум 4 недели после достижения нормального уровня Hb для нормализации ферритина сыворотки, отражающего запасы железа в организме. Терапия должна проводиться до нормализации картины крови (8–12 недель).

Терапия насыщения осуществляется, в зависимости от степени тяжести ЖДА, путем приема препарата по 1–2 капсуле в сутки. Учитывая то, что состав и структура препарата Ферретаб обеспечивают его пролонгированное действие, для восполнения запасов железа под-

держивающая терапия осуществляется, как правило, однократным приемом препарата в сутки. В каждой капсуле содержатся: 3 минитаблетки железа fumarата пролонгированного высвобождения и 1 минитаблетка фолиевой кислоты немедленного высвобождения. Минитаблетка фолиевой кислоты растворяется в течение нескольких минут и быстро всасывается в тощей кишке. В процессе пассажа минитаблетки железа через кишечник происходит непрерывное высвобождение и всасывание железа, что обеспечивает пролонгированное действие препарата и его однократный прием.

Длительность поддерживающей терапии зависит от наличия беременности и прогноза основного гинекологического заболевания. При продолжающихся меноррагиях Ферретаб назначаем на 5–7 дней после окончания каждой менструации. При беременности препарат следует принимать в течение всего периода беременности и в течение 6 месяцев лактации. Ферретаб может быть использован и при лечении скрытого дефицита железа для восполнения запасов последнего. Препарат принимается по 1 капсуле в день под контролем показателей ОЖСС, СЖ, ферритина, уровня латентного дефицита железа. Продолжительность применения Ферретаба по этому показанию, как правило, не превышает 4 недели.

Многими исследователями доказано, что добавление ФК ускоряет устранение ЖДА, мало того, пациентки с наиболее серьезными состояниями демонстрировали более заметные результаты.

Как уже говорилось выше, существенным требованием к препаратам железа для приема внутрь является удобство их применения, хорошая переносимость, что позволяет обеспечить высокий уровень приверженности больного назначенному лечению. Все эти требования абсолютно соблюдаются при лечении Ферретабом. Ферретаб не оказывает неблагоприятного влияния на слизистую желудка. Железо встроено в инертный матрикс минитаблетки, что позволяет избежать высоких концентраций при высвобождении в желудке и препятствует раздражению слизистой. Всасывание железа происходит непосредственно в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тощей кишки. Действительно, ни в одном случае, не было зафиксировано непереносимости препарата, что обеспечивает высокий комплаенс к проводимой терапии, особенно у беременных. Беременные женщины представляют собой группу пациентов, которая нуждается в обеспечении железом и фолатами, потому что во время беременности у женщин наблюдается тенденция к появлению дефицита, как железа, так и фолатов. Следовательно, желательнее соединить оба компонента в одной капсуле. Ферретаб комп. имеет уникальную лекарственную форму: капсулы пролонгированного действия, содержащие минитаблетки железа и фолиевой кислоты. Разработанная лекарственная форма позволила максимально учесть фармакокинетические особенности препаратов железа, повысить профиль безопасности и увеличить эффективность терапии.

#### Список литературы:

1. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Рациональная терапия и современные принципы диагностики железодефицитных состояний в акушерско-гинекологической практике. Фарматека. 2009; 1: 32-9. [Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I. Rational therapy and modern principles of diagnosis of iron deficiency states in obstetric practice. Farmateka. 2009; 1: 32-9. (in Russian)]
2. World Health Organization. Prevention and management of severe anaemia in pregnancy. Report of a Technical Working Group. Geneva: WHO; 2003.
3. Аркадьева Г.В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий. М.; 1999. 58с. [Arkadyeva G.V. Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia. M.; 1999. 58p. (in Russian)]
4. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. М.: Ньюдиамед; 1998. 37с. [Dvoretsky L.I. Iron deficiency anemia. M.: Nyudiamed; 1998. 37p. (in Russian)]
5. Шехтман М.М. Железодефицитная анемия у беременных и ее лечение. Гинекология. 2000; 2(5): 156-8. [Shehtman M.M. Iron deficiency anemia in pregnant women and its treatment. Gynecology. 2000; 2(5): 156-8. (in Russian)]

6. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А. Эффективность применения препарата Ферро-Фольгамма у беременных и родильниц с железодефицитной анемией. Русский медицинский журнал. 2003; 16: 899-901. [Konovodova E.N., Burlev V.A. Effectiveness of Ferro-Folgamma using in pregnant and postpartum women with iron deficiency anemia. Russian Medical Journal. 2003; 16: 899-901. (in Russian)]
7. Серов В.Н., Ордзжоникидзе Н.В. Анемия – акушерские и перинатальные аспекты. Русский медицинский журнал. 2004; 12(1): 12-5. [Serov V.N., Ordzhonikidze N.V. Anemia – obstetric and perinatal aspects. Russian Medical Journal. 2004; 12 (1): 12-5. (in Russian)]
8. Ковалева Л. Железодефицитная анемия. Врач. 2002; 12: 4-9. [Kovaleva L. Iron deficiency anemia. Vrach. 2002; 12: 4-9. (in Russian)]
9. Perewusnyk G., Huch R., Huch A., Breymann C. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. Br. J. Nutr. 2002; 88(1): 3-10.
10. Schaefer R., Gasche C., Huch R., Kraffi A. Информационный бюллетень по препаратам железа. Рекомендации по лечению железодефицитной анемии. Гематология и трансфузиология. 2004; 49(4): 40-8.
11. Bondevik G.T., Eskeland B., Ulvik R.J. Anaemia in pregnancy: possible causes and risk factors in Nepali women. Eur. J. Clin. Nutr. 2000; 54(1): 3-8.
12. Давыдова Б.Г. Особенности течения беременности, состояния плода и новорожденного при сочетании гестоза с железодефицитной анемией: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2000. 24с. [Davydova B.G., 2000; Davydova B.G. The course of pregnancy, fetus and newborn condition with a combination of preeclampsia with iron deficiency anemia. Diss. M.; 2000. 24 p. (in Russian)]
13. Линева О.И., Гильмиярова Ф.Н., Бугакова И.О. Лечение и профилактика железодефицитной анемии у беременных. Самара; 2001. 56с. [Lineva O.I., Gilmiyarova F.N., Bugakova I.O. Treatment and prevention of iron deficiency anemia in pregnant women. Samara; 2001. 56 p. (in Russian)]
14. Абрамченко В.В., Шабалов Н.П. Клиническая перинатология. М.; 2004. 424с. [Abramchenko V.V., Shabalov N.P. Clinical perinatology. M.; 2004. 424 p. (in Russian)]
15. Цхай В.В. Перинатальное акушерство. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Издательство НГМА; 2003. 187с. [Tshay V.V. Perinatal obstetrics. M.: Meditsinskaya kniga; N. Novgorod: Izdatelstvo NGMA; 2003. 187 p. (in Russian)]
16. Алиева М.С. Коррекция пищевой непереносимости при профилактике и лечении железодефицитной анемии беременных: дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград; 2005. 111с. [Alieva M.S. Correction of food intolerance in the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnancy. Diss. Volgograd; 2005. 111 p. (in Russian)]
17. Бакуева Н.М. Влияние анемии, гестоза и их сочетаний на некоторые цитохимические показатели лейкоцитов крови у беременных. В кн.: Материалы II Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000: 17-20. [Bakueva N.M. The impact of anemia, preeclampsia, and combinations thereof to some cytochemical indicators of blood leukocytes in pregnant. In: Materials of II Russian Forum "Mother and Child". M.; 2000. P. 17-20. (in Russian)]
18. Далгатова С.В. Питание и здоровье при беременности. Махачкала; 2000. 102с. [Dalgatova S.V. Health and nutrition during pregnancy. Mahachkala; 2000. 102 p. (in Russian)]
19. Омаров Н.С.-М. Влияние гестоза в сочетании с железодефицитной анемией на лактационную функцию (профилактика и лечение нарушений): автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 1999. 44с. [Omarov N.S.-M. Effect of preeclampsia in combination with iron deficiency anemia in the lactation function (prevention and treatment of disorders). Diss. M.; 1999. 44 p. (in Russian)]
20. Suominen P., Punnonen K., Rajamäki A., Irjala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. Blood. 1998; 92(8): 2934-9.
21. Головин А.А. Нарушение функции внешнего дыхания при железодефицитной анемии. Вестник новых медицинских технологий. 1996; 3(3): 59. [Golovin A.A. Distress of respiratory function in iron-deficiency anemia. Vestnik novyih meditsinskih tehnologiy. 1996; 3(3): 59. (in Russian)]
22. Синеви́ч О.Ю., Степнов М.И. Железодефицитная анемия у детей раннего возраста: некоторые аспекты метаболических нарушений, их медикаментозная коррекция. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2002; 2: 54-9. [Sinevich O.Yu., Stepnov M.I. Iron deficiency anemia in infants: some aspects of their metabolic disorders drug correction. Pediatriya. 2002; 2: 54-59. (in Russian)]

