

ISSN: 2713-2552 (Print)
ISSN: 2782-5671 (Online)

Изображение создано с помощью нейросети Midjourney (Midjourney)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

ТЕМА НОМЕРА: ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ И РЕБЕНКА

Нелекарственные методы лечения
при эндометриозе

Менопаузальная гормональная терапия
у пациенток с коморбидной патологией

Пограничные опухоли яичников
в репродуктивном периоде

Ожирение и репродуктивное здоровье
Беременность и роды при сахарным
диабете и ожирении

Редкий случай гипотиреоза у ребенка
Некротизирующий энтероколит
у недоношенных детей

№9

ТОМ 5
2024



портал
CON-MED.RU



КВИНСЕНТА (СЕМАГЛУТИД)

Первый отечественный семаглутид
с полным циклом производства в РФ¹



- ★ Оказывает сбалансированное влияние на гликемию и вес у пациентов с СД 2 типа^{2,3}
- ★ Способствует снижению кардиоваскулярного риска даже у пациентов с серьезными ССЗ³
- ★ Имеет благоприятный профиль безопасности и низкий уровень иммуногенности*²

Материал предназначен только для специалистов здравоохранения
Для более полной информации просьба ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению ЛП
Квинсента

*у пациентов без противопоказаний

1. Государственный реестр лекарственных средств (minzdrav.gov.ru)

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Квинсента РУ ЛП-008828

3. Shabutdinova OR, Dautov AR, Samkov AA, Kononenko AV, Sargaliev AF, Davletshin AR, Andresova PA, Zarbееva KR, Torshkhoeva DA, Rakhmonkulov UA, Afanasyev AA. (Semaglutide - effectiveness in weight loss and side effects when used according to studies by SUSTAIN, PIONEER, STEP). Probl Endokrinol (Mosk). 2023 Jun 30;69(3):68-82. Russian. doi: 10.14341/probl13197. PMID: 37448249; PMCID: PMC10350618.



ООО «ПРОМОМЕД ДМ»

129090 Москва, Проспект Мира, 13 стр.1, офис 107/2

Тел.: +7 (495) 640-25-28; факс: +7 (495) 640-25-27

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ, Ядро РИНЦ, Scopus, CrossRef, DOAJ.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2024 / Том 5 / №9

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Александр Игоревич Синопальников, д-р мед. наук, проф.,
ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical
Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ТЕМА НОМЕРА: ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ И РЕБЕНКА

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА
Мекан Рахимбердыевич Оразов,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ ВО РУДН (Москва, Россия)
EDITOR-IN-CHIEF OF ISSUE

Mekan R. Orazov,
D. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University
of Russia (Moscow, Russia)

ММА «МЕДИАМЕДИКА»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Руководитель научной редакции: Д.А. Катаев
Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –
Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –
С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, д. 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»
127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.ru/>
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного
разрешения редакции. Научное производственно-практическое
издание для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-практического
издания допускаются без размещения знака информационной
продукции. Все права защищены. 2024 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода: 08.11.2024

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ГИНЕКОЛОГИЯ

Обзор

Оптимизация выбора менопаузальной гормональной
терапии у пациенток с коморбидной патологией
П.В. Козлов

6

GYNECOLOGY

Review

Optimization of the choice of menopausal hormone
therapy in patients with comorbid pathology
P.V. Kozlov

6

Лекция

Гормонотерапия генитоуринарного менопаузального
синдрома: реалии и перспективы
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

12

Lecture

Hormone therapy for genitourinary syndrome
of menopause: reality and prospects
M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, E.D. Dolgov

12

Обзор

Тактика ведения пациенток, страдающих пограничными
опухолями яичников в репродуктивном периоде,
по следам отечественных и международных
рекомендаций
В.М. Пернай, М.В. Киселева, М.Р. Оразов

19

Review

Management tactics for patients suffering from borderline
ovarian tumors in their reproductive years: in the wake
of domestic and international guidelines
V.M. Pernai, M.V. Kiseleva, M.R. Orazov

19

Обзор

Ожирение и репродуктивное здоровье – «ноктюрн»
современной коморбидности
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, В.Е. Балан, Е.Д. Долгов

24

Review

Obesity and reproductive health: "nocturne" to modern
comorbidity
M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, V.E. Balan, E.D. Dolgov

24

Обзор

Безопасность и доказательная база комбинированного
орального контрацептива на основе эстетрола
и дроспиренона: краткое резюме
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

31

Review

Safety and evidence base of a combined oral
contraceptive based on estherol and drospirenone:
a brief summary
M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, E.D. Dolgov

31

Оригинальная статья

Возможности нелекарственных методов лечения
у пациенток с эндометриозом
Н.Г. Куликова, А.С. Ткаченко

37

Original article

Non-drug treatment options in patients with
endometriosis
N.G. Kulikova, A.S. Tkachenko

37

Обзор

«Железный занавес» антиэйджинга:
что за ним скрывается?
М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

43

Review

The "iron curtain" of anti-aging: what is behind it?
M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, E.D. Dolgov

43

Материалы конференций

Место эстрогенов и прогестерона в программах
вспомогательных репродуктивных технологий

50

Conference Proceedings

Role of estrogens and progesterone in the assisted
reproductive technology programs

50

АКУШЕРСТВО

Оригинальная статья

Течение беременности и родов у женщин
с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением
Г.А. Батрак, Н.В. Батрак

57

OBSTETRICS

Original article

Course of pregnancy and labor in women with
type 2 diabetes mellitus and obesity
G.A. Batrak, N.V. Batrak

57

Оригинальная статья

Молекулярно-генетические маркеры риска развития
гипертензии у беременных с антифосфолипидным
синдромом
Г.А. Ихтиярова, Н.К. Дустова, Ш.У. Бахрамова,
Н.Х. Рузиева, Д.С. Иргашев, Г.Ж. Матризаева

62

Original article

Molecular genetic markers of hypertension risk
in pregnant women with antiphospholipid syndrome
G.A. Ikhtiyarova, N.K. Dustova, Sh.U. Bakhranova,
N.Kh. Ruzieva, D.S. Irgashev, G.D. Matrizayeva

62

ПЕДИАТРИЯ

Обзор и клинический случай

Редкий случай гипотиреоза у ребенка
Т.В. Коваленко, И.Н. Петрова, Л.М. Муллахметова

70

PEDIATRICS

Review and Clinical Case

Rare case of hypothyroidism in a child
T.V. Kovalenko, I.N. Petrova, L.M. Mullakhmetova

70

Материалы конференций

Первый Сеченовский международный форум материнства
и детства. Перспективы и современные технологии
в диагностике и лечении заболеваний у детей

74

Conference Proceedings

The 1st Sechenov International Motherhood and Childhood
Forum. Prospects and advanced technologies in diagnosis
and treatment of diseases in children

74

Кокрейновский систематический обзор

Предотвращает ли донорское человеческое молоко
тяжелые расстройства со стороны кишечника у глубоко
недоношенных детей или детей с очень низкой
массой тела при рождении?

82

Cochrane Systematic Review

Donor human milk for preventing necrotising enterocolitis
in very preterm or very low-birthweight infants

82

Кокрейновский систематический обзор

Пробиотики для профилактики некротизирующего
энтероколита у недоношенных детей

83

Cochrane Systematic Review

Prebiotics to prevent necrotising enterocolitis
in very preterm or very low birth weight infants

83

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор

Самомониторинг гликемии у пожилых:
новые возможности
И.А. Барсуков, А.А. Демина

85

ENDOCRINOLOGY

Review

Blood glucose self-monitoring in older adults:
new approaches
I.A. Barsukov, A.A. Demina

85

Обзор

Селен и нарушения функции щитовидной железы:
от патофизиологии к терапевтическим возможностям
Е.Н. Дудинская

91

Review

Selenium and thyroid dysfunction: from pathophysiology
to treatment options
E.N. Dudinskaya

91

ИНФЕКЦИИ

Лекция

Роль препарата Кагоцел® в лечении рецидивирующих
герпесвирусных инфекций
Ю.Э. Доброхотова, И.Н. Кононова, Т.А. Огурцова

99

INFECTIONS

Lecture

Role of Kagocel® in the treatment of recurrent herpes
virus infections
Yu.E. Dobrokhotova, I.N. Kononova, T.A. Ogurtsova

99

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Александр Игоревич Синопальников,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Республика Беларусь)

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

Ройтман Евгений Витальевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

ГИНЕКОЛОГИЯ

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)

Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)

Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)

Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии»
РАН (Москва, Россия)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Астана, Казахстан)

Сивокосов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Духанин Александр Сергеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Зырянов Сергей Кенсаринвич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Федорова Наталья Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Шавловская Ольга Александровна
д-р мед. наук, проф., АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины»
(Москва, Россия)

ОНКОЛОГИЯ

Иванов Сергей Анатольевич,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«НМИЦ радиологии» (Обнинск, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштукин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПЕДИАТРИЯ

Бакрадзе Майя Джемаловна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Захарова Ирина Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Сахарова Елена Станиславовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Эрдес Светлана Ильинична,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Белоцерковская Юлия Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВК им. акад. Н.Н. Бурденко» (Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

Романовских Анна Геннадьевна,
канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Адел Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)

Белый Лев Евгеньевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)

Борисов Владимир Викторович,
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Батрак Галина Алексеевна,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ» (Иваново, Россия)

Бирюкова Елена Валерьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

Галстян Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Alexander I. Sinopalnikov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,

Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Natalia B. Gubergrits,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

Sergei I. Pimanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)

Ekaterina Yu. Plotnikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

Svetlana O. Dubrovina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Mekan R. Orazov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Tatyana Yu. Pestrikova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

Tatiana P. Zefirova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

Dr. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

Irina M. Korsunskaya,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Moscow, Russia)

Olga B. Tamrazova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat U. Batyrbekov,

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

Marat V. Ezhov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Yurii A. Karpov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

Olga D. Ostroumova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Igor V. Sergienko,

Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology (Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhinin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Sergei K. Zyryanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Elena S. Akarachkova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow, Russia)

Natalia V. Fedorova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Pavel R. Kamchatnov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Leonid B. Likhтерman,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (Moscow, Russia)

Marina V. Putilina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga A. Shavlovskaya

Dr. Sci. (Med.), Prof., International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia)

Maksim V. Zamergrad,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

ONCOLOGY

Sergei A. Ivanov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre (Obninsk, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

Valerii M. Svistushkin,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

PEDIATRICS

Maiya D. Bakradze,

Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Svetlana I. Erdes,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov first Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Elena S. Saharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Olga V. Zayceva,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Irina N. Zaharova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry (Moscow, Russia)

Vladimir E. Medvedev,

Cand. Sci. (Med.), Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Yury P. Sivolap,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Yulia G. Belotserkovskaya,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Elena N. Popova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Anna G. Romanovskikh,

Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Andrei A. Zaycev,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Main Military Clinical Hospital (Moscow, Russia)

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical University (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

Dr. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)



Обзор

Оптимизация выбора менопаузальной гормональной терапии у пациенток с коморбидной патологией

П.В. Козлов✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉drkpv@mail.ru

Аннотация

В статье приведены данные о влиянии коморбидных патологических состояний, ассоциированных с постменопаузальным периодом, на качество жизни старшего возраста, эффекты менопаузальной гормональной терапии в зависимости от гестагенного компонента, а также роль менопаузальной гормональной терапии в обеспечении здорового старения и профилактике возраст-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, коморбидная патология.

Для цитирования: Козлов П.В. Оптимизация выбора менопаузальной гормональной терапии у пациенток с коморбидной патологией. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (9): 6–10. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00471

Review

Optimization of the choice of menopausal hormone therapy in patients with comorbid pathology

Pavel V. Kozlov✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉drkpv@mail.ru

Abstract

The article presents data on the effect of comorbid pathological conditions associated with the postmenopausal period on the quality of life of older age, the effects of menopausal hormone therapy (MHT) depending on the gestagenic component and the role of MHT in ensuring healthy aging and the prevention of age-associated diseases.

Keywords: menopausal hormone therapy, comorbid pathology.

For citation: Kozlov P.V. Optimization of the choice of menopausal hormone therapy in patients with comorbid pathology. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (9): 6–10 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00471

Половой диморфизм развития и возрастзависимое увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости привели к исторической гипотезе о роли гипоестрогении в период менопаузы в повышении риска смертности от всех причин [1].

Возраст наступления менопаузы, связанный с экологическими, генетическими факторами, образом жизни и сопутствующей экстрагенитальной патологией, является важным маркером не только репродуктивного, но и соматического старения и общего состояния здоровья. Большинство женщин обращаются к врачу со следующими симптомами: 90% испытывают физические проблемы – приливы, усталость, нарушение сна, набор массы тела, снижение либидо, сердцебиение; 55% страдают от психологических симптомов – изменение настроения, депрессия, забывчивость, потеря концентрации [2]. Ранний возраст менопаузы является независимым фактором риска смертности от всех причин и в первую очередь от сердечно-сосудистых событий. Около 400 тыс.

женщин умирают от сердечно-сосудистых заболеваний в течение года, 100 тыс. из которых моложе 65 лет [3]. Это связано с тем, что на фоне эстрогенодефицита нарушается физиологическое протективное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, что потенцирует эндотелиальную дисфункцию и тромбогенную угрозу, дислипидемию, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и метаболический синдром [4].

Более поздний возраст менопаузы связан с большей продолжительностью жизни, более высокой минеральной плотностью костной ткани и низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин, но при этом с большим риском развития рака молочной железы и яичников [5, 6].

Преобладающей соматической патологией женщин на фоне гипоестрогении перименопаузального возраста являются гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром. При этом высокий индекс массы тела и уровень инсулина не

только повышают риск сердечно-сосудистых, но и снижают уровень глобулина, связывающего половые гормоны, потенцируя гипоандрогению. Постменопаузальный период также опасен прогрессирующим развитием остеопороза, когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств, а также саркопении.

Именно симптомы различной соматической патологии, часто инициированные гипоэстрогенной перименопаузального периода, и являются основным поводом обращения к врачам различных специальностей. Так, частота развития гипертензии у женщин в постменопаузе составляет 75,4% [7], 81% женщин в возрасте 55–64 лет имеют абдоминальное ожирение [8], а риск развития метаболического синдрома в перименопаузе возрастает в 5 раз [9].

При этом недооценка роли гипоэстрогенной периода менопаузального перехода и постменопаузы, а также отсутствие гормональной коррекции значительно снижает эффективность симптоматической терапии и ведет к развитию и прогрессированию возраст-ассоциированных заболеваний. В связи с этим междисциплинарный подход и партнерство гинеколога с кардиологом, невропатологом и иными специалистами является важнейшим шагом к повышению эффективности лечения и качества жизни женщин старше 45 лет. На терапевтическом приеме необходимо задать вопросы о длительности и регулярности менструального цикла, выявить взаимосвязь жалоб с климактерическими нарушениями и обязательно направить женщину на консультацию к акушеру-гинекологу, обладающему компетенциями выбора оптимального состава и режима приема менопаузальной гормональной терапии (МГТ), а также алгоритмами обследования перед назначением гормональной терапии [10].

Основной стратегией профилактики возраст-ассоциированной заболеваемости является своевременное назначение МГТ.

Применение пероральной МГТ в возрасте от 50 до 59 лет снижает общую смертность от всех причин на 31%, в том числе от ишемической болезни сердца, по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [11].

Однако максимальный положительный эффект МГТ на метаболические расстройства, в том числе гиперлипидемию и сердечно-сосудистую патологию, сахарный диабет, остеопороз, а также когнитивную функцию возможен при соблюдении трех основных условий – раннего старта в периоде менопаузального перехода или ранней постменопаузы, применения пероральной комбинированной формы препарата, обеспечивающей системный эффект и длительный период приема. Именно пероральная, но не трансдермальная МГТ улучшает показатели липидного обмена и снижает риски со стороны сердечно-сосудистой системы [12]. Пероральные эстрогены индуцируют значительное дозозависимое снижение общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеина (а), индекса атерогенности и увеличивают концентрацию липопротеинов высокой плотности [13, 14]. На фоне восполнения эстрогендефи-

цита возможна нормализация артериального давления. Так, комбинация 17- β -эстрадиола и дидрогестерона в составе пероральной МГТ способствовала нормализации артериального давления у женщин в постменопаузе, у которых отмечалось повышение этих показателей [15].

Для пациенток с выраженной гипертриглицеридемией целесообразно рекомендовать трансдермальные эстрогены в сочетании с дидрогестероном или прогестероном [13, 16].

Однако потенцирование положительного эффекта МГТ возможно при комплексном подходе с терапией дислипидемии, коррекцией питания и регулярными аэробными физическими нагрузками.

При консультировании пациенток в периоде перименопаузы с целью подбора МГТ необходимо учитывать нередко сопутствующие коморбидные состояния, связанные с достоверно более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе сахарного диабета 2-го типа, метаболический синдром, а также влияние компонентов МГТ на развитие постменопаузального остеопороза и когнитивных расстройств [17].

Результаты многочисленных исследований и рекомендации ряда профессиональных медицинских сообществ указывают на необходимость назначения метаболически нейтральных гестагенов в составе пероральной МГТ, например дидрогестерона, имеющего аффинность только к гестагенным рецепторам и не оказывающего в отличие от прогестерона или дроспиренона глюкокортикоидные, антиандрогенные и иные потенциально негативные эффекты [18, 19].

Своевременно начатая МГТ с дидрогестероном в качестве гестагенного компонента может отложить развитие сахарного диабета. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании I.F. Godsland и соавт. (2004) у женщин в возрасте от 40 до 65 лет провели сравнительную оценку уровней глюкозы, инсулина и С-пептида натощак во время внутривенного глюкозотолерантного теста, а также через 1 и 2 года приема пероральной МГТ с комбинацией 17- β -эстрадиола и дидрогестерона как в циклическом, так и непрерывном режиме в дозах 2 мг/10 мг и 1 мг/5 мг соответственно (препараты Фемостон-2 и Фемостон-конт). Результаты показали достоверное снижение уровней глюкозы и инсулина натощак по сравнению с исходным уровнем и доказали позитивное влияние комбинации эстрадиола с дидрогестероном на уровень гликемии и изменение секреции инсулина в постменопаузе [20]. Исследование M. Rizzo и соавт. (2014) подтвердило позитивное влияние комбинации 17- β -эстрадиола и дидрогестерона на гликемический профиль женщин в постменопаузе, а также эффективность в снижении массы тела в среднем на 2,3% в течение 6 мес, сравнимой с применением МГТ с дроспиреноном в качестве гестагенного компонента [21]. Метаанализ A. Ambikaipal и соавт. (2019), включающий 11 рандомизированных клинических исследований с участием 2472 женщин в перименопаузе показал, что при приеме

МГТ достоверно снижается накопление абдоминального жира ($-3,65$; 95% доверительный интервал – ДИ от $-5,91$ до $-1,38$; $p=0,0016$) и риски метаболического синдрома [22].

Многочисленные эффекты различных групп гестагенов связаны с их аффинностью к глюкокортикоидным, минералокортикоидным и андрогенным рецепторам и должны обязательно учитываться при назначении МГТ у пациенток с коморбидной патологией и преобладающими жалобами. Это касается гестагенов и с антиандрогенной активностью. Андрогены играют первостепенную роль в женской физиопатологии. Прогрессивное снижение выработки андрогенов яичниками и надпочечниками с 20-летнего возраста вне зависимости от возраста наступления менопаузы может существенно повлиять на здоровье женщин. Относительный дефицит андрогенов у женщин в пре- и постменопаузе может потенцировать снижение когнитивных функций. Так, установлено, что андрогены оказывают множество нейропротективных синергичных эффектов, в том числе стимулирование роста нейронов, восстановление аксонов и синаптической функции, защиту нейронов от повреждения, вызванного окислительным стрессом, а также регуляцию накопления амилоида- β ($A\beta$) в головном мозге – ключевого фактора развития болезни Альцгеймера [23, 24].

Механизм снижения уровня $A\beta$ может быть обусловлен влиянием на синтез и метаболизм эстрогенов, в том числе его превращения в эстрадиол, осуществляемого ароматазой. Сравнительное исследование влияния гонадных стероидов на уровень $A\beta$ показало, что эстрогены, тестостерон и дигидротестостерон значительно снижают уровень $A\beta$ [25], а комбинация 17- β -эстрадиола с дигидротестостероном ассоциирована с меньшим риском развития болезни Альцгеймера (отношение шансов – ОШ 0,92, ДИ 0,74–1,16) и деменции (ОШ 0,88, ДИ 0,75–1,02) при длительном назначении по сравнению с другой МГТ [26].

Симптомы андрогенной недостаточности могут также проявляться в виде синдрома хронической усталости, дисфорического настроения, а также изменения сексуальной функции, включая снижение либидо, сексуальной восприимчивости и сексуального удовлетворения. В связи с этим МГТ с гестагенами, имеющими антиандрогенную активность, ограничена пациенткам с клиническими симптомами гиперандрогении, подтвержденными андроген-продуцирующими опухолями яичников, а также гиперплазией коры надпочечников [27].

Недифференцированный подход к назначению гестагенов с антиандрогенной активностью, в том числе дроспиренона, диеногеста или левоноргестрела в составе МГТ, может потенцировать женскую сексуальную дисфункцию, в том числе развитие генитоуринарного менопаузального синдрома, а также нивелировать ожидаемое позитивное воздействие на плотность костной ткани и функцию опорно-двигательного аппарата.

В постменопаузе женщины особенно восприимчивы к потере костной массы и переломам, особенно на фоне

коморбидных состояний. Объединенный анализ 8 когортных исследований, включающих 671 532 женщин в постменопаузе с 40 172 переломами, показал, что ожирение связано с достоверным увеличением риска переломов в постменопаузе по любой причине (ОШ 1,18; 95% ДИ 1,09–1,28, $I^2=86,3\%$, $p=0,000$) [28].

Метаанализ 11 рандомизированных клинических исследований с участием 1 078 094 женщин в постменопаузе показал, что возраст, высокий индекс массы тела, паритет более 3 родов, гипертензия и сахарный диабет, употребление алкоголя в анамнезе, возраст менархе старше 15 лет и ранний возраст менопаузы достоверно связаны с переломами на фоне постменопаузального остеопороза [29].

Саркопения, определяемая как потеря мышечной массы и функций, также является широко распространенным и тяжелым состоянием у пожилых людей и с 2016 г. признана отдельной нозологической формой. В периоде менопаузального перехода наблюдается ускоренное снижение мышечной массы, силы и функциональных возможностей [30]. Отрицательный баланс мышечного белка в постменопаузе вызван повышением скорости его распада, так как экспрессия катаболических генов (например, мРНК MuRF1 и FOXO3) прогрессивно увеличивается в мышцах с возрастом [31]. Также накопление жира и соединительной ткани, окружающих скелетные мышцы, в постменопаузе способствует снижению мышечной силы [32].

Поскольку продолжительность жизни у женщин выше, чем у мужчин, женщины особенно уязвимы к саркопении, что диктует необходимость применения эффективных профилактических стратегий, позволяющих отсрочить потерю мышечной массы и функции. Американская кардиологическая ассоциация вывела комплекс обязательных немедикаментозных мероприятий, противодействующих возрастной саркопении, которые являются научно обоснованными рекомендациями по диете и регулярным физическим тренировкам [33], однако наиболее высокую медикаментозную эффективность доказала пероральная гормональная коррекция менопаузального периода [34].

Эстрогены опосредуют свое действие путем связывания с рядом тканевых рецепторов, локализованных в тканях скелетных мышц, сухожилиях и связках. Эстрогены снижают распад мышечного белка и повышают чувствительность к анаболическим стимулам. При этом доказана положительная связь между уровнем эстрадиола в сыворотке крови и мышечной массой у женщин в постменопаузе и достоверное снижение потери мышечной массы на фоне приема МГТ [31].

Таким образом, эстрогены в составе МГТ являются антиоксидантом и стабилизатором сарколемматической мембраны, положительно влияют на сократительные свойства скелетных мышц, снижая связанное с возрастом повышение уровня провоспалительных цитокинов, способствующих потере мышечной массы, а также профилактируют накопление жировой ткани в скелетных мышцах.

В значительной степени потерю мышечной массы в постменопаузе объясняет снижение чувствительности к анаболическим стимулам, таким как физические упражнения, а также к уровню тестостерона. При этом тестостерон играет ключевую роль в метаболизме мышечной и костной ткани, поддерживая рост мышц в ответ на силовые тренировки [35].

Прогестерон оказывает не менее важное влияние на метаболизм костно-мышечной и соединительной ткани. Так, скорость синтеза миофибрилярного белка связана с дифференцированными эффектами гестагенов, проявляющих различную рецепторную аффинность к андрогенным рецепторам. В связи с этим наиболее оптимальным гестагеном в составе МГТ является метаболически нейтральный дидрогестерон, обладающий избирательной селективностью к рецепторам прогестерона и, в отличие от дроспиренона, не обладающий антиандрогенным эффектом [36].

МГТ доказала свою эффективность и в профилактике тендинопатии. Коллаген является структурным белком в сухожилиях и связках, и скорость его синтеза в сухожилиях у женщин заметно ниже, чем у мужчин, как в состоянии покоя, так и в ответ на интенсивную физическую нагрузку, но достоверно повышается у женщин, принимающих МГТ [37, 38].

При этом применение оральных контрацептивов у женщин разного возраста имеет противоположный эффект, связанный с более низкой эластичностью сухожилий, что может быть объяснено более низким эндогенным уровнем эстрадиола [39]. Кроме того, применение оральных контрацептивов связано с заметно более низким уровнем инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I), который усиливает синтез коллагена в сухожилиях [40].

В постменопаузе уровень IGF-I уже относительно низкий и его дальнейшее незначительное снижение, инду-

цированное пероральным приемом, оказывает незначительное влияние на скорость синтеза сухожильного коллагена, тогда как стимулирующее влияние повышенного уровня эстрадиола на синтез сухожильного коллагена преобладает [41].

Таким образом, комбинированная пероральная МГТ эффективна для профилактики саркопении и тендинопатии при отсутствии антиандрогенного и антиминералокортикоидного эффекта гестагенного компонента и длительном применении с учетом противопоказаний [42].

В заключение следует подчеркнуть, что увеличение продолжительности жизни связано с прогрессивным ростом возраст-ассоциированной патологии, триггером развития которой нередко является физиологическая гипозестрогения и гипоандрогенемия. В связи с этим консультирование женщин старшего возраста и назначение лечения требует мультидисциплинарного подхода и понимания особенностей течения постменопаузального периода и коррекции его осложнений. Необходимо помнить, что принятым «золотым стандартом» лечения типичных климактерических расстройств и профилактики отдаленных метаболических нарушений является комбинированная МГТ. При этом применение пероральных препаратов с высоким профилем безопасности, оказывающих системный терапевтический эффект, в том числе комбинации 17- β -эстрадиола и дидрогестерона, может являться перспективной стратегией сохранения высокого качества жизни и профилактики возраст-ассоциированной патологии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Hodis HN, Mack WJ. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Reduction of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease: It Is About Time and Timing. *Cancer J* 2022;28(3):208-23. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000591
- Panay N, Palacios S, Davison S, Baber R. Women's perception of the menopause transition: a multinational, prospective, community-based survey. *GREM Gynecological and Reproductive Endocrinology & Metabolism* 2021;(03):178-83 DOI: 10.53260/GREM.212037
- Сабгайда Т.П., Ростовская Т.К. Смертность женщин в Российской Федерации. *Экология человека*. 2020;(11):46-52. Sabgaida T.P., Rostovskaya T.K. Mortality of women in the Russian Federation. *Human Ecology*. 2020;(11):46-52 (in Russian).
- Шляхто Е.В., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Российские критерии приемлемости назначения менопаузальной гормональной терапии пациенткам с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. Согласительный документ Российского Кардиологического Общества, Российского Общества Акушеров-Гинекологов, Российской Ассоциации Эндокринологов, Евразийской Ассоциации, Терапевтов, Ассоциации Флебологов России. *Кардиология*. 2023;63(10):9-20. Shlyakhto E.V., Sukhoi G.T., Serov V.N. et al. Russian criteria for the acceptability of prescribing menopausal hormone therapy to patients with cardiovascular and metabolic diseases. The agreement document of the Russian Cardiologists Society, the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, the Russian Association of Endocrinologists, the Eurasian Association of Therapists, the Association of Phlebologists of Russia. *Cardiology*. 2023;63(10):9-20 (in Russian).
- El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2019;26(10):1213-27.
- Huan L, Deng X, He M et al. Meta-analysis: Early Age at Natural Menopause and Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Biomed Res Int* 2021;15:6636856. DOI: 10.1155/2021/6636856
- Бойцов С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. Fighters S.A. et al. Arterial hypertension among people aged 25–64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the ESSE research. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(4):4-14 (in Russian).
- Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом: результаты эпидемиологического исследования ЭССЭ-РФ. *Терапевтический архив*. 2018;(10):14-22. Zhernakova Yu.V., Zheleznova E.A., Chazova I.E. et al. The prevalence of abdominal obesity in the subjects of the Russian Federation and its relationship with socio-economic status: the results of an epidemiological study of ESSE-RF. *Therapeutic Archive*. 2018;(10):14-22 (in Russian).

9. Подзолкова Н.М. и др. Современные возможности диагностики, лечения и профилактики возрастзависимых заболеваний у женщин. Менопаузальная гормональная терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
Podzolkova N.M. et al. Modern possibilities of diagnosis, treatment and prevention of age-related diseases in women. Menopausal hormone therapy. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian).
10. Nanette K. Wenger et al. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2022;145:e1059–e1071. DOI: 10.1161/CIR.000000000001071
11. Boardman HMP et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD002229
12. Li YM, Lei X, Yu LL. Management of menopausal syndrome in women with dyslipidemia. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2023;57(11):1908–14. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20221216-01208
13. Anagnostis P, Bitzer J, Cano A et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas* 2020;135:82–8.
14. Hanggi W, Lippuner K, Riesen W et al. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1997;104:708–17. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb11982.x
15. Van Ittersum FJ, Van Baal WM, Kenemans P et al. Ambulatory not office blood pressures decline during hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *American Journal of Hypertension* 1998;11:1147–52.
16. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2021.
Menopause and menopausal condition in women. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2021 (in Russian).
17. Yoshida Y, Chen Z, Baudier R et al. Early Menopause and Cardiovascular Disease Risk in Women With or Without Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis of 9,374 Postmenopausal Women. *Diabetes Care* 2021;44:2564–72. DOI: 10.2337/dc21-1107
18. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2018;25(11):1362–87. DOI: 10.1097/GME.0000000000001241
19. Slopiana R, Ewa Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas* 2018;117:6–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009
20. Godsland IF, Manassiev NA, Felton CA et al. Effects of low and high dose oestradiol and dydrogesterone therapy on insulin and lipoprotein metabolism in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:541–9. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2004.02017.x
21. Rizzo MR, Leo S, De Franciscis P et al. Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome. *AGE* 2014;36:265–74 DOI 10.1007/s11357-013-9554-7
22. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;26:S0002-9378(19)30588-5
23. Peper JS, van den Heuvel MP, Mandl RC et al. Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:1101–13.
24. Vest RS, Pike CJ. Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. *Horm Behav* 2012;63:301–7.
25. Bojar I, Pinkas J, Gujski M et al. Postmenopausal cognitive changes and androgen levels in the context of apolipoprotein E polymorphism. *Arch Med Sci* 2017;13(5):1148–59. DOI: 10.5114/aoms.2016.62869
26. Vinogradova Y, Dening T, Hippisley-Cox J et al. Use of menopausal hormone therapy and risk of dementia: nested case-control studies using QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2021;29:374:2182. DOI: 10.1136/bmj.n2182
27. Jayasena CN, Alkaabi FM, Liebers CS et al. A systematic review of randomized controlled trials investigating the efficacy and safety of testosterone therapy for female sexual dysfunction in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;90:391–414.
28. , Dong-Fang Meng, ., et al. Obesity and risk of fracture in postmenopausal women: a meta-analysis of cohort studies. *Ann Med* 2023;55(1):2203515. DOI: 10.1080/07853890.2023.2203515
29. Zhang Z, X, L et al. The association between overweight/obesity and vertebral fractures in older adults: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2021;32(6):1079–91. DOI: 10.1007/s00198-020-05764-8
30. Kyle UG, Genton L, Hans D et al. Age-related differences in fat-free mass, skeletal muscle, body cell mass and fat mass between 18 and 94 years. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:663–72.
31. Hansen M. Female hormones: do they influence muscle and tendon protein metabolism? *Proceedings of the Nutrition Society* 2018;77:32–41. DOI: 10.1017/S0029665117001951
32. McGregor RA, Cameron-Smith D, Poppitt SD. It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longev Healthspan* 2014;3(9).
33. Nanette K. Wenger et al. Call to Action for Cardiovascular Disease in Women: Epidemiology, Awareness, Access, and Delivery of Equitable Health Care: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2022;145:e1059–e1071. DOI: 10.1161/CIR.000000000001071
34. Witard OC, McGlory C, Hamilton DL et al. Growing older with health and vitality: a nexus of physical activity, exercise and nutrition. *Biogerontology* 2016;17:529–46.
35. Kraemer WJ & Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med* 2005;35:339–61.
36. Smith GI, Yoshino J, Reeds DN et al. Testosterone and progesterone, but not estradiol, stimulate muscle protein synthesis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Meta* 2014;99:256–65.
37. Miller BF, Hansen M, Olesen JL et al. Tendon collagen synthesis at rest and after exercise in women. *J Appl Physiol* 2006;102:541–6.
38. Hansen M, Kongsgaard M, Holm L et al. Effect of estrogen on tendon collagen synthesis, tendon structural characteristics, and biomechanical properties in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 2009;106:1385–93.
39. Lee H, Petrofsky JS, Daher N et al. Differences in anterior cruciate ligament elasticity and force for knee flexion in women: oral contraceptive users versus non-oral contraceptive users. *Eur J Appl Physiol* 2014;114:285–94.
40. Hansen M, Boesen A, Holm L et al. Local administration of insulin-like growth factor-I (IGF-I) stimulates tendon collagen synthesis in humans. *Scand J Med Sci Sports* 2013;23:614–9.
41. Vestergaard PF, Hansen M, Frystyk J et al. Serum levels of bioactive IGF1 and physiological markers of ageing in healthy adults. *Eur J Endocrinol* 2014;170:229–36.
42. Chase JD, Phillips LJ, Brown M. Physical activity intervention effects on physical function among communitydwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Aging PhysAct* 2017;25:149–70.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Козлов Павел Васильевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова», врач высшей категории.
E-mail: drkpv@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9916-6128

Поступила в редакцию: 10.09.2024

Поступила после рецензирования: 18.09.2024

Принята к публикации: 19.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Pavel V. Kozlov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: drkpv@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-9916-6128

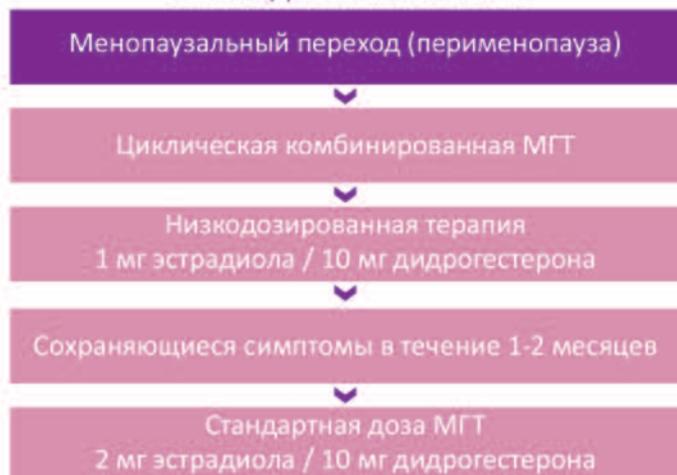
Received: 10.09.2024

Revised: 18.09.2024

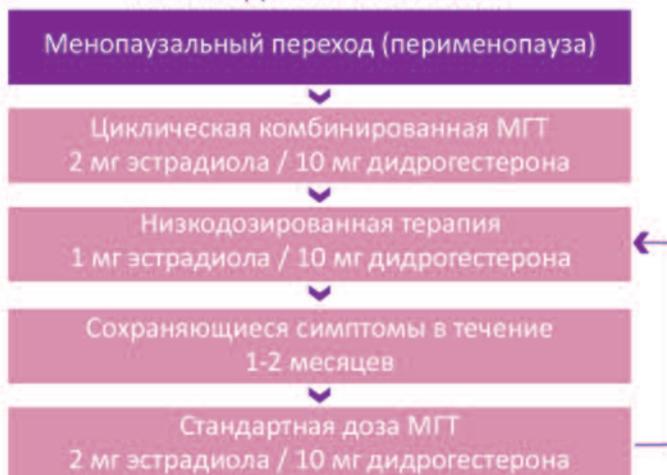
Accepted: 19.09.2024

АЛГОРИТМЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОД ПЕРИ- И ПОСТМENOПАЗУЗЫ. СОВМЕСТНАЯ ПОЗИЦИЯ ЭКСПЕРТОВ РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП*1

АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМENOПАЗУЗЫ



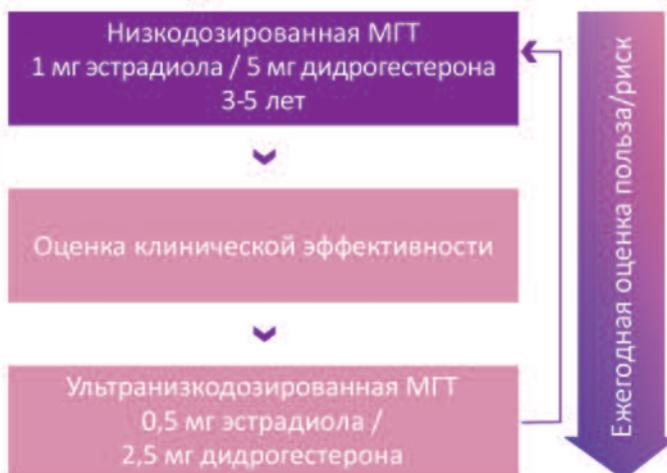
АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПЕРИМENOПАЗУЗЫ



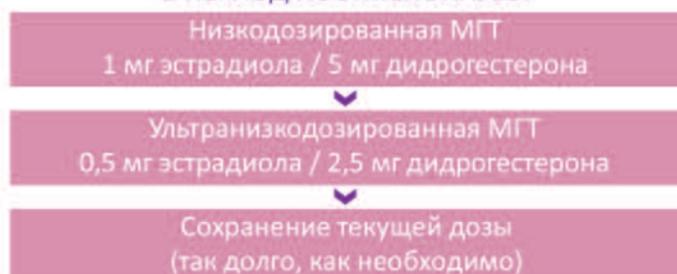
АЛГОРИТМ ВЫБОРА РЕЖИМА ПРИ ПЕРЕХОДЕ С КОК НА МГТ



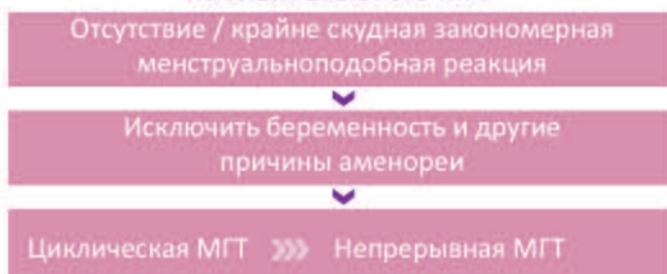
АЛГОРИТМ СТАРТА МГТ В ПЕРИОД ПОСТМENOПАЗУЗЫ



АЛГОРИТМ СМЕНЫ ДОЗИРОВОК МГТ В ПЕРИОД ПОСТМENOПАЗУЗЫ



АЛГОРИТМ ПЕРЕХОДА С ЦИКЛИЧЕСКОЙ НА НЕПРЕРЫВНУЮ МГТ



КОК — комбинированные оральные контрацептивы; МГТ — менопаузальная гормональная терапия.

* Профессиональные организации, принявшие участие в формировании Алгоритмов: РОАГ — Российское общество акушеров-гинекологов;

РАМ — Российская ассоциация по менопаузе; АГЭ — Ассоциация гинекологов-эндокринологов; РАОП — Российская ассоциация по остеопорозу.

1. Адаптировано из «Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы».

Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП/ под ред. В. Н. Серова, С. В. Юреновой. Акушерство и гинекология. 2021; 3: 210-221».

Материал подготовлен при поддержке ООО «Эбботт Лэбораториз».

Информация предоставлена для медицинских и фармацевтических работников.



Гормонотерапия генитоуринарного менопаузального синдрома: реалии и перспективы

М.Р. Оразов✉, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

✉omekan@mail.ru

Аннотация

Генитоуринарный менопаузальный синдром по-прежнему является одной из наиболее актуальных и до конца нерешенных проблем современной гинекологии. Высокие показатели распространенности и данные, свидетельствующие о выраженном снижении качества жизни в целом и сексуальной жизни в частности у пациенток данной когорты, свидетельствуют о необходимости разработки эффективных программ клинического менеджмента. В настоящем обзоре рассмотрены ключевые аспекты генитоуринарного менопаузального синдрома как медико-социальной проблемы, а также освещены современные подходы к клиническому менеджменту по следам новых международных рекомендаций.

Ключевые слова: генитоуринарный менопаузальный синдром, вульвовагинальная атрофия, локальная гормональная терапия, эстриол, лактобактерии.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Гормонотерапия генитоуринарного менопаузального синдрома: реалии и перспективы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (9): 12–18. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00472

Hormone therapy for genitourinary syndrome of menopause: reality and prospects

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

Genitourinary syndrome of menopause still represents one of the most pressing unresolved issues of modern gynecology. High prevalence and the data suggesting a marked decline in the quality of life in general and sexual life in particular in patients of this cohort demonstrate the need to develop effective clinical management programs. The review provided considers the key aspects of genitourinary syndrome of menopause as a medical and social problem, reports modern approaches to clinical management in the wake of new international guidelines.

Keywords: genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, local hormone therapy, estriol, lactobacilli.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Hormone therapy for genitourinary syndrome of menopause: reality and prospects. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (9): 12–18 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00472

Генитоуринарный менопаузальный синдром – классика, не теряющая актуальности

Современные тенденции движения демографических массивов демонстрируют парадоксальные изменения: рождаемость продолжает динамически снижаться на фоне увеличения численности населения планеты. В настоящее время имеется лишь единственное объяснение данного феномена, согласно которому стабильный прирост численности населения планеты происходит за счет людей пожилого и старческого возраста. Столь значимый прогресс в медицине, наблюдаемый в последние несколько десятилетий, поспособствовал решению ряда проблем за счет внедрения предиктивных стратегий и инновационных методов лечения, т.е. ранее кажущиеся неизлечимыми заболевания научились лечить и лечить хорошо. Исходя из этого, движение кривой «продолжительности жизни» лиц старшего и пожилого возраста в настоящее время направлено неуклонно вверх. Однако современные концепции предиктивной медицины (или медицины 5П) говорят (и совершенно справедливо) о том, что предотвращение фатальных возраст-ассоциированных событий – это уже многое, но еще не все... Во главе всего стоит со-

хранение и желание приумножить то качество жизни, которое было у пациентки исходно, ведь возраст сегодня – лишь цифра, которая никак не должна влиять на качество жизни женщины.

Исходя из столь нетипичных и поистине парадоксальных демографических изменений, современному акушеру-гинекологу важно понимать, что в ближайшем будущем доля пациенток пери- и постменопаузального возраста достигнет 40–50%. И в этой связи остро стоит вопрос о необходимости повышения своих компетенций в контексте лечения менопаузальных расстройств, одним из которых является генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС).

ГУМС, или постменопаузальный атрофический вагинит, – это специфическое расстройство пери- и постменопаузы, характеризующееся наличием вагинальных и урологических симптомов, а также сопровождающееся снижением качества жизни в целом и сексуальной жизни в частности [1]. Согласно имеющимся эпидемиологическим данным, ГУМС – это одна из нередких нозологий, имеющих чрезвычайно большой разброс показателей распространенности: от 13 до 87% [2]. При этом частота вульвовагинальной атрофии среди паци-

енток в перименопаузе достигает 48%, а у женщин постменопаузального возраста – 53,8–90% [4]. Столь значимые «разногласия», демонстрируемые в результатах ряда исследований, обусловлены прежде всего стигматизацией менопаузальных расстройств. К сожалению, даже в настоящее время пациентки перименопаузального и постменопаузального возраста по-прежнему неохотно обращаются за медицинской помощью даже при наличии жалоб, ассоциированных с ГУМС. По данным недавнего исследования LADY (2024), было выявлено, что у 87,6% пациенток, вошедших в исследование, был верифицирован ГУМС, однако до исследования диагноз был подтвержден всего лишь у 16% женщин. При этом всего лишь 31,3% женщин обсуждали симптомы ГУМС с лечащим врачом, а 11,1% пациенток использовали какие-либо методы лечения ГУМС когда-либо и всего 8,7% женщин используют их в настоящее время [3]. Таким образом, важно резюмировать, что ГУМС – это не только эпидемиологическая проблема с высокими показателями распространенности, но и весьма стигматизированный в общественных кругах вопрос, далекий от окончательного решения. Вероятно, это связано с распространенным мнением о том, что менопауза неизбежно и необратимо знаменует выраженное снижение качества жизни, а женщине возраста 50+, в свою очередь, обращаться к клиницисту по столь деликатному вопросу может быть постыдным. Безусловно, эти и многие другие устоявшиеся стереотипы являются ключевыми «точками приложения», которые клиницист должен разрушать во время приема, ведь ГУМС – это проблема не только физическая, но и ментальная.

Вместе с тем весьма неутешительными остаются результаты исследований, направленных на изучение показателей качества жизни у пациенток с верифицированным ГУМС. Так, по данным С. Люо и соавт. (2024), примерно 66–74% пациенток постменопаузального возраста не довольны качеством сексуальной жизни и около 69% женщин вовсе от нее отказываются [2]. Важно помнить, что основным проявлением ГУМС независимо от затронутого симптоматического спектра является прежде всего снижение качества сексуальной жизни, без которого «здоровое взросление» в изначальном своем понимании, увы, невозможно. Данные тезисы успешно подтверждаются результатами крупного исследования CLOSER, включающего более 4 тыс. пациенток в постменопаузе с верифицированным ГУМС. Согласно полученным данным, было выявлено, что абсолютное большинство женщин (62%) стало избегать сексуальных контактов, 58% женщин отметили снижение частоты половых актов на фоне вульвовагинальной атрофии, а 49% женщин пожаловались на избегание близости с партнером [5].

Таким образом, необходимо резюмировать, что ГУМС в настоящее время остается одной из самых актуальных и вместе с тем нерешенных проблем современной гинекологии. В этой связи необходимо рассмотреть современные подходы к клиническому менеджменту пациенток данной когорты, а также осветить симптоматическую палитру данной нозологии.

Клиническая картина генитоуринарного менопаузального синдрома: данные международных рекомендаций

Принципиально важно понимать, что в основе патогенеза ГУМС прежде всего лежат три ключевых паттерна: атрофия, воспаление и нарушение гистоархитектоники соединительнотканно-мышечного компартмента урогенитального тракта [6–8]. Эти «три кита» патогенеза ГУМС, в свою очередь, как раз и определяют характер всей симптоматической палитры заболевания. Согласно данным систематического обзора L. Cucinella и соавт. (2024), общая клиническая картина ГУМС делится на 4 основных домена: вульварные, вагинальные, мочевые и сексуальные симптомы [9].

В свою очередь, сексологические критерии ГУМС не имеют как такового морфологического субстрата, из-за чего необходимо опираться на данные опроса пациентки. Основными сексологическими проявлениями ГУМС являются диспареуния, оргазмическая дисфункция, снижение сексуального влечения, а также снижение лубрикации во время коитуса [9].

Таким образом, необходимо отметить, что ГУМС включает в себя весьма внушительный перечень клинических симптомов. При этом важно учитывать, что нередко ГУМС манифестирует лишь с определенной группы расстройства с последующим вовлечением остальных симптоматических доменов. Тщательная и выверенная оценка клинико-anamnestических данных у пациенток с подозрением на ГУМС представляет собой опорную часть будущего диагноза, дополнительные критерии которого будут рассмотрены ниже.

Диагностические критерии генитоуринарного менопаузального синдрома

Согласно международному гайдлайну по ведению пациенток с ГУМС (2023), в основе диагностики ГУМС лежит комплексный принцип, включающий оценку клинико-anamnestических данных и результаты гинекологического осмотра (см. выше) [10].

В имеющихся международных рекомендациях особое внимание акцентируется на сборе жалоб и анамнеза. С этой целью клиницисту рекомендовано использовать специально разработанный алгоритм опроса, охватывающий всю «палитру» ГУМС [10].

При этом с целью подтверждения диагноза или его уточнения при наличии сомнений возможно использование дополнительных диагностических инструментов, таких как [9, 11, 12]:

- измерение вагинального pH (смещение в щелочную сторону);
- оценка индекса созревания эпителия влагалища;
- оценка индекса вагинального здоровья (по шкале G. Bachmann) с целью оценки степени тяжести вульвовагинальной атрофии (табл. 1);
- оценка индекса женской сексуальности с целью объективизации сексологических симптомов ГУМС.

Отечественные рекомендации (2021) в вопросе диагностики ГУМС совпадают с международным гайдлай-

Таблица 1. Индекс вагинального здоровья (по Bachmann G., 1995)
Table 1. Vaginal Health Index (according to Bachmann G., 1995)

Индекс		Характеристики эпителия				
Баллы	Изменения	Эластичность	Влажность	Транссудат	Целостность	pH
1	Высшая степень	Нет	Выраженная сухость, воспаление	Нет	Петехии, кровоточивость	>6,1
2	Выраженные	Слабая	Выраженная сухость, нет воспаления	Скучный, поверхностный, желтый	Кровоточивость при контакте	5,6–6,0
3	Умеренные	Средняя	Минимальная	Поверхностный, белый	Кровоточивость при соскабливании	5,1–5,5
4	Незначительные	Хорошая	Умеренная	Умеренный, белый	Нерыхлый, тонкий, целый	4,7–5,0
5	Нет (норма)	Отличная	Нормальная	Достаточный, белый	Норма	<4,6

Примечание. 1 балл соответствует высшей степени атрофии; 2, 3 и 4 балла – выраженной, умеренной и незначительной атрофии соответственно, а 5 баллов – нормальному состоянию вульвовагинальной зоны.

ном и говорят о том, что диагностика ГУМС опирается на сбор клиничко-анамнестических данных и данных физикального осмотра [10, 13]. При этом в обоих гайдлайнах пациенткам рекомендуется проводить pH-метрию, микроскопическое, молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого или микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для оценки микробиоты влагалища.

В заключение необходимо отметить рекомендации Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (ISSVD, 2023), согласно которым в основе диагностики ГУМС также лежит оценка клиничко-анамнестических данных с дополнительной оценкой микроскопии мазка и определением уровня вагинального pH [14].

Таким образом, необходимо резюмировать, что диагностический алгоритм ГУМС в клинической практике должен строиться на принципе комплексности. Согласно данным отечественных и международных рекомендаций, тщательной оценки клиничко-анамнестических данных и результатов физикального осмотра будет достаточно для постановки диагноза. Однако у клинициста «в рукаве» всегда имеется перечень дополнительных диагностических инструментов, позволяющих провести объективизацию и более тщательную стратификацию (если это требуется) полученных данных.

Гормональная терапия генитоуринарного менопаузального синдрома

В настоящее время, по данным отечественных и международных клинических рекомендаций, «золотым стандартом» лечения ГУМС является локальная гормональная терапия [10, 13]. При этом, согласно рекомендациям ISSVD (2023), имеется несколько вариантов локальной гормональной терапии, представленных в табл. 2 [14].

Вместе с тем, несмотря на широкий спектр препаратов для локальной гормональной терапии вульвоваги-

нальной атрофии, большинство из них являются хоть и не столь далекой, но все же перспективной (по крайней мере, в РФ). Однако наиболее предпочтительным методом все же является локальная терапия с использованием эстрогенов, **а именно эстриола, хорошо зарекомендовавшего себя в лечении с точки зрения профиля эффективности и безопасности.** Данный эстроген обладает коротким периодом действия (1–4 ч), при вагинальном введении не повышает концентрацию эстрогенов крови, действует исключительно локально (на вульву, влагалище, шейку матки, уретру), не реализует пролиферативный эффект в эндометрии и эффективно восстанавливает микрофлору влагалища. При этом ключевым патогенетически-направленным **действием эстриола является его способность усиливать пролиферацию и созревание вагинального эпителия,** а также стимулировать его кровоснабжение, что способствует высвобождению гликогена и снижению pH влагалища. Кроме того, доказано, что вагинальное введение эстриола купирует еще и третий патогенетический паттерн ГУМС, нормализуя соединительнотканную гистоархитектонику вагинальной стенки за счет повышения содержания и плотности коллагена [17].

Вместе с тем необходимо отметить результаты недавнего исследования А. Kolokythas и соавт. (2024), согласно которым было **доказано, что использование ультранизких доз вагинального эстриола не влияет на уровень половых гормонов в крови, включая эстрон, эстрадиол, тестостерон, прогестерон и глобулин, связывающий половые стероиды** [15]. В этой связи важно резюмировать, что **низкие и ультранизкие дозы вагинального эстриола являются «золотым стандартом» гормональной терапии ГУМС из-за их минимальной системной абсорбции и отсутствия влияния на уровень половых гормонов** [16].

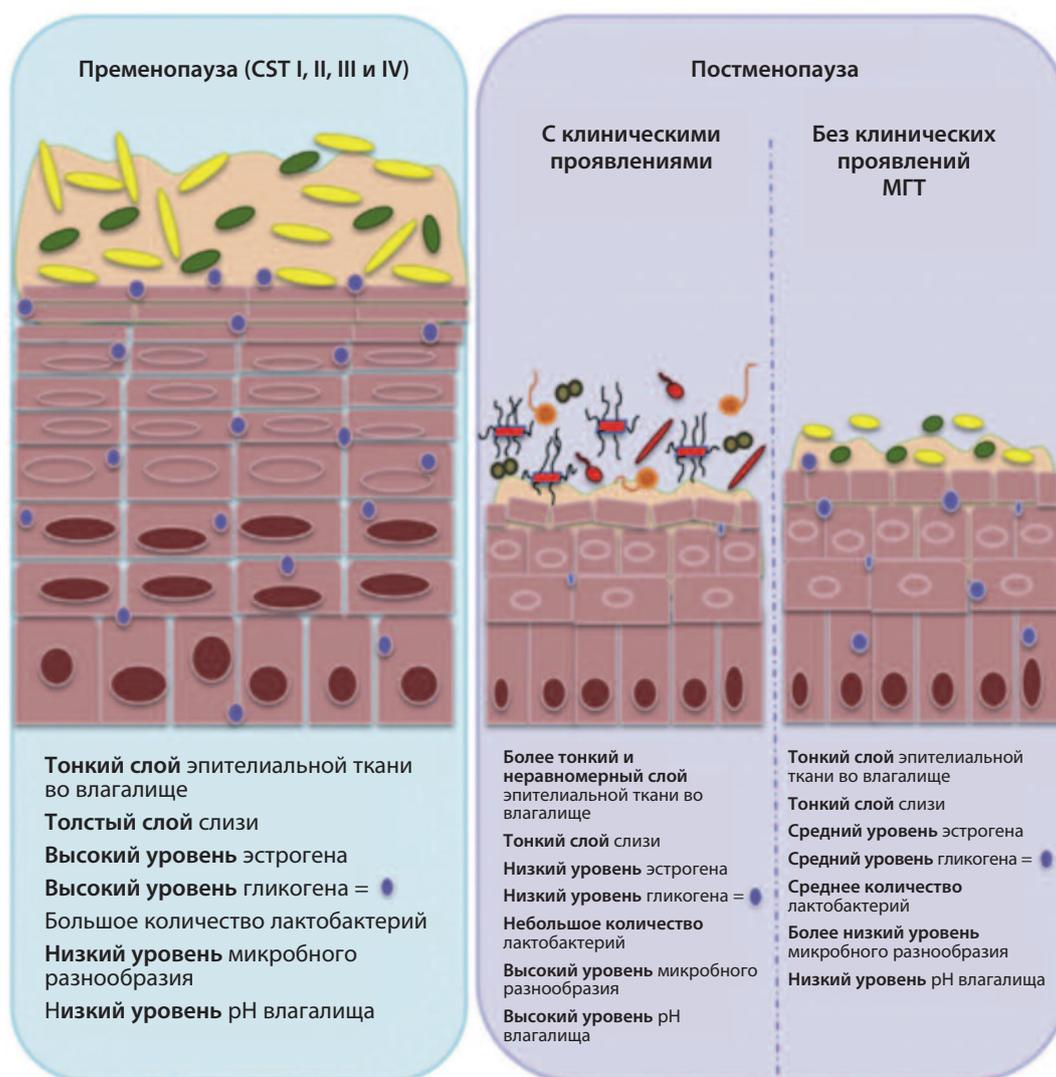
Важно отметить, что, согласно действующим отечественным клиническим рекомендациям (2021), при назначении менопаузальной гормональной терапии ре-

Таблица 2. Варианты локальной гормональной терапии ГУМС согласно международным рекомендациям ISSVD (2023)
Table 2. Local hormone therapy options for GSM according to the ISSVD international guidelines (2023)

Метод лечения	Комментарий
Низкие и ультранизкие дозы вагинальных эстрогенов	Эстрадиол, конъюгированные эстрогены, эстриол и проместрин эффективны при лечении вульвовагинальной атрофии и не имеют системных побочных эффектов
Вагинальный прастерон	Интравагинальное введение прастерона приводит к снижению pH влагалища, повышает ИСЭВ, уменьшает выраженность диспареунии. Уровни ДГЭА и его метаболитов (тестостерон и эстрадиол) сохраняются в постменопаузальном периоде до 52 нед использования
Вагинальный тестостерон	Тестостерон снижает pH влагалища, повышает ИСЭВ и количество лактобацилл. Для оценки безопасности и эффективности необходимы более крупные и продолжительные исследования

Примечание. ИСЭВ – индекс созревания эпителия влагалища, ДГЭА – дегидроэпиандростерон.

Изменения микробиома и физиологических показателей влагалища в различные периоды репродуктивного старения.
Changes in the vaginal microbiome and physiological indicators in different periods of reproductive aging.



комендован подбор минимальной эффективной дозы (и данный постулат также напрямую касается и локальной гормональной терапии) [13]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы

препараты эстриола с различными дозировками (от 0,5 до 0,03 мг как в виде монотерапии, так и в сочетании с лактобактериями), при этом, согласно имеющимся данным, использова-

Таблица 3. Результаты исследований по использованию препарата Гинофлор Э в терапии ГУМС
 Table 3. Results of the studies focused on using Gynoflor E for treatment of GSM

Исследование	Результаты
G. Carobianco и соавт. (2013): изучение эффективности тройной терапии (эстриол + лактобактерии + реабилитация тазового дна) для лечения стрессового недержания мочи и вульвовагинальной атрофии	<ul style="list-style-type: none"> • Значительное улучшение результатов кольпоскопии • Статистически значимое увеличение среднего максимального уретрального давления, среднего давления закрытия уретры • Снижение степени урогенитальной атрофии • Улучшение симптомов стрессового недержания мочи
G. Donders и соавт. (2015)	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение лактобациллярной флоры • Существенное улучшение симптоматики аэробного вагинита ($p < 0,01$) • Значительное снижение количества лейкоцитов и купирование воспалительных симптомов ($p < 0,01$) • Снижение количества парабазальных клеток ($p < 0,01$)
S. Buchholz и соавт. (2015): изучение эффективности использования Гинофлор у пациенток с раком молочной железы	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение сухости влагалища • Значимое улучшение качества сексуальной жизни (19% до лечения против 63% после лечения)
О.А. Могиревская и И.В. Кузнецова (2022)	<ul style="list-style-type: none"> • Улучшение вагинального микробиоценоза • Повышение ИСЭВ ($p < 0,001$) • Снижение pH ($p < 0,001$) • Редуцирование признаков атрофии и воспаления, повышение лубрикации ($p = 0,014$)

ние ультранизких доз эстриола по эффективности не уступает низкой. Так, согласно результатам систематического обзора GGG Donders и соавт. (Президент Международного общества по инфекционным заболеваниям в акушерстве и Гинекологии) (2023), был сформулирован следующий вывод: **лечение ультранизкими дозами вагинального эстриола эффективно и безопасно, является предпочтительным для большинства женщин с вульвовагинальной атрофией** [18].

Важно отметить, что добавление **ацидофильных лактобактерий в комбинацию с эстриолом также является патогенетически оправданным**, поскольку у женщин в разные периоды репродуктивного старения отмечаются **существенные сдвиги в качественном и количественном составе микробиома**. Так, у женщин в менопаузе вырабатывается большое количество эстрогена, в результате чего в эпителиальных клетках накапливается больше гликогена, способствующего жизнедеятельности различных видов лактобактерий, которые в дальнейшем преобладают в здоровой микрофлоре влагалища. После наступления менопаузы уровень эстрогена динамически снижается, как и накопление гликогена, а эпителий влагалища напоминает препубертатный период. У некоторых пациенток это приводит к уменьшению количества лактобактерий и росту числа различных видов микроорганизмов и типов микробного сообщества, что может провоцировать воспалительные заболевания на фоне вульвовагинальной атрофии. При этом у пациенток без симптоматики ГУМС на фоне системной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) отмеченные физиологические показатели являются более сглаженными, а существенные изменения микробиома отсутствуют. Однако необходимо помнить, что системная МГТ не оказывает значимого влияния на купирование вульвовагинальной атрофии (см. рисунок) [19].

В этой связи совместное использование **локальной гормональной терапии ультранизкими дозами эстриола с ацидофильными лактобактериями является высокоэффективным и крайне перспективным методом лечения ГУМС**, поскольку данные компоненты действуют однонаправленно на ключевые паттерны патогенеза заболевания. Таким образом, ввиду отнюдь не редкого сочетания ГУМС с качественными и количественными нарушениями микробиома влагалища, пациенткам с вульвовагинальной атрофией **может быть рекомендована комбинированная локальная гормональная терапия (эстриол + ацидофильные лактобактерии)**.

В настоящее время в Российской Федерации всем известен комбинированный препарат для локальной терапии ГУМС, **включающий ультранизкую дозу эстриола (30 мкг) и 100 млн ацидофильных лактобактерий (Гинофлор Э)**. За счет комплексного патогенетически-направленного эффекта данный препарат может использоваться у всех пациенток с признаками вульвовагинальной атрофии, а также с целью нормализации микрофлоры влагалища (при наличии признаков дисбиоза) [20]. В настоящее время накоплены убедительные доказательные данные, демонстрирующие высокую эффективность данного препарата в коррекции ГУМС, представленные в табл. 3 [21–24].

Заключение

Таким образом, необходимо резюмировать, что в настоящее время ГУМС является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, ассоциированной со снижением качества жизни пациенток изучаемой когорты. Данное расстройство пери- и постменопаузы проявляется у подавляющего большинства пациенток, что обосновывает чрезвычайную актуальность создания четких алгоритмов диагностики и терапии.

В настоящее время локальная гормональная терапия по-прежнему остается «золотым стандартом» лечения ГУМС. Использование локальной гормональной терапии эстриолом в сочетании с ацидофильными лактобактериями (например, Гинофлор Э) является одним из наиболее перспективных методов коррекции вульвовагинальной атрофии, а также дисбиотических измене-

ний влагалища у всех пациенток. И в этой связи необходимо отметить, что иногда лучшее решение не требует активного поиска, ведь перспектива бывает и в сегодняшнем дне!

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Kasano JPM, Crespo HFG, Arias RAR, Alamo I. Genitourinary syndrome in menopause: Impact of vaginal symptoms. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology* 2023;20(1):38.
- Luo C et al. Efficacy of Fractional CO₂ Laser Versus Intravaginal Estrogen for Controlling the Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) Especially Sexual Dysfunctions – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology* 2024;51(2):40.
- Lambrinouadaki I et al. The LADY study: epidemiological characteristics of prevalent and new genitourinary syndrome of menopause cases in Greece. *Climacteric* 2024. Pp. 1-7.
- González-Arboleda AA, Arias-Castillo L, García-Perdomo H A. Urologic perspective of genitourinary syndrome of menopause. *International Journal of Urological Nursing* 2024;18(1):e12388.
- Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact on SEX and Relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med* 2013;10(9):2232-41. DOI: 10.1111/jsm.12235
- Scavello I et al. Sexual health in menopause. *Medicina* 2019;55(9):559.
- Auriemma RS et al. The vaginal microbiome: a long urogenital colonization throughout woman life. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2021;11:613.
- Menopause. The North American Menopause Society. *The Journal of The North American Menopause Society* 2020;27(9):976-92. DOI: 10.1097/GME.0000000000001609 2020
- Cucinella L et al. Insights into the vulvar component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Maturitas* 2024. P. 108006.
- Newson L et al. Position Statement for Management of Genitourinary Syndrome of the Menopause (GSM). 2024. URL: www.balance-menopause.com
- Barba M, Cola A, De Vicari D et al. Efficacy of a Diode Vaginal Laser in the Treatment of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Bioengineering* 2023;10(10):1158.
- Sarmento ACA, Costa APF, Vieira-Baptista P et al. Genitourinary syndrome of menopause: epidemiology, physiopathology, clinical manifestation and diagnostic. *Frontiers in reproductive health* 2021;(3):779398.
- Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2021. Menopause and menopausal condition in women. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2021 (in Russian).
- Vieira-Baptista P, Stockdale CK, Sobel J. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and

ДЛЯ ТЕРАПИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ И ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ГИНЕКОЛОГИИ

Флуомизин®



АНТИСЕПТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

- ✓ Деквалиния хлорид с широким спектром антимикробной активности
- ✓ Разрешен к применению в период беременности и лактации

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ

Бактериальный вагиноз, кандидозный вагинит, трихомонадный вагинит, санация влагалища перед гинекологическими операциями и родами:
1 ваг. таб. в сутки 6 дн.

Гинофлор® Э



ПРОБИОТИК + ЭСТРИОЛ

- ✓ 100 млн жизнеспособных лактобактерий для восстановления и поддержания нормальной микрофлоры влагалища
- ✓ 0,03 мг эстриола для защитного трофического действия на эпителий

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ

Восстановление микрофлоры влагалища:
1–2 ваг. таб. в сутки 6–12 дн.
При атрофических вагинитах в постменопаузе:
1 ваг. таб. 6–12 дн., далее поддерживающая доза:
1 ваг. таб. 1–2 раза в нед.

ГРОПРИНОСИН®



ПТ N005951/01

ИММУНОСТИМУЛЯТОР С ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

- ✓ Инозин пранобекс стимулирует активность Т-лимфоцитов и естественных киллеров
- ✓ Уменьшает синтез вирусной РНК и трансляцию вирусных белков

СХЕМА ПРИМЕНЕНИЯ

Папилломавирусные инфекции:
2 таб. 3 раза в сут. 14–28 дн.
Кондиломы: 2 таб. 3 раза в сут. 14–28 дн., 3 курса
Дисплазия шейки матки:
2 таб. 3 раза в сут. 10 дн., 3 курса
Герпес: 2 таб. 3 раза в сут. 5–10 дн.
В бессимптомный период: 1 таб. 2 раза в сут. 30 дн.

- treatment of vaginitis. *Lisbon: Admedic* 2023. DOI: 10.59153/adm.rdtv.001
15. Kolokythas A, Betschart C, Wunder D et al. Impact of vaginal estriol on serum hormone levels: a systematic review. *Climacteric* 2024;27(2):137-53. DOI:10.1080/13697137.2023.2287624
 16. Nappi RE, Tiranini L, Martini E et al. Different local estrogen therapies for a tailored approach to GSM. *Climacteric*. 2023;26(4):361-6. DOI: 10.1080/13697137.2023.2218998
 17. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Роль эстриола в лечении атрофии слизистой оболочки нижних отделов мочеполового тракта в постменопаузе. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(6):157-63. DOI: 10.14341/probl13198
Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V. The role of estriol in the treatment of atrophy of the mucous membrane of the lower genitourinary tract in postmenopause. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(6):157-63. DOI: 10.14341/probl13198 (in Russian).
 18. Donders GGG, Donders FHWV. New developments in the management of vulvovaginal atrophy: a comprehensive overview. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(5):599-616. DOI: 10.1080/14656566.2023.2194017
 19. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016;91:42-50.
 20. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V et al. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric* 2018;21(2):140-7. DOI: 10.1080/13697137.2017.1421923
 21. Могиревская О.А., Кузнецова И.В. Возможности лечения и профилактики вагинальной атрофии у женщин старшего фертильного возраста. *Женская клиника*. 2022;(3):38-45.
Mogilevskaya O.A., Kuznetsova I.V. The possibilities of treatment and prevention of vaginal atrophy in women of older fertile age. *Women's clinic*. 2022;(3):38-45 (in Russian).
 22. Capobianco G, Wenger JM, Meloni GB et al. Triple therapy with Lactobacilli acidophili, estriol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(3):601-8. DOI:10.1007/s00404-013-3030-6
 23. Donders G, Bellen G, Neven P et al. Effect of ultra-low-dose estriol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:2023-8. DOI: 10.1007/s10096-015-2447-1
 24. Buchholz S, Mögele M, Lintermans A et al. Vaginal estriol–lactobacilli combination and quality of life in endocrine-treated breast cancer. *Climacteric* 2015;18(2):252-9. DOI: 10.3109/13697137.2014.991301

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 12.09.2024

Поступила после рецензирования: 20.09.2024

Принята к публикации: 26.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 12.09.2024

Revised: 20.09.2024

Accepted: 26.09.2024



Тактика ведения пациенток, страдающих пограничными опухолями яичников в репродуктивном периоде, по следам отечественных и международных рекомендаций

В.М. Пернай¹✉, М.В. Киселева², М.Р. Оразов¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

² Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия

✉ vladlenapernai@inbox.ru

Аннотация

В последние десятилетия внимание медицинского сообщества все больше сосредотачивается на проблемах, связанных с опухолями яичников, в особенности на дифференциации/различии между пограничными опухолями и раком яичников. Эти два состояния не только имеют разные исходы с точки зрения прогнозов, но и требуют различных подходов к диагностике и лечению, что делает их предметом тщательного изучения и анализа. В настоящем обзоре рассмотрены ключевые аспекты, касающиеся пограничных опухолей яичников, их классификации, клинической картины и тактики ведения с учетом отечественных и международных рекомендаций.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичников, рак яичников, диагностика, лечение.

Для цитирования: Пернай В.М., Киселева М.В., Оразов М.Р. Тактика ведения пациенток, страдающих пограничными опухолями яичников в репродуктивном периоде, по следам отечественных и международных рекомендаций. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (9): 19–23. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00473

Management tactics for patients suffering from borderline ovarian tumors in their reproductive years: in the wake of domestic and international guidelines

Vladlena M. Pernai¹✉, Marina V. Kiseleva², Mekan R. Orazov¹

¹ Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

² A.Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russia

✉ vladlenapernai@inbox.ru

Abstract

In recent decades, the attention of the medical community has increasingly focused on the problems associated with ovarian tumors, especially on the differentiation/difference between borderline tumors and ovarian cancer. These two conditions not only have different outcomes in terms of prognosis, but also require different approaches to diagnosis and treatment, which makes them the subject of careful study and analysis. This review examines the key aspects related to borderline ovarian tumors, their classification, clinical picture and management tactics, taking into account domestic and international recommendations.

Keywords: borderline ovarian tumors, ovarian cancer, diagnosis, treatment.

For citation: Pernai V.M., Kiseleva M.V., Orazov M.R. Management tactics for patients suffering from borderline ovarian tumors in their reproductive years: in the wake of domestic and international guidelines. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (9): 19–23 (In Russ.).

DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00473

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) представляют собой редкую группу опухолей, которые занимают промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными новообразованиями [1, 2]. В отличие от рака яичников, который характеризуется инвазивным ростом и метастазированием, ПОЯ имеют более благоприятный прогноз и часто требуют менее агрессивного лечения [3, 4]. Тем не менее их ранняя диагностика и патогенетически обоснованное лечение остаются сложными задачами, требующими интеграции комплексной клинической, патоморфологической и молекулярно-генетической информации.

По данным различных исследований, ПОЯ составляют около 10–15% всех опухолей яичников. Они чаще

встречаются у женщин в репродуктивном возрасте, что подчеркивает необходимость тщательного и индивидуализированного подхода к диагностике и лечению данной группы заболеваний с позиции сохранения фертильности. Важно отметить, что течение ПОЯ может варьироваться в зависимости от гистологического типа и молекулярных характеристик опухоли [5, 6].

Рак яичников, в свою очередь, занимает одно из ведущих мест среди всех форм злокачественных новообразований органов репродукции и характеризуется низкой результативностью к терапии и высокой смертностью из-за выявления на поздних стадиях заболевания. Согласно статистическим данным, на рак яичников приходится примерно 3% всех случаев онкологиче-

ских заболеваний у женщин. Ежегодно по всему миру регистрируется около 300 тыс. случаев рака яичников. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость раком яичников продолжает расти во многих странах, и это вызывает серьезные опасения в области здравоохранения [7, 8].

В последние десятилетия значительно увеличилось внимание к диагностике и лечению рака яичников и пограничных опухолей, что связано как с улучшением методов раннего выявления, так и с развитием новых терапевтических подходов. Опухоли яичников имеют сложную классификацию, которая позволяет клиницистам выбрать оптимальную тактику ведения. Эта классификация основывается не только на морфологических характеристиках опухолей, но и на их биологических свойствах, что подчеркивает необходимость индивидуализированного подхода к терапии ПОЯ [3].

Различные клинические рекомендации, как отечественные, так и международные, определяют подходы к диагностике, оценке стадий заболевания и вариантам лечения опухолей яичников. Однако разнообразие типов опухолей, включая пограничные, подчеркивает необходимость в стандартизированных протоколах, которые учитывают уникальные клинические сценарии. Важно отметить, что международные рекомендации, такие как рекомендации Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Европейского общества медицинской онкологии (ESMO), нередко отличаются от российских рекомендаций, что создает определенные вызовы в выборе наилучшей стратегии [9–11].

Цель работы – провести всесторонний сравнительный анализ ПОЯ и рака яичников, основываясь на современных отечественных и международных рекомендациях, чтобы выявить ключевые отличия и сходства в подходах к диагностике и лечению этих заболеваний.

Классификация ПОЯ основана на морфологических, клеточных и иммуногистохимических характеристиках, что позволяет стратифицировать их на несколько типов [5, 10, 12]. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения ПОЯ разделяют на шесть подтипов:

• **Серозные опухоли:** эти опухоли составляют около 70% всех пограничных образований и характеризуются наличием однокамерных или многокамерных кист, содержащих серозную жидкость. Отличительная черта серозных пограничных опухолей – наличие высокодифференцированных клеток без инвазии в строме [5, 10, 12].