**Сведения об авторах:**

*Тихомиров Александр Леонидович*, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Адрес: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. Телефон: 8 (495) 178-28-31. E-mail: tikhomiroval@yandex.ru  
*Сарсания С.И.*, к.м.н., кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Адрес: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1. E-mail: svisa@yandex.ru  
*Ночевкин Е.В.*, врач-кардиолог, МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Адрес: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

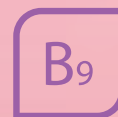
**About the authors:**

*Tikhomirov Alexander L.*, MD, professor of the department of obstetrics and gynecology of medical faculty, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str. 20/1. Tel.: +74951782831. E-mail: tikhomiroval@yandex.ru  
*Sarsaniya S.I.*, PhD, department of obstetrics and gynecology of medical faculty, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str. 20/1. E-mail: svisa@yandex.ru  
*Nochevkin E.V.*, the cardiologist, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya str. 20/1

## КАПСУЛА С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ



ТРИ  
МИНИ-ТАБЛЕТКИ  
ЖЕЛЕЗА ФУМАРАТА



ОДНА  
МИНИ-ТАБЛЕТКА  
ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ



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

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

Во время беременности максимальная рекомендуемая доза



1 капсула в сутки



2 капсулы в сутки

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

Адрес организации, принимающей претензии по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства на территории Республики Казахстан: ТОО "Ацино Каз", Республика Казахстан, 050010, г. Алматы, ул. Бегалина, 136 А, Телефон: 8 (717-2) 91-61-51, факс: 8 (717-2) 91-61-51. E-mail: PV-KAZ@acino.swiss

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.

## Больше чем утреннее недомогание: проблема неукротимой рвоты беременных

**К развитию патологии приводят сочетание генетических факторов и гормональных нарушений**

Тошнота и рвота – частые спутники беременности, но их тяжелые проявления могут быть признаком развития тяжелых нарушений, приводящих к дисфункции печени и почек, возникновению патологий пищевода, послеродовой депрессии и посттравматического стрессового расстройства в послеродовой период. Об этом, основываясь на результатах нового исследования, сообщили американские ученые на Ежегодной конференции Сообщества инфузионных медсестер (Infusion Nurses Society – INS), прошедшей в Балтиморе, США.



Неукротимая рвота беременных, называемая также гиперемезисом беременных, проявляется настолько частыми эпизодами рвоты, что может приводить к истощению, потере сознания и нарушению работы внутренних органов. Автор работы Кимбер МакГиббон (Kimber MacGibbon) отметила, что изучаемое ими состояние плохо диагностируется, и клиницисты часто не знают, как отличить его от распространенного при беременности утреннего недомогания. При этом, даже в случае своевременного распознавания патологии лечащие врачи часто не знают, какие методы лечения необходимо применять.

### Развитие осложнений у матери и ребенка

Симптомы гиперемезиса обычно начинают проявляться примерно на 4–6-й неделе гестации и достигают пика на 11–13-й неделе. Тем не менее, у 22% женщин признаки патологии сохраняются на протяжении всей беременности. Чем дольше сохраняются симптомы и чем они тяжелее, тем выше риск долгосрочных осложнений для матери и ребенка.