• **Муцинозные опухоли:** эти опухоли характеризуются наличием муцинозной жидкости и могут быть как однокамерными, так и многокамерными. Они менее распространены по сравнению с серозными и могут достигать значительных размеров, оказывая давление на соседние органы. Важно отметить, что муцинозные опухоли часто проявляют более агрессивное течение по сравнению с серозными [5, 10, 12].

• **Эндометриоидные опухоли:** эти новообразования развиваются из клеток эндометриальной ткани.

Эндометриоидные опухоли могут ассоциироваться с эндометриозом и представляют собой одну из относительно редких форм ПОЯ, однако их диагностика и лечение требуют особого внимания из-за сопряженной нозологии [5, 10, 12].

• **Светлоклеточные опухоли:** характеризуются наличием крупных клеток с обильной светлой цитоплазмой, часто содержащей гликоген. Эти клетки часто имеют округлую форму и высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, кистозной или солидной структуры, и могут демонстрировать различные паттерны роста с переменными признаками атипичности [5, 10, 12].

• **Опухоли Бреннера:** состоят из клеток с переходным (уротелиальным) эпителием, который представлен как солидными, так и кистозными структурами. Они могут содержать фиброзную строму, имеют более благоприятный прогноз благодаря отсутствию инвазивного роста. Однако они требуют особого контроля, поскольку в редких случаях могут малигнизироваться [5, 10, 12].

• **Серозно-муцинозные опухоли:** могут включать как кистозные, так и солидные компоненты, при этом часто кистозные участки заполнены серозной и/или муцинозной жидкостью. Морфология клеток может варьироваться (плоские или кубические, а в некоторых случаях – атипичные). Ядра могут быть увеличенными и имеют различные степени атипичности [5, 10, 12].

Среди **клинических проявлений** ПОЯ можно выделить следующие [1, 12]:

- нарушения менструального цикла, связанные с гормональной активностью опухоли;
- боль в животе или в области таза, которая может быть проявлением растяжения связок или давления на соседние органы;
- увеличение объема живота, связанное с наличием жидкости в брюшной полости (асцит) или ростом самой опухоли;
- расстройства мочеиспускания из-за давления на мочевой пузырь.

Пограничные опухоли чаще всего диагностируются у женщин в репродуктивном возрасте. Основным фактором риска развития ПОЯ является генетическая предрасположенность. Наличие мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 значительно увеличивает риск не только рака яичников, но и пограничных опухолей. Возраст также влияет на развитие пограничных опухолей. У женщин старше 40 лет риск увеличивается, так как с возрастом изменяется гормональный фон, что может способствовать образованию опухолевых клеток. Другие факторы риска включают широко распространенные гормональные нарушения, такие как эндометриоз и поликистоз яичников, а также длительное применение гормональной терапии. На риск также могут влиять курение и ожирение, которые воздействуют на метаболизм и гормональный баланс. Это подчеркивает важность здорового образа жизни в профилактике как пограничных опухолей, так и рака яичников [4, 6, 9, 10, 13, 14].

Тактика ведения пациенток, страдающих пограничными опухолями яичников в репродуктивном периоде

Современные методы диагностики включают в себя клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования, которые позволяют установить диагноз на ранних стадиях заболевания [7, 13, 15].

Клинические методы диагностики основываются на анализе симптомов и проведении физикального обследования пациенток. Клиницист может обратить внимание на такие признаки, как боль в области таза, изменения ритма менструального цикла и наличие асцита. Однако эти симптомы могут быть несвойственными для определенных типов опухолей, что подчеркивает необходимость более детального обследования [11, 14].

Лабораторные диагностические исследования играют важную роль в диагностике как ПОЯ, так и рака яичников. Одним из ключевых лабораторных методов исследования является определение уровня опухолевых маркеров. Наиболее распространенным маркером, связанным с раком яичников, является СА-125. Увеличение его уровня может указывать на наличие опухоли яичников. Однако следует отметить, что повышенный уровень СА-125 также может наблюдаться и при других заболеваниях органов малого таза. Для ПОЯ нет специфических маркеров, которые могли бы однозначно подтвердить или опровергнуть диагноз. Тем не менее определение HE4 и индекс ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) становятся все более популярными. Эти методы помогают оценить риск злокачественного процесса у пациенток и могут повысить точность диагностики в комбинации с СА-125 [16, 17].

Инструментальные методы исследования играют ключевую роль в диагностике пограничных опухолей и рака яичников. Они позволяют не только визуализировать опухоли, но и оценить их размер, расположение и степень инвазии в окружающие ткани. Наиболее распространенными методами визуализации являются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). УЗИ является первым шагом в диагностике опухолей яичников. Этот метод позволяет выявить новообразование, оценить ее размеры и структуру. КТ предоставляет более детализированное изображение, что позволяет выявить структуры и метастатические поражения. КТ особенно важна для оценки распространенности опухолевого процесса. МРТ является важным методом для дифференциальной диагностики между пограничными опухолями и раком яичников. МРТ обеспечивает высокое качество изображения мягких тканей и может быть особенно полезной для оценки инвазии в соседние структуры, такие как матка и кишечник [10, 11, 14, 17, 18].

Всем пациенткам при подозрении на злокачественное новообразование яичника, опухолевую диссеминацию в брюшной полости рекомендуется выполнить КТ брюшной полости, КТ или МРТ органов малого таза с

внутривенозным контрастированием в целях дифференциальной диагностики заболевания, определения степени распространенности заболевания, определения тактики и алгоритма лечения пациента, оценки прогноза заболевания.

Лечение ПОЯ включает несколько ключевых подходов, зависящих от стадии опухоли, возраста пациентки и ее репродуктивных планов. Основным и единственным методом лечения является хирургическое вмешательство. В зависимости от возраста пациентки и ее желания сохранения репродуктивной функции может быть выполнена либо органосохраняющая, либо радикальная операция [2, 12].

Хирургическое вмешательство в отношении ПОЯ является основным и единственным методом лечения, но для успешного и эффективного консервативного лечения ПОЯ необходима высокая квалификация морфолога.

Следует подчеркнуть, что пациенткам с ПОЯ не рекомендуется назначать химиотерапию независимо от гистологического типа ПОЯ и стадии заболевания.

Лечение рака яичников является сложной задачей, требующей индивидуального подхода к каждой пациентке. Он включает в себя сочетание различных методов, которые помогают снизить риск рецидива и повысить выживаемость. Основными компонентами терапии рака яичников являются хирургическое вмешательство и химиотерапия [7, 10, 17–19].

Сравнительный анализ отечественных и международных рекомендаций

В последние годы наблюдается значительный прогресс в области диагностики и лечения пограничных опухолей и рака яичников, что позволило разработать различные рекомендации как на отечественном, так и на международном уровне. В этом разделе мы проведем сравнительный анализ подходов, предлагаемых российскими и зарубежными медицинскими ассоциациями, такими как Американское общество клинической онкологии (ASCO) и Европейская группа по изучению рака яичников (ESGO).

Существует несколько ключевых аспектов, которые следует рассмотреть при анализе этих рекомендаций. Во-первых, важность ранней диагностики. Как отечественные, так и международные рекомендации подчеркивают значимость регулярных обследований и использования современных диагностических методов, таких как УЗИ и гистологическое исследование для подтверждения диагноза. В анализируемых отечественных и международных рекомендациях по ПОЯ можно выделить несколько ключевых сходств, касающихся диагностики и тактики лечения. Итак, первостепенное внимание обеими системами рекомендаций уделяется важности ранней диагностики, что критически необходимо для повышения вероятности успешного исхода заболевания. Особый акцент сделан на использовании УЗИ и МРТ в качестве основных инструментов для первичной диагностики и оценки характеристик опухолей [4, 9, 12, 18].

С точки зрения хирургического вмешательства как в отечественных, так и в международных рекомендациях указывается на необходимость проведения хирургического стадирования ПОЯ, которая решается исключительно интраоперационно и включает оценку степени распространенности опухоли и возможного поражения соседних органов. Вместе с тем подчеркивается важность в выполнении органосохраняющей операции для сохранения репродуктивной функции.

В отечественных клинических рекомендациях четко сформулирован подробный алгоритм хирургической тактики [12]:

- если морфологической верификации диагноза нет, лапаротомию следует проводить со срочным интраоперационным морфологическим исследованием;
- если обнаружен асцит, жидкость аспирируют для цитологического исследования. При отсутствии асцита выполняют цитологическое исследование смывов с брюшины (в том числе с ее диафрагмальной поверхности, латеральных каналов и малого таза);
- проводят ревизию органов малого таза и органов брюшной полости;
- все отделы брюшной полости, включая поддиафрагмальное пространство, большой и малый сальники, тонкую и толстую кишку и их брыжейки, поверхности париетальной и висцеральной брюшины, забрюшинное пространство, тщательно и методично осматривают, все участки брюшины и спайки, подозрительные в отношении имплантов, метастазов, подвергают биопсии. Вся поверхность брюшины должна быть осмотрена. Спаечный процесс, препятствующий ревизии, должен быть отмечен;
- если проведенная ревизия не подтвердила наличие имплантов, метастазов, выполняют биопсию случайно выбранных участков брюшины стенок малого таза, прямокишечно-маточного углубления, мочевого пузыря, латеральных каналов, а также правого и левого куполов диафрагмы (может быть выполнен соскоб с поверхностей диафрагмы);
- удаление большого сальника является обязательным и выполняется на уровне поперечной ободочной кишки;
- тазовая и поясничная лимфаденэктомия при ПОЯ не выполняется;
- удаление аппендикса целесообразно лишь в случае подозрения на его поражение (тщательно осматривается при муцинозных ПОЯ) [12].

При этом важно помнить о том, что малоинвазивные хирургические вмешательства, в частности лапароскопические, могут применяться в хирургическом лечении

пациенток с ПОЯ при условии соблюдения принципов абластики. При наличии признаков диссеминации опухоли по брюшине (по данным УЗИ, КТ, МРТ) рекомендован исключительно лапаротомный доступ.

Пациенткам, желающим сохранить репродуктивную функцию, рекомендуется обратиться к врачам-репродуктологам до или после операции (желательно первой) для возможной криоконсервации ооцитов/эмбрионов.

Важно знать, что использование ранней криоконсервации ооцитов/эмбрионов позволит сохранить овариальный резерв пациентки, поскольку в дальнейшем не исключены рецидивы опухоли, а повторное хирургическое лечение драматически снижает фертильность [4, 9, 12, 18].

Рекомендовано проводить мультидисциплинарное обсуждение каждой клинической ситуации с участием акушеров-гинекологов, онкологов и других специалистов для выбора наиболее эффективной тактики лечения.

Целесообразно наблюдение онколога пациенткам с ПОЯ, которым были выполнены органосохраняющие операции (сбор анамнеза и жалоб, определение уровня СА-125, УЗИ брюшной полости и органов малого таза – 1 раз в 3–4 мес в течение первых 5 лет, далее 1 раз в 6–8 мес последующие 5 лет, и далее 1 раз в 12 мес в течение 15 лет).

Заключение

ПОЯ, дефинирующиеся как новообразования с атипичной пролиферацией эпителия без деструктивной стромальной инвазии, наиболее часто встречаются у женщин фертильного возраста и являются актуальной проблемой репродукции. Хирургическое вмешательство в отношении ПОЯ является основным и единственным методом лечения, но для успешного и эффективного консервативного лечения ПОЯ необходима высокая квалификация морфолога.

В подавляющем большинстве случаев ПОЯ характеризуются благоприятным прогнозом. Международные и отечественные клинические рекомендации все чаще обсуждают важность своевременного информирования о возможности сохранения фертильной функции всех пациенток, страдающих ПОЯ. Перспективны исследования, посвященные разработке индивидуализированной программы сохранения фертильности пациенток, страдающих ПОЯ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Заболотная Т.А. Пограничные опухоли яичников: современное состояние проблемы. *Журнал акушерства и гинекологии*. 2021;3(2):90-6.
Zabolotnaya T.A. Borderline ovarian tumors: the current state of the problem. *Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;3(2):90-6 (in Russian).
2. Григорьев А.С. Тактика ведения пациенток с пограничными опухолями яичников. *Российский медицинский журнал*. 2021;29(3):301-5.
Grigoriev A.S. Management tactics of patients with borderline ovarian tumors. *Russian Medical Journal*. 2021;29(3):301-5 (in Russian).
3. Geisler J, Cross SM. Management of borderline ovarian tumors: An update. *Gynecologic Oncology* 2021;161(1):119-26.

4. Koh WJ, Abu-Rustum NR et al. Ovarian Cancer: A Review of the NCI's Guidelines. *J Clin Oncol* 2020;38(24):2750-9.
5. Johnson AM, Smith JA. Ovarian borderline tumors: Current management options. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29.
6. Seidman JD, Horakayne-Szakaly I. Borderline ovarian tumors: Clinical features and treatment approaches. *Eur J Obstetrics Gynecol Reprod Biol* 2023;2023;272:88-97.
7. 110: Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. Management of Ovarian Masses. *Obstetrics and Gynecology* 2021;137(4):e95-e103.
8. Network. National Comprehensive Cancer NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Ovarian Cancer* 2021; Version 3.
9. Medeiros M et al. Guidelines for the management of ovarian borderline tumors: a systematic review. *Gynecologic Oncology* 2021;161(1):235-241.
10. Oncology. European Society of Gynaecological ESGO Guidelines for the management of borderline ovarian tumors. URL: <https://www.esgo.org>
11. Society. American Cancer Ovarian Cancer: Early Detection, Diagnosis, and Staging. 2022. URL: <https://www.cancer.org>.
12. Пограничные опухоли яичников. Клинические рекомендации. (Письмо Минздрава России от 20.12.2019 №15-4/10/2-3482). М., 2020. Borderline ovarian tumors. Clinical recommendations. (Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 12/20/2019 no.15-4/10/2-3482). Moscow, 2020 (in Russian).
13. Antunes A et al. Comparison of Clinical Guidelines for the Management of Ovarian Cancer: A Systematic Review. *Cancer Care* 2023;15(4):456-70.
14. Parker LM et al. The Role of Imaging in the Diagnosis of Ovarian Tumors. *Journal of Ultrasound in Medicine* 2023;42(3):511-9.
15. Иванова Н.А. Петрова Е.А., Смирнова О.В. и др. Рак яичников: современные аспекты диагностики и лечения. *Онкология*. 2020;22(3):234-41.
- Ivanova N.A. Petrova E.A., Smirnova O.V. et al. Ovarian cancer: modern aspects of diagnosis and treatment. *Oncology*. 2020;22(3):234-41 (in Russian).
16. Tavares Valéria, Inês Soares Marques, Inês Guerra de Melo et al. Paradigm Shift: A Comprehensive Review of Ovarian Cancer Management in an Era of Advancements. *International Journal of Molecular Sciences* 2024;25(3):1845.
17. Павлова А.С. Николаева Е.И., Королева Л.В. и др. Современные подходы к диагностике и лечению рака яичников: обзор литературы. *Российский журнал акушерства и гинекологии*. 2019; 9(4):56-63. Pavlova A.S. Nikolaeva E.I., Koroleva L.V. et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of ovarian cancer: a literature review. *Russian Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019; 9(4):56-63 (in Russian).
18. Рак яичников. Рак маточной трубы. Первичный рак брюшины. Клинические рекомендации Минздрава России. (Письмо Минздрава России от 22.11.2019 №15-4/10/2-3482). М., 2020. Ovarian cancer. Cancer of the fallopian tube. Primary peritoneal cancer. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. (Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 11/22/2019 No.15-4/10/2-3482). Moscow, 2020 (in Russian).
19. Белоусова О.М. Терапия рака яичников в рамках мультидисциплинарного подхода. *Современная онкология*. 2021;9(2):12-7. Belousova O.M. Ovarian cancer therapy in the framework of a multidisciplinary approach. *Modern oncology*. 2021;9(2):12-7 (in Russian).
20. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza A. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2019;393(10177):1240-53.
21. Rosen LA, Kahn TI. Advances in the treatment of ovarian cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2020;21(11):1437-48.
22. Ursini T et al. Borderline ovarian tumors: A comprehensive review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2019;136:40-50.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пернай Владлена Мариановна – ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: vladlenapernai@inbox.ru

Киселева Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением новых медицинских технологий с группой лечения заболеваний молочной железы, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии». E-mail: kismarvic@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8464-1726

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Поступила в редакцию: 04.09.2024

Поступила после рецензирования: 16.09.2024

Принята к публикации: 26.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vladlena M. Pernai – Resident, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: vladlenapernai@inbox.ru

Marina V. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), Prof., A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre. E-mail: kismarvic@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8464-1726

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Received: 04.09.2024

Revised: 16.09.2024

Accepted: 26.09.2024



Ожирение и репродуктивное здоровье – «ноктюрн» современной коморбидности

М.Р. Оразов¹✉, В.Е. Радзинский¹, В.Е. Балан², Е.Д. Долгов¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

✉omekan@mail.ru

Аннотация

Современные тенденции изменения образа жизни людей способствуют беспрецедентному повышению заболеваемости рядом индустриальных болезней. И несмотря на развитие современных технологий и столь выраженный скачок в развитии общества, ожирение по-прежнему остается нерешенной проблемой человечества. В настоящее время ожирение – это всеобъемлющая проблема, требующая безотлагательного решения и охватывающая многие врачебные специальности, в том числе и гинекологию. В этой связи целью данной статьи является освещение эпидемиологических особенностей ожирения как глобальной проблемы, а также освещение ключевых точек соприкосновения с современной гинекологией и ключевых подходов к клиническому менеджменту пациенток данной когорты.

Ключевые слова: ожирение, рак эндометрия, медикаментозная терапия, лираглутид, семаглутид.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Балан В.Е., Долгов Е.Д. Ожирение и репродуктивное здоровье – «ноктюрн» современной коморбидности. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (9): 24–30. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00474

Obesity and reproductive health: “nocturne” to modern comorbidity

Mekan R. Orazov¹✉, Viktor E. Radzinsky¹, Vera E. Balan², Evgeny D. Dolgov¹

¹ Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

² Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

Modern trends of human lifestyle changes contribute to the unparalleled increase in the incidence of some occupational diseases. And, despite the development of modern technologies and such a pronounced leap in social development, obesity remains an unresolved issue of mankind. Today, obesity represents an overwhelming problem that needs to be solved immediately and covers many medical specialties, including gynecology. In this regard, the paper is aimed to consider epidemiological features of obesity as a global issue and report the key touchpoints with modern gynecology and key approaches to clinical management of patients of this cohort.

Keywords: obesity, endometrial cancer, drug therapy, liraglutide, semaglutide.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Balan V.E., Dolgov E.D. Obesity and reproductive health: “nocturne” to modern comorbidity. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (9): 24–30 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00474

Ожирение в XXI в. – актуальная проблема с потерянным решением

Несмотря на поразительные темпы развития современного общества и беспрецедентный скачок в развитии высоких технологий, человечество по-прежнему сталкивается с рядом нерешенных проблем: демографический кризис, экономические дефолты и, конечно же, пандемии. Слово «пандемия» наиболее прочно вошло в словесный обиход лишь несколько лет назад, когда человечество столкнулось с коронавирусной инфекцией, и данный термин отражает все бремя, страх и неизвестность того, с чем мы столкнулись. И вот в 2024 г. люди постепенно начали забывать о коронавирусной пандемии, зачастую даже не подразумевая, что продолжают переживать следующую не менее страшную с точки зрения последствий пандемию. Конечно же, речь идет об ожирении.

В настоящее время важно понимать, что ожирение – это не эстетический дефект, вызывающий лишь одышку и недовольство собственным телом. Результаты фундаментальных научных исследований, проведенных за последние 20 лет, продемонстрировали

нам, что ожирение – это хроническое заболевание (важно подчеркнуть!), сопровождающееся избыточным накоплением жировой ткани и являющееся ключевым фактором риска развития других хронических заболеваний [1].

Наиболее значимый скачок в распространенности ожирения отмечается именно за последние несколько десятков лет. Причиной этому являются, безусловно, значимые изменения образа жизни человека XXI в.: сидячая работа, малоподвижный образ жизни и несбалансированное питание. Вкупе с данными факторами выступают и эволюционные предпосылки, обуславливающие повышение распространенности ожирения в настоящее время. Основными теориями, способными объяснить тенденции последних лет, являются теория «экономного генотипа» и гипотеза этнической предрасположенности. Первая, в свою очередь, гласит, что у каждого человека имеется набор определенных «экономных» генов, за счет которых в период изобилия пищи происходит активное накопление жировой ткани. Авторы данной теории объясняют это тем, что в древние времена характер пита-

ния человека носил «синусоидный» характер: периоды изобилия регулярно сменялись периодами голода. При этом основной эволюционной ролью механизма повышения экспрессии «генов накопления энергии» являлось сохранение репродуктивного потенциала и возможности реализации репродуктивной функции. За счет этого, по мнению авторов, люди к XXI в. сохранили определенный набор генов, экспрессируемых в период избытка питания [2, 3].

Еще одной причиной повышения распространенности ожирения может являться теория этнической предрасположенности, сформулированная в 2014 г. Так, по данным исследований, проведенных в США, было выявлено, что наиболее редко ожирение отмечается среди азиатской и европейской когорты, при этом наибольшая распространенность ожирения характерна для афроамериканцев, коренных индейцев и латиноамериканцев [4, 5]. Однако, несмотря на все теории и гипотезы, демонстрирующие лишь «предрасположенности», единой основой ожирения наряду с другими факторами (генетический, эпигенетический, психологический, эндокринный) остается дисбаланс между потребляемой и расходуемой энергией, который наиболее ярко проявился в XXI в. Данный тезис подтверждается тем, что за 41-летний период (с 1975 по 2016 г.) распространенность ожирения выросла более чем в 2 раза [6]. В настоящее время сформулированы ключевые социально-экономические факторы, способствующие столь высокой распространенности ожирения [7]:

- низкая физическая активность;
- сахарный диабет;
- неконтролируемое питание;
- возраст старше 45–50 лет.

Согласно результатам крупного исследования (2024), опубликованного в журнале *Lancet*, включающего более 222 млн человек, распространенность ожирения среди женщин в Российской Федерации достигает 25,14%, при этом в Соединенных Штатах данный показатель превышает отечественный в 1,7 раза (43,82%) [8]. Вместе с тем в последнем докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) понятия ожирение и избыточная масса тела были объединены по эпидемиологическому признаку: ведомство продемонстрировало, что избыточная масса тела и ожирение отмечаются у 60% взрослого населения планеты [9].

Таким образом, важно резюмировать, что несмотря на чрезвычайно высокие темпы развития современного мира, ожирение остается проблемой без найденного решения. Более того, ежегодно отмечается тенденция к увеличению распространенности данной нозологии. Вместе с тем избыточная масса тела (предожирение) также не проходит «бесследно» и аналогично потенцирует риски развития ряда хронических заболеваний (хоть и в меньшей степени). В этой связи необходимо рассмотреть долгосрочные последствия данных нозологий не только для репродуктивного, но и общесоматического здоровья пациенток.

Долгосрочные последствия ожирения для женского здоровья

Канцерогенные риски

Ожирение и избыточная масса тела являются доказанными факторами риска онкологических заболеваний. Одним из ключевых проонкогенных факторов, реализуемых на фоне ожирения, является повышение уровня лептина (за счет сниженной чувствительности клеток к нему), что способствует повышению экспрессии провоспалительных цитокинов (в частности фактора некроза опухолей) и факторов неоангиогенеза. Вкупе данные молекулярные сдвиги способствуют реализации избыточного митогенного эффекта и подавлению апоптоза, что является типовым механизмом онкогенеза. Дополнительным механизмом онкогенной стимуляции на фоне ожирения является подавление выработки адипонектина (ингибирует лептин), что потенцирует уже отмеченный выше каскад. Кроме того, доказано, что на фоне ожирения адипоциты приобретают провоспалительный секреторирующий фенотип, способствуя гиперпродукции уже упомянутого фактора некроза опухолей, а также интерлейкина-6, активирующих внутриклеточные пути и также срывающие баланс митоз–апоптоз [10].

Отражением всех отмеченных механизмов является неутешительная статистика онкологической заболеваемости органов репродуктивной системы. Рак эндометрия является наиболее ассоциированным с ожирением типом злокачественных новообразований репродуктивных органов. За последние несколько лет за счет параллельного повышения распространенности ожирения увеличилась и заболеваемость раком эндометрия (теперь он занимает второе место после рака молочной железы). Согласно прогнозам Американского онкологического общества, в 2024 г. в США рак эндометрия будет диагностирован более чем у 67 тыс. женщин. При этом доля смертей (от рака эндометрия) от общей статистики смертности от всех злокачественных новообразований составит более 19%. Вместе с тем число новых случаев рака молочной железы, согласно прогнозу, также значимо увеличится: у 310 720 пациенток он будет верифицирован, а у 14% из них заболевание окажется фатальным [11]. В настоящее время доказано, что у женщин с ожирением в постменопаузе риск развития рака молочной железы выше в 1,33 раза в сравнении с общепопуляционным показателем. При этом основными патогенетическими паттернами в контексте реализации рака молочной железы является избыточный внегонадный синтез эстрогенов жировой тканью, а также гиперинсулинемия и повышение локальной активности факторов роста [12].

Кроме онкологических рисков ожирение потенцирует и риски сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и внезапную сердечную смерть. Данные эффекты также являются лептин- и цитокин-зависимыми. В частности, у пациенток на фоне ожирения происходит активация ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы, а также повреждение сосудистого эндотелия, что вкуче способствует реализации отмеченных выше сердечно-сосудистых заболеваний или даже фатальных исходов [13].

Ментальное здоровье

Вместе с тем, у пациенток с ожирением или избыточной массой тела отмечаются расстройства не только физического спектра, но и ментальный дистресс. Несмотря на значимое повышение осознанности населения в вопросах психологического здоровья, ожирение по-прежнему остается стигматизированной проблемой в обществе, ассоциированной с развитием ряда психоэмоциональных нарушений у индивида. Согласно позиции Всемирной федерации по борьбе с ожирением (2023), за счет отсутствия регуляции информационного потока в средствах массовой информации (реклама, социальные сети, новости) людей с ожирением представляют ленивыми, неразумными и непривлекательными. Однако, безусловно, данная практика является порочной, поскольку подразумевает отношение к ожирению как к косметическому дефекту, провоцируя у индивида развитие целого ряда комплексов и психоэмоциональных девиаций, отдаляющих его от «здорового» и постепенного похудения к быстрообратимому и некачественному. Более того, осуждающее людей с ожирением общество не учитывает, что данное заболевание может быть обусловлено не только энергетическим дисбалансом, но и рядом других немодифицируемых причин (генетических и эпигенетических) [14]. По данным ряда исследований, было доказано, что все перечисленные паттерны поведения современного общества и стигматизация ожирения способствуют развитию психоэмоциональных девиаций [15–18]. Основными последствиями являются повышение уровня кортизола в крови, потенцирование общего воспалительного фона, появление депрессии/тревожных расстройств, суицидальные мысли, нарушение пищевого поведения и избегание физических нагрузок [19–25]. Таким образом, мы акцентируем особое внимание на том, что ожирение или избыточная масса тела является проблемой не только физического, но и ментального спектра. Развитие психоэмоциональных нарушений у пациенток данной когорты существенно усложняет процесс лечения и коррекции образа жизни, укрепляя уже имеющиеся негативные фокусы.

Обследование и тактика ведения женщин с избыточной массой тела или ожирением: обзор последних рекомендаций

Диагностика ожирения

Использование показателя индекса массы тела (ИМТ) с целью диагностики ожирения является легитимным с правовой точки зрения (поскольку основной критерий диагноза – показатель ИМТ) и весьма контраверсионным с точки зрения медицинской науки. ИМТ отнюдь не является универсальным для каждого человека показателем, поскольку не учитывает расу, пол и

тип телосложения. Все чаще в дополнение к определению ИМТ рекомендовано оценивать дополнительные антропометрические показатели: окружность талии (>80 см у женщин соответствует абдоминальному ожирению), отношение окружности талии к росту (рекомендовано Европейской ассоциацией по изучению ожирения) [13]. Вместе с тем нередко антропометрические показатели могут быть в пределах нормы, и в таком случае возникает вопрос о том, какой диагностический ресурс необходимо использовать для диагностики ожирения. Важно учитывать, что нередко у пациенток может отмечаться так называемый *skinny-fat* тип телосложения, для которого характерен дефицит мышечной массы и центральное (висцеральное) ожирение, при этом показатель ИМТ у таких женщин находится в диапазоне нормы. В этой связи клиницисту важно помнить, что **ожирение может быть верифицировано при любом ИМТ** [26]! Так, по данным Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO, 2024), избыточное накопление висцерального жира при нормальном ИМТ и без клинических проявлений является важным фактором риска развития сопутствующих заболеваний [27].

Исходя из вышесказанного, важно отметить, что пациенткам с низкой мышечной массой может быть рекомендовано использование биоимпедансметрии, основанной на оценке электрического сопротивления при прохождении импульса через различные ткани. В настоящее время биоимпедансметрия является распространенным и эффективным методом диагностики «скрытого» ожирения, позволяющим определить соотношение между мышечной и жировой тканью в организме [28].

- Согласно рекомендациям EASO (2024), показатель ИМТ от 25 до 30 кг/м² (является критерием избыточной массы тела) с избыточным накоплением центрального жира позволяет отнести пациентку к группе риска и вести ее по соответствующему клиническому протоколу [27].

- Согласно рекомендациям EASO (2024), у пациенток пожилого возраста рекомендовано проводить оценку состава тела (биоимпедансметрия) и мышечной силы с целью диагностики саркопенического ожирения [27].

- Недавно в Российской Федерации были опубликованы клинические рекомендации по ведению пациенток с избыточной массой тела (2024). В разделе диагностики данного протокола упор также сделан на то, что подсчет показателя ИМТ не является достоверным методом верификации ожирения. Рабочая группа рекомендует учитывать этническую принадлежность человека вкуче с ИМТ и измерением окружности талии. Однако в сравнении с рекомендациями EASO отечественный гайдлайн не рекомендует использование соотношения окружности талии к росту как показателя абдоминального ожирения. При этом биоимпедансметрия как достоверный метод оценки «состава» тела рекомендован к использованию у особых групп (беременные, спортсмены, лица с саркопенией, пожилые люди и др.) [29].

- Согласно отечественным рекомендациям (2024), всем пациенткам с избыточной массой тела рекомендовано проводить комплексную диагностику возможных ассоциированных осложнений (сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания): измерение артериального давления, пальпация печени, биохимический анализ крови (уровень глюкозы и мочевой кислоты), липидограмма, подсчет скорости клубочковой фильтрации [29].

- Согласно отечественным рекомендациям (2024), всем пациенткам с избыточной массой тела рекомендовано проводить оценку суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, а также кардиометаболического риска по шкале CMDS [29].

- Согласно рекомендациям EASO (2024), всем пациенткам с ожирением необходимо проводить скрининг на онкологические заболевания ввиду повышенного риска их развития [27].

- Согласно рекомендациям EASO (2024), у всех пациенток с признаками ожирения необходимо проводить оценку психологического здоровья (наличие психоэмоциональных девиаций и/или нарушение пищевого поведения) [27].

Лечение ожирения и коррекция избыточной массы тела

На момент написания статьи (август 2024 г.) в Российской Федерации действуют два легитимных документа (клинические рекомендации) по ведению пациенток с ожирением (2020 г.) и избыточной массой тела (опубликован на сайте Российского кардиологического общества, 2024 г.). Описанные ниже стратегии лечения пациенток с ожирением/избыточной массой тела базируются на отечественных и международных рекомендациях.

- Согласно международным рекомендациям EASO (2024), лечение ожирения должно выходить за рамки одной только потери массы тела и должно включать профилактику, разрешение или смягчение осложнений, связанных с ожирением, улучшение качества жизни и психического благополучия, а также улучшение физического и социального функционирования и физической формы [27].

- Согласно отечественным и международным рекомендациям, в основе лечения ожирения и коррекции

избыточной массы тела лежит изменение/модификация образа жизни, включая ограничение потребления калорий (дефицит от 500 до 700 ккал в сутки от физиологической потребности), нормализацию баланса пищевых ингредиентов (ограничение простых углеводов, адекватное потребление белка) [27, 29–31].

- Согласно отечественным и международным рекомендациям, важным компонентом лечения ожирения и коррекции избыточной массы тела является физическая активность. Рекомендуются аэробные физические нагрузки длительностью не менее 150 мин в неделю в сочетании с силовыми (анаэробными нагрузками) 2 раза в неделю с целью поддержания мышечной массы и профилактики саркопении [27, 29–31].

- Согласно отечественным рекомендациям, назначение лекарственных средств для терапии ожирения рекомендовано при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний, а также на фоне отсутствия эффекта от немедикаментозных методов лечения [29, 31].

- Согласно международным рекомендациям EASO (2024), следует рассмотреть возможность медикаментозного лечения ожирения у пациенток с ИМТ ≥ 25 кг/м² и отношении талии к росту $>0,5$, а также при наличии медицинских, функциональных или психологических нарушений или осложнений независимо от текущих значений ИМТ [27].

- Согласно международным рекомендациям EASO (2024), определение долгосрочных персонализированных терапевтических целей должно быть основой для обсуждения с пациентками с самого начала лечения с учетом стадии и тяжести заболевания. Необходимо помнить о доступных медикаментозных вариантах и возможных сопутствующих побочных эффектах и рисках. Рекомендовано проводить оценку предпочтений пациентки, индивидуальных факторов, вызывающих ожирение, и возможных ограничений к использованию препарата [27].

- В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 3 препарата для лечения ожирения и коррекции избыточной массы тела: орлистат, сибутрамин и лираглутид. Основные характеристики препаратов представлены в таблице [30,31].

В настоящее время лираглутид является наиболее перспективным и универсальным препаратом для

Основные характеристики препаратов для лечения ожирения и коррекции избыточной массы тела
Key characteristics of drugs for treatment of obesity and overweight correction

Препарат	Точки приложения	Потеря массы тела	Комментарий
Орлистат	Ингибитор желудочно-кишечной липазы	5–10%	Способствует снижению уровня холестерина, а также коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа
Сибутрамин	Ингибитор обратного захвата серотонина	5% и более	Обеспечивает эффективную и стабильную потерю массы тела, улучшает метаболические показатели. Рекомендовано совместное использование с метформинном
Лираглутид	Аналог агППП-1	7% и более	Обладает благоприятным профилем безопасности, снижает риски сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа

лечения ожирения и коррекции избыточной массы тела. Результаты проведенных клинических испытаний продемонстрировали высокий профиль эффективности и безопасности. Согласно полученным данным, лираглутид способствует снижению массы тела на 15% и более у 14,4% пациенток. Кроме того, препарат способствует стабильному снижению массы тела в течение 3 лет использования [32]. Важно отметить результаты исследования L.F. Valladales-Restrepo и соавт. (2023), направленного на сравнение эффективности использования орлистата и лираглутида у пациентов с ожирением. Было доказано, что динамика снижения массы тела на фоне использования лираглутида оказалась наиболее значимой как через 12–16 нед (-4,1 кг ($p < 0,001$) против -1,2 кг ($p = 0,002$) соответственно), так и через 52 нед (-7,8 кг ($p < 0,001$) против -1,6 кг ($p = 0,208$) соответственно) использования. Также было выявлено, что в дальнейшем 31,3% исследуемых продолжили прием лираглутида, в то время как лишь 8,8% пациентов продолжили использование орлистата [33].

Согласно действующим клиническим рекомендациям, использование лираглутида может быть более предпочтительным у пациенток с наличием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [29]. В этой связи необходимо отметить результаты недавнего исследования A. Chowdhary и соавт. (2024), направленного на изучение влияния лираглутида на физиологические параметры сердечно-сосудистой системы у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа. Согласно полученным данным, лираглутид способствовал значимому улучшению кровотока в миокарде при нагрузке (с 1,62 мл/г/мин до 2,08 мл/г/мин; $p = 0,01$), а также увеличению перфузионного резерва миокарда (с 2,40 до 2,90; $p = 0,01$), нормализации соотношения фосфокреатина и аденозинтрифосфата во время стресса (от 1,32 до 1,58; $p = 0,004$) и увеличению дистанции во время прохождения нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой (от 488 м до 521 м; $p = 0,009$) [34]. Таким образом, было установлено, что лираглутид обладает выраженными кардиопротективными свойствами. Данный препарат при наличии показаний к использованию может являться наиболее перспективным у пациенток с факторами риска или верифицированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом его использование в когорте пациенток с ожирением без коморбидностей также может являться весьма перспективным в связи с его предиктивными опциями. Недавно в Российской Федерации **появился отечественный лираглутид под торговым названием Энлигрия**. В этой связи важно отметить результаты сравнительного исследования, в котором проводилось прямое сравнение отечественного и зарубежного (Саксенда) лираглутида. В ходе исследования была доказана полная фармакологическая эквивалентность препаратов: значения 90% доверительных интервалов для отношения значений C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$ для отечественного и зарубежного лираглутида составили 87,18–110,46, 84,40–104,11 и 86,69–103,22% соответственно. Установлено, что рос-

сийский препарат не обладает иммуногенностью, а на фоне его использования не отмечалось ни одного серьезного нежелательного явления [35].