У детей матерей с гиперемезисом беременных, которые не получали никакой медицинской помощи, могут возникнуть задержки в развитии нервной системы, поведенческие нарушения и эмбриопатии с дефицитом витамина К. Такие дети чаще рождаются преждевременно, у них может наблюдаться внутриутробная задержка развития. По словам исследователей, своевременное лечение неукротимой рвоты беременных эффективно предотвращает возникновение долгосрочных изменений, но медицинские работники должны уметь диагностировать данное состояние.

### Влияние гормональных изменений и генетических факторов

В ходе предыдущих исследований ученым стало известно, что женщины с гиперемезисом отличаются повышенным уровнем гормона GDF15, синтезируемого плацентой. Именно данный гормон, который также играет роль в контроле аппетита и связан с развитием кахексии у пациентов с раком, и ген IGFBP7, по мнению некоторых специалистов, связаны с развитием неукротимой рвоты беременных.

Ранее врачи полагали, что основными причинами изучаемой патологии являются психологические и гормональные нарушения, однако в ходе данной работы ученые заметили, что генетические особенности пациентки также играют важную роль. Именно сочетание активности гена IGFBP7 и повышенного уровня GDF15 приводит к тому, что гормон, воздействуя на подкорковые центры больших полушарий головного мозга, приводит к возникновению неукротимой рвоты.

Авторы исследования подчеркнули, что они заинтересованы в поиске потенциальных методов лечения беременных с данной патологией, которые бы блокировали любые взаимодействия GDF15 с головным мозгом, однако, вероятно, такие работы будут проведены только через несколько лет. В то же время они заметили, что результаты, полученные при изучении методов лечения кахексии у больных онкологического профиля, могут найти применение и для терапии гиперемезиса беременных.

*Arenschild L. (2019) More than morning sickness: treating hyperemesis gravidarum. Medscape, May 19 ([www.medscape.com/viewarticle/913199#vp\\_1](http://www.medscape.com/viewarticle/913199#vp_1)).*

Юлия Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала»



# Керемет иммунитет ерлікке дайын!

## И ваш иммунитет готов на подвиг!



### **ЦИНКИТ®** Мырыштың қосымша көзі Дополнительный источник цинка

Оңтайлы құрам, ыңғайлы формат 1 көпіршікті таблетка – 10 мг (мырыш)  
Оптимальный состав, удобный формат 1 шипучая таблетка – 10 мг (цинка)



Мырыш алмастырылмайтын микроэлементке жатады; жасушалардың бөлінуін және өсуін ынталандыру, заттектер алмасуы және ақуыздар түзілуі секілді өмірлік маңызды үрдістерге қатысады, жаралардың жазылуын үдетеді, кальциймен қатар сүйектің қалыптасуы үшін қажет, иіс және дәм сезуге жауап береді, сондай-ақ, ерлер және әйелдердің жыныстық гормондарының өндірілуіне едәуір әсер етеді, осылайша репродуктивтік қызметке және жыныстық белсенділікке әсер етеді. Мырыш иммундық жүйе жасушаларының қалыпты жұмысы үшін маңызды, өйткені ол Т- және В-жасушалар иммунитетін белсендіреді және вирусқа қарсы және бактерияға қарсы әсер етеді. Қарсы көрсетімдері: ББК құрамбөліктерін жеке көтере алмау.

Қолдану алдында дәрігермен кеңесу қажет. Жүкті және бала емізетін әйелдер дәрігердің мақұлдауы бойынша қабылдауы тиіс.

Өндіруші: «Krueger GmbH & Co. KG», Senefelder Strasse 44, 51469 Bergisch Gladbach, Германия, «Woerwag Pharma GmbH & Co. KG» үшін,

Flugfeld-Allee 24, 71034 Boeblingen, Германия. Қазақстан Республикасында тұтынушылардан шағым-талаптарды қабылдауға өкілетті компания: Вёрваг Фарма ГмбХ және Ко. КГ Қазақстан Республикасындағы және Орталық Азиядағы Өкілдігі. 050040, Алматы, Тимирязев көшесі 28 В, оф.310, тел : +7 (727) 341 09 75 ( 76) Мемлекеттік тіркеу туралы куәліктің нөмірі және берілген күні: No RU.77.99.11.003.R.001393.06.20; 01.06.2020 г.

Цинк относится к незаменимым микроэлементам; принимает участие в таких жизненно важных процессах, как стимуляция деления и рост клеток, обмен веществ и синтез белков, ускоряет заживление ран, наряду с кальцием необходим для формирования костей, отвечает за обоняние и вкусовое восприятие, а также оказывает значительное влияние на выработку мужских и женских половых гормонов, влияя тем самым на репродуктивную функцию и сексуальную активность.

Цинк важен для нормальной работы клеток иммунной системы, потому что активует Т- и В-клеточный иммунитет и оказывает противовирусное и антибактериальное действие. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов БАД. Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом. Беременным и кормящим женщинам принимать по согласованию и под наблюдением врача. Производитель: «Krueger GmbH & Co. KG», Senefelder Strasse 44, 51469 Bergisch Gladbach, Германия, для «Woerwag Pharma GmbH & Co. KG», Flugfeld-Allee 24, 71034 Boeblingen, Германия. Организация, уполномоченная принимать на территории Республики Казахстан претензии от потребителей: Представительство «Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ» Казахстан и Центральная Азия. 050040, Алматы, улица Тимирязева 28 В, оф.310, тел : +7 (727) 341 09 75 ( 76) Номер свидетельства о государственной регистрации: No RU.77.99.11.003.R.001393.06.20 от 01.06.2020 г.

# ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ЛЕВОЗИН

раствор для инфузии

Антибактериальные препараты для системного использования  
Противомикробные препараты-производные хинолона  
Фторхинолоны. Левофлоксацин

## Левозин

Раствор для инфузий 500 мг/100 мл  
Левофлоксацин 500 мг / 100 мл

### Показания к применению

Взрослым, для которых внутривенная терапия считается приемлемой, Левозин раствор для инфузии показан для лечения следующих инфекций, вызванных чувствительными к левофлоксацину микроорганизмами:

- внебольничная пневмония
- инфекции мочевыводящих путей с осложнениями, в т.ч. пиелонефрит
- хронический бактериальный простатит
- инфекции кожи и мягких тканей.

Прежде, чем назначать Левозин, следует учесть национальные и/или местные предписания по соответствующему применению фторхинолонов.

### Способ применения и дозы

Раствор Левозин для инфузий назначают исключительно в медленной внутривенной инфузии 1 или 2 раза в день. Дозировка зависит от вида и тяжести инфекции и чувствительности предполагаемого возбудителя. После нескольких дней начального, внутривенного лечения в зависимости от состояния больного можно перейти на пероральное лечение (250 мг или 500 мг таблетки Левозин). Учитывая биоэквивалентность пероральной и парентеральной форм, можно применять ту же самую дозировку. Продолжительность вливания для 250 мг раствора Левозин должна быть не менее 30 минут, а для 500мг раствора для инфузии – не менее 60 минут.

### Побочные действия

Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, многоформная эритема, гипергидроз; удлинение интервала QT; рабдомиолиз; панцитопения, гемолитическая анемия; повышенная чувствительность; звон в ушах; желтуха и тяжёлое поражение печени, включая случаи острой печёночной недостаточности, прежде всего, у больных с тяжёлым основным заболеванием; боль в спине, груди и конечностях; экстрапирамидные симптомы и другие нарушения мышечной координации; гиперсенситивный васкулит, приступы порфирии у больных порфирией.

*Часто:* тошнота, диарея, повышение уровня ферментов печени; флебит; реакция на месте инфузии.

*Иногда:* анорексия, рвота, боли в животе, диспепсия, метеоризм, запор; кожная сыпь, зуд; головокружение, головная боль, повышенная сонливость, бессонница, раздражительность; повышение уровня билирубина и креатинина в сыворотке крови; лейкопения, эозинофилия; общая слабость; грибковая инфекция (и размножение других резистентных микроорганизмов).