Относительно недавно в Российской Федерации был зарегистрирован еще один **отечественный агонист глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) – семаглутид (Квинсента)**. В настоящее время также доказана высокая эффективность семаглутида в лечении ожирения и коррекции избыточной массы тела. Согласно данным систематического обзора N.C. Bergmann и соавт. (2023), средний показатель потери массы тела на фоне использования семаглутида составляет 14,9–17,4% (1, 3, 4 и 8-й прием) у лиц с избыточной массой тела / ожирением. Кроме того, было доказано, что семаглутид обладает протективными свойствами в отношении кардиометаболических рисков и способен предотвращать повышение артериального давления, концентрации атерогенных липидов. Установлено, что семаглутид способствует значимому улучшению показателей физической активности и общего качества жизни [36]. Полученные данные свидетельствуют о схожем с лираглутидом профиле эффективности и безопасности семаглутида. Вместе с тем необходимо отметить результаты исследования, направленного на сравнение фармакологических параметров отечественного препарата (Квинсента) с зарубежным (Оземпик). Было доказано, что отечественный семаглутид обладает абсолютно идентичными показателями биоэквивалентности C_{max} (42,088±8,827 нг/мл против 42,2556±7,84 соответственно), периода полувыведения (168,39±39,47 против 157,99±28,57 ч соответственно). При этом полученные доверительные интервалы соотношения данных показателей составили 90,89–109,15 и 91,66–111,27% соответственно. Важно отметить, что в ходе проведенного исследования не было выявлено ни одного серьезного нежелательного явления. Полученные данные свидетельствуют о полной биоидентичности отечественного препарата Квинсента с зарубежным семаглутидом [37].

Следует помнить о том, что семаглутид 2,4 мг является научно обоснованной дозой и концентрацией для устойчивого снижения массы тела (снижения массы тела на ≥20% зарегистрировано у каждого третьего пациента!) за счет рекомпозиции тела и уменьшения висцерального жира, а также профилактики обратного набора массы тела [38].

В ходе исследования STEP было установлено, что использование семаглутида в дозе 2,4 мг не просто способствует повышению эффективности снижения массы тела, но и долгосрочному удержанию достигнутых результатов по сравнению с интенсивной поведенческой терапией в течение двух лет [38].

• Согласно отечественным и международным рекомендациям, у пациенток с морбидным ожирением при неэффективности консервативного лечения и ИМТ > 40 кг/м² рекомендовано хирургическое лечение [27, 29–31]. Согласно отечественному протоколу, спектр возможных методик включает регулируемое бандажирование желудка, продольную резекцию желудка, гастрощунтиро-

вание, а также билиопанкреатическое шунтирование с выключением двенадцатиперстной кишки [31]. В свою очередь, гайдлайн пакистанских коллег (2021) дополнительно включает эмболизацию левой желудочной артерии, а также введение внутрижелудочного баллона [30].

Заключение

Таким образом, необходимо резюмировать, что ожирение по-прежнему является нерешенной проблемой XXI в. За последние десятилетия мир существенно изменил отношение к ожирению, поскольку оно является полноценной нозологической единицей с вполне конкретными последствиями и осложнениями. Поразительные показатели распространенности ожирения в мире демонстрируют неполную состоятельность санитарно-просветительского подхода, а стигматизация столь актуальной проблемы в обществе снижает эффективность клинического менеджмента.

Важно отметить, что сегодня ожирение – это проблема не только эндокринологов, но и акушеров-гинекологов и других специалистов, сталкивающихся с проблемой ожирения (кардиологи, онкологи, нефрологи, неврологи и др.) и работающих в поле эндокринологических компетенций. В этой связи основной целью данной статьи являлось обсуждение имеющихся отечественных и международных рекомендаций с выделением ключевых отличий, благодаря чему клиницист сможет посмотреть на проблему взвешенно, а не категорично, поскольку последние гайдлайны стали рассматривать ожирение не как «диагноз – ИМТ».

Литература / References

- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1997.
- Neel JV. Diabetes mellitus: a «thrifty» genotype rendered detrimental by «progress»? *Am J Hum Genet* 1962;14(4):353-62.
- Song S. Assessing the impact of in utero exposure to famine on fecundity: evidence from the 1959–1961 famine in China. *Popul Stud (Camb)* 2013;67(3):293-308. DOI: 10.1080/00324728.2013.774045
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA* 2010;303(3):235-41. DOI: 10.1001/jama.2009.2014
- Singh GK, Siahpush M, Hiatt RA, Timsina LR. Dramatic increases in obesity and overweight prevalence and body mass index among ethnic-immigrant and social class groups in the United States, 1976–2008. *J Community Health* 2011;36(1):94-110. DOI: 10.1007/s10900-010-9287-9
- URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Salerno PR et al. County-level socio-environmental factors and obesity prevalence in the United States. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2024;26(5):1766-74.
- Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 populationrepresentative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2024.
- World Health Organization. Geneva: WHO, 2022.
- Tahergorabi Z, Khazaei M, Moodi M, Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. *Cell biochemistry and function* 2016;34(8):533-45.
- Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74(1):12-49. DOI: 10.3322/caac.21820
- Tzenios N. Obesity as a Risk Factor for Different Types of Cancer. *EPRA International Journal of Research and Development (IJRD)* 2023;8(2):97-100.
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Metabesity – патогенетические основы и возможности предикции. *Гинекология*. 2023;25(4):416-23. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.20252
- Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B. et al. Metabesity – pathogenetic foundations and possibilities of prediction. *Gynecology*. 2023;25(4):416-23. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.20252 (in Russian).
- Nutter S, Eggerichs LA, Nagpal TS et al. Changing the global obesity narrative to recognize and reduce weight stigma: a position statement from the World Obesity Federation. *Obesity Reviews* 2024;25(1):e13642.
- Emmer C, Bosnjak M, Mata J. The association between weight stigma and mental health: a meta-analysis. *Obes Rev* 2020; 21(1):e12935. DOI: 10.1111/obr.12935
- Daly M, Robinson E, Sutin AR. Perceived overweight and suicidality among US adolescents from 1999 to 2017. *Int J Obes (Lond)* 2020;44(10):2075-9. DOI: 10.1038/s41366-020-0620-9
- Wu YK, Berry DC. Impact of weight stigma on physiological and psychological health outcomes for overweight and obese adults: a systematic review. *J Adv Nurs* 2018;74(5):1030-42. DOI: 10.1111/jan.13511
- Pearl RL, Puhl RM. Weight bias internalization and health: a systematic review. *Obes Rev* 2018;19(8):1141-63. DOI: 10.1111/obr.12701
- Tomiyama AJ, Epel ES, McClatchey TM et al. Associations of weight stigma with cortisol and oxidative stress independent of adiposity. *Health Psychol* 2014;33(8):862-7. DOI: 10.1037/hea000107
- Daly M, Sutin AR, Robinson E. Perceived weight discrimination mediates the prospective association between obesity and physiological dysregulation: evidence from a population-based cohort. *Psychol Sci* 2019;30(7):1030-9.
- Chen EY, Bocchieri-Ricciardi LE, Munoz D et al. Depressed mood in class III obesity predicted by weight-related stigma. *Obes Surg* 2007;17(5):669-71. DOI: 10.1007/s11695-007-9112-4
- Hayward LE, Vartanian LR, Pinkus RT. Weight stigma predicts poorer psychological well-being through internalized weight bias and mala-

Вместе с тем в основе менеджмента пациенток с ожирением и избыточной массой тела по-прежнему лежит коррекция образа жизни, имеющая главенствующее значение. Но при ее недостаточности или неэффективности необходимо рассмотреть возможность терапевтической поддержки. В настоящий момент в Российской Федерации зарегистрированы отечественные аГПП-1 (**Энлигрия и Квинсента**), обладающие высоким профилем эффективности и безопасности, а также проактивными свойствами в отношении кардиометаболических рисков. Имеющееся доказательное досье свидетельствует о полной фармакологической идентичности данных препаратов с зарубежными аГПП-1, что характеризует их как наиболее перспективный метод фармакологической коррекции ожирения на современном этапе.

Компания «Промомед» выводит на рынок отечественный препарат нового поколения для снижения избыточной массы тела и лечения ожирения Велгия® (МНН семаглутид) ЛП-№007100-РГ-RU-031024. Процедура регистрации препарата, произведенного по полному циклу от субстанции до готовой лекарственной формы, завершена. Велгия® будет назначаться в качестве дополнения к низкокалорийной диете и физической активности для коррекции и контроля массы тела (по прямому показанию – ожирение!).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

- daptive coping responses. *Obesity* 2018;26(4):755-61. DOI: 10.1002/oby.22126
23. Chen H, Ye Y, Guo J. Impact of weight stigma on preadolescents' and adolescents' disordered eating behaviors: testing two mediation models. *Soc Behav Pers* 2020;48(10):10-15. DOI: 10.2224/sbp.9392
 24. Chen TT, Ching BHH, Li Y, He CC, Wan R. Weight stigma from media: its associations with coping responses and health outcomes. *Curr Psychol* 2022;42(24):20556-69. DOI: 10.1007/s12144-022-03179-8
 25. Hunger JM, Dodd DR, Smith AR. Weight-based discrimination, interpersonal needs, and suicidal ideation. *Stig Health* 2020;5(2):217-24. DOI: 10.1037/sah0000188
 26. Kaplan LM, Apovian CM, Ard JD et al. Assessing the state of obesity care: Quality, access, guidelines, and standards. *Obesity Science & Practice* 2024;10(4):e765.
 27. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nature Medicine* 2024;30:1-5.
 28. Di Vincenzo O, Marra M, Sacco AM et al. Bioelectrical impedance (BIA)-derived phase angle in adults with obesity: A systematic review. *Clinical Nutrition* 2021;40(9):5238-48.
 29. Избыточная масса тела. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2024. Overweight. Clinical recommendations of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2024 (in Russian).
 30. Raza SA, Mirza AMB, Hafizullah M et al. Metabesity Guideline: A Pakistan Perspective. *Journal of the Pakistan Medical Association* 2021;71(5):S17-S33.
 31. Ожирение. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2020. Fatness. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2020 (in Russian).
 32. Le Roux CW et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;389(10077):1399-409.
 33. Valladales-Restrepo LF, Sánchez-Ramírez N, Usma-Valencia AF et al. Effectiveness, persistence of use, and safety of orlistat and liraglutide in a group of patients with obesity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2023;24(4):535-43.
 34. Chowdhary A, Thirunavukarasu S, Joseph T et al. Liraglutide improves myocardial perfusion and energetics and exercise tolerance in patients with type 2 diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 2024;84(6):540-57.
 35. Аметов А.С., Шохин И.Е., Рогожина Е.А. и др. Российская разработка для лекарственной независимости в эндокринологии: сравнительный анализ биоэквивалентности, безопасности и переносимости первого отечественного лираглутида. *Фармация и фармакология*. 2023;11(3):255-76. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276
 36. Ametov A.S., Shokhin I.E., Rogozhina E.A. et al. Russian development for drug independence in endocrinology: comparative analysis of bioequivalence, safety and tolerability of the first domestic liraglutide. *Pharmacy and pharmacology*. 2023;11(3):255-76. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-3-255-276 (in Russian).
 37. Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: a review. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2023;25(1):18-35.
 38. Аметов А.С., Шохин И.Е., Рогожина Е.А. и др. Сравнительный анализ физико-химических свойств, биоэквивалентности, безопасности и переносимости отечественного семаглутида. *Фармация и фармакология*. 2023;11(4):324-46. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-324-346
 39. Ametov A.S., Shokhin I.E., Rogozhina E.A. et al. Comparative analysis of physico-chemical properties, bioequivalence, safety and tolerability of domestic semaglutide. *Pharmacy and pharmacology*. 2023;11(4):324-46. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-4-324-346 (in Russian).
 40. Wadden TA, Bailey TS, Billings LK et al; STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*;325(14):1403-13. DOI: 10.1001/jama.2021.1831

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Балан Вера Ефимовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: balanmed@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2364-6838

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 09.09.2024

Поступила после рецензирования: 13.09.2024

Принята к публикации: 26.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Vera E. Balan – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI). E-mail: balanmed@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2364-6838

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 09.09.2024

Revised: 13.09.2024

Accepted: 26.09.2024



Безопасность и доказательная база комбинированного орального контрацептива на основе эстетрола и дроспиренона: краткое резюме

М.Р. Оразов✉, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

✉omekan@mail.ru

Аннотация

Планирование семьи является основополагающей концепцией формирования и развития общества XXI века. Сформировавшиеся за последнее столетие убеждения и сменившиеся приоритеты привели к формированию эколого-репродуктивного диссонанса, основными последствиями которого оказались повышение возраста рождения первого ребенка, снижение суммарного коэффициента рождаемости и увеличение гинекологической заболеваемости. Одним из главных методов планирования семьи, позволяющим сформировать резервы сохранения женского репродуктивного здоровья и эффективно контролировать репродуктивную функцию, является гормональная контрацепция. В свою очередь, наиболее удобным методом являются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Недавно в Российской Федерации вышел в продажу инновационный КОК на основе эстетрола и дроспиренона, который, по данным ряда исследований, является одним из наиболее универсальных и выгодных с точки зрения экстраконтрацептивных преимуществ контрацептивом. В этой связи необходимо провести анализ имеющихся данных и сформировать краткое резюме доказанных преимуществ данного КОК в контексте ряда характеристик.

Ключевые слова: контрацепция, комбинированные оральные контрацептивы, эстетрол, дроспиренон.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Безопасность и доказательная база комбинированного орального контрацептива на основе эстетрола и дроспиренона: краткое резюме. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (9): 31–36. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00475

Safety and evidence base of a combined oral contraceptive based on estherol and drospirenone: a brief summary

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

Family planning is a fundamental concept for building and development of society in the 21st century. The beliefs that developed over the last century and the priorities that changed resulted in the ecological and reproductive dissonance, the main consequences of which are the increasing age at first birth, decreasing total fertility rate, and increasing incidence of gynecological diseases. Hormonal contraception is one of the main family planning methods, which makes it possible to build up reserves for women's reproductive health preservation and effectively control reproductive function. In turn, combined oral contraceptives (COCs) represent the most convenient method. Recently, an innovative estetrol/drospirenone-based COC, which, according to a number of studies, is among the most versatile and favorable in terms of extracontraceptive benefits, went on sale in the Russian Federation. In this regard, it is necessary to analyze the available data and create a concise summary of the proven advantages of this COC in the context of a number of characteristics.

Keywords: contraception, combined oral contraceptives, estetrol, drospirenone.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. Safety and evidence base of a combined oral contraceptive based on estherol and drospirenone: a brief summary. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (9): 31–36 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00475

Контрацепция как основа планирования семьи

Демографический портрет общества XXI в. в настоящее время представлен стабильной и неумолимой тенденцией к снижению рождаемости и детности в семьях. Все эти детерминанты современности демонстрируют существенное изменение принципов и самосознания современных женщин, планирующих реализацию репродуктивной функции в отдаленном будущем. Безусловно, ни один человек неправомерен формировать оценочные суждения данных изменений современного общества, поскольку все они являются закономерными и обусловлены индустриализацией всех сфер жизнедеятельности. Планирование семьи в настоящее время является необходимым инструментом построения счастливой, здоровой и крепкой семьи, и именно по-

этому вопрос эффективной контрацепции в XXI в. является одним из самых острых и насущных.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в настоящее время являются, пожалуй, одним из самых эффективных методов регулирования рождаемости. По данным североамериканских коллег, КОК являются самым надежным методом контрацепции [1]. При этом суммарная распространенность использования КОК с целью контрацепции в мире составляет 9%, а в экономически развитых регионах этот показатель повышается в 2 и более раза [2]. Необходимо отметить, что данная группа препаратов является одной из самых уникальных в арсенале акушера-гинеколога не только из-за контрацептивных, но и экстраконтрацептивных возможностей. В ходе контрацептивного

Таблица 1. Фармакологические особенности КОК на основе эстетрола и ДРСП [3–8]

Table 1. Pharmacological features of estetrol/drospirenone-based COCs [3–8]

Параметр	Показатель	Комментарий
Химическая структура	15 α -гидрокси-эстриол	Дополнительная гидроксильная группа ограничивает метаболизацию и обуславливает уникальный фармакологический профиль
Биодоступность	90%	Единственный эстроген с самой высокой биодоступностью
Метаболизация в печени	Отсутствует	Не образует хиноновых соединений эстрогенов, реализующих канцерогенный эффект
Инактивация	Происходит в печени путем реакций глюкуронирования и сульфатирования	–
Период полувыведения	28 ч	Один из самых длительных среди всех КОК
Индукция синтеза ГСПС	Отсутствует	Не способствует снижению уровня свободно циркулирующих стероидов
Влияние на синтез тромбина	Отсутствует	Не оказывает негативного влияния на тромбогенный потенциал
Взаимодействие с семейством цитохромов P-450	Отсутствует	Не влияет на фармакодинамику других препаратов

Резюме. Согласно результатам имеющихся исследований, было доказано, что эстетрол является первым эстрогеном с уникальной химической структурой (обладает дополнительной гидроксильной группой) и рядом фармакокинетических особенностей, обуславливающих его высокий профиль безопасности и низкой частоты нежелательных побочных реакций: высокие показатели биодоступности и периода полувыведения, а также отсутствие взаимодействий с цитохромами P-450 печени и влияния на индукцию синтеза ГСПС и тромбина.

Примечание. ГСПС – глобулин, связывающий половые гормоны.

Таблица 2. Профиль рецепторных взаимодействий эстетрола [6–10]

Table 2. Receptor interaction profile of estetrol [6–10]

Параметр	Показатель	Комментарий
Аффинитет к ER α -рецепторам	В 5 раз ниже, чем у эстрадиола	Единственный эстроген с уникальным профилем аффинности
Ядерные ER-рецепторы	Является агонистом	В присутствии эстрадиола реализует прямой антипролиферативный эффект, в его отсутствие не влияет на клеточную пролиферацию / не реализует канцерогенную трансформацию
Мембранные ER-рецепторы	Является антагонистом	
Мембранные рецепторы, связанные с G-белком	Является агонистом	Через данный подтип рецепторов может активировать киназные каскады и оказывать пролиферативный эффект, но необходимая доза эстетрола для этого в 100 раз превышает терапевтическую

Резюме. Согласно имеющимся доказательным данным, эстетрол является первым в мире эстрогеном с выявленной избирательностью (селективный профиль) взаимодействий с эстрогеновыми рецепторами. За счет уникальной химической структуры эстетрол в терапевтических дозах не способен оказывать влияние на пролиферацию клеточного пула и, соответственно, индуцировать развитие гиперпролиферативных заболеваний эндометрия и молочных желез, в том числе злокачественных. Напротив, в комбинации с эстрадиолом обладает доказанным антипролиферативным действием на культуры клеток рака молочной железы, что обуславливает ряд его дальнейших перспектив в лечении маммарного канцера

консультирования клиницист оценивает все клинико-anamnestические данные и индивидуальные предпочтения женщины с целью ее стратификации в ту или иную категорию приемлемости КОК и подбора наиболее «удачного» контрацептива. Важно отметить, что совсем недавно в Российской Федерации вышел в продажу оральный контрацептив, содержащий дроспиренон (ДРСП) и эстетрол (Эстеретта[®], ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия), являющийся уникаль-

ным эстрогеном с внушительной доказательной базой ряда позитивных экстраконтрацептивных преимуществ, которые могут охарактеризовать данный препарат как первый универсальный КОК для всех женщин репродуктивного возраста (ранний, средний и поздний). Исходя из этого, необходимо тезисно рассмотреть имеющиеся преимущества, безопасность и доказательную базу данного контрацептива в формате сводных таблиц (табл. 1–7).

Таблица 3. Доказанные антитромбогенные свойства эстетрола [11–16]

Table 3. Proven antithrombogenic properties of estetrol [11–16]

Исследование	Тип исследования	Результат
A. Abot и соавт. (2014)	Морфологическое	При наличии E _{ra} -рецепторов реализует мощный антиатерогенный эффект
M.M. Montt-Guevara и соавт. (2015)	Морфологическое	Индукцировал активность NO-синтаз и реализовывал вазодилатирующий эффект
J.M. Foidart и соавт. (2019)	Систематический обзор	Индукцировал активность NO-синтаз, оказывал антиатерогенный эффект, снижал избыточную пролиферацию интимы сосудов, профилактировал развитие гипертензивных состояний
Клинические испытания 1-й и 2-й фазы	Когортное	Минимальное влияние на гемостаз, факторы свертываемости, ингибиторы свертываемости, фибринолитические параметры, ангиотензиноген и липидный профиль
L. Morimont и соавт. (2023)	Сравнительное (n=24 в группе пациенток, принимающих КОК на основе ЭЭ/ЛНГ; n=28 в группе пациенток, принимающих КОК на основе ЭЭ/ДРСП и n=34 в группе пациенток, принимающих КОК на основе E4/ДРСП)	Показатели тромбogramмы при использовании КОК на основе эстетрола не выходили за пределы референсных значений, в отличие от КОК на основе ЭЭ (показатели превышали 97,5 процентиля)
L. Morimont и соавт. (2024)	Рандомизированное плацебо-контролируемое (n=137 в группе пациенток, использующих пероральный эстетрол, и n=31 в группе плацебо)	После 12 нед лечения средние показатели тромбogramмы находились в пределах референсных диапазонов, т.е. 2,5–97,5-го процентиля всех исходных тромбogramм
<p>Резюме. Согласно результатам имеющихся исследований, доказано, что эстетрол является эстрогеном с уникальным антитромботическим профилем. Эстетрол не индуцирует изменения тромбogramмы и не провоцирует негативные изменения в соотношении параметров гемостаза, что доказывает отсутствие его влияния на тромбообразование. Более того, доказанные эффекты влияния на индукцию NO-синтаз и препятствования реализации неинтимальной гиперплазии демонстрируют ангиопротективный и антиатерогенный профиль эстетрола, что также создает ряд дальнейших перспектив его использования в составе КОК в сочетании с ДРСП.</p> <p>Примечание. ЭЭ – этинилэстрадиол, ЛНГ – левоноргестрел, ДРСП – дроспиренон.</p>		

Таблица 4. Метаболический профиль эстетрола [14, 17–19]

Table 4. Metabolic profile of estetrol [14, 17–19]

Метаболический параметр	Эффект	Комментарий
Метаболические показатели		
Сывороточный остеокальцин	Снижение концентрации	Эстетрол-индуцированное снижение уровня остеокальцина (маркера костной резорбции) отражает выраженный остеопротективный эффект стероида, который, по данным исследований, является дозозависимым
Кортизол	Наименьшее повышение концентрации стероида в сравнении с другими КОК	Повышение концентрации при использовании КОК на основе ЭЭ и ЛНГ или ДРСП составило +109% и +107% соответственно
Индекс свободного кортизола	Наибольшее снижение (-14,7%) в сравнении с другими КОК на основе ЭЭ	Снижение уровня индекса при использовании КОК на основе ЭЭ и ЛНГ или ДРСП составило -4,5% и -8,6%
Ангиотензиноген	Наименьшее повышение концентрации (+75%) в сравнении с КОК на основе ЭЭ	Повышение концентрации при использовании КОК на основе ЭЭ и ЛНГ или ДРСП составило +170% и +206,5% соответственно
Транскортин	Минимальное влияние на концентрацию маркера	Повышение концентрации при использовании КОК на основе ЭЭ и ЛНГ или ДРСП составило +152% и +140% соответственно
Тироксин-связывающий глобулин	Минимальное влияние на концентрацию маркера (+17%)	Повышение концентрации при использовании КОК на основе ЭЭ и ЛНГ или ДРСП составило +37% и +70% соответственно
Липидограмма		
Триглицериды	Минимальное повышение (+24%) в сравнении с КОК на основе ЭЭ	Повышение концентрации при использовании КОК на основе ЭЭ и ЛНГ или ДРСП составило +28% и +65,5% соответственно
Лipoproteины высокой плотности	Повышение концентрации на 4%	На фоне использования КОК на основе ЭЭ/ЛНГ отмечалось повышение уровня ЛПВП на 8,5%, а при приеме КОК на основе ЭЭ/ДРСП отмечалось снижение уровня ЛПВП на 16%
Углеводный обмен		
Влияние на индекс массы тела	Отсутствует	–
Глюкоза плазмы натощак	Уровень показателя стабильный	–
Инсулин	Уровень показателя стабильный	–
HbA _{1c}		
Инсулинорезистентность (индекс НОМА)	Статистически значимое снижение показателей	Снижение уровня данных показателей демонстрирует позитивное влияние эстетрола на снижения уровня инсулинорезистентности
С-пептид		
<p>Резюме. Негативные и порой труднопредсказуемые эндокринно-метаболические эффекты КОК являются одной из главных причин гормонофобии в современном обществе. Однако, благодаря появлению уникального КОК на основе эстетрола, все опасения женщин по поводу отрицательного/негативного влияния оральных контрацептивов на индекс массы тела, другие метаболические и эндокринологические показатели являются напрасными. В настоящее время доказано, что благодаря включению в состав КОК эстетрола стало возможным достижение практически полной эндокринно-метаболической нейтральности (в отношении кортизола, ангиотензиногена, транскортина, показателей липидограммы), либо же ряда позитивных эффектов, включая снижение маркеров костной резорбции (остеопротекция) и улучшение показателей углеводного обмена.</p> <p>Примечание. ЛПВП – липопротеины высокой плотности.</p>		

Таблица 5. Нейропротективный эффект эстетрола [20, 21]

Table 5. Neuroprotective effect of estetrol [20, 21]

Параметр	Эффект	Комментарий
Активные формы кислорода	Статистически значимое снижение концентрации	Доказано, что эстетрол снижает уровень маркеров оксидативного стресса тканей головного мозга и способствует защите нейронов от повреждений
Лактатдегидрогеназа		
Выживаемость клеток головного мозга	Повышение выживаемости и числа интактных клеток головного мозга	
Маркеры повреждения тканей головного мозга (кальций-связывающий белок S-100 и глиальный фибриллярный белок)	Значимое снижение концентрации маркеров	
Аллопрегненалон и β -эндорфин	Стимулирует синтез маркеров	Аллопрегненалон и β -эндорфин оказывают нейротрофический и нейропротективный эффект

Резюме. Согласно имеющимся данным, эстетрол является первым эстрогеном с доказанным нейропротективным профилем за счет способности к повышению элиминации активных форм кислорода и лактатдегидрогеназы, а также улучшения выживаемости клеток головного мозга и снижения маркеров повреждения тканей головного мозга. Кроме того, в настоящее время определены эффекты эстетрола в отношении индукции синтеза аллопрегненалона и β -эндорфина, реализующих нейропротективный и нейротрофический эффекты

Таблица 6. Контрацептивная эффективность и контроль менструального цикла на фоне использования эстетрол-содержащего КОК (на основании результатов континентальных исследований III фазы) [22, 23]

Table 6. Contraceptive effectiveness and menstrual cycle control against the background of using an estetrol-containing COC (based on the results of the phase 3 continental trial) [22, 23]

Параметр	Эффект	Комментарий
Индекс Перля	0,23	Контрацептивная эффективность КОК на основе Е4/ДРСП является одной из самых высоких в линейке гормональных контрацептивов
Контрацептивная эффективность	99,61%	
Частота запланированных менструальноподобных кровотечений	82,9–94,4%	Эстетрол-содержащий КОК оказывает наиболее надежный контроль менструального цикла. Частота ациклических выделений на фоне его использования является одной из самых низких, при этом данный показатель стабильно регрессирует от цикла к циклу
Частота межменструальных кровотечений	23,5% в 1-ом цикле использования	

Резюме. Согласно результатам клинических испытаний III фазы в Северной Америке, Европе и России, было доказано, что КОК на основе эстетрола и ДРСП обладает одним из наиболее высоких показателей контрацептивной эффективности, а также реализует надежный контроль менструального цикла: от высокой предсказуемости менструальноподобных кровотечений до самой низкой частоты ациклических выделений. Данные параметры демонстрируют универсальность и высокий профиль эффективности инновационного КОК для пациенток всех возрастных когорт

Таблица 7. КОК на основе эстетрола и ДРСП и качество сексуальной жизни [24, 25]

Table 7. Estetrol/drospirenone-based COCs and the quality of sexual life [24, 25]

Параметр	Эффект	Комментарий
ГСПС	Практически не влияет на концентрацию глобулина	Увеличение данных параметров характерно для КОК на основе ЭЭ, при этом данные показатели статистически значимо отличались от таковых на фоне использования КОК на основе Е4/ДРСП ($p < 0,001$)
Индекс свободных андрогенов	Практически не влияет на показатель	
Индекс женской сексуальности (FSFI)	Увеличивался (особенно в домене сексуального желания) на фоне приема КОК на основе Е4/ДРСП	Использование КОК как на основе ЭЭ приводило к снижению баллов по данной шкале ($p < 0,001$)
Балл по шкале SQOL-F	Отмечался стабильно высокий уровень показателя на всем протяжении использования КОК ($p > 0,05$)	–
Общее качество жизни по шкале SF-36		

Резюме. Вопрос влияния КОК на качество сексуальной жизни является одним из наиболее контраверсионных. Результаты имеющихся исследований в рамках данного вопроса сильно разнятся, однако единый консенсус все же имеется: КОК на основе синтетического ЭЭ могут обладать негативным влиянием на качество сексуальной жизни женщин. Использование уникального биоидентичного эстетрола в составе КОК также позволило достичь «революции»: эстетрол-содержащий КОК позитивно влияет как на показатели качества сексуальной жизни, включая индекс женской сексуальности, баллы по объективизирующей шкале SQOL-F, так и на общее качество жизни по шкале SF-36. Доказано, что использование КОК на основе Е4/ДРСП не влияет на концентрацию ГСПС и индекс свободных андрогенов, тем самым не оказывая влияния на уровень свободно циркулирующих стероидов крови

Заключение

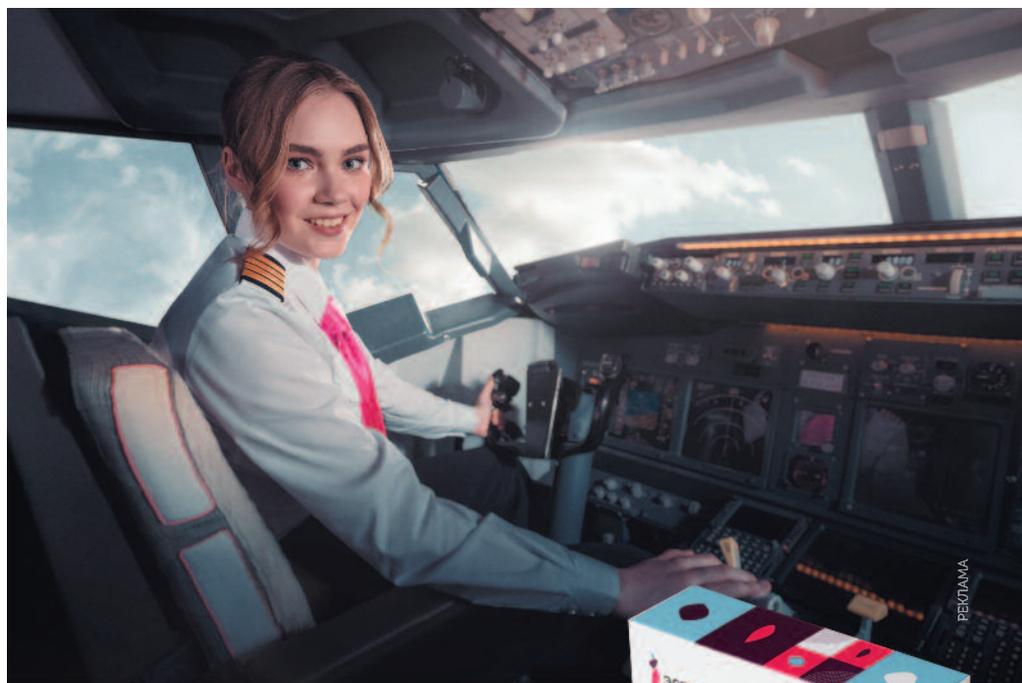
В рамках данной статьи нам удалось рассмотреть все имеющиеся эффекты КОК на основе ДРСП и инновационного эстрогена – эстетрола в уникальном формате сводных таблиц, основанных исключительно на имеющихся доказательных данных. Согласно результатам ряда морфологических и клинических исследований, эстетрол в составе КОК обладает уникальным фармакологическим профилем, реализует доказанный антитромботический эффект, имеет эндокринно-метаболическую нейтральность и является первым онкопротективным эстрогеном за счет особенностей стероидно-рецепторных взаимодействий. В этой связи необходимо резюмировать, что в настоящее время КОК на основе эстетрола и ДРСП является первым понастоящему универсальным эстрогеном не только с высоким профилем эффективности и безопасности, но и рядом уникальных и доказанных экстраконтрацептивных преимуществ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Hall KS, Trussell J. Types of combined oral contraceptives used by US women. *Contraception* 2012;86(6):659-65.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World contraceptive use. 2011.
- Schwiers J, Eriksson G, Wiquist N, Diczfalusy E. 15 α -hydroxylation: a new pathway of estrogen metabolism in the human fetus and newborn. *Biochim Biophys Acta* 1965;100:313-16.
- Schwiers J, Govaerts-Videtsky M, Wiquist N, Diczfalusy E. Metabolism of oestrone sulphate by the previsible human foetus. *Acta Endocrinol* 1965;50:597-610.
- Mancuso S, Benagiano G, Dell'Acqua S et al. Studies on the metabolism of C-19 steroids in the human foetoplacental unit. *Acta Endocrinol* 1968;57:208-2.
- Coelingh Bennink F, Holinka CF, Visser M et al. Maternal and fetal estetrol levels during pregnancy. *Climacteric* 2008;11:69-72.
- Gérard C, Jean-François Arnal, Maud Jost et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2022;15(2):121-37. DOI: 10.1080/17512433.2022.2054413
- Fruzzetti F, Fidicicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *Journal of Clinical Medicine* 2021;10(23):5625. DOI: 10.3390/jcm10235625
- Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V et al. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2021;26:297-308. DOI: 10.1007/s10911-021-09497-0-36
- Gérard C et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol* 2015;224(1): 85-95.
- Abot A, Fontaine C, Buscato M et al. The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation. *EMBO Mol Med* 2014;6(10):1328-46. DOI: 10.15252/emmm.201404112
- Montt-Guevara MM, Giretti MS, Russo E, Giannini A et al. Estetrol Modulates Endothelial Nitric Oxide Synthesis in Human Endothelial Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015;(6):111. DOI: 10.3389/fendo.2015.00111
- Foidart JM, Gaspard U, Péqueux C et al. Unique vascular benefits of estetrol, a native fetal estrogen with specific actions in tissues (NEST). *Sex Steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels*. Springer: Cham, Switzerland, 2019. P. 169-95.
- Geraghty P, Taylor HS. The next generation of oral contraception: advances in estrogens. Supplement to *Ob Gyn Management*. June, 2021. URL: https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/obgm_the_next_generation_of_oral_contraception_v8.pdf



ПОВЫШАЙ КЛАСС!

гормональной контрацепции

Эстеретта® – оригинальный гормональный контрацептив с натуральным селективным эстрогеном и дроспиреноном

- Контрацептивная эффективность 99,6%* и восстановление овуляции в первом цикле у 97% женщин**
- Оптимальный контроль цикла**
- Минимальное влияние на прокоагуляционную активность**
- Не влияет на липидный профиль и углеводный обмен**

* Индекс Перля 0,23

** Общая характеристика лекарственного препарата

15. Morimont L, Jost M, Gaspard U et al. Low thrombin generation in users of a contraceptive containing estetrol and drospirenone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2023;108(1):135-43.
16. Morimont L, Didembourg M, Bouvy C et al. Low thrombin generation in postmenopausal women using estetrol. *Climacteric* 2024;27(2):193-201.
17. Klipping C, Duijkers I, Mawet M et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception* 2021;103(4):213-21. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.01.001
18. Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M et al. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. *Climacteric* 2008;11(Suppl. 1):2-14. DOI: 10.1080/13697130701798692
19. Douxfils J, Gaspard U, Taziaux M. Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women. *Climacteric* 2023;26(1):55-63.
20. Tskitishvili E, Pequeux C, Munaut C et al. Estrogen receptors and estetrol-dependent neuroprotective actions: a pilot study. *J Endocrinol* 2017;232(1):85-95. DOI: 10.1530/JOE-16-0434
21. Pluchino N, Santoro AN, Casarosa E et al. Effect of estetrol administration on brain and serum allopregnanolone in intact and ovariectomized rats. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2014;143:285-90.
22. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J et al. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2022;129(1):63-71.
23. Creinin MD, Westhoff CL, Bouchard C et al. Estetrol-drospirenone combination oral contraceptive: North American phase 3 efficacy and safety results. *Contraception* 2021;104(3):222-8.
24. Caruso S, Caruso G, Iraci Sareri M et al. Correlation of sexual desire with sexual hormone binding globulin and free androgen index in women using combined contraceptives. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2024;29(3):103-8.
25. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Сексуальная функция и качество жизни женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы на основе эстетрола и дроспиренона. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2024;12(Спецвыпуск):59-68. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-suppl-59-68

- Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B. et al. Sexual function and quality of life of women using combined oral contraceptives based on estetrol and drospirenone. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training*. 2024;12(Special Edition):59-68. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-suppl-59-68 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 05.09.2024

Поступила после рецензирования: 11.09.2024

Принята к публикации: 26.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 05.09.2024

Revised: 11.09.2024

Accepted: 26.09.2024



Возможности нелекарственных методов лечения у пациенток с эндометриозом

Н.Г. Куликова^{1,2}, А.С. Ткаченко¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;

² Институт красоты на Арбате (гинекологическое отделение), Москва, Россия

✉ kulikova@rambler.ru

Аннотация

Актуальность. Распространенность эндометриоза, который протекает на фоне оксидантного стресса, варьируется от 10% до 80%, что требует пристального внимания для повышения репродуктивного потенциала России. Выявление предикторов патологии – важнейший инструмент в профилактической и лечебной модели, в которой важно использовать в том числе немедикаментозные методы лечения.

Цель. Получить медико-социально-акушерскую и оксидантную оценку перекисного окисления липидов у пациенток с эндометриозом, пролеченных методами нелекарственной терапии (магнитофорез 5% ионов йода и 1% раствора карипазима).

Материалы и методы. Проведено рандомизированное исследование с перекрестным анализом историй болезни у 89 пациенток с верифицированным диагнозом эндометриоза.

Инструменты. Гинекологический осмотр, иммуноферментный анализ крови показателей перекисного окисления липидов (супероксиддисмутазы, каталазы, малоновый диальдегид), анкетирование для медико-социально-акушерской оценки, согласно вопроснику (WDEQ-A, США). Магнитофорез 5% ионов йода и 1% раствора карипазима проведен с активизацией одного полюса (аппарат «Полюс-3»). Использован многомерный регрессионный анализ и непараметрические методы для оценки показателей болевого синдрома, перекисного окисления липидов и значений медико-социально-акушерского статуса до и после лечения. В контрольной группе I (n=29) лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями при эндометриозе. В группе II (n=30) проведено лечение, включающее магнитофорез 5% ионов йода. В группе III (n=30) проведено лечение в виде магнитофореза 1% раствора карипазима. Оценка эффективности лечения проводилась по данным мониторинга клинических показателей, антиоксидантного и медико-социально-акушерского статуса.

Результаты. На фоне комплексной терапии, включающей магнитофорез 5% ионов йода, у пациенток с эндометриозом отмечали снижение повышенных уровней супероксиддисмутазы на 24,2% ($p<0,01$), каталазы на 17,3% ($p<0,05$), уровней диеновых конъюгатов на 31,1% ($p<0,01$), малонового диальдегида на 57,2% ($p<0,01$). Применение физических факторов обеспечило достоверное улучшение антиоксидантного статуса, что было высокозначимо по сравнению с другими группами, как в отношении болевого синдрома, так и в отношении инактивации структурных показателей эндометриоза (уменьшение поверхностно-брюшинного процесса на 15%, $p<0,05$).

Ключевые слова: репродуктивный возраст, эндометриоз, акушерско-медико-социальный статус, магнитное поле, магнитофорез, реабилитация.

Для цитирования: Куликова Н.Г., Ткаченко А.С. Возможности нелекарственных методов лечения у пациенток с эндометриозом. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (9): 37–42. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00476

Non-drug treatment options in patients with endometriosis

Natalia G. Kulikova^{1,2}, Albina S. Tkachenko¹

¹ Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

² Institute of Beauty on the Arbat (gynecological department), Moscow, Russia

✉ kulikova@rambler.ru

Abstract

Relevance. The prevalence of endometriosis, which occurs against the background of oxidative stress, varies from 10% to 80%, which requires close attention to increase the reproductive potential of Russia. Identification of predictors of pathology is the most important tool in the preventive and therapeutic model, in which it is important to use, among other things, non-drug methods of treatment.

Aim. To obtain a medical, socio-obstetric and oxidant assessment (LPO) in patients with endometriosis treated with non-drug therapy (magnetophoresis of 5% iodine ions and 1% solution of caripazim).

Materials and methods. A randomized trial with cross-sectional analysis of case histories was conducted in 89 patients with a verified diagnosis of endometriosis. Research tools: gynecological examination, enzyme-linked immunosorbent assay of LPO indicators (superoxide dismutase, catalase, malondialdehyde), questionnaire for medical, social and obstetric assessment, according to the questionnaire (WDEQ-A, USA). Magnetophoresis of 5% iodine ions and 1% solution of caripazim was carried out with the activation of one pole (Polyus-3 apparatus). Multivariate regression analysis and nonparametric methods were used to assess the parameters of pain syndrome, lipid peroxidation and values of medical, socio-obstetric status before and after treatment. In the control group I (n=29), treatment was carried out in accordance with clinical recommendations for endometriosis. In group II (n=30), treatment was carried out, including magnetophoresis of 5% iodine ions. In group III (n=30), treatment was carried out in the form of magnetophoresis with a 1% solution of caripazim. The effectiveness of treatment was evaluated according to the monitoring of clinical indicators, antioxidant and medical-socio-obstetric status.

Results. Against the background of complex therapy, including magnetophoresis of 5% iodine ions, patients with EM had a decrease in elevated levels of superoxide dismutase by 24.2% ($p<0.01$), catalase by 17.3% ($p<0.05$), diene conjugates by 31.1% ($p<0.01$), malondialdehyde by 57.2% ($p<0.01$). The use of physical factors provided a significant improvement in the antioxidant status, which was highly significant in comparison with other groups, both in relation to pain syndrome and in relation to the inactivation of structural indicators of endometriosis (decrease in the superficial-peritoneal process by 15%, $p<0.05$).

Keywords: reproductive age, endometriosis, obstetric, medical and social status, magnetic field, magnetophoresis, rehabilitation

For citation: Kulikova N.G., Tkachenko A.S. Non-drug treatment options in patients with endometriosis. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (9): 37–42 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00476

Эпидемиологические исследования в разных странах показали, что распространенность эндометриоза варьируется от 10% до 80% [1–3]. При этом у женщин урбанистических развитых стран его распространенность выше, чем в развивающихся странах: Австралия – до 4,8%, Ирландия – до 5,3%, Бельгия – до 6,3%, Швеция – до 14,8%, Россия – до 3,9%, Индия – 2,4% [4–6]. Показатели медико-социально-акушерского статуса и антиоксидантных предикторов эндометриоза у женщин репродуктивного возраста могут оказаться весьма полезными для повышения качества медицинской помощи в условиях недостаточной терапевтической эффективности большинства современных иммуномодулирующих, гормональных и других препаратов, используемых при лечении эндометриоза [1–4], что явилось основанием к продолжению работ по разработке немедикаментозных технологий лечения [1], в том числе с использованием нелекарственных методов лечения в виде магнитофореза 5% ионов йода и 1% раствора карипазима [5–9].

Цель исследования – получить медико-социально-акушерскую и оксидантную оценку (перекисное окисление липидов – ПОЛ) у пациенток с эндометриозом, пролеченных методами нелекарственной терапии (магнитофорез 5% ионов йода и 1% раствора карипазима).

Материалы и методы

После проведения хирургического лечения лапароскопическим доступом у 89 пациенток с генитальным эндометриозом проведено перекрестное рандомизированное исследование с последующим применением в условиях стационара комбинированных нелекарственных технологий, включающих магнитофорез 5% ионов йода и 1% раствор карипазина, которые проведены на фоне базовой терапии (прогестагены – АТХ) в соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России (2020 г.) [10–12].

Для оценки медико-социально-акушерского статуса использовали вопросник (WDEQ-A), содержащий специальные вопросы по данному разделу [13–16]. Медико-социально-акушерская оценка включала: возраст, уровень образования, семейное положение, статус занятости, особенности предыдущих родов, способ предыдущих родов, наличие/отсутствие гинекологических заболеваний, возраст наступления менархе, гестационный паритет. Итоговый балл данного вопросника оценивали в виде суммы баллов респондента (0–100 баллов).

При верификации степени тяжести эндометриоза врачами-гинекологами стационара (Приказ 572н, 2012) для анализа также использовали балльную суммационную оценку, полученную на основании вопросника (R-AFS, США) и дополнительных методов клинического исследования (иммуноферментный анализ, ультразвуковое исследование органов малого таза, др.) [10, 11].

С целью снижения болевого синдрома и для активации противовоспалительной терапии использовали комплекс, включающий магнитофорез 5% ионов йода и 1% раствора карипазина (положительный анод), уровень индуктивности – 35 мТл, частота – 25 Гц, ревер-

сия – 10 (аппарат «Полус-3»). Длительность воздействия – 30 мин. Курс лечения – 10–14 процедур с повторным назначением через 1 мес курса лечения из 10 процедур, что не противоречит данным ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России [13]. В соответствии с клиническими рекомендациями назначение методов физиотерапии в период послеоперационного воздействия у пациенток с эндометриозом отвечает уровню убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5) при оказании медицинской помощи с использованием вспомогательных методов [10, 11].

Комитет по этике исследований ФГБУ ВО РУДН одобрил исследование (номер одобрения: 342/5А, 12.11.2021). Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, разработанными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, и Общим регламентом по защите данных (ЕС) 2016/679. Все пациентки, вошедшие в исследование, подписали протокол информированного согласия. Данные были анонимизированы до последующего анализа.

Критерии включения в исследование: пациентки с гистологически верифицированным эндометриозом; репродуктивный возраст женщин от 21 до 45 лет; отсутствие мужского фактора бесплодия; информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: все заболевания в острой стадии; ВИЧ, СПИД, туберкулез и соматические заболевания в стадии декомпенсации; психические заболевания; злокачественные новообразования; эндокринные нарушения, беременность; отказ от участия в исследовании.

Критерии исключения из исследования: развитие обострения патологического процесса в ходе реализации разработанной программы лечения; несоблюдение утвержденного протокола диагностики и лечения.

Материалы и методы лечения

Методом случайных чисел пациентки были распределены на три группы. В контрольной группе I (n=29) лечение проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями при эндометриозе. В группе II (n=30) проведено лечение, включающее магнитофорез 5% ионов йода по передне-брюшной контактной методике (П-индуктор S175×55×40 мм в проекции правой/левой маточной трубы). Уровень индуктивности – 35 мТл, частота – 25 Гц, реверсия – 10. Продолжительность процедуры составляла 30 мин. Процедуры проводились ежедневно, курс лечения – №10 процедур. В группе III (n=30) проведено лечение в виде магнитофореза 1% раствора карипазима по передне-брюшной контактной методике. Уровень индуктивности – 35 мТл, частота – 25 Гц, реверсия – 10. Продолжительность процедуры составляла 30 мин. Процедуры проводились ежедневно, на курс лечения – №10 процедур.

Оценка эффективности лечения проводилась по данным мониторинга клинических показателей, антиоксидантного и медико-социально-акушерского статуса.

Таблица 1. Акушерско-медико-социальная характеристика пациенток с эндометриозом, вошедших в исследование (n=89)
Table 1. Obstetric-medical-social characteristics of patients with EM included in the study (n=89)

Исходные показатели	Распределение пациентов с эндометриозом (абс. ч., %)								
	Группа I (n=29)			Группа II (n=30)			Группа III (n=30)		
	Абс. ч.	%	p^1	Абс. ч.	%	p^2	Абс. ч.	%	p^3
р – достоверность между группами									
Возраст									
20–34 года	15	16,8	>0,05	15	16,8	>0,05	14	15,7	>0,05
35–49 лет	14	15,7	>0,05	15	16,8	>0,05	16	17,9	<0,05
Семейное положение									
Замужем	17	19,1	<0,05	19	21,3	>0,05	20	22,4	<0,05
Не замужем	12	13,4	>0,05	11	12,3	>0,05	10	11,2	<0,05
Статус занятости									
Работает	20	22,4	<0,05	24	26,9	>0,05	25	28,0	<0,01
Не работает	9	10,1	<0,05	6	6,7	>0,05	5	5,6	<0,05
Уровень образования									
Среднее	15	16,8	>0,05	15	16,8	<0,05	12	13,4	<0,05
Профессиональное	4	4,5	<0,01	12	13,4	>0,05	11	12,3	<0,05
Академическое	10	11,2	<0,01	3	3,3	<0,05	7	7,8	<0,05
Возраст менархе									
<13 лет	10	11,2	<0,05	13	14,6	>0,05	14	15,7	<0,05
≤14 лет	19	21,3	<0,05	17	19,1	>0,05	16	17,9	<0,05
Длительность менструального цикла									
<14 дней	8	8,9	<0,05	12	13,4	<0,05	8	8,9	>0,05
14–28 дней	7	7,8	<0,05	5	5,6	>0,05	6	6,7	>0,05
≤28 дней	14	16,8	>0,05	13	14,6	<0,05	20	22,4	<0,01
Способ родов									
Физиологические	11	12,3	<0,01	4	30,2	>0,05	5	5,6	<0,05
Кесарево сечение	9	10,1	>0,05	9	10,1	<0,05	11	12,3	<0,05
Отсутствуют	9	10,1	<0,01	17	19,1	<0,05	14	16,8	<0,05
Сопутствующие заболевания									
Метаболический синдром, ожирение	15	16,8	>0,05	16	17,9	>0,05	17	19,1	<0,05
Гинекологическая патология	9	10,1	>0,05	8	8,9	>0,05	11	12,3	<0,05
Дегенерация	5	5,6	>0,05	6	6,7	>0,05	2	2,2	<0,05

Примечание. Данные представлены в абсолютных числах, % к итогу; p^1 – достоверность между группой I и II; p^2 – между группой II и III; p^3 – между группой I и III.

Методы исследования

Протокол обследования включал диагностические методы в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [10–12]. Инструменты исследования: гинекологический осмотр, иммуноферментный анализ крови показателей ПОЛ (супероксиддисмутаза, каталаза, малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты), анкетирование для медико-социально-акушерской оценки, согласно вопроснику (WDEQ-A, США). Снижение интенсивности клинических проявлений определяли по шкале Лайкерта в баллах (например, 0 – отсутствие боли, 1 – незначительная периодическая боль, 2 – выраженная периодическая боль, 3 – выраженная длительная боль) [13]. Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили во 2-й фазе менструального цикла (аппарат LOGIQ P9, GE Healthcare, Южная Корея).

Статистический анализ для всех показателей основан на программном пакете (SPSS Inc., Chicago, IL,

США) и включает относительные величины с их трансляцией на группы сравнения по критерию Уитни–Манна, а для показателей после лечения – по критерию Уилкоксона (зависимые выборки). Количественные переменные анализированы по данным медианных (Me) и квартильных показателей (LQ; HQ). Баллы, полученные по данным вопросника, анализированы у пациенток трех групп (группа I – получили базовую терапию, группа II – получили магнитофорез ионов йода: группа III – получили магнитофорез ионов карипазина). Для анализа ассоциаций между качественными переменными клинико-лабораторных и функциональных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. По г-критерию Пирсона осуществляли корреляционный анализ для оценки связи между медико-социально-акушерскими параметрами. Статистически значимыми признаны данные на уровне 0,05 ($p < 0,05$).

Таблица 2. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у женщин с эндометриозом после применения магнитофореза разных лекарственных препаратов (Ме [Q1; Q2]) (n=89)
Table 2. Indicators of lipid peroxidation and antioxidant activity in women with endometriosis after the use of magnetophoresis of various drugs (Me [Q1; Q2]) (n=89)

Показатели	Группа I (n=29)		Группа II (n=30)		Группа III (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	0,28 [0,26; 0,3]	0,27 [0,26; 0,29]	0,28 [0,27; 0,29]	0,12 [0,11; 0,13]** ...	0,28 [0,27; 0,29]	0,17 [0,16; 0,19]* ..
Диеновые конъюгаты, нмоль/мл	4,8 [4,7; 4,9]	4,1 [4,0; 4,3]*	4,93 [4,8; 5,0]	3,38 [3,34; 3,42]** ..	4,93 [4,76; 5,1]	3,9 [3,8; 4,0]*
СОЭ, усл. ед.	12,5 [11,2; 13,8]	10,8 [10,1; 11,5]*	11,3 [10,2; 12,4]	9,7 [9,2; 10,3]***.	11,3 [10,2; 12,4]	10,1 [9,9; 10,4]**
Каталаза, нмоль/мл	62,02 [60,01; 64,03]	61,8 [60,9; 62,7]	60,9 [60,01; 61,72]	50,4 [49,6; 51,3]*** ...	60,5 [60,0; 61,0]	59,7 [59,1; 60,03]**.
Супероксиддисмутазы, усл. ед./мл	1,7 [1,6; 1,8]	1,7 [1,59; 1,8]	1,7 [1,59; 1,8]	1,29 [1,28; 1,3]** ..	1,69 [1,55; 1,83]	1,49 [1,42; 1,56]* .

Примечание. Достоверность между показателями до и после лечения по Вилкоксоу: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Достоверность между группами после лечения по U-критерию Манна-Уитни по отношению к данным после лечения в группе I: • $p < 0,05$; .. $p < 0,01$; ... $p < 0,001$.

Результаты

Мониторинг болевого синдрома до/после лечения показал, что достоверный его регресс отмечен у пациенток группы II, получивших магнитофорез ионов йода на фоне базовой терапии – в 89,2% случаев отмечали уменьшение интенсивности болевого синдрома на 70,5% ($p < 0,01$), что было выше, чем у пациенток группы III после магнитофореза ионов карипазина на фоне базовой терапии – в 67,5% случаев на 59,2% ($p < 0,05$) и выше, чем у пациенток в группе I без физиотерапии, когда отмечали снижение болевого синдрома в 69,5% случаев на 46,5% ($p < 0,05$) [14, 15].

Акушерско-медико-социальные характеристики пациенток с эндометриозом представлены в табл. 1.

Результаты статистического анализа по χ^2 показали наличие сильной положительной корреляции между отсутствием беременности и длительностью менструального цикла у исследуемых пациенток со степенью тяжести эндометриоза ($r = +0,739$, $r = +0,608$; для обоих показателей – $p = 0,002$). Способ родоразрешения, семейное положение, статус занятости в меньшей степени коррелировали со степенью тяжести эндометриоза ($r = +0,233$, $r = +0,178$, $r = +0,095$; для всех показателей $p < 0,05$). Отмечено, что чем более выражена константа сопутствующей соматической патологии (ожирение, метаболический синдром, дегенеративные изменения в системе опорно-двигательного аппарата), тем более высок уровень прямой корреляции со степенью тяжести эндометриоза ($r = +0,638$, $p < 0,01$; $r = +0,564$, $p < 0,05$; $r = +0,491$, $p < 0,01$). Установлена положительная корреляционная зависимость между поздним возрастом менархе (>15 лет) и тяжестью эндометриоза ($r = +0,499$, $p < 0,01$). При этом наиболее значимый показатель прямой корреляции выявлен у женщин с гинекологической патологией, где установлена положительная корреляционная зависимость между малоносовым диальдегидом и гинекологическими заболеваниями ($-r = +0,325$; $p < 0,05$) и положительная между малоносовым диальдегидом и ожирением ($+r = 0,547$;

$p < 0,01$), что показывает ведущую роль гинекологической патологии и сопутствующих заболеваний (ожирение, метаболический синдром и др.) в антиоксидантной защите при формировании более тяжелых форм эндометриоза. Таким образом, результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии у женщин с эндометриозом функционально связанных между собой антиоксидантных систем и мишеней медико-социально-акушерского статуса.

Результаты проведенного клинико-лабораторного исследования пациенток с эндометриозом с включением диагностических, лабораторно-функциональных оценок, в том числе в виде параметров перекисаации, представлены в табл. 2.

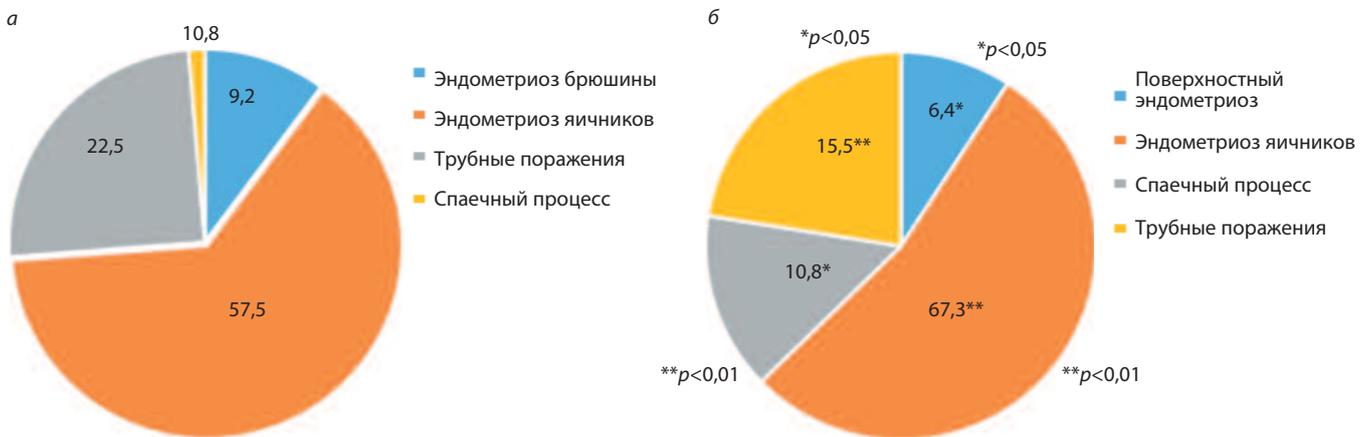
На фоне терапии, включающей магнитофорез препаратов йода (отрицательный полюс), у пациенток с эндометриозом отмечали снижение повышенного уровня малонового диальдегида в 2,3 раза (на 57,2%, $p < 0,01$), нормализацию параметров СОЭ ($p < 0,05$), снижение высоких уровней супероксиддисмутазы на 24,3% ($p < 0,05$), достоверную коррекцию уровней каталазы на 17,3% ($p < 0,05$) и уровней диеновых конъюгатов на 31,1% ($p < 0,01$) после 10-й процедуры.

На фоне базовой терапии, включающей магнитофорез препаратов карипазина (положительный полюс), у пациенток с эндометриозом отмечали менее выраженные, чем после магнитофореза препаратов йода результаты: уровня малонового диальдегида – на 11,5% ($p < 0,05$), супероксиддисмутазы – на 7,3% ($p < 0,05$) и уровней диеновых конъюгатов – на 8,5% ($p < 0,05$) после 10-й процедуры. Уровни каталазы изменились недостоверно ($p > 0,05$). На фоне базовой терапии, без методов физиотерапии, у пациенток с эндометриозом не выявили достоверной коррекции уровней ПОЛ ($p > 0,05$).

К концу месячного периода наблюдения отмечено изменение эндометриально-структурных поражений, что было подтверждено балльной градацией по степени тяжести эндометриоза (вопросник R-AFS; США) (см. рисунок, а, б).

Изменение балльной оценки структуры эндометриоза у исследуемых женщин до лечения и после лечения (баллы по критерию Вилкоксона, где: а – до лечения, б – после лечения (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$))

Changes in the score of the structure of endometriosis in the studied women before treatment and after treatment (scores according to the Wilcoxon test, where: a – before treatment, b – after treatment (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$))



Обсуждение

По всей видимости, токсические продукты окисления липидов и чрезмерное накопление вторичных продуктов ПОЛ, кетонов малонового диальдегида, супероксиддисмутазы при эндометриозе угнетают восстановительные процессы и синтез аденозинтрифосфата в митохондриях, вызывая нехватку энергии для устранения структурно-функциональных элементов клеток, формируя нарушения про- и антиоксидантного гомеостаза. Пространственно-временная неоднородность переменного электромагнитного поля приводит к возникновению разнонаправленных механических моментов и колебаний магнитного поля, в результате чего усиливаются конвекционные процессы в клетках, движущихся биологических жидкостях, активирующих метаболизм. За счет увеличения колебательных движений форменных элементов и белков плазмы крови происходит активация локального кровотока и усиление кровоснабжения различных органов и тканей. Квант энергии переменных магнитных полей воздействует на электрические и магнитные связи клеточных и внутриклеточных структур, меняя метаболические процессы в клетке и проницаемость ее мембран, что делает состоятельным научное обоснование синдромно-патогенетического воздействия магнитофореза с препаратами йода. Важно отметить, что у пациенток с эндометриозом, одним из ведущих звеньев патогенеза заболевания выделяют нейроэндокринный механизм, который протекает на фоне выраженного оксидантного стресса, гипоксии клеток, сопровождающихся воспалительными реакциями [8, 16]. Используемые в исследовании лабораторно-диагностические критерии оценки (параметры ПОЛ) подтверждают эффективность проведенных мероприятий, включающих комплексное применение магнитофореза в базовую терапию эндометриоза. Под действием препаратов йода уменьшается инфильтрация плазматическими белками интерстициальной ткани, увеличивается элиминация белкового детрита и депозитов фибрина в зоне воспаления, с последующим его усилением под

действием переменных электромагнитных полей, которые, реверсируя, создают высокоэффективные микросудистые регуляции, антитромбические и геморегулирующие эффекты [7, 8, 15]. Можно констатировать, что магнитофорез препаратов йода с большей эффективностью обеспечивает снижение гипоксии тканей, потенцирует лимфодренажные эффекты в очагах воспаления, протектирует регенераторные, противовоспалительные и трофические процессы, что сопровождается улучшением перексидации, поскольку, чем ниже уровни медиаторов воспаления, тем активнее процессы саморегуляции, регенерации и метаболического обеспечения в тканях, участвующих в оксидантных ответах [5]. Эффективность физиотерапевтического лечения повышает лечебно-базовую результативность при эндометриозе за счет дополнительного создания ионного лекарственного депо препаратов с локальным воздействием на мишени воспаления и процессы деструкции, которые усиливаются синергическими и пролонгированными воздействиями электромагнитных полей [8, 14]. Формирование электроактивной среды тканей усиливает взаимодействие лекарственных веществ с субстратом, что обеспечивает удаление продуктов-метаболитов оксидантного стресса, способствуя улучшению регенерации тканей и противовоспалительным эффектам.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало важность деталей акушерско-медико-социального и оксидантного статуса пациенток с эндометриозом для повышения качества лечения гинекологических пациенток. Представленный материал позволяет повысить качество персонализированной терапии гинекологическим пациенткам, снизить потенциальные окислительные риски, связанные с послеоперационным периодом у пациенток с эндометриозом, на основе использования безопасных нелекарственных методов, включающих магнитофорез лекарственных препаратов.

После применения магнитофореза у пациенток с эндометриозом установлены высокие антиоксидантные эффекты, что подтверждено достоверной коррекцией структурно-матричных показателей, характеризующих

степень тяжести эндометриоза, что позволило повысить клиническую эффективность лечения в 2 раза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022.
Gynecology: National guidelines. Ed.: G.M. Savelieva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinsky, I.B. Manukhin et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2022 (in Russian).
2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В. и др. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации. М., 2021.
Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artyumuk N.V. et al. Inflammatory diseases of the female pelvic organs. Clinical recommendations. Moscow, 2021 (in Russian).
3. Armah KA, McGinnis K, Baker J et al. HIV Status, burden of comorbid disease, and biomarkers of inflammation, altered coagulation, and monocyte activation. *Clin Infect Dis* 2012;55(1):126-36. DOI: 10.1093/cid/cis406
4. Patsoukis N, Bardhan K, Chatterjee P et al. PD-1 alters Tcell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation. *Nat Commun* 2015;6:6692. DOI: 10.1038/ncomms7692
5. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria, 2021. URL: <https://www.R-project.org/>
6. Куликова Н.Г., Минаев А.Б., Симонова Л.П. К вопросу о профилактике онкогинекологических инволюционных осложнений. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2006;3(2):16-7.
Kulikova N.G., Minaev A.B., Simonova L.P. On the issue of prevention of oncogynecological involutional complications. *Problems of social hygiene, health care and the history of medicine*. 2006;3(2):16-17 (in Russian).
7. Куликова Н.Г., Дерягина Л.Е., Волкова И.В., Безрукова О.В. Физиотерапевтическая коррекция антиоксидантных показателей гомеостазиологического статуса больных с дискогенной патологией. *Медицинская экология*. 2018;1(6):88-95.
Kulikova N.G., Deryagina L.E., Volkova I.V., Bezrukova O.V. Physiotherapeutic correction of antioxidant indicators of homeostasiological status of patients with discogenic pathology. *Medical ecology*. 2018;1(6):88-95 (in Russian).
8. Магнитотерапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах. Клинические рекомендации. Москва, 2019.
Magnetotherapy in treatment, rehabilitation and prevention programs. Clinical Recommendations. Moscow, 2019 (in Russian).
9. Wijma K, Wijma B, Zar M. Psychometric aspects of the W-DEQ: a new questionnaire for the measurement of fear of childbirth. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1998;19(2):84-97. DOI: 10.3109/01674829809048501
10. Пономаренко Г.Н., Ковлен Д.В. Физическая и реабилитационная медицина. Клинические рекомендации, основанные на доказательствах. СПб.: Наука, 2018; 2020.
Ponomarenko G.N., Kovlen D.V. Physical and Rehabilitation Medicine. Evidence-based clinical guidelines St. Petersburg: Nauka, 2018; 2020 (in Russian).
11. Золоева И.А., Цаллагова Л.В., Гатеева Е.Г., и др. Эффективность этапного восстановительного лечения пациенток с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. *Вопросы курор-*
12. Корсак В.С., Долгушина Н.В., Корнеева И.Е. и др. Женское бесплодие. Клинические рекомендации. М. 2021.
Korsak V.S., Dolgushina N.V., Korneeva I.E. et al. Female infertility. Clinical recommendations. Moscow, 2021 (in Russian).
13. Callender LA, Carroll EC, Bober EA et al. Mitochondrial mass governs the extent of human T cell senescence. *Aging Cell* 2020;19(2):e13067. DOI: 10.1111/ace1.13067
14. Ипатова М.В., Маланова Т.Б., Медведева И.М. Медицинская реабилитация женщин с гинекологическими заболеваниями в условиях санатория. Материалы XXI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя 2020». М., 2020.
Ipatova M.V., Malanova T.B., Medvedeva I.M. Medical rehabilitation of women with gynecological diseases in a sanatorium. Materials of the XXI All-Russian scientific and educational forum «Mother and Child 2020». Moscow, 2020 (in Russian).
15. Куликова Н.Г. Методы физиотерапии в гинекологической практике. М.: РУДН, 2023.
Kulikova N.G. Methods of physiotherapy in gynecological practice. Moscow: RUDN, 2023 (in Russian).
16. Аганезов С.С., Эллиниди В.Н., Морозкая А.В. и др. Особенности эндометриальной экспрессии лейкоингибирующего фактора у женщин с различным эстроген-прогестерон-рецепторным статусом эндометрия. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2019;13(2):85-94. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.085-094
Aganezov S.S., Ellinidi V.N., Morotskaya A.V. et al. Endometrial expression of leukemia inhibitory factor in women with different estrogen/progesterone receptor status of the endometrium. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2019;13(2):85-94. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.085-094 (in Russian).
17. Серов В.Н., Сухих Г.Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 (Проблемы репродукции).
Serov V.N., Sukhikh G.T. Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (Problems of reproduction) (in Russian).
18. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи использования вспомогательных репродуктивных технологий с дополнениями. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 №572н. М., 2012.
On the approval of the Procedure for the provision of medical care for the use of assisted reproductive technologies with additions. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 01.11.2012 No. 572n. Moscow, 2012 (in Russian).
19. О вспомогательных репродуктивных технологиях, противопоказаниях и ограничениях к их применению. Приказ Минздрава России от 30.08.2012 №107н. М., 2012.
About assisted reproductive technologies, contraindications and limitations to their use. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 30.08.2012 No.107n. Moscow, 2012 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Куликова Наталья Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. физиотерапии, ФГАОУ ВО РУДН, врач реабилитационного отделения Института красоты на Арбате (гинекологическое отделение). E-mail: www.kulikova@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6895-0681

Ткаченко А.С. – канд. мед. наук, доцент каф. физиотерапии, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: rocstar-fo@to.ru; ORCID: 0000-0001-8506-8562

Поступила в редакцию: 04.09.2024

Поступила после рецензирования: 17.09.2024

Принята к публикации: 19.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natalia G. Kulikova – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Institute of Beauty on the Arbat (gynecological department). E-mail: www.kulikova@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6895-0681

Albina S. Tkachenko – Cand. Sci. (Med.), Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: rocstar-fo@to.ru; ORCID: 0000-0001-8506-8562

Received: 04.09.2024

Revised: 17.09.2024

Accepted: 19.09.2024



«Железный занавес» антиэйджинга: что за ним скрывается?

М.Р. Оразов✉, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

✉omekan@mail.ru

Аннотация

Железодефицитные состояния в настоящее время являются одной из наиболее актуальных и нерешенных проблем антивозрастной медицины. Пациентки старшего репродуктивного и пери-/постменопаузального возраста представляют собой наиболее «уязвимые когорты» для реализации дефицита железа. В настоящее время доказаны как краткосрочные, так и долговременные последствия ферродефицита, ассоциированные с неблагоприятными последствиями для здоровья и качества жизни. В обзоре рассмотрены ключевые детерминанты развития железодефицита у пациенток старшего репродуктивного, пери- и постменопаузального возраста и их клинический менеджмент на основе отечественных и международных рекомендаций.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, латентный дефицит железа, ферритин, протеин сукцинилата железа (III).

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. «Железный занавес» антиэйджинга: что за ним скрывается? *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (9): 43–49. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00477

The “iron curtain” of anti-aging: what is behind it?

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinsky, Evgeny D. Dolgov

Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

Currently, the conditions associated with iron deficiency are one of the most pressing unresolved issue of anti-aging medicine. Female patients of late reproductive age and perimenopausal/postmenopausal patients represent the most “vulnerable cohorts” in terms of iron deficiency realization. To date, both short-term and long-term effects of iron deficiency associated with adverse consequences for health and the quality of life have been proven. The review considers the key determinants of iron deficiency development in female patients of late reproductive age and perimenopausal/postmenopausal patients, as well as clinical management of such patients based on domestic and international guidelines.

Keywords: iron deficiency anemia, latent iron deficiency, ferritin, ferrous protein succinilate (III).

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Dolgov E.D. The “iron curtain” of anti-aging: what is behind it? *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (9): 43–49 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00477

Дефицит железа – проблема мирового масштаба

«Железные проблемы» антиэйджинга

Одним из самых актуальных/популярных разделов современной медицины является так называемый антиэйджинг. Наибольшую актуальность современные антивозрастные стратегии приобрели именно на заре XXI в., когда человечество осознало, что возраст является эфемерным понятием, которое никак не должно влиять на качество жизни. Демографические тенденции последних лет демонстрируют беспрецедентное повышение средней продолжительности жизни (в настоящее время составляет около 78 лет) и численности населения за счет людей пожилого и старческого возраста, что сами демографы характеризуют как «серебряное цунами» XXI в. [1, 2]. Более того, в настоящее время мы наблюдаем самый настоящий и ранее невообразимый демографический парадокс, когда в мире людей старше 65 лет проживает больше, чем детей младше 5 лет (прогнозируется, что к 2030 г. каждому шестому жителю планеты будет более 60 лет, а к 2050 г. и вовсе каждому пятому) [2]. Демографический кризис? Нет! Все это – новая парадигма существования мира в целом и медицины в частности. Мы должны принять тот факт, что

как минимум половина наших пациенток будут в старшем репродуктивном и пери-/постменопаузальном возрасте. И данные постулаты ставят перед клиницистом инновационную задачу: сохранить высокий уровень качества жизни пациентки и предотвратить развитие возраст-ассоциированных заболеваний. И в этой связи важно отметить, что одним из главных компонентов современной anti-age-концепции является предотвращение или купирование микронутриентных дефицитов.

Справедливости ради следует признать тот факт, что, несмотря на все достижения, инновации и повышение доступности качественных продуктов питания, проблема железодефицитных состояний по-прежнему не решена. Согласно имеющимся данным, дефицит железа отмечается более чем у 2 млрд человек во всем мире (четверть населения) [3]. При этом, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2020), железодефицитные состояния отмечаются у 33% небеременных и 40% беременных женщин, т.е. ровно у 1/3 женщин вне гестации отмечается ферродефицит [4]! Таким образом, именно женская часть населения планеты является группой наиболее подверженной развитию различных железодефицитных состояний.

Важно понимать, что запасы железа в организме являются своего рода «капиталом», требующим стабильных вложений, отсутствие которых, в свою очередь, приводит к неблагоприятным последствиям. В настоящее время доказано, что железо – это микроэлемент, необходимый для реализации ряда физиологических процессов в организме: энергетического обмена в митохондриях, индукции различных фермент-зависимых реакций, поддержания адекватного функционирования миокарда и скелетных мышц, а также выработки нейромедиаторов, восстановления ДНК и поддержания иммунного гомеостаза [5]. И развитие железодефицитных состояний, будь то латентный дефицит железа или железодефицитная анемия (ЖДА), неизбежно символизирует нарушение данных процессов. Вместе с тем одной из главных причин дефицита железа по-прежнему остаются две: кровотечения и алиментарный фактор. Однако особенности физиологии женского организма и глобальная тенденция к развитию нутриентного ферродефицита приводят к суммационному эффекту в виде гарантии на развитие железодефицитных состояний при отсутствии должной профилактики. Ежемесячная менструальная кровопотеря на протяжении многих лет способствует стабильному истощению запасов железа. Более того, примерно у 15–30% женщин репродуктивного возраста отмечаются обильные менструальные кровотечения, которые усугубляют и так имеющийся железодефицит [5]. Исходя из этого, важно резюмировать, что абсолютное большинство пациенток к старшему репродуктивному или пери-/постменопаузальному возрасту подходят (вступают!) с внушительным железодефицитным бэкграундом, исключающий всякую возможность «здорового взросления» и знаменующий начало старения организма.

Тенденции развития медицины в последнее десятилетие привели к разработке уникальной anti-age-концепции, согласно которой понятие старости является эфемерным, а при должном поддержании здоровья пациентки и профилактики развития дефицитных состояний возраст и вовсе остается лишь цифрой. Однако дефицит железа представляет собой весьма распространенное явление в когорте людей старшего возраста, а частота его выявления достигает 57,6% [6]. Исходя из этого, необходимо рассмотреть чрезвычайно актуальный вопрос последствий железодефицитных состояний у пациенток старшего возраста и осветить современные рекомендации, направленные на эффективное купирование и профилактирование железодефицитных состояний.

Последствия дефицита железа у женщин XXI в.

Последствия дефицита железа у пациенток репродуктивного возраста

В основе патогенеза железодефицитных состояний лежит, прежде всего, истощение запасов железа из «депо» организма. На стадии предлатентного и латентного ферродефицита железо мобилизуется из депонирующего фактора – ферритина, концентрация в крови

которого как раз и отражает состояние обмена железа в организме. Вслед за истощением ферритина железо начинает поступать за счет разрушения ферро-зависимых ферментов и белков, из-за чего и манифестирует ЖДА [7].

Ключевыми проявлениями железодефицитных состояний у пациенток старшего репродуктивного возраста являются сидеропенический и анемический синдромы. Так, у пациенток ЖДА манифестирует с появления хронической усталости, мышечной слабости, заторможенности, головокружений, одышки, бессонницы, выпадения волос и других симптомов [6–9, 11]. При этом важно понимать, что пациентки старшего репродуктивного возраста представляют особую группу, поскольку вероятность реализации репродуктивного потенциала у данной возрастной когорты, безусловно, не исключена. И при отсутствии должной подготовки (этап прегравидарной подготовки) и тем более при наличии уже имеющегося железодефицита (без коррекции!) наступление незапланированной беременности может нести за собой ряд неблагоприятных последствий как для матери, так и для плода, включая повышенные риски реализации инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний, эклампсии, геморрагического шока, а также антенатальной гибели плода и нарушения маточно-плацентарного кровотока. При этом необходимо отметить, что в настоящее время имеются доказательства того, что тяжесть ЖДА напрямую коррелирует с показателями материнской смертности [34].

Дефицит железа у пациенток пери-/постменопаузального возраста

Вместе с тем необходимо отметить основные причины железодефицита у пациенток пери-/постменопаузального возраста, к которым относятся мальнутриция, мальабсорбция, а также хронические желудочно-кишечные кровотечения. При этом необходимо помнить о мультифакториальном характере ферродефицита у пациенток данной когорты, когда все отмеченные факторы поочередно могут сочетаться, либо об уже имеющемся в репродуктивном возрасте железодефиците (например, вследствие обильных менструальных кровотечений), с которым женщина переступает в «осень жизни» порог менопаузы. Однако не стоит забывать еще об одном, характерном для данного возраста провоспалительном механизме. В настоящее время доказано, что у лиц старшего возраста отмечается общий провоспалительный профиль с повышенным содержанием цитокинов: фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, интерлейкин-1 β и др. Данные медиаторы воспаления угнетают эритропоэз и повышают уровень гепсидина, который вызывает «задержку» железа в макрофагах [27].

Кроме «классических» проявлений сидеропенического синдрома, характерного для женщин изучаемой когорты, имеет место реализация ряда «отдаленных» последствий дефицита железа. В этой связи важно отметить результаты весьма интересного исследования

C.D.G.R.C. Molino и соавт. (2023), целью которого послужило определение частоты госпитализаций более чем у 2 тыс. людей в возрасте старше 70 лет в зависимости от наличия дефицита железа. Согласно полученным данным, выявлено, что за 3 года в изучаемой когорте было зарегистрировано 1497 госпитализаций (общая частота госпитализаций – 0,26 человек/год). При этом доказано, что наличие дефицита железа повышает общий риск госпитализаций у лиц старше 70 лет на 24% в течение 3-летнего промежутка [11]. Вместе с тем, согласно результатам исследования глобального бремени болезней, опубликованного в журнале *Lancet*, было доказано, что ЖДА является основным фактором, влияющим на длительность лет, прожитых в инвалидности, и низкого качества жизни у женщин [20]. Исходя из этого, важно отметить, что дефицит железа в целом и ЖДА в частности способствуют реализации ряда полисистемных нарушений, обуславливающих столь высокий риск госпитализаций.

В этой связи важно отметить, что одним из наиболее значимых ферродефицит-ассоциированных осложнений является снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), а также повышение общего риска переломов. В настоящее время доказано, что уровень минеральной плотности костной ткани напрямую коррелирует с концентрацией гемоглобина [12]. Кроме того, также имеются доказательные данные о позитивном влиянии добавок железа на МПКТ у пациенток в постменопаузе, а наличие анемии, в свою очередь, ассоциировано с низкими показателями МПКТ, что также подтверждает значимую связь между уровнем железа в женском организме и здоровьем костной ткани [13, 14]. Согласно результатам недавнего систематического обзора J. Yang и соавт. (2023), по данным различных исследований, продемонстрировано, что у женщин с анемией риск переломов повышен в 1,9 раза [15]. Кроме того, в настоящее время доказано, что длительное наличие железодефицитных состояний у пациенток является доказанным фактором риска развития остеопороза в будущем [14–16].

Наряду с отрицательным влиянием дефицита железа на состояние костной ткани нельзя не отметить ферродефицит-ассоциированные последствия для сердечно-сосудистой системы. Согласно имеющимся данным, примерно у 47–68% людей с сердечной недостаточностью верифицирован дефицит железа, при этом более высокая степень сердечной недостаточности ассоциирована с более высоким риском реализации ишемической болезни сердца и анемии [17]. Более того, в настоящее время доказано, что стойкий дефицит железа ассоциирован с более высоким риском смертности или госпитализаций лиц с сердечной недостаточностью в сравнении с леченной ЖДА или ее отсутствием [19].

Нельзя не отметить результаты недавнего крупного исследования F.J. Graham (2023), в которое вошло более 197 тыс. человек, в том числе с верифицированной сердечной недостаточностью. Согласно полученным результатам, выявлено, что заболеваемость сердечной недоста-

точностью и онкологическими заболеваниями обратно пропорционально коррелирует с железодефицитом. При этом поддержание концентрации гемоглобина у женщин на уровне 130–150 г/л было ассоциировано с достоверно низкими показателями смертности [22].

Еще одним немаловажным долгосрочным последствием дефицита железа является снижение когнитивного функционирования пациенток с ЖДА. По данным исследования D. Felek (2023), доказано, что когнитивное функционирование у лиц с ЖДА значимо снижено, в сравнении с контрольной группой без ЖДА (баллы по Монреальской когнитивной шкале: $9,80 \pm 3,46$ против $22,98 \pm 3,59$ соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, в ходе исследования выявлено, что у лиц с верифицированной анемией уровень гемоглобина напрямую коррелирует с показателями Монреальской когнитивной шкалы [23].

В заключение необходимо отметить исследование C. Portugal-Nunes и соавт. (2020), согласно которому были выявлены ключевые «симптомные паттерны железодефицита» у людей пожилого возраста, к которым относятся [29]:

- переутомление;
- снижение работоспособности;
- снижение физического функционирования;
- нарушение терморегуляции;
- иммунная дисфункция;
- нейроккогнитивные нарушения.

Таким образом, необходимо резюмировать, что наличие дефицита железа в XXI в. несовместимо с понятием здорового взросления. Наличие классических проявлений сидеропенического и анемического синдромов и отдаленных последствий ферродефицита лишает пациентку возможности иметь высокий уровень качества жизни. В этой связи необходимо рассмотреть современные подходы к диагностике, лечению и профилактике железодефицитных состояний у пациенток старшего репродуктивного и пери-/постменопаузального возраста на основе отечественных и международных рекомендаций.

Современные подходы к клиническому менеджменту пациенток с железодефицитными состояниями

Диагностика железодефицита

• Согласно отечественным рекомендациям (2021), всем пациенткам рекомендовано проведение физического осмотра с определением характерных стигм сидеропенического (пигментация кожи, заеды, поперечная исчерченность ногтей, мышечная/артериальная гипотония и др.) и анемического (слабость, головная боль, головокружение, снижение аппетита, внимания и т.д.) синдромов [24].

• Согласно отечественным (2021) и международным рекомендациям (2023), всем пациенткам с анемическим синдромом рекомендовано выполнение общего анализа крови, оценки гематокрита (Hct), исследование уровня эритроцитов в крови и исследование уровня ретикулоцитов, определение среднего содержания (MCH)

и средней концентрации Hb в эритроцитах (МСНС), а также определение размеров эритроцитов.

NOTA BENE. Критериями ЖДА являются: снижение уровня гемоглобина, среднего объема эритроцита, МСН, МСНС. Основной морфологический критерий ЖДА – гипохромия и анизоцитоз эритроцитов со склонностью к микроцитозу [24, 26].

- Согласно отечественным (2021) и международным рекомендациям (2023), всем пациенткам с подозрением на ЖДА рекомендовано определение уровня ферритина, трансферрина крови, а также общей железосвязывающей способности сыворотки, исследование сывороточного уровня железа и коэффициента насыщения трансферрина железом [24, 25]. Согласно отечественному гайду, референсным интервалом значения концентрации ферритина является 11,0–306,8 нг/мл (т.е. критерием ЖДА будет значение ниже данного порога). При этом согласно рекомендациям Американского гастроэнтерологического сообщества (AGA), в качестве порогового уровня для диагностики ЖДА рекомендовано использовать 45 нг/мл (85% чувствительность и 92% специфичность) [26].

- Согласно отечественным рекомендациям (2021), всем пациенткам с верифицированной ЖДА рекомендовано проводить комплексное обследование с целью уточнения причины развития заболевания: биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза, гамма-глутаминтранспептидаза) и общий анализ мочи [24].

- Согласно отечественным рекомендациям (2021), всем пациенткам с впервые установленной ЖДА рекомендовано проведение следующих инструментальных исследований для поиска возможного источника кровотечения и выявления сопутствующих заболеваний: рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; УЗИ цитовидной железы, электрокардиография [24].

- Согласно отечественным (2021) и международным рекомендациям AGA (2021), всем пациенткам, у которых ЖДА не коррелирует с ежемесячной потерей менструальной крови или родами, рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии и интестиноскопии в указанном порядке, до момента обнаружения достоверного источника кровопотери в желудочно-кишечном тракте, либо его исключения [24, 26].

Вместе с тем нельзя не отметить наиболее значимые методы верификации ЖДА у лиц пожилого возраста, сформулированные A.D. Romano и соавт. (2020), к которым, за исключением стандартного лабораторного обследования, относятся [27]:

- определение воспалительных маркеров (провоспалительные цитокины, С-реактивный белок, СОЭ);
- оценка уровня гепсидина;
- выявление сопутствующих дефицитов;
- верификация сопутствующих заболеваний.

Таким образом, клиницисту важно помнить, что диагностика железодефицитных состояний в особенности у пациенток пожилого возраста должна носить мультифакторный характер с тщательным сбором клинико-анамнестических данных и возможным дополнительным выявлением age-ассоциированных факторов, способных провоцировать развитие ферродефицита.

Лечение железодефицитной анемии

- Согласно отечественным (2021) и международным рекомендациям (2023), с целью лечения ЖДА рекомендовано использование пероральных препаратов железа с индивидуальным подбором дозы, при этом, согласно имеющимся данным, как двух-, так и трехвалентные препараты перорального железа обладают одинаковой(!) эффективностью. Рекомендованная ВОЗ оптимальная доза железа для лечения ЖДА составляет 120 мг в день, для профилактики ЖДА – 60 мг в день [24, 25].

Важно помнить, что использование препаратов железа является наиболее эффективным методом коррекции железодефицитных состояний, в сравнении с алиментарной доставкой. Использование продуктов питания, содержащих железо, в избыточном количестве не позволяет скорректировать железодефицит. Согласно данным ВОЗ, анемию более чем у 50% пациенток можно предотвратить именно с помощью использования экзогенного железа [28]. Одним из наиболее эффективных и удобных препаратов железа с целью коррекции и профилактики железодефицитных состояний является раствор для перорального использования протеина сукцинилата железа (III) (Ферлатум[®], Ферлатум Фол[®]), обладающий физико-химическими особенностями, выгодно отличающими его от других препаратов железа, такими как более низкий показатель поверхностного натяжения раствора (способствует лучшему проникновению препарата через мембраны клеток), а также высокая прочность данного комплекса, способствующая постепенному и медленному высвобождению железа [29]. Следует констатировать, что именно протеин сукцинилат является специальной полусинтетической белковой матрицей, повышающей биодоступность Fe³⁺ в составе Ферлатум[®] и Ферлатум[®] Фол, модулирующая физиологичное высвобождение железа в двенадцатиперстной кишке. Интересно, что Ферлатум[®] Фол принципиально отличается содержанием фолината кальция пентагидрата в дозе 235 мкг, что позволяет не только корректировать недостаток железа, но и восполнить недостаток фолатов в организме. Доказано, что фолиновая кислота значимо стимулирует прирост гемоглобина и имеет лучший профиль переносимости благодаря уникальной белковой матрице.

По данным крупного систематического обзора A. Martinez Frances и соавт. (2020), включавшего более 8 тыс. человек, было доказано, что протеин сукцинилат трехвалентного железа является одним из наиболее эффективных методов коррекции дефицита железа, способствующих значимому повышению уровня гемоглобина и ферритина, с крайне низкой частотой побоч-

ных реакций, что доказано результатами 38 рандомизированных и 16 обсервационных исследований [32]. Нельзя не отметить результаты исследования К. Urso и соавт. (2021), направленного на сравнение препаратов сульфата железа (II) и протеина сукцината железа (III). Исследователями было доказано, что использование обоих препаратов одинаково эффективно в коррекции железодефицитных состояний (отмечалась нормализация уровня Hct, Hb, эритроцитов, свободного железа и др.), но при этом протеин сукцилат железа (III) не способствовал повышению сывороточной концентрации гепсидина и «отложению железа» в эпителии кишечника, что играет важную роль в рамках anti-age-концепции, так как повышение уровня гепсидина – один из главных факторов железодефицита у женщин пожилого возраста (см. выше) [33]. Необходимо упомянуть о систематическом обзоре Е.М. McDonald и соавт. (2023), согласно результатам которого, доказано, что использование протеина сукцината железа (III) (раствор) демонстрирует эквивалентную эффективность корректирования ЖДА в сравнении с другими препаратами. Однако главным преимуществом перорального раствора протеина сукцината железа оказались более высокие показатели безопасности за счет низкой частоты развития негативных побочных или нежелательных эффектов (в особенности со стороны желудочно-кишечного тракта) [35].

Важно отметить, что лечение железодефицитных состояний у лиц старшего возраста имеет свои особенности [27].

1. Выбор терапии должен быть строго персонализированным и основываться на тяжести анемии, наличии сопутствующих заболеваний и общем соматическом состоянии пациентки.

2. Использование пероральных препаратов Fe рекомендовано до коррекции анемии и затем не менее 2–3 мес (целевой уровень ферритина сыворотки >100 мкг/л).

3. При снижении абсорбции, хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта или развитии побочных эффектов на фоне использования перорального железа возможно использование внутривенного Fe (может обладать более высокой эффективностью и безопасностью среди пожилых людей).

Кроме того, важно отметить, что у пациенток старшего возраста на проблему железодефицита необходимо смотреть несколько шире и реализовывать следующие рекомендации:

- у пациенток изучаемой когорты необходимо верифицировать нарушение всасывательной способности кишечника;
- необходимо детально оценивать рацион питания и корректировать его при необходимости;
- необходимо верифицировать и лечить сопутствующие возраст-ассоциированные заболевания, способные привести к дефициту железа;
- необходимо корректировать образ жизни (при наличии ожирения) с целью снижения общего

ПРИРОДНАЯ СИЛА ЖЕЛЕЗА НА БЕЛКОВОМ НОСИТЕЛЕ

ЖЕЛЕЗО ПРОТЕИН СУКЦИНАТ



+

ФОЛИНОВАЯ КИСЛОТА







Обогащен фолиевой кислотой для восполнения дефицита фолатов²



АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ ЖЕЛЕЗОПРОТЕИНОВЫЕ
КОМПЛЕКСЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ



Протеин сукцилат – специальная белковая матрица:

- ▶ Повышает биодоступность Fe⁽³⁺⁾¹
- ▶ Способствует лучшему проникновению железа через мембраны клеток¹
- ▶ Обеспечивает постепенное и медленное высвобождение железа в месте его лучшего всасывания – в тонком кишечнике^{1,2,3}
- ▶ Значимо стимулирует прирост гемоглобина⁴
- ▶ Способствует лучшей переносимости⁵

1. Portugal-Nunes C et al. Iron status is associated with mood, cognition, and functional ability in older adults: A cross-sectional study. *Nutrients* 2020;12(11):3594.
 2. Действующая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ферлатум Фол
 3. Действующая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ферлатум
 4. Juarez-Vazquez J, Bonizzoni E, Scotti A. Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial. *BJOG*. 2002; 109 (9):1009–14. 3
 5. Cancelo-Hidalgo MJ et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(4):291–303.

Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.д. Свидетельства о государственной регистрации: ФЕРЛАТУМ ЛП-№(003723)-ИРГ-РУ-031024 от 17.11.2023; ФЕРЛАТУМ ФОЛ ЛСР-004031/07-211107 от 21.11.2007. Подробная информация содержится в листовках-вкладышах. Если вы хотите сообщить о претензии к качеству продукции, пожалуйста, позвоните по тел. (495) 933-14-58 (доб. 1) или отправьте сообщение на адрес электронной почты: safety_ru@italfarmaco.ru
 Претензии по качеству принимает ООО «ИТФ» 115114, Москва, ул. Летниковская д.10, стр.4, комн.56



провоспалительного профиля, способствующего потенцированию железодефицита.

- Согласно международным рекомендациям AGA (2023), рекомендовано использование пероральных препаратов железа не чаще одного раза в день [34].

- Согласно отечественным (2021) и международным рекомендациям (2023), у пациенток при неэффективности, плохой переносимости или наличии противопоказаний к использованию пероральных препаратов железа рекомендовано применение парентеральных препаратов трехвалентного железа [24, 25].

Заключение

Таким образом, важно резюмировать, что железодефицитные состояния являются одной из самых важных и нерешенных проблем медицины в настоящее время. Вместе с тем наиболее подверженной к реализации железодефицитного состояния является когорта пожилых людей, в которой ЖДА касается практически каждого второго человека. Важно понимать, что ЖДА у пациенток старшего возраста является проблемой «накопле-

ния»: женщина весь репродуктивный возраст менструирует (за исключением периода гестации и грудного вскармливания), теряя ежегодно запасы железа и не корректируя формирующийся ферродефицит на самом раннем этапе, а затем она переступает «порог менопаузы» с рядом сопутствующих заболеваний, создающих общий/системный провоспалительный фон, также способствующий развитию железодефицита. Вот почему именно пациентки данного возраста представляют уязвимую когорту для назначения эффективных, доступных и, что не менее важно, безопасных препаратов железа. В свою очередь, эффективная, патогенетически оправданная, антивозрастная ферротерапия (Ферлатум® и Ферлатум® Фол) позволит не только устранить анемические проявления «в моменте», но и будет способствовать предотвращению ряда отсроченных последствий, препятствующих «здоровому взрослению».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Ageing and Health. World Health Organization. 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
2. Улумбекова Г.Э., Прохоренко Н.Ф., Гиноян А.Б., Калашникова А.В. Системный подход к достижению общенациональной цели по увеличению ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет к 2024 году. *Экономика. Налоги. Право.* 2019;12(2):19-30. Ulumbekova G.E., Prokhorenko N.F., Ginoyan A.B., Kalashnikova A.V. A systematic approach to achieving the national goal of increasing life expectancy to 78 years by 2024. *Economy. Taxes. Right.* 2019;12(2):19-30 (in Russian).
3. Turawa E, Awotiwon O, Dhansay MA et al. Prevalence of Anaemia, Iron Deficiency, and Iron Deficiency Anaemia in Women of Reproductive Age and Children under 5 Years of Age in South Africa (1997–2021): A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:12799.
4. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations, 2020. URL: <https://www.jstor.org/stable/resrep33067.2>
5. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet* 2021;397:233-48.
6. Hassan N, Schapkaite E, Rhemtula H, Ncete N. Incidence and Impact on Quality of Life of Heavy Menstrual Bleeding in Women on Oral Anticoagulant Therapy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2024;30:10760296241281366.
7. Mast AE, Szabo A, Stone M et al. The benefits of iron supplementation following blood donation vary with baseline iron status. *Am J Hematol* 2020;95:784-91.
8. Percy L, Mansour D, Fraser I. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 40: 55-67.
9. Friedman AJ, Chen Z, Ford P et al. Iron deficiency anemia in women across the life span. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21:1282-9.
10. Iron. Fact Sheet for Health Professionals. National Institutes of Health. Updated April 2022. Accessed February 12, 2023.
11. Molino CDGRC, Woll L, Wiczorek M et al; DO-HEALTH Research Group. Association between iron deficiency and hospitalization rate in community-dwelling older adults: A 3-year prospective observational study of DO-HEALTH. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2023;117(1):12-21.
12. Korkmaz U, Korkmaz N, Yazici S et al. Anemia as a risk factor for low bone mineral density in postmenopausal Turkish women. *Eur J Intern Med* 2012;23:154-58.
13. Harris MM, Houtkooper LB, Stanford VA et al. Dietary iron is associated with bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Nutr* 2003;133:3598-602.
14. Onal ED, Usluogullari A. Anemia and osteoporosis: Causal association or epiphenomenon? *Eur J Intern Med* 2012;23:e117
15. Yang J, Li Q, Feng Y, Zeng Y. Iron deficiency and iron deficiency anemia: Potential risk factors in bone loss. *International Journal of Molecular Sciences* 2023;24(8):6891.
16. Wright I, Blanco-Rojo R, Fernandez MC et al. Bone remodelling is reduced by recovery from iron-deficiency anaemia in premenopausal women. *J Physiol Biochem* 2013;69:889-96.
17. Toxqui L, Vaquero MP. Chronic iron deficiency as an emerging risk factor for osteoporosis: A hypothesis. *Nutrients* 2015;7:2324-44.
18. Toxqui L, Perez-Granados AM, Blanco-Rojo R et al. Low iron status as a factor of increased bone resorption and effects of an iron and vitamin D-fortified skimmed milk on bone remodelling in young Spanish women. *Eur J Nutr* 2014;53:441-8.
19. Masini G, Graham FJ, Pellicori P et al. Criteria for iron deficiency in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:341-51.
20. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London)* 2017;390:1211-59.
21. Fitzsimons S, Yeo TJ, Ling LH et al. Impact of change in iron status over time on clinical outcomes in heart failure according to ejection fraction phenotype. *ESC Heart Fail* 2021;8:4572-83.
22. Graham FJ, Friday JM, Pellicori P et al. Assessment of haemoglobin and serum markers of iron deficiency in people with cardiovascular disease. *Heart* 2023;109(17):1294-301.
23. Felek D. Evaluation of cognitive functions of patients with anemia. *Cumhuriyet Medical Journal* 2023;45(1):62-5.
24. Железодефицитная анемия. Федеральные клинические рекомендации. М., 2021. Iron deficiency anemia. Federal clinical guidelines. Moscow, 2021 (in Russian).
25. James L Harper, Emmanuel C Besa. Iron Deficiency Anemia Workup. Medscape. 2023. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/202333-workup#9>
26. Sonoda K. Iron deficiency anemia: guidelines from the American Gastroenterological Association. *American Family Physician* 2021;104(2):211-2.

27. Romano AD et al. Molecular aspects and treatment of iron deficiency in the elderly. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(11):3821.
28. Fougère B et al. Prevalence of iron deficiency in patients admitted to a geriatric unit: a multicenter cross-sectional study. *BMC geriatrics* 2024;24(1):112.
29. Portugal-Nunes C et al. Iron status is associated with mood, cognition, and functional ability in older adults: A cross-sectional study. *Nutrients* 2020;12(11):3594.
30. The Global Prevalence of Anaemia in 2011. WHO. 2015. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564960>
31. Белоконова Н.А. и др. Исследование физико-химических свойств препаратов протеин сукциниллат железа (III) и гидроксид полимальтозат железа (III). *Вестник Томского государственного университета*, 2024.
Belokonova N.A. et al. Investigation of the physico-chemical properties of the preparations protein iron (III) succinylate and iron (III) polymaltosate hydroxide. *Bulletin of Tomsk State University*, 2024 (in Russian).
32. Martinez Frances A, Leal Martinez-Bujanda J. Efficacy and tolerability of oral iron protein succinylate: a systematic review of three decades of research. *Current Medical Research and Opinion* 2020;36(4):613-23.
33. Urso K, Leal Martínez-Bujanda J, Del Prado J. M. Iron protein succinylate in the management of iron deficiency anemia: A comparative study with ferrous sulphate at low and high therapeutic doses. *Nutrients* 2021;13(3):968.
34. AGA Clinical Practice Update on Management of Iron Deficiency Anemia: Expert Review. DeLoughery, Thomas G et al. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;22(8):1575-83.
35. McDonald EM, Mousa S, Ram FS. Iron supplementation for iron-deficiency anaemia. *Journal of Prescribing Practice* 2023;5(3):118-21.
36. Garzon S, Cacciato PM, Certelli C et al. Iron deficiency anemia in pregnancy: Novel approaches for an old problem. *Oman Medical Journal* 2020;35(5):e166.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – заслуженный деятель науки РФ, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Долгов Евгений Денисович – клинический ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Поступила в редакцию: 11.09.2024

Поступила после рецензирования: 19.09.2024

Принята к публикации: 26.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinsky – Honored Scientist of the Russian Federation, Corr. Memb. RAS, Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Received: 11.09.2024

Revised: 19.09.2024

Accepted: 26.09.2024



Место эстрогенов и прогестерона в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Аннотация

В конце марта 2024 г. состоялось рабочее совещание мировых экспертов в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Российские и международные специалисты представили самые актуальные данные и ответили на острые вопросы, возникающие в практике врачей-репродуктологов. В заседании приняли участие акушер-гинеколог, репродуктолог сети клиник Next Generation Clinic Николай Валерьевич Корнилов, заведующий отделением репродуктивной медицины Dexeus University Hospital, Grupo Dexeus (Барселона, Испания), приглашенный профессор кафедры репродуктивной медицины в Гентском университете (Бельгия), член исполнительного комитета Европейского общества репродукции человека и эмбриологии профессор Nikolaos P. Polyzos, доктор медицинских наук, профессор, акушер-гинеколог, репродуктолог, ведущий научный сотрудник научно-клинического отделения ВРТ им. Ф. Паулсена ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России Ирина Евгеньевна Корнеева, а также доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет», профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Южного федерального округа Виктория Александровна Попандопуло.

Ключевые слова: трансдермальные эстрогены, микронизированный прогестерон, беременность, криоперенос.

Для цитирования: Место эстрогенов и прогестерона в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (9): 50–56. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00478

Role of estrogens and progesterone in the assisted reproductive technology programs

Abstract

In late March 2024, the global expert workshop on ART took place. Russian and international experts presented the most recent data and answered the critical questions arising in the practice of fertility doctors. The meeting was attended by the following experts: obstetrician-gynecologist, fertility doctor at the Next Generation Clinic network, Nikolay V. Kornilov, Head of the Reproductive Medicine Department at the Dexeus University Hospital (Grupo Dexeus, Barcelona, Spain), invited scholar at the Reproductive Medicine Department of the Ghent University (Belgium), member of the Executive Committee of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Professor Nikolaos P. Polyzos, obstetrician-gynecologist, fertility doctor, leading researcher at the Paulsen ART Research and Clinical Department of the Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, D Sci (Med.), Professor Irina E. Korneeva, as well as Victoria A. Popandopulo, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Maikop State Technological University, Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of General Medicine, Astrakhan State Medical University, Chief External Obstetrician-Gynecologist of the Southern Federal District, D Sci (Med.), Professor.

Keywords: transdermal estrogens, micronized progesterone, pregnancy, frozen embryo transfer.

For citation: Role of estrogens and progesterone in the assisted reproductive technology programs. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (9): 50–56. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00478

Сегодня криоконсервация гамет и эмбрионов значительно расширила клинические возможности и преимущества в лечении бесплодия в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Николай Валерьевич Корнилов отметил, что в последнее десятилетие резко увеличилось количество криопереносов: это связано с тем, что специалисты стараются избежать синдрома гиперстимуляции яичников, неблагоприятных неонатальных исходов, а также хотят иметь возможность проводить преимплантационное генетическое тестирование на определение анеуплоидий эмбрионов. Современные криопрограммы высокоэффективны и довольно успешны.

Как не ошибиться при криопереносе? Некоторые клиницисты назначают заместительную гормональную терапию (ЗГТ) вместо естественного цикла с сохраненной овуляцией. Современное медицинское сообщество склоняется к натуральному циклу в тех случаях, когда без ЗГТ можно обойтись. Показано, что клинические исходы бе-

ременности сходны как на ЗГТ, так и при естественном цикле, поэтому многие врачи используют ЗГТ для создания управляемой и прогнозируемой ситуации.

ЗГТ включает назначение эстрогенов и прогестерона. Дискуссионным остается применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Представители этой группы препаратов «утяжеляют» схему, повышают стоимость протоколов, способствуют возникновению функциональных кист, развитию менопаузальных симптомов, не увеличивая при этом вероятность наступления беременности. Справедливости ради стоит отметить, что у назначения агонистов ГнРГ есть сторонники (например, иногда целесообразно их введение при аденомиозе, поликистозе яичников или при проблемах с имплантацией эмбрионов), поэтому включение агонистов ГнРГ в схемы терапии остается на усмотрение клинициста.

Одной из самых главных проблем при криопереносе становится созревание собственного фолликула на

фоне применения ЗГТ, направленной на увеличение толщины эндометрия. В практике применяются протоколы как с постоянной дозой эстрадиола (4,5 или 6 мг/сут), так и с повышением дозы эстрогенов (протокола *step up*), и чаще овуляция случается на фоне использования именно протокола *step up*, имитирующего естественный цикл. При сниженном овариальном резерве раннее назначение эстрогенов в адекватной дозировке (не менее 4,5 мг/сут) позволяет избежать созревания фолликулов, блокируя их. Если все же овуляция случилась, необходимо контролировать уровень прогестерона, чтобы не ошибиться с днем криопереноса.

Стоит ли добиваться толщины эндометрия более 7 мм? Вероятность положительного исхода при толщине менее 7 мм действительно ниже, однако далее цифра (9 мм, 11 мм и т.д. – до 14 мм) не так уж важна: главное – преодолеть порог в 7 мм, а затем можно назначать прогестерон и планировать перенос эмбрионов. Эстрогены целесообразно назначать в течение 7–20 дней.

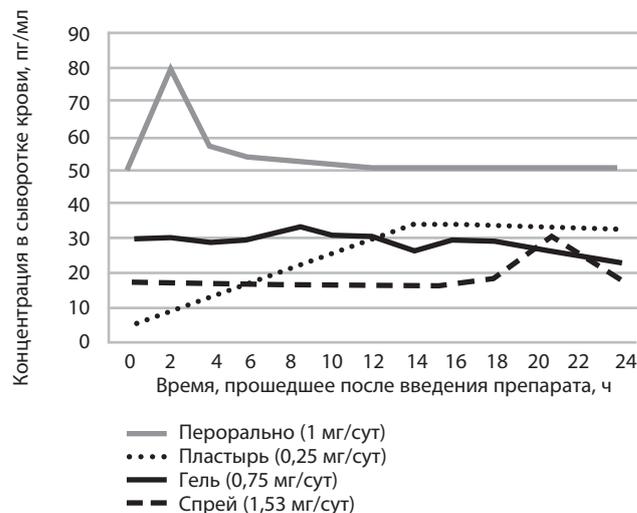
Сегодня у клинициста в распоряжении имеется несколько форм эстрогенов: пероральные, вагинальные, трансдермальные, для внутримышечного введения. «Хорошим тоном» считается назначение именно трансдермальных препаратов, поскольку они позволяют избегать пиковых уровней эстрогенов в крови и позволяют поддерживать их на уровне, близком к физиологическому. К другим преимуществам относят меньшую частоту побочных эффектов (тошнота и рвота), более низкий риск венозного тромбоза, чем при пероральном приеме, что обусловлено отсутствием первичного метаболизма в печени при трансдермальном пути введения эстрадиола.

Еще одним важным вопросом становится срок отмены прогестерона и эстрогена в рамках цикла ЗГТ. При самопроизвольной беременности переход синтеза прогестерона от желтого тела к плаценте, так называемый «лютеоплацентарный шифт», наблюдается на 4–5-й неделе гестации. При индуцированной беременности этот переход происходит позже, в сроке около 8 нед беременности. Именно этот срок подходит для отмены как эстрогенов, так и прогестерона.

Как отметил профессор **Nikolaos P. Polyzos**, прогестерон считают «золотым гормоном» репродукции человека. Он приводит к трансформации эндометрия, подавляет сократимость миометрия, обладает иммуномодулирующим свойством. При переносах «свежих» эмбрионов в стимулированных циклах желтое тело может функционировать недостаточно хорошо: возникает недостаточность лютеиновой фазы. Для поддержания уровня прогестерона большинство врачей и пациенток предпочитают использовать вагинальный прогестерон. Благодаря «эффекту первичного прохождения через матку» вводимый вагинально прогестерон обеспечивает высокую концентрацию гормона в матке (локально в 5–7 раз выше, чем при внутримышечном введении). При сравнении результатов в «свежих» циклах становится понятно, что вагинальный прогестерон при-

Рис. 1. Концентрации эстрогена при разных способах введения препаратов эстрадиола.

Fig. 1. Estrogen concentrations for different drug administration routes.



водит к схожему показателю частоты наступления беременности по сравнению с использованием ректальных, подкожных или внутримышечных форм. В естественном цикле при криопереносе зачастую не используется никаких препаратов, прогестерон вырабатывается желтым телом. Нужна ли дотация прогестерона в этом случае? В исследованиях показано, что на фоне применения вагинального прогестерона частота наступления беременности повышается. Если в естественном цикле без прогестероновой поддержки уровень гормона в сыворотке крови меньше 10 пг/мл, то вероятность наступления беременности составляет 33% – значительно более низкий показатель, чем при уровне прогестерона выше 10 пг/мл. Дополнительный прием прогестерона обеспечивает высокий уровень частоты наступления беременности.

При криопереносе в искусственном цикле используют не только прогестерон, но и эстроген. Какая форма считается предпочтительнее? Пероральные препараты подвергаются печеночному метаболизму, что приводит к пиковому повышению уровня эстрогена, который затем резко падает (рис. 1). Гель эстрадиола, в свою очередь, обеспечивает стабильную концентрацию эстрадиола на одном уровне практически постоянно в течение 24 ч. Согласно данным одного из исследований, гель эстрадиола (Эстрогель®) по сравнению с эстрадиола валератом (пероральная форма) обеспечивает более высокую концентрацию вещества в сыворотке. Другая работа продемонстрировала, что Эстрогель® обеспечивал более высокую вероятность наступления беременности, чем пероральные формы эстрадиола.

При пероральном приеме эстрогены метаболизируются в печени, оказывая влияние на обмен глюкозы и липидов, систему гемостаза, белковый синтез и т.д. Трансдермальные эстрогены минуя первичный печеночный метаболизм, не взаимодействуя с печеночными ферментами. Трансдермальные формы эстрогенов способствуют поддержанию постоянной концентрации

эстрадиола в крови и легко дозируются. Кроме того, трансдермальный эстроген, в отличие от перорального, не повышает уровень С-реактивного белка, индикатора процессов воспаления, не увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Интересен тот факт, что в 40–50% циклах на фоне дозации вагинального прогестерона его уровень в сыворотке крови может быть низким. В такой ситуации можно увеличить дозировку препарата, однако перед этим важно проанализировать причины этого обстоятельства. Например, у пациентки может быть снижена абсорбция препарата – в этом случае стоит поменять путь введения препарата. Важно также правильно выбирать и молекулу гестагена. В 2023 г. вышло сообщение Европейского общества репродукции человека и эмбриологии о том, что назначение перорального синтетического аналога прогестерона – дидрогестерона – в 5,5 раза увеличивает риск появления пороков развития плода по сравнению с другими препаратами.

Вагинальный путь введения микронизированного прогестерона используется во всем мире. Клиницист может нередко задаваться вопросом, какую дозировку прогестерона стоит использовать при криопереносе. В настоящее время в Европе проводится крупная научная работа – Micronized PROgesterone in Frozen embryo transfer cycles, рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) III фазы, в котором сравниваются эффективность, безопасность и переносимость двух препаратов вагинального микронизированного прогестерона (Утрожестан®) 400 и 200 мг. Результаты представляются весьма полезными для медицинской общественности и будут получены позднее. В целом, если у пациентки развивается умеренная недостаточность лютеиновой фазы, стоит использовать 400 мг Утрожестана. В циклах ВРТ со значительной недостаточностью лютеиновой фазы к дозировке Утрожестана 400 мг можно подключить пероральный прогестерон в случае низкой его концентрации в сыворотке крови. В естественном цикле, когда недостаточность лютеиновой фазы под сомнением, можно применять 200 мг Утрожестана.

Таким образом, подготовка эндометрия с помощью трансдермального эстрогена (Эстрожель®) и поддержка лютеиновой фазы идентичным натуральному микронизированным прогестероном (Утрожестан®) представляют собой оптимальные как по эффективности, так и по безопасности подходы.

Ирина Евгеньевна Корнеева сообщила, что обязательным условием гормональной поддержки в тех циклах, где проводится перенос эмбрионов, являются препараты прогестерона, обеспечивающие функциональную активность желтого тела, секреторную трансформацию эндометрия и тем самым создающие условия для имплантации эмбриона. Залогом адекватной секреторной трансформации эндометрия является его пролиферация, которую обеспечивают эстрогены в фолликулярную фазу менструального цикла. Именно

Рис. 2. Алгоритм прегравидарной подготовки женщин с «тонким» эндометрием.
Fig. 2. Algorithm for pregravid preparation of women with thin endometrium.



Рис. 3. Метаболизм эстрогенов при пероральном пути введения.
Fig. 3. Estrogen metabolism after oral administration.



Примечание. РМЖ – рак молочной железы.

стимуляция пролиферации эндометрия является наиболее частой целью применения эстрогенов в программах ВРТ при переносе размороженных эмбрионов в криоциклах у пациенток с ановуляцией и снижением овариального резерва, в циклах с переносом донорских ооцитов или эмбрионов, при «тонком» эндометрии (рис. 2).

Преимущества и недостатки пероральных и трансдермальных форм эстрадиола <i>Advantages and disadvantages of oral and transdermal estradiol</i>		
Путь введения	Преимущества	Недостатки
Пероральный	<ul style="list-style-type: none"> • Традиционная лекарственная форма • Легкость приема и незаметность лечения 	<ul style="list-style-type: none"> • Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта • Первичный пассаж через печень • Выраженные колебания уровней эстрадиола в системном кровотоке • Повышение уровней триглицеридов • Снижение толерантности к глюкозе • Активация ренин-ангиотензиновой системы • Повышение продукции фактора VIII и фибриногена
Трансдермальный	<ul style="list-style-type: none"> • Постоянная скорость высвобождения • Стабильные физиологические уровни • Отсутствие метаболических эффектов 	<ul style="list-style-type: none"> • Возможность местных реакций • Снижение адгезии к коже при физической активности или в жарком климате (для пластырей)

Опыт применения пероральных эстрогенов в гинекологии составляет более 60 лет: эти препараты, как и любая пероральная форма, удобны для приема. Однако биодоступность эстрадиола при пероральном введении крайне невелика. Так, при приеме эстрадиола валерата до 97% действующего вещества при первичном пассаже через печень подвергается метаболизму до эстрона, эстриола и эстрона сульфата. Интенсивный метаболизм приводит к превращению большей части дозы в эстрон и его конъюгаты (рис. 3), которые обладают меньшей эстрогенной активностью, чем эстрадиол. Чтобы преодолеть эти процессы метаболизма, пероральные эстрогены необходимо назначать в относительно высоких дозах. Низкая биодоступность перорального эстрадиола и его неблагоприятное влияние на липидный, углеводный обмен и коагуляционное звено гемостаза послужили предпосылкой для разработки новых путей введения эстрогенов.

Трансдермальные лекарственные формы доставляют эстрадиол непосредственно в системный кровоток через кожу, что помогает поддерживать соотношение эстрадиола и эстрона, аналогичное тому, которое наблюдается в естественной ситуации, и пациенткам требуется более низкая эффективная доза. При нанесении на кожу эстрогены проникают в роговой слой эпидермиса в течение нескольких минут, диффузия происходит через капилляры дермы в общий кровоток, где препарат накапливается в течение нескольких часов. Уровень эстрадиола в сыворотке крови повышается в течение 3–5 дней, после чего образуется плато (с индивидуальными колебаниями, зависящими от различных факторов: возраст, индекс массы тела, место и площадь нанесения, климат).

Преимущества трансдермальных форм (см. таблицу) являются постоянная скорость высвобождения и всасывания действующего вещества, обеспечивающая минимальную вариабельность его концентраций в системном кровотоке, большая биодоступность, а также отсутствие влияния на желудочно-кишечный тракт и метаболический профиль.

Для сравнения трансдермального и перорального эстрадиола при переносах размороженных эмбрионов в циклах ЗГТ было проведено проспективное РКИ с участием 100 пациенток, опубликованное в 2021 г. Жен-

щин наблюдали в течение 1 года (с 01.01.2020 по 31.12.2020). Первая группа получала трансдермальный гель эстрадиола в дозировке 1,25 мг геля или 0,75 мг эстрадиола 3 раза в сутки со 2-го дня цикла для подготовки эндометрия, а вторая – эстрадиола валерат перорально 2 мг 3 раза в сутки. Максимальная доза составила 7,5 г геля (4,5 мг эстрадиола) в сутки или 12 мг перорального эстрадиола в сутки. На 14-е сутки при толщине эндометрия более 7 мм назначался прогестерон (100 мг внутримышечно), через 4 дня проводили перенос 2 эмбрионов (8 клеток). Согласно полученным результатам, трансдермальный эстрадиол приводил к статистически более значимому повышению толщины эндометрия при переносах размороженных эмбрионов в циклах ЗГТ, чем пероральный. В группе, получавшей гель, по сравнению с группой перорального приема оценка удовлетворенности пациенток была значительно выше ($8,02 \pm 1,07$ против $6,96 \pm 0,99$), а побочные эффекты были значительно ниже (18,1% против 55,1%).

Еще одно исследование – открытое многоцентровое неинтервенционное – применения препарата эстрадиола гемигидрата в форме трансдермального геля у пациенток в программах ВРТ в криопротоколах с использованием собственных или донорских эмбрионов проводилось в 18 центрах 12 городов России. Были включены 207 пациенток со средней толщиной эндометрия во время первого визита $2,8 \pm 1,1$ мм, заинтересованных в беременности с применением ВРТ – криопротоколы с использованием собственных или донорских эмбрионов. Всем пациенткам назначали эстрадиола гемигидрат в лекарственной форме трансдермального геля в индивидуальной стартовой дозе: рекомендуемый диапазон терапевтических доз препарата эстрадиола гемигидрата от 2,5 г (1,5 мг эстрадиола) до 5 г (3 мг эстрадиола) в сутки. Первично исследователи оценивали динамику толщины эндометрия, вторично – продолжительность терапии трансдермальным гелем по стандартной схеме для достижения толщины эндометрия 8 мм и профиль безопасности препарата (частоту, тяжесть и связь нежелательных явлений с приемом препарата). Было показано, что применение эстрадиола гемигидрата в форме трансдермального геля позволило обеспечить адекватную прегравидарную толщину эндометрия (8 мм и более) 98% пациенткам,

легкие нежелательные явления были отмечены только у 1,4% пациенток, а тяжелых нежелательных явлений не наблюдалось.

В другом многоцентровом проспективном сравнительном исследовании под руководством члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора К.В. Краснопольской продемонстрирована сопоставимая эффективность препаратов трансдермального эстрадиола гемигидрата и перорального эстрадиола валерата на фоне назначения существенно меньшей суммарной дозы именно трансдермального эстрадиола к моменту криопереноса. При оценке безопасности не было выявлено различий в общем количестве нежелательных явлений, но у женщин, принимавших эстроген перорально, отмечены более выраженные изменения свертывающей системы крови.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с бесплодием 2021 г., на этапе завершения гонадотропной стимуляции при толщине эндометрия менее 8 мм возможно применение препаратов эстрадиола до и после переноса эмбрионов. Эстрадиол может назначаться в виде трансдермального геля по 1–3 мг/сут (согласно инструкции к лекарственному препарату), длительность назначения и режим дозирования определяется индивидуально.

Решение проблем, связанных с различными формами яичниковой недостаточности, является одной из частых задач для врачей, работающих в области ВРТ. Попытки преодоления «бедного ответа» путем увеличения доз индукторов суперовуляции, различных сценариев назначения агонистов и антагонистов в схемах стимуляции яичников иногда не приводят к желаемому результату. В программах ВРТ перед овариальной стимуляцией с целью синхронизации роста фолликулов пациентке рекомендовано индивидуально по показаниям назначать гормональные препараты для системного применения, содержащие прогестагены и эстрогены. Использование естественной отрицательной обратной связи оси гипоталамус-гипофиз-яичник, вызванной предварительным праймингом с применением эстрадиола, может эффективно предотвращать межциклические увеличения уровня фолликулостимулирующего гормона, приводить к более скоординированному фолликулярному росту и получению большего числа зрелых ооцитов. Ретроспективное неинтервенционное когортное исследование, проведенное с мая 2017 по июнь 2018 г., показало, что прайминг с применением трансдермального эстрадиола (эстрадиола гемигидрат, гель трансдермальный Эстрожель®) улучшает ответ яичников на гонадотропины по сравнению со стандартным протоколом, включающим применение только антагонистов ГнРГ. У пациенток, получавших Эстрожель®, наблюдались большее количество ооцитов, полученных при пункции, тенденция к лучшему качеству перенесенных эмбрионов, к более высокой имплантационной способности, фиксировалась большая частота наступления клинической и прогрессирующей беременности.

Что необходимо учитывать клиницисту при использовании препаратов с трансдермальной системой доставки? Существенное влияние на доставку лекарственного вещества через кожу и на его терапевтическую активность оказывает состав носителя, в котором содержится лекарственное вещество. Терапевтическая доза обеспечивается площадью нанесения геля и областью кожи, рекомендуемой каждым производителем. Стандартное применение геля – это покрытие кожи 2–5 мг/см². Более толстое нанесение лимитирует диффузию активного вещества, а более тонкое способствует быстрому испарению компонентного состава. Кроме того, анатомические различия скорости всасывания зависят от размера корнеоцитов, а не от толщины кожи.

Трансдермальные системы переносят биоактивный гормон непосредственно в подкожную микроциркуляцию, где доставка стероидов является точной имитацией естественной секреции эстрадиола, обеспечивают терапевтический уровень циркулирующего эстрадиола в сыворотке крови и лучше имитируют профили эстрогенов, наблюдаемые в фолликулярной фазе цикла. Трансдермальный эстрадиол можно считать лучшей стратегией для достижения стандарта «наименьшей возможной дозы».

На протяжении последних лет возрастает доля женщин старше 39 лет, обращающихся в клиники репродукции. Беременности после программы ЭКО/ИКСИ у женщин старшего возраста с отягощенным анамнезом связаны с повышенным риском таких осложнений, как угрожающий выкидыш, преэклампсия, задержка роста плода, малый для гестационного возраста плод, преждевременные роды, предлежание плаценты, послеродовые кровотечения. В криоциклах повышен риск преэклампсии, в том числе с тяжелым течением. При беременности после переноса размороженных эмбрионов с собственными ооцитами возможны следующие механизмы формирования преэклампсии: влияние витрификации и размораживания на трофобласт, отсутствие собственного желтого тела (недостаточная адаптация сердечно-сосудистой системы матери к беременности). Желтое тело обуславливает адекватный уровень вазоактивных гормонов, участвующих в сосудистой адаптации в I триместре беременности, изменении почечной и осморегуляторной адаптации к беременности. Недостаток релаксина, продуцируемого желтым телом ранней беременности, заменить невозможно. Уровни релаксина не определяются на протяжении всей беременности у женщин с наступившей беременностью на фоне циклической гормональной терапии. К механизмам формирования осложнений относят неадекватную иммунопротекцию фетоплацентарной системы у женщин, нефизиологическую иммунную связь между донорским оплодотворенным ооцитом и материнской децидуальной оболочкой, что может привести к аномальной плацентации и послеродовому кровотечению. Во время беременности вероятными протективными механизмами действия прогестерона на риск развития гипертензивных расстройств и преэклампсии считаются его проти-

вовоспалительное действие, переход от иммунных ответов, опосредованных Т-хелперами 1-го типа, на иммунные ответы, опосредованные Т-хелперами 2-го типа, ремоделирование спиральных артерий, обеспечивающее полноценную имплантацию и нормальную плацентацию, адаптация сердечно-сосудистой системы матери во время беременности. Прослежена взаимосвязь между высоким уровнем прогестерона на ранних сроках беременности и более низким артериальным давлением на поздних сроках беременности. Сосудорасширяющее действие прогестерона опосредовано механизмами влияния на оксид азота и простагландин I₂.

Состояние иммунной толерантности, которое характеризует беременность, предполагает воздействие прогестерона на костный мозг, печень и надпочечники и зависит не от концентрации прогестерона в матке, а от его уровня в сыворотке крови. Вводимый в микронизированной форме прогестерон абсорбируется в слизистую оболочку влагалища и высвобождается в течение 8 ч без чрезмерных колебаний уровня гормона в сыворотке крови. Примерно у 25% женщин отмечают низкие уровни прогестерона в сыворотке крови на фоне использования только вагинального пути. Добавление других путей введения прогестерона может способствовать улучшению репродуктивных исходов, усилению маточных и внематочных эффектов прогестерона, в частности токолитического и иммунного.

Зависит ли уровень прогестерона от ИМТ? Согласно научным работам, в I триместре – скорее всего да, а во II или в III взаимосвязь не прослеживается. К возможным механизмам снижения прогестерона в такой ситуации относят вторичное центральное снижение выработки лютеинизирующего гормона, что приводит к преждевременному лютеолизу, негативное воздействие адипоцитокинов на функцию желтого тела (снижение уровня прогестерона в сыворотке крови вторично по отношению к фармакоки-

нетическому эффекту повышенного распределения прогестерона в жировых тканях из-за высокой растворимости половых стероидов в липидах).

Безопасность микронизированного прогестерона подтверждена крупными РКИ: PROMISE, двойным слепым многоцентровым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием терапии прогестероном в I триместре для снижения числа выкидышей у женщин, имеющих в анамнезе необъяс-

ненное привычное невынашивание, и PRISM, масштабным исследованием высокого методологического качества с оценкой эффективности вагинального микронизированного прогестерона у пациенток с угрозой выкидыша при наличии кровотечения в ранние сроки беременности. Согласно мнению специалистов Кокрановского сообщества относительно применения гестагенов для предотвращения выкидыша (2021 г.), вагинальный микронизированный прогестерон увеличивает частоту живо-



ЭСТРОЖЕЛЬ®

17β-эстрадиол

ФЛАКОН С ПОМПОЙ-ДОЗАТОРОМ – ИННОВАЦИОННАЯ ФОРМА ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ЭСТРАДИОЛА*

- Максимальная разрешенная суточная доза среди препаратов эстрадиола¹
- Точное дозирование²
- Без ограничений по максимальной площади нанесения²
- Не требует ежедневного чередования мест² нанесения²







Видеоинструкция по применению



Нажатия на помпу-дозатор ²			
1	2	3	4
Доза эстрадиола, мг ²			
0,75	1,5	2,25	3,0

<https://proestrogeny.ru>

* Первая зарегистрированная в РФ форма препаратов эстрогенов в виде флакона с помпой-дозатором
¹ На кожу живота, локтевой области, плечи или предплечий
² Инструкция по медицинскому применению препарата Эстрожел®.

ООО «Безен Хелскае РУС». Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.bezen.ru



BESINS
HEALTHCARE

На вашей стороне. Рядом жизни

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

рождений при спонтанном выкидыше у пациенток с анамнезом предыдущих потерь без увеличения риска нежелательных явлений от применяемой терапии.

Эксперты рекомендуют очень скрупулезно проверять уровень прогестерона после переноса эмбрионов, делая это в день подсадки, а затем на 3, 5, 7, 9 и 14-й дни. Анализ важно повторять многократно, ведь даже если первые 2–3 проверки показали хороший результат, еще не значит, что имплантация уже состоялась (это может произойти в течение 10 сут). Чтобы получить максимально правдивые результаты, сдавать кровь нужно утром натощак, после 8–10 ч голодания.

Важным для клиницистов становится вопрос об отмене препаратов прогестерона. При «свежем» протоколе ЭКО при отсутствии жалоб это стоит делать на

12-й неделе беременности (после 1-го скрининга). При переносе в криоцикле на фоне ЗГТ это должно происходить к 15–16 нед беременности (из-за отсутствия собственного желтого тела). А когда и как отменять назначенные эстрогены? При «свежем» протоколе ЭКО это стоит делать постепенно с 5–6-й недели беременности при визуализации сердцебиения на ультразвуковом исследовании, в течение 2–5 дней снижая дозу. При переносе в криоцикле на фоне ЗГТ эстрогены отменяют после 10 нед, постепенно снижая дозу в течение 7–10 дней (в 12 нед эстрогены должны быть уже отменены). В случае сочетанного приема пероральных и трансдермальных препаратов отмену начинают с пероральных лекарственных препаратов.

Поступила в редакцию: 22.07.2024

Поступила после рецензирования: 26.07.2024

Принята к публикации: 01.08.2024

Received: 22.07.2024

Revised: 26.07.2024

Accepted: 01.08.2024



Оригинальная статья

Течение беременности и родов у женщин с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением

Г.А. Батрак✉, Н.В. Батрак

ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Иваново, Россия
✉gbatrak@mail.ru

Аннотация

Диабет у матери связан с осложнениями беременности и повышенными показателями неблагоприятных исходов у женщины и новорожденного. Краткосрочные осложнения включают макросомию, большую массу тела для гестационного возраста, респираторный дистресс-синдром, неонатальную гипогликемию, поступление в отделение интенсивной терапии новорожденных, задержку роста плода, врожденные аномалии развития, преждевременные роды, преэклампсию, оперативное родоразрешение, в то время как в долгосрочной перспективе как у матерей, так и у их детей повышается риск метаболических заболеваний. Результаты проведенного научного исследования подтверждают, что сахарный диабет 2-го типа и ожирение тесно связаны с осложнениями беременности: ранний и поздний угрожающий выкидыш, истмико-цервикальная недостаточность, рвота беременных, анемия, хроническая и гестационная артериальная гипертензия, умеренная и тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, патологическая и недостаточная прибавка массы тела, диабетическая фетопатия плода в виде макросомии, двойного контура головки/туловища плода, гепатомегалии, спленомегалии, пиелюктазия почек плода, врожденные пороки развития плода, внутриутробная смерть плода, родовое излитие околоплодных вод, клинически узкий таз, оперативное родоразрешение, преждевременные роды и, как следствие, невысокая оценка новорожденного по шкале Апгар на 1 и 5-й минутах.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, осложнения беременности, родов и развития плода.

Для цитирования: Батрак Г.А., Батрак Н.В. Течение беременности и родов у женщин с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (9): 57–61. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00479

Original article

Course of pregnancy and labor in women with type 2 diabetes mellitus and obesity

Galina A. Batrak✉, Nataliya V. Batrak

Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia
✉gbatrak@mail.ru

Abstract

Maternal diabetes is associated with pregnancy complications and increased rates of adverse maternal and neonatal outcomes. Short-term complications include macrosomia, large for gestational age, respiratory distress syndrome, neonatal hypoglycemia, neonatal intensive care unit admission, fetal growth restriction, congenital anomalies, preterm birth, preeclampsia, operative delivery, while in the long term both mothers and their infants have an increased risk of metabolic diseases. The results of the conducted scientific study confirm that type 2 diabetes and obesity are closely associated with pregnancy complications: early and late threatened miscarriage, cervical insufficiency, hyperemesis gravidarum, anemia, chronic and gestational hypertension, moderate and severe preeclampsia, premature detachment of a normally located placenta, placental insufficiency, fetal growth retardation syndrome, pathological and insufficient weight gain, diabetic fetopathy of the fetus in the form of macrosomia, double contour of the fetal head/trunk, hepatomegaly, splenomegaly, pyelectasis of the fetal kidneys, congenital malformations of the fetus, intrauterine fetal death, prenatal rupture of membranes, clinically narrow pelvis, operative delivery, premature birth and, as a result, a low assessment of the newborn on the Apgar scale at 1 and 5 minutes.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, obesity, complications of pregnancy, childbirth and fetal development.

For citation: Batrak G.A., Batrak N.V. Course of pregnancy and labor in women with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (9): 57–61 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00479

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа неуклонно растет, затрагивая людей всех возрастов. По данным мировой литературы, распространенность СД 2-го типа среди взрослого населения почти удвоилась за последнее десятилетие с 4,7% в 1980 г. до 8,5% в 2014 г. [2]. По прогнозам экспертов, число больных СД 2-го типа в возрасте 20–79 лет увеличится до 629 млн в 2045 г. по сравнению с 425 млн в 2017 г. [2].

Согласно данным Федерального Регистра сахарного диабета, в Российской Федерации СД 2-го типа на 01.01.2024 страдают 4 805 659 человек. При этом при расчете на 100 тыс. населения Ивановская область занимает 3-е место среди субъектов федерации по заболеваемости СД 2-го типа (5398,7) после Республики Карелии (5423,6) и Кировской области (5404,9). Однако эти данные недооценивают реальное число пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистри-

рованные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) показали, что 54% случаев СД 2-го типа не были диагностированы.

Женщины детородного возраста (15–49 лет) [2] также страдают от глобального роста эпидемии СД 2-го типа. Увеличение возраста матери, наряду с ростом показателей ожирения и диабета во всем мире, привело к росту показателей диабета во время беременности [3]. При этом ожирение определено как значительный фактор риска развития диабета у матери. Метаанализ 20 исследований показал, что женщины с избыточной массой тела (в 2,1 раза), ожирением (в 3,6 раза) или тяжелым ожирением (в 8,6 раза) имели более высокий риск развития диабета по сравнению с беременными женщинами с нормальной массой тела [4].

Диабет у матери связан с осложнениями беременности и повышенными показателями неблагоприятных исходов у женщины и новорожденного [5, 6]. Краткосрочные осложнения включают макросомию, большую массу тела для гестационного возраста, респираторный дистресс-синдром, неонатальную гипогликемию, поступление в отделение интенсивной терапии новорожденных, задержку роста плода, врожденные аномалии развития, преждевременные роды, преэклампсию, оперативное родоразрешение, в то время как в долгосрочной перспективе как у матерей, так и у их детей повышается риск метаболических заболеваний [7]. СД 2-го типа у женщин предрасполагает к развитию осложнений, таких как ретинопатия и нефропатия, или может ускорить течение этих осложнений, если они уже существуют [1].

Поскольку неблагоприятные исходы беременности тесно связаны с неудовлетворительным контролем гликемии, а I триместр является критическим периодом для органогенеза, предполагается, что прегравидарная гипергликемия и более длительное время воздействия гипергликемии *in utero* могут способствовать осложнениям, связанным с прегестационным диабетом [4].

Цель исследования – изучение течения беременности и родов у женщин с СД 2-го типа и ожирением.

Материалы и методы

Проведено обследование 89 беременных женщин с СД 2-го типа и ожирением в возрасте 19–44 лет, наблюдавшихся на базе эндокринологического центра г. Иваново за период 2014–2022 гг.

Для оценки течения беременности и родов проводился анализ данных из амбулаторных карт и обменных карт беременности.

Статистический анализ

Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка и равенства дисперсий, определенного с помощью критерия Левина. Количественное описание величин с нормальным распределением выполнялось с помощью подсчета среднего арифметического (M) и стандартного отклонения

(SD). Статистическая значимость различий определялась с помощью параметрического t -критерия Стьюдента. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Для оценки значимости распределения качественного признака между группами применяли критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принимали равным 0,05. Применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона. Для статистической обработки использовали IBM SPSS Statistics 26.

Результаты

Возраст беременных женщин с СД 2-го типа составил 33,42 (5,47) года. Индекс массы тела (ИМТ) пациенток – 32,78 (6,83) кг/м². Уровень глюкозы плазмы крови при постановке на учет в связи с беременностью составил 7,11 (2,26) ммоль/л. При этом у 16 (17,98%) беременных женщин СД 2-го типа был диагностирован во время беременности. Все пациентки при наступлении беременности переведены на инсулинотерапию.

При оценке анамнестических данных привычное невынашивание в анамнезе наблюдалось в 8,99% случаев. В 3,37% случаев беременность у женщин с СД 2-го типа наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

При анализе течения настоящей беременности ранний угрожающий выкидыш выявлен в 35,58% случаев, поздний угрожающий выкидыш – в 26,97%, истмико-цервикальная недостаточность – в 2,25%, рвота беременных – в 2,25%, анемия – в 48,31%. Хроническая артериальная гипертензия наблюдалась у 26,97% пациенток, гестационная артериальная гипертензия – у 14,61%, умеренная преэклампсия – у 15,73%, тяжелая преэклампсия – у 4,49%. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты осложняла течение беременности у женщин с СД 2-го типа в 1,12% случаев, плацентарная недостаточность – в 55,06%, синдром задержки роста плода – в 15,73%. При этом патологическая прибавка массы тела при беременности наблюдалась у 37,1% беременных женщин, а недостаточная – у 33,7%.

Диабетическая фетопатия плода наблюдалась у 47,19% случаев. При этом макросомию определялась в 29,21%, двойной контур головки/туловища плода – в 26,97%, гепатомегалия – в 17,98%, спленомегалия – в 3,41%. Односторонняя/двусторонняя пиелоэктазия почек плода определялась в 6,74% случаев, врожденные пороки развития плода – в 4,5%. Внутриутробная смерть плода наблюдалась в 1,12% случаев.

Роды осложнились дородовым излитием околоплодных вод в 24,72% наблюдений, клинически узкий таз наблюдался в 4,49% случаев. Роды через естественные родовые пути наблюдались в 23,6% случаев в сроке 36,81 (3,37) недели беременности, тогда как оперативное родоразрешение – в 76,4% в сроке 36,91 (2,22) недели. При этом преждевременными роды были в

30,34% случаев в сроке 34 (2,73) недели. Экстремально ранними (200–276) преждевременные роды были в 3,7% случаев, ранними (280–316) – в 11,1%, преждевременными (320–336) – в 11,1%, поздними (340–366) – в 74,1% наблюдений. Индуцированные преждевременные роды наблюдались в 81,48% случаев, спонтанные – в 18,52%.

При оценке антропометрических данных новорожденных у женщин с СД 2-го типа и ожирением масса плода составила 3532,9 (768,03) г, длина плода – 51,3 (6,36) см. Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 6,93 (1,26) баллов, на 5-й минуте – 7,95 (1,12) баллов.

При проведении корреляционного анализа показателей беременных женщин с СД 2-го типа и ожирением выявлена статистически значимая связь возраста с ИМТ ($0,74$; $p < 0,01$), уровнем гликемии ($0,734$; $p < 0,01$); ИМТ с уровнем гликемии ($0,776$; $p < 0,01$), продолжительностью пребывания в стационаре после родоразрешения ($0,614$; $p < 0,01$); беременностью, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий с патологической прибавкой массы тела ($0,829$; $p < 0,01$), развитием диабетической фетопатии плода в виде макросомии ($0,941$; $p < 0,01$), двойного контура головки/туловища ($0,951$; $p < 0,01$), гепатомегалии ($0,982$; $p < 0,01$), спленомегалии ($1,00$; $p < 0,01$).

Обсуждение

Результаты данного исследования подтверждают, что СД 2-го типа и ожирение тесно связаны с осложнениями беременности: ранний и поздний угрожающий выкидыш, истмико-цервикальная недостаточность, рвота беременных, анемия, хроническая и гестационная артериальная гипертензия, умеренная и тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, патологическая и недостаточная прибавка массы тела, диабетическая фетопатия плода в виде макросомии, двойного контура головки/туловища плода, гепатомегалии, спленомегалии, пиелоктазия почек плода, врожденные пороки развития плода, внутриутробная смерть плода, дородовое излитие околоплодных вод, клинически узкий таз, оперативное родоразрешение, преждевременные роды и, как следствие, невысокая оценка новорожденного по шкале Апгар на 1 и 5-й минутах.

Осложнение течения беременности и родов реализуются за счет влияния гипергликемии на развивающийся трофобласт [8].

В проведенных научных исследованиях продемонстрировано, что гипергликемия индуцировала остановку клеточного цикла в клетках трофобласта человека [10]. Анализ транскриптома и метаболома показал, что гипергликемия нарушает сигнальные пути фосфатидилинозитолфосфата, которые участвуют в пролиферации клеток [8], а также может ингибировать их пролиферацию, регулируя процесс трансляции с помощью эпигенетических модификаций, таких как неко-

дирующие малые молекулы РНК [11]. Гипергликемия повышает экспрессию miR-137, что приводит к отрицательному модуляторному эффекту на АМР-активируемую протеинкиназу, что в конечном итоге стимулирует экспрессию интерлейкина (ИЛ)-6 для ингибирования пролиферации клеток [12]. Гипергликемия также способствует экспрессии miR-136, подавляя пролиферацию трофобласта, ингибируя регулятор клеточного цикла E2F1, опосредующим переход G1/S [13]. MiR-362-5p в условиях гипергликемии подавляет путь PI3K/AKT путем прямого повышения регуляции глутатиондисульфидредуктазы (GSR), что в конечном итоге приводит к угнетению пролиферации клеток ворсинчатого трофобласта человека [8]. miR-520h повышался и ингибировал пролиферацию клеток путем снижения экспрессии внутриклеточного протеина mTOR в обработанных глюкозой клетках ворсинчатого трофобласта человека [14].

Кроме того, *in vivo* наблюдалась повышенная регуляция, ассоциированного с делением клетки Ki67 в доношенной плаценте пациенток с СД [8].

Воздействие гипергликемии помимо нарушения миграции и инвазии трофобласта, приводит к аномальному ремоделированию спиральных артерий матки. Belkacemi и соавт. показали, что инвазия трофобластов была снижена примерно на 62%, когда клетки ворсинчатого трофобласта человека обрабатывались 10 мМ глюкозы [8]. Повышенный уровень E-кадгерина, сниженный уровень транскрипционного фактора Twist1 и белка соединительной ткани виментина в клетках ворсинчатого трофобласта под действием гипергликемии указывает на несостоятельность эпителиально-мезенхимального перехода, участвующему в инвазии вневорсинчатого трофобласта [15]. Сообщалось, что miR-137 был повышен в клетках ворсинчатого трофобласта, обработанных глюкозой, а повышение уровня miR-137 снизило экспрессию домена фибронектина типа III, тем самым подавляя жизнеспособность и миграцию клеток ворсинчатого трофобласта [16].

Также гипергликемия вызывала изменение содержания протеогликанов в клетках трофобласта 3A-Sub-E, которые были выделены из плаценты человека доношенного срока, что могло привести к отложению белков экстрацеллюлярного матрикса и осложнениям в диабетической плаценте [8].

Гипергликемия нарушает миграцию трофобласта и за счет подавления выработки активных форм кислорода. Так, в плацентах диабетических крыс в середине беременности повышенный уровень активных форм кислорода запускал инвазию трофобласта за счет избыточной экспрессии металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-9) [8].

Снижение экспрессии miR-29b в диабетической плаценте способствовало инвазии трофобласта за счет повышения экспрессии индуцируемого гипоксией фактора HIF3A [17]. Гипоксия способствует инвазии зрелого вневорсинчатого трофобласта. Разумно предположить, что гипергликемия способствует инвазии трофобластов в плаценте III триместра. Также предполага-

ется, что умеренная гипергликемия увеличивала капилляры за счет отрицательной обратной связи, регулирующей ишемию и гипоксию, однако устойчивая тяжелая гипергликемия вызывала гипоксию/ишемию и ингибировала связывание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тем самым снижая чрезмерное образование капилляров [8]. Более того, гипергликемия может изменять развитие трофобласта, притупляя реакцию стволовых клеток трофобласта на низкий уровень кислорода [18].

Гипергликемия снижает секрецию VEGF, плацентарного фактора роста (PlGF) и некаталитического домена uPA, в то время как увеличивает секрецию антиангиогенных факторов sFlt-1 и sEng, ингибируя ремоделирование артерий [19]. В плаценте женщин с СД повышенный VEGF, ангиопротейна (Ang), эндоглина (Eng) и эндотелина может привести к нарушению равновесия между ангиогенными и антиангиогенными факторами [20]. Постоянная гипергликемия может утолщать плаценту, увеличивать экспрессию индуцируемого гипоксией фактора, тем самым способствуя экспрессии ангиогенных факторов, таких как VEGF и PlGF [8]. FK506-связывающий белок, действующий как антиангиогенный фактор и регулятор воспаления, снижался в диабетической плаценте и трофобластической клеточной линии АСН-3Р, обработанных глюкозой в условиях гипоксии [8]. Таким образом, гипергликемия в I триместре беременности ингибирует ремоделирование спиральных артерий матки, ингибируя пролиферацию, инвазию и миграцию трофобластов. Гипергликемия может вызывать гиперкапилляризацию ворсин из-за отложения коллагена, вызванного гипоксией и аномальной миграцией трофобластов в III триместре [8].

Гипергликемия влияет на перекрестные связи между иммунными клетками и трофобластами. Любое нарушение регуляции этих факторов может привести к препятствиям ремоделированию [8]. In vitro гипергликемия может опосредовать высвобождение трофобластом воспалительных факторов: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8 и ИЛ-6, интерферон (ИФН)- γ , фактор некроза опухоли (ФНО)- β , CXCL1 и G-CSF, что указывает на то, что гипергликемия создает провоспалительную среду при формировании фетоплацентарного комплекса [8]. В диабетической плаценте был обнаружен высокий уровень провоспалительного ФНО- α и снижение противовоспалительного ИЛ-4, что способствовало переходу естественных киллеров в активный фенотип [8]. Это свидетельствует о том, что материнская гипергликемия, вызванная СД, может привести к нарушению баланса провоспалительных и противовоспалительных факторов в интерфейсе мать–плод.

У беременных женщин с СД наблюдался более высокий процент цитотоксических NK-клеток (CD16+CD56dim), чем в контрольной группе [8], что может приводить к изменениям в децидуальных NK-клетках. Помимо фенотипических изменений NK-клеток, также изменяются цитокины, секретируемые NK-клетками. Эти секреторные изменения могут влиять на регуляцию миграции трофобласта и инвазии децидуальных NK-

клеток при беременности высокого риска [8]. Прежде всего, гипергликемия может снижать уровень децидуальных NK в стенке матки, что приводит к снижению инвазии интерстициального трофобласта и меньшему ремоделированию спиральных артерий.

Гипергликемия также влияет на перекрестные связи между макрофагами и трофобластом. Клетки Хофбауэра, обработанные глюкозой, изменили свой профиль полярности M2 на фенотип M1, который не способствует ангиогенезу [8]. Таким образом, уменьшение количества клеток фенотипа M2 может привести к нарушению ремоделирования сосудов. В целом, гипергликемия может нарушить баланс между провоспалительными и противовоспалительными подтипами клеток Хофбауэра, что может привести к неблагоприятным исходам беременности.

Описанные изменения в плаценте на фоне гипергликемии приводят к выявленным нами неблагоприятным осложнениям беременности, что подчеркивает важность поддержания оптимального контроля глюкозы в прегравидарный период.

Факторы метаболизма матери могут программировать физиологическую адаптацию к беременности, тем самым влияя на исходы беременности [8]. Исследования показали, что снижение массы тела на 10% в период до зачатия, физическая активность снижают риск развития неблагоприятных исходов беременности [8]. Механизмы, лежащие в основе этих связей до конца неизвестны, но, вероятно, включают ряд генетических, эпигенетических и экологических факторов, взаимодействующих между собой и влияющих на физиологическую адаптацию во время беременности.

Заключение

Таким образом, по данным проведенного научного исследования, СД 2-го типа с ожирением негативно влияет на репродуктивное здоровье женщины, тесно связан с осложнениями беременности и повышенными показателями неблагоприятных исходов у матери и новорожденного.

У женщин с СД 2-го типа и ожирением выявлены тяжелые осложнения течения беременности: ранний и поздний угрожающий выкидыш, истмико-цервикальная недостаточность, рвота беременных, анемия, хроническая и гестационная артериальная гипертензия, умеренная и тяжелая преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, плацентарная недостаточность.

В период родов отмечается дородовое излитие околоплодных вод, клинически узкий таз, оперативное родоразрешение, преждевременные роды и, как следствие, невысокая оценка новорожденного по шкале Апгар на 1 и 5-й минутах.

У женщин с СД 2-го типа и ожирением наблюдаются патологические изменения развития плода: синдром задержки роста плода, патологическая и недостаточная прибавка массы тела, диабетическая фетопатия плода в виде макросомии, двойного контура го-

ловки/туловища плода, гепатомегалии, сплено- мегалии, пиелозктазия почек плода, врожденные пороки развития плода, внутриутробная смерть плода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Батрак Г.А., Мясоедова С.Е., Бродовская А.Н. Роль самоконтроля гликемии в снижении риска развития диабетических микро- и макроангиопатий. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):55-8. Batrak G.A., Myasoedova S.E., Brodovskaya A.N. The role of self-control of glycemia in reducing the risk of developing diabetic micro- and macroangiopathies. *Consilium Medicum*. 2019;21(12):55-8 (in Russian).
2. Al-Rifai RH, Majeed M, Qambar MA et al. Type 2 diabetes and pre-diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prevalence studies in women of childbearing age in the Middle East and North Africa, 2000–2018. Springer. November 2019. *Systematic Reviews*. 2019; 8(1): 268. DOI: 10.1186/s13643-019-1187-1
3. Langer O. Prevention of Obesity and Diabetes in Pregnancy: Is It an Impossible Dream? *Am. J Obstet Gynecol* 2018;218:581-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.03.014
4. Malaza N, Masete M, Adam S et al. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(17):10846. DOI: 10.3390/ijerph191710846
5. Johns EC, Denison FC, Norman JE et al. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29:743-54. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.004
6. Sugrue R, Zera C. Pregestational Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin* 2018;45:315-31. DOI: 10.1016/j.ogc.2018.01.002
7. Burlina S, Dalfrà M, Lapolla A. Short-and Long-Term Consequences for Offspring Exposed to Maternal Diabetes: A Review. *J Matern-Fetal Neonatal Med* 2019;32:687-694. DOI: 10.1080/14767058.2017.1387893
8. Zhu Y, Liu X, Xu Y et al. Hyperglycemia disturbs trophoblast functions and subsequently leads to failure of uterine spiral artery remodeling. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1060253. DOI: 10.3389/fendo.2023.1060253
10. Li M, Huang Y, Xi H et al. Circ_FOXP1 promotes the growth and survival of high glucose-treated human trophoblast cells through the regulation of miR-508-3p/SMAD family member 2 pathway. *Endocr J* 2022;69(9):1067-78. DOI: 10.1507/endocrj.EJ21-0528
11. Zhou X, Xiang C, Zheng X. MiR-132 serves as a diagnostic biomarker in gestational diabetes mellitus and its regulatory effect on trophoblast cell viability. *Diagn Pathol*. 2019;14(1):119. DOI: 10.1186/s13000-019-0899-9
12. Peng HY, Li MQ, Li HP. High glucose suppresses the viability and proliferation of HTR-8/SVneo cells through regulation of the miR-137/PRKAA1/IL-6 axis. *Int J Mol Med* 2018;42:799-810. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3686
13. Zhang C, Wang L, Chen J et al. Differential expression of miR-136 in gestational diabetes mellitus mediates the high-Glucose-Induced trophoblast cell injury through targeting E2F1. *Int J Genomics* 2020;2020:3645371. DOI: 10.1155/2020/3645371
14. Wen J, Bai X. MiR-520h inhibits cell survival by targeting mTOR in gestational diabetes mellitus. *Acta Biochim Pol* 2021;68:65-70. DOI: 10.18388/abp.2020_538910
15. Lai R, Ji L, Zhang X et al. Stanniocalcin2 inhibits the epithelial-mesenchymal transition and invasion of trophoblasts via activation of autophagy under high-glucose conditions. *Mol Cell Endocrinol* 2022;547:111598. DOI: 10.1016/j.mce.2022.111598
16. Peng HY, Li MQ, Li HP. MiR-137 restricts the viability and migration of HTR-8/SVneo cells by downregulating FNDC5 in gestational diabetes mellitus. *Curr Mol Med* 2019;19(7):494-505. DOI: 10.2174/1566524019666190520100422
17. Sun DG, Tian S, Zhang L et al. The miRNA-29b is downregulated in placenta during gestational diabetes mellitus and may alter placenta development by regulating trophoblast migration and invasion through a HIF3A-dependent mechanism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:69. DOI: 10.3389/fendo.2020.00169
18. Nteeba J, Varberg KM, Scott RL et al. Poorly controlled diabetes mellitus alters placental structure, efficiency, and plasticity. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8(1):e001243. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001243
19. Tao J, Xia LZ, Chen JJ et al. High glucose condition inhibits trophoblast proliferation, migration and invasion by downregulating placental growth factor expression. *J Obstet Gynaecol Res* 2020;46:1690-701. DOI: 10.1111/jog.1434112
20. Al-Ofi E, Alrafiah A, Maldi S et al. Altered expression of angiogenic biomarkers in pregnancy associated with gestational diabetes. *Int J Gen Med* 2021;14:3367-75. DOI: 10.2147/IJGM.S31667015

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Батрак Галина Алексеевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. терапии, эндокринологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ». E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7874-2176

Батрак Наталия Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства, гинекологии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ». ORCID: 0000-0002-5230-9961

Поступила в редакцию: 05.08.2024

Поступила после рецензирования: 16.08.2024

Принята к публикации: 29.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Galina A. Batrak – Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ivanovo State Medical University. E-mail: gbatrak@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7874-2176

Nataliya V. Batrak – Cand. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical University. ORCID: 0000-0002-5230-9961

Received: 05.08.2024

Revised: 16.08.2024

Accepted: 29.08.2024



Молекулярно-генетические маркеры риска развития гипертензии у беременных с антифосфолипидным синдромом

Г.А. Ихтиярова¹✉, Н.К. Дустова¹, Ш.У. Бахрамова¹, Н.Х. Рузиева², Д.С. Иргашев³, Г.Ж. Матризаева⁴

¹Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Бухара, Узбекистан;

²Ташкентский педиатрический институт, Ташкент, Узбекистан;

³Клиника «Doctor D», Ташкент, Узбекистан;

⁴Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Хорезм, Узбекистан

✉ixtiyarova7272@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучить генетическую значимость антифосфолипидного синдрома (АФС) в развитии гестационной гипертензии и профилактике тромболитических осложнений.

Дизайн. Открытое независимое проспективное исследование.

Материал и методы. В исследование были включены 126 женщин: из них группу I (основную) составили 49 беременных с гестационной гипертензией, у которых выявлялись аутоантитела к фосфолипидам, группу II (сравнительную) – 47 женщин с гестационной гипертензией, у которых аутоантитела к фосфолипидам не выявлялись, группу III (контрольную) – 30 относительно условно здоровых беременных.

Результаты. Анализ полученных данных показывает, что все полиморфизмы генотипа G/A гена F2 встречаются у женщин с гестационной гипертензией и в контрольной группе. Изучение генетической структуры этого маркера указывает на то, что мутационная способность гена относительно высока в группе женщин с гестационной гипертензией с диагнозом АФС по сравнению с контрольной группой. Аллель A и гетерозиготный тип G/A генотипа гена F2 могут быть одними из важных молекулярно-генетических маркеров развития АФС в популяции Узбекистана ($R < 0,01$). Полученные данные показали, что чаще встречается неблагоприятный аллель A гена F2 (эндокринопатии), свидетельствующий о наличии аутоиммунных процессов в организме, это положение подтверждает данные литературы, а в профилактике АФС наблюдается выявление факторов риска у женщин с гестационной гипертензией.

Заключение. Рациональный учет указанных факторов определяет направленность профилактических мероприятий у женщин группы риска с целью улучшения течения беременности, родов и репродуктивных исходов.

Ключевые слова: молекулярная генетика, факторы риска, анемия, гипертензия, антифосфолипидный синдром.

Для цитирования: Ихтиярова Г.А., Дустова Н.К., Бахрамова Ш.У., Рузиева Н.Х., Иргашев Д.С., Матризаева Г.Ж. Молекулярно-генетические маркеры риска развития гипертензии у беременных с антифосфолипидным синдромом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (9): 62–69. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00480

Molecular genetic markers of hypertension risk in pregnant women with antiphospholipid syndrome

Gulchehra A. Ikhtiyarova¹✉, Nigora K. Dustova¹, Shakhnoza U. Bakhramova¹, Nodira Kh. Ruzieva², Dilmurod S. Irgashev³, Gulnora D. Matrizayeva⁴

¹Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan;

²Tashkent Pediatric Institute, Tashkent, Uzbekistan;

³Doctor D Clinic, Tashkent, Uzbekistan;

⁴Urgench branch of Tashkent Medical Academy, Khorezm, Uzbekistan

✉ixtiyarova7272@mail.ru

Abstract

Aim. To study the genetic significance of antiphospholipid syndrome in the development of gestational hypertension and the prevention of thrombolytic complications. Study design: an open independent prospective study.

Material and methods. 126 women were included in the study: of them, group I (main) consisted of 49 pregnant women with gestational hypertension who had autoantibodies to phospholipids, group II (comparative) 47 women with gestational hypertension in whom autoantibodies to phospholipids were not detected, and group III (control) 30 relatively conditionally healthy pregnant women.

Results. Analysis of the data obtained shows that all polymorphisms of the G/A genotype of the F2 gene occur in women with gestational hypertension and in the control group. The study of the genetic structure of this marker indicates that the mutation capacity of the gene is relatively high. In the group of women with gestational hypertension diagnosed with AFS compared to the control group. Allele A and heterozygous type G/A of the genotype of the F2 gene may be one of the important molecular genetic markers of the development of AFS in the population of Uzbekistan ($R < 0.01$). The data obtained showed that the unfavorable allele A of the F2 gene (endocrinopathy) is more common, indicating the presence of autoimmune processes in the body, this position is confirmed by literature data, and in the prevention of AFS, the identification of risk factors in women with gestational hypertension is observed.

Conclusion. Rational consideration of these factors determines the direction of preventive measures in women at risk in order to improve the course of pregnancy, childbirth and reproductive outcomes.

Keywords: molecular genetics, risk factors, anemia, hypertension, antiphospholipid syndrome.

For citation: Ikhtiyarova G.A., Dustova N.K., Bahramova Sh.U., Ruzieva N.H., Irgashev D.S., Matrizaeva G.J. Molecular genetic markers of hypertension risk in pregnant women with antiphospholipid syndrome. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (9): 62–69 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00480

Введение

Во всем мире гипертензивные нарушения при беременности и тромбофилические осложнения, вызванные нарушениями свертывающей системы крови, занимают 10% от всех соматических патологий. По данным Всемирной организации здравоохранения, преэклампсия и гипертензивные нарушения при беременности занимают 2-е место среди причин материнской смертности и встречаются в 14% случаев [1–4]. Охрана здоровья матери и ребенка является одним из основных направлений политики Республики Узбекистан. Антифосфолипидный синдром (АФС) – одна из самых актуальных междисциплинарных проблем современной медицины, которая исследуется как уникальный пример аутоиммунной тромбофилической васкулопатии [1, 3, 5]. Существует генетическая предрасположенность к повышенному синтезу антифосфолипидных антител, и большинство из них было обнаружено у родственников пациентов с АФС. Проблема лечения и профилактики гипертензивных расстройств чрезвычайно актуальна в связи с влиянием этого патологического процесса на неприятные акушерские и перинатальные осложнения и возможностью тяжелых осложнений, особенно после пандемии COVID-19 [6–9]. Зарубежные исследования [2, 10, 11] подтверждают, что количество потерь беременности увеличивается к возрасту 30–35 лет, а затем резко возрастает до 33,2% у женщин старше 40 лет [5, 8, 12].

Генетические и приобретенные тромбофилии играют важную роль в возникновении различных акушерских осложнений. Ряд зарубежных ученых-исследователей стали рассматривать гипертензивные состояния при беременности с точки зрения генетической, возможно скрытой тромбофилии [2, 5, 13]. Учитывая, что беременность сама по себе увеличивает риск гиперкоагуляции, присоединение АФС приводит к дальнейшему увеличению риска тромбообразования у матери [11, 14]. Задачами исследования является использование современных технологий в диагностике сочетания гипертензивных состояний и АФС. Ряд изменений в системе свертывания крови, таких как тромбофилия в организме матери, подтверждает, что это приводит к развитию патогенетических механизмов отягощения беременности. [7–9]. Антенатальная смертность у беременных с данной патологией выше в 3–6 раз, а риск мертворождения увеличивается в 6 раз.

Цель исследования – изучить генетическую значимость АФС в развитии гестационной гипертензии и профилактике тромболитических осложнений.

Материал и методы

В исследование включены 126 беременных женщин, посетивших Бухарский родильный комплекс в 2020–2023 гг. Из них группу I (основную) составили 49 беременных с гестационной гипертензией, у которых выявлялись аутоантитела к фосфолипидам, группу II

(сравнительную) – 47 женщин с гестационной гипертензией, у которых аутоантитела к фосфолипидам не выявлялись, и группу III (контрольную) – 30 относительно условно здоровых беременных. В исследовании приняли участие 96 пациенток, мы провели исследование случай-контроль.

Диагноз гестационная гипертензия и АФС у беременных устанавливался на основании национальных стандартов перинатальной помощи беременным и детям Республики Узбекистан.

96 беременных с гестационной гипертензией, составившие основную группу, в дальнейшем были разделены на две группы в зависимости от диагноза.

В группу I (основную) вошли 49 (36,0%) беременных с гестационной гипертензией различной степени со сроком 22–40 нед, у которых было 2 и более выкидышей или преждевременных родов, и у которых в крови определялись антифосфолипидные антитела.

Группа II (сравнения) – 47 (34,0%) беременных с гестационной гипертензией различной степени в сроке 22–40 нед без выявления в крови антифосфолипидных антител.

В контрольную группу вошли 30 (30,0%) женщин, обротившихся в родильный комплекс в связи с физиологической беременностью.

Большинство беременных обеих групп (68,3% и 65,0% соответственно по группам), у которых выявлена легкая гипертензия, были в возрасте 20–25 лет.

Большинство беременных групп I и II, у которых наблюдалась тяжелая гипертензия, были в возрасте от 26 до 35 лет. Среди обследованных беременных преобладали домохозяйки (57,1%, 46,5% соответственно по группам). В анамнезе детские инфекции наблюдались у 30 (63,8%) беременных женщин группы I, у группы II – 25 (51,0%). Частые острые респираторные инфекции в настоящей беременности отмечались у 23 (46,9%) беременных группы I, у 15 (31,9%) – группы II. Индекс перенесенных заболеваний в группе I составил 2, в группе II – 1,6, что указывает на связь частоты перенесенных заболеваний и развитием гипертензии. Видимо эта зависимость возникла в результате снижения иммунитета у женщин, имеющих более отягощенный анамнез. Заболевания печени и желчевыводящих путей, щитовидной железы, органов дыхания и мочевыделительной системы встречались не часто, в единичных случаях.

Результаты

При поступлении в родильный комплекс всем беременным были произведены клинико-биохимические исследования: определение уровня общего белка, билирубина, креатинина и мочевины в сыворотке крови, общие анализы крови и мочи, также были исследованы у всех беременных кардиолипиды и бета-гликопротеин, тромбоцитарное, прокоагулянтное звено ингибиторов свертывания крови и фибринолитическое звено си-

Таблица 1. Показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока у женщин с гестационной гипертензией при нарушении маточно-плацентарного комплекса
Table 1. Uteroplacental and fetal circulation indicators in women with gestational hypertension associated with the uteroplacental complex abnormalities

Артерии	Контрольная группа (n=30)		
	СДО	ПИ	ИР
Правая маточная артерия	1,88±0,03	0,62±0,01	0,47±0,01
Левая маточная артерия	1,87±0,02	0,63±0,03	0,47±0,01
Пупочная артерия	2,79±0,07	0,96±0,02	0,62±0,01
Артерии	Группа II (n=47)		
	СДО	ПИ	ИР
Правая маточная артерия	2,31±0,03**	0,78±0,01**	0,59±0,01**
Левая маточная артерия	2,23±0,02**	0,75±0,02*	0,61±0,01**
Пупочная артерия	3,47±0,07**	1,18±0,03**	0,75±0,01**
Артерии	Группа I (n=49)		
	СДО	ПИ	ИР
Правая маточная артерия	2,41±0,03**	0,83±0,01**	0,65±0,01**
Левая маточная артерия	2,31±0,02**	0,81±0,03**	0,63±0,02**
Пупочная артерия	3,52±0,02**	2,27±0,02**	0,81±0,01**

Примечание. Разница данных по сравнению с контрольной группой: * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$.

стемы гемостаза. Нами оценены прокоагулянтное и тромбоцитарное звено гемостаза у беременных, в первую очередь некоторые индивидуальные показатели, влияющие на свертываемость крови: концентрацию фибриногена, прокоагулянтно-активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, ортофенантролиновый тест, эгглобулиновый фибринолиз, тромбоцитарную массу. В этой главе из инструментальных исследований охвачена доплерометрия, проведен статистический анализ.

Артериальная гипертензия у обследованных нами беременных отмечалась в пределах 155/112–178/125 в группе I, составив в среднем 164,3±2,1/117,5±1,6 мм рт. ст. В группе II у беременных наблюдалась артериальная гипертензия, которая была в пределах 165/110–180/120 мм рт. ст., составив в среднем 171,3±3,1–121,6±2,4 мм рт. ст. Суточная протеинурия составила в среднем 0,391±0,14. Средние цифры артериального давления в контрольной группе составляли 110,7±1,9/71,1±1,3 мм рт. ст.

Приведенные выше цифры свидетельствуют о прямой связи степени тяжести АФС с уровнем артериальной гипертензии и уровнем протеинурии (коэффициент корреляции составил $r = 0,65$ – сильная прямая связь у беременных группы I и $r = 0,59$ – сильная прямая связь у беременных группы II). По сравнению со средним артериальным давлением в контрольной группе, у женщин группы II показатели были выше таковых на 54,5% ($p < 0,001$).

С целью изучения гемодинамических нарушений в фетоплацентарном комплексе у беременных с диагнозом АФС изучали систоло-диастолическое отношение (СДО) в маточной артерии и артерии пуповины.

По данным доплерометрии у беременных 1-й группы наблюдались нарушения маточно-плацентарного кровотока (21,9%), плацентарно-плодового (39,1%) и маточно-плацентарно-плодового кровотока (35,6%) (табл. 1).

При обследовании сосудов у женщин исследуемых групп определялись нормальные показатели кривизны кровотока. В группе I нарушения гемодинамики 1-й степени выявлены у 10 (38,5%) плодов и у 12 (50,0%) – во 2-й группе. Гемодинамические нарушения 2-й степени наблюдались у 9 (37,5%) женщин группы I и у 9 (34,6%) беременных группы II. Нарушения гемодинамики 3-й степени наблюдались у 7 (26,9%) беременных из группы I и у 3 (12,5%) из группы II.

Патологические доплеровские изменения показывают, что положение плода и дистресс можно оценить, наблюдая за дыхательной и двигательной активностью. Они не являются особым признаком, а оцениваются как состояние, угрожающее жизненным функциям плода, и помогают решить вопрос о тактике вынашивания беременной, способе и сроках ее родоразрешения.

Данные коагулограммы представлены в табл. 2. Она показывает концентрацию фибриногена у обследованных женщин в группе I (4,47±0,35) и группе II (4,38±0,16), что сопоставимо с показателями контрольной группы в пренатальный период (3,95±0,62), который оказался достоверно выше ($r < 0,05$).

У беременных с гестационной гипертензией количество тромбоцитов в крови, являющееся одним из важных показателей системы гемостаза, составило в группе I 160,6±20,6, в группе II – 165,2±21,8, в группе III – 275,0±18,3.

Подобные гематологические сдвиги у беременных с гестационной гипертензией свидетельствуют о нарушении окислительно-восстановительных процессов в женском организме, что создает благоприятные условия для острого и хронического ДВС-синдрома.

При норме АЧТВ 26,1–36,5 с, увеличение АЧТВ свидетельствует о высоком риске кровотечения, а его снижение по сравнению с нормой свидетельствует о склонности к тромбообразованию, в нашем исследовании этот показа-

Таблица 2. Основные показатели системы гемостаза у беременных до родов
Table 2. Key hemostasis system indicators in pregnant women before delivery

Показатель	Группа I (n=49)	Группа II (n=47)	Контрольная группа (n=30)	p
Фибриноген, г/л	4,47±0,35	4,38±0,16	3,95±0,62	<0,05
АЧТВ, с	23,6±1,4	26,3±2,4	34,1±2,5	<0,05
Протромбиновый индекс, %	113,2±2,8	111,1±2,4	106,8±3,3	<0,05
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	160,6±20,6	213,7±9,6	185,0±18,3	<0,05
МНО	1,5±0,5	0,5±0,5	1,0±0,5	<0,05
D-димер, нг/мл	1000±20,2	860±15,4	580±10,2	<0,05
Эгглобулиновый фибринолиз, мин	>240	>240	180±10	<0,05

Распределения по группам в процентах генотипов гена G2021A
Distribution into groups based on the percentage of G2021A genotypes

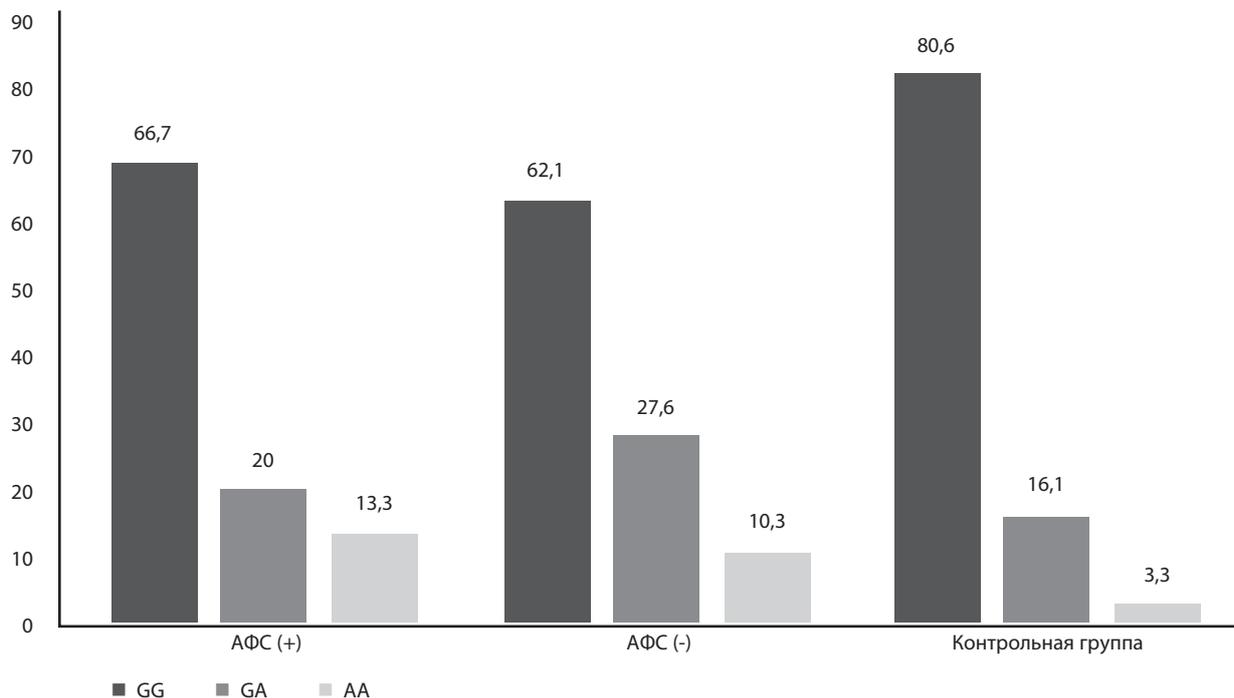


Таблица 3. Полиморфизм гена протромбина генотипа F2 (фактор свертывания крови II) и частота аллеля гена G2021A(rs180133) G<A
Table 3. Polymorphism of the F2 prothrombin gene (clotting factor II) and frequency of the G2021A gene allele G<A (rs180133)

Группа беременных	Частота аллеля				Частота распространения генотипов					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	*n	%	*n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа (n=59)	90	76,27	28	23,73	38	64,41	14	23,73	7	11,86
Группа I (n=30)	46	76,67	14	23,33	20	66,67	6	20	4	13,33
Группа II (n=29)	44	75,86	14	24,14	18	62,07	8	27,59	3	10,34
Контрольная группа (n=31)	55	88,71	7	11,29	25	80,65	5	16,13	1	3,23

Примечание. n – количество обследованных больных; *n – количество протестированных аллелей.

тель составляет 23,9% в группе I и 31,0% в группе II по сравнению с контрольной группой.

Показатели ортофенантролинового теста у беременных были выше, чем в группе I (26,0±2,0 мг/мл), группе II (25,0±2,0 мг/мл), контрольной группе (8,0±2,0 мг/мл).

В группах I и II показатель продукта распада фибрина (D-димер) составляет 33% и 31% (табл. 2).

По результатам молекулярно-генетического исследования, проведенного у беременных, выявлены следующие показатели путем изучения полиморфизма генов генотипа F2 протромбина (фактора свертывания крови II)

Таблица 4. Результаты полиморфизма генотипов гена G2021A у беременных с гестационной гипертензией и относительно здоровых беременных
Table 4. Results for the G2021A polymorphic genotypes in pregnant women with gestational hypertension and relatively healthy pregnant women

Аллели и генотипы	Количество проверенных аллелей и генотипов				χ^2	p	ОР	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
G	90	76,3	55	88,7	4,0	0,05	0,9	0,57–1,29	0,4	0,17–0,98
A	28	23,7	7	11,3	4,0	0,05	1,2	0,3–4,54	2,4	1,02–5,86
G/G	38	64,4	25	80,6	2,6	0,20	0,8	0,46–1,39	0,4	0,16–1,21
G/A	14	23,7	5	16,1	0,7	0,50	1,5	0,78–2,76	1,6	0,53–4,97
A/A	7	11,9	1	3,2	1,9	0,20	3,7	2,01–6,74	4,0	0,55–29,82

Примечание. ДИ – доверительный интервал, ОР – относительный риск, ОШ – отношение шансов.

Таблица 5. Результаты генотипирования полиморфизма гена G2021A у беременных с АФС при гестационной гипертензии и у здоровых беременных
Table 5. Results for the G2021A gene polymorphism genotyping in pregnant women with antiphospholipid syndrome combined with gestational hypertension and healthy pregnant women

Аллели и генотипы	Количество проверенных аллелей и генотипов				χ^2	p	ОР	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
	АФС при гестационной гипертензии		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
G	46	76,7	55	88,7	3,1	0,10	0,9	0,42–1,78	0,4	0,16–1,1
A	14	23,3	7	11,3	3,1	0,10	1,2	0,34–3,98	2,4	0,91–6,31
G/G	20	66,7	25	80,6	1,5	0,30	0,8	0,31–2,21	0,5	0,15–1,53
G/A	6	20,0	5	16,1	0,2	0,70	1,2	0,37–4,11	1,3	0,35–4,81
A/A	4	13,3	1	3,2	2,1	0,20	4,1	1,49–11,47	4,6	0,57–37,08

Таблица 6. Соответствие генотипа полиморфизма гена G2021A уравнению Харди–Вайнберга у беременных основной группы
Table 6. Compliance of the G2021A polymorphic genotype to the Hardy-Weinberg equilibrium in pregnant women of the index group

Основная группа					
Аллели	Частота аллеля				
G	0,76				
A	0,24				
Генотипы	Частота генотипа		χ^2	P	Df
	Можно наблюдать	Ожидал			
G/G	0,64	0,58	0,39		
G/A	0,24	0,36	2,53		
A/A	0,12	0,06	4,07		
Общее количество	Один	Один	7	0,005	Один

и распределения генотипов гена G2021A(rs180133) G<A, которые приведены на рисунке.

При изучении распределения аллелей полиморфизма гена протромбина F2 были определены следующие показатели (табл. 3).

В зависимости от процента встречаемости гена G2021A нормальный G-аллель наблюдался у 76,67% беременных с АФС(+) с гестационной гипертензией. С другой стороны, этот показатель составил 75,86% у беременных без АФС с гестационной гипертензией и 88,71% в контрольной группе. Мутантный аллель был обнаружен у 11,29% беременных контрольной группы, а

в первой и второй группах он составил 23,33% и 24,14% соответственно (табл. 4).

По процентному распределению доброкачественных вариантных генотипов по гену G2021A у всех беременных с гестационной гипертензией и в контрольной группе установлено превосходство второй группы над первой (3,3 и 80,6% соответственно). Гетерозиготный генотип показал практически одинаковый результат в двух группах испытуемых (20% и 27,6% соответственно). Гетерозиготный генотип является фактором, влияющим на развитие гестационной гипертензии, и этот вариант имеет большое значение ($\chi^2=0,7$; ОР 1,6;

Таблица 7. Результаты оценки эффективности прогнозирования полиморфизма гена G2021A по аллелю А в патогенезе гестационной гипертензии
 Table 7. Results of assessing the effectiveness of predicting the G2021A gene polymorphism based on the allele A in pathogenesis of gestational hypertension

Фактор	Группы	SE	SP	AUC	ОШ	95% ДИ	p
А	Основная группа / контрольная группа	0,89	0,24	0,57	2,44	1,02–5,84	0,2
	Гестационная гипертензия с АФС / контрольная группа	0,89	0,23	0,56	2,39	0,91–6,3	0,33
	Гестационная гипертензия без АФС / контрольная группа	0,89	0,24	0,57	2,5	0,95–6,6	0,5

95% ДИ 0,53–4,97, $p=0,5$). Однако при изучении мутантной формы А/А было установлено, что она выявлялась в большинстве случаев у пациенток, в отличие от контрольной группы, и подтверждалась как важный фактор риска развития гестационной гипертензии, 11,9% и 3,2% соответственно ($\chi^2=1,9$; ОР 4,0; 95% ДИ 0,55–29,82, $p<0,2$).

В группе I (30 женщин с гестационной гипертензией с АФС) хорошее качество аллель G выявлялось в 83,3% (50/60) и неблагоприятный аллель А в 16,6% (10/60) случаев. У женщин, которые физиологически беременны, G2021A F2 гена – 82,3% (51/62), а аллель А выявлен у 17,7% (11/62) ($\chi^2=0,02$; ОР 0,88; ОШ 0,93; 95% ДИ 0,36–2,38).

В ходе исследования, когда мы разделили полиморфное распространение гена G2021A на группы у пациенток с гестационной гипертензией, было установлено, что он является важным и достоверным фактором развития мутантной формы (А/А) у пациенток с АФС. ($\chi^2=1,9$; ОШ 4; 95% ДИ 0,55–2,82, $p=0,2$). В частности, в нашем исследовании преобладала гомозиготная форма генотипа: вариант (G/G) с достоверной разницей в контрольной группе (80,6%), этот вариант составил 66,7% у беременных с GG с АФС(+). Мутантная форма гомозиготного генотипа выявляется у 13,3% беременных с гестационной гипертензией, антифосфолипидные антитела, а гетерозиготного генотипа – у 20%. У относительно здоровых беременных этот показатель составил 3,2 и 16,1% соответственно (табл. 5).

Распределение генотипов по изучаемым полиморфным локусам проверяли на равновесие Харди–Вайнберга. Ожидаемый результат наблюдался на высоком уровне в основной группе генотипов G2021A (табл. 6).

Результаты оценки прогностической способности (AUC) составили 0,57, 0,56 и 0,57 соответственно. Хотя прогностические значения были скромными, моделирование было более надежным у беременных без АФС, чем у беременных с АФС (табл. 7).

Гипертензивные состояния во время беременности могут быть признаком тромбофилии. В то же время исследование показало, что гетерозиготный генотип также оказывает индуцированное влияние на развитие гестационной гипертензии ($\chi^2=0,7$; $p=0,50$). Однако в основной группе, а также в группах АФС(+) и АФС(-) гомозиготный вариант хорошего типа играл протективную роль в отношении возникновения гестационной гипертензии. Что касается уравнения Харди–Вайнберга, мы обнаружили высоко достоверную разницу между ожидаемыми и наблюдаемыми результатами в

основной группе ($\chi^2=4,07$). Оценка эффективности предсказания полиморфизма, как упоминалось выше, показала только 0,55, что означает недостоверность предсказания эффективности в отношении мутантного аллеля и генотипа.

Отсюда можно сделать вывод, что мутантная форма гена (А/А) G2021A(rs180133) играет важную индуктирующую роль в патогенезе гестационной гипертензии.

Также было важно увидеть частоту выявления сопутствующей патологии в каждой исследуемой группе. У беременных с диагнозом АФС с гестационной гипертензией встречаемость анемии 1–2-й степени выявлена в 43,1% случаев, эндокринопатии (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы) – 32,1%, заболеваний мочевыводящих путей – 14,7%, варикозной болезни – у каждой второй. Аутоантитела к фосфолипидам при гипертензивных расстройствах обнаруживались практически у всех женщин с преморбидным фоном. Выявление гипертензивных расстройств у беременной обуславливает отнесение ее к группе высокого риска в связи с патологиями, приводящими к ряду осложнений беременности: таких как преждевременные роды (20,4%, 6 случаев из 30), отслойка нормально расположенной плаценты (12%), антенатальная гибель плода (2,6%). А у беременных с гестационной гипертензией без АФС встречаемость анемии выявлена в 34,7% случаев, варикозная болезнь – в 27,5%, заболевания мочевыводящих путей – в 24,7% случаев. Анемия выявлена в 26,3% случаев и у женщин с условно физиологическим течением беременности.

В результате углубленного анализа акушерского анамнеза обследованных беременных неразвивающаяся беременность выявлена у 40% беременных с диагнозом АФС (12 из 30 случаев) и у 10,3% беременных без диагноза АФС (3 из 29 случаев).

Заключение

Таким образом, аллель А и гетерозиготный тип G/A генотипа гена F2 могут быть одними из важных молекулярно-генетических маркеров развития АФС в популяции Узбекистана ($R<0,01$).

Анализ полученных данных показывает, что все полиморфизмы генотипа G/A гена F2 встречаются у женщин с гестационной гипертензией и в контрольной группе. Изучение генетической структуры этого маркера указывает на то, что мутационная способность гена относительно высока в группе женщин с гестационной гипертензией с диагнозом АФС по сравнению с контрольной группой.

Полученные данные показали, что чаще встречается неблагоприятный аллель А гена F2 (эндокринопатии), свидетельствующий о наличии аутоиммунных процессов в организме, это положение подтверждает данные литературы, а в профилактике АФС наблюдается выявление факторов риска у женщин с гестационной гипертензией. Таким образом, аутоантитела к фосфолипидам при гипертензивных расстройствах обнаруживались практически у всех женщин с прееклампсией. Выявление гипертензивных расстройств у беременных с АФС обуславливает отнесение ее к группе высокого риска в связи с патологиями, приводящими к ряду осложнений беременности: преждевременные роды (20,4%), отслойка плаценты (12%), антенатальная гибель плода (6,6%) и не-

развивающаяся беременность в анамнезе (40%). Неблагоприятная аллель А и гетерозиготный тип генотипа А/А гена F2 являются одним из важных молекулярно-генетических маркеров развития гипертензивных нарушений в популяции Узбекистана ($R < 0,01$). Всем беременным с отягощенным анамнезом, входящих в группу риска перинатальных осложнений, рекомендовано после лабораторных и генетических исследований предгравидарно начать модификацию образа жизни, лечение анемии длительно, применение антикоагулянтов (Фленокс 0,4) и антиагрегантов в прегравидарном периоде и во время беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Ахмадеев Н.Р., Радзинский В.Е., Фаткуллин И.Ф. Тяжелая преэклампсия и ее влияние на риск материнской смертности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2024;12(3):6-12. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-6-12
Akhmadeev N.R., Radzinsky V.E., Fatkullin I.F. Severe preeclampsia and its effect on the risk of maternal mortality. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2024;12(3):6-12. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-6-12 (in Russian).
- Михалев С.А., Радзинский В.Е., Масалимова Д.Н. Риск привычного невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2024;12(3):20-5. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-20-25
Mikhalev S.A., Radzinsky V.E., Masalimova D.N. The risk of habitual miscarriage. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2024;12(3):20-5. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-20-25 (in Russian).
- Соловьева А.В., Спицына М.А., Доронина О.К., Алейникова Е.Ю. Тяжелая преэклампсия. Клинико-анамнестическая характеристика женщин с индуцированными преждевременными родами. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2024;12(3):13-9. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-13-19
Solovyova A.V., Spitsyna M.A., Doronina O.K., Aleynikova E.Y. Severe preeclampsia. Clinical and anamnestic characteristics of women with induced preterm labor. *Obstetrics and gynecology: news, opinions, training.* 2024;12(3):13-9. DOI: 10.33029/2303-9698-2024-12-3-13-19 (in Russian).
- Bozorov AG, Ikhtiyarova GA, Davlatov SS. Biochemical markers for prediction of premature labor in urogenital infections. *International Journal of Pharmaceutical Research* 2020;(12): 4894-7. DOI: 10.31838/ijpr/2021.13.01.674
- Bakhramova SU, Ikhtiyarova GA, Dustova NK, Kudratova RR. Thrombophilic complications in the development of gestational hypertension (review). *Annals of the Romanian Society for Cell Biology* 2021;25(1):6198-205.
- Ikhtiyarova GA, Dustova NK, Aslonova MZ, Nasriddinova SI. Predicting intrauterine retention and fetal death in case of coronavirus infection. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology* 2021;25(4):1887-94.
- Ikhtiyarova GA, Dustova NK, Khasanova MA, Suleymanova GS et al. Pathomorphological changes of the placenta in pregnant women infected with coronavirus COVID-19. *International Journal of Pharmaceutical Research* 2021;13(1):1935-42. DOI: 10.31838/ijpr/2021.13.01.283
- Ikhtiyarova GA, Dustova NK, Kudratova RR, Bakhramova SU et al. Pre-course training of women with reproductive loss of fetus in anamnesis. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology* 2021;25(1):6219-26.
- Ikhtiyarova GA, Tosheva II, Aslonova MJ, Dustova NK. Prenatal rupture of amnion membranes as A risk of development of obstetrics pathologies. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine* 2020;7(7):530-5.
- Nasriddinova SI, Ikhtiyarova GA, Khaidarova DK, Dustova NK. Psychological effects of COVID-19 quarantine measures on mothers in the positive period. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology* 2021;25(4):1946-51.
- Baranov AYU. Identification of a group of risk in the structure of anti-phospholipid syndrome: to prevent obstetric complications. *A new day in medicine* (Bukhara) 2021;3(35/1):47-9.
- Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж., Курбанова З.Ш., Калиматова Д.М. Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(1):12-6. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16.
Ikhtiyarova G.A., Aslonova M.Zh., Kurbanova Z.Sh., Kalimatova D.M. Promising diagnostic tools for endometriosis given the pathogenic role of genetic factors. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(1):12-6. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16 (in Russian).
- Тошева И.И., Ихтиярова Г.А. Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020;3(1):16-9. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-16-19
Tosheva I.I., Ikhtiyarova G.A. Pregnancy outcomes in preterm premature rupture of the membranes. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(1):16-9. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-16-19 (in Russian).
- Ikhtiyarova GA, Yarmatovash Z, Hafizova DB, Bahramova ShU. Adverse outcomes of assisted reproductive technologies in women with miscarriage in the presence of antiphospholipid antibodies. *