*Редко:* крапивница, бронхоспазм, одышка; диарея с примесью крови, которая в очень редких случаях является признаком энтероколита, в том числе псевдомембранозного колита; судороги, парестезия, тремор, психотическое расстройство, депрессия, спутанность сознания, агитация, повышенная тревожность; тахикардия, понижение артериального давления; тромбоцитопения, нейтропения; поражение сухожилий, в том числе тендинит, например, ахиллова сухожилия, суставные и мышечные боли.

*Очень редко:* отек Квинке, анафилактический шок, анафилактические и анафилактоидные реакции могут развиваться уже после приема первой дозы; фотосенсибилизация, аллергический пневмонит, лихорадка; гипогликемия, особенно у больных диабетом; нарушения зрения; снижение слуха; нарушения вкусовой чувствительности вплоть до полной потери всех вкусовых ощущений, нарушение обоняния вплоть до полной его потери; разрыв сухожилий, например, ахиллова сухожилия; мышечная слабость, имеющая особое значение для больных с тяжелой миастенией; гепатит; острая почечная недостаточность, например, вследствие интерстициального нефрита; агранулоцитоз; психические реакции с аутоагрессивным поведением, в том

числе с суицидальными мыслями или действиями, галлюцинации; сенсорная и сенсомоторная периферическая невропатия, развитие её может быть быстрым; Левозин нужно отменить, если у больного появятся симптомы невропатии, чтобы предотвратить развитие необратимого состояния.

### Противопоказания

- гиперчувствительность к левофлоксацину или к другим хинолонам, или к какому-либо из компонентов препарата
- эпилепсия
- поражения сухожилий, наблюдавшиеся при предшествующем применении фторхинолонов
- беременность, период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

### Лекарственные взаимодействия

Фармакокинетика левофлоксацина не изменилась в клинически значимой степени, когда Левозин применялся вместе со следующими лекарственными средствами: кальция карбонат, дигоксин, глибенкламид, ранитидин.

*Одновременное применение хинолонов с теофиллином, НПВС и другими препаратами, снижающими судорожный порог может привести к выраженному снижению церебрального судорожного порога, несмотря на отсутствие фармакокинетических взаимодействий Левозина с теофиллином. В присутствии фенбуфена концентрация Левозина возрастает почти на 13%.*

*Пробенецид и циметидин* оказывают значительное воздействие на выведение Левозина. Циметидин и пробенецид снижают почечный клиренс левофлоксацина (на 24% и 34% соответственно), так как оба препарата могут блокировать канальцевую секрецию левофлоксацина в почках. При одновременном применении лекарственных средств типа пробенецида и циметидина, влияющих на канальцевую секрецию почек, лечение Левозином следует проводить с осторожностью, особенно при нарушении почечной функции.

*Циклоспорин.* Период полувыведения циклоспорина возрастает на 33% при одновременном применении его с Левозином.

*Антагонисты витамина К.* Лечение Левозином в комбинации с антагонистом витамина К (например, с варфарином) может приводить к увеличению показателей коагуляционных тестов (протромбинового времени (ПВ) с учетом международного нормализованного отношения (МНО)) и/или усилению кровотечения, которое может принимать серьезную форму.

*Лекарственные препараты, способные продлевать интервал QT* (например, противоритмические средства классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды) следует применять с осторожностью при одновременном применении с Левозином.

### Особые указания

Беременность и период лактации

Беременным и кормящим женщинам нельзя принимать таблетки Левозина в связи с отсутствием данных клинических исследований и возможным риском поражения фторхинолонами несущей нагрузку хрящевой ткани растущего организма.

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

Некоторые побочные действия, например, головокружение, сонливость, нарушения зрения, могут снизить способность больного к концентрации внимания и скорость его реакций, что может представлять опасность в ситуациях, где такие способности особенно важны (например, при управлении автомобилем и рабочими механизмами).

### Условия отпуска из аптек

По рецепту.

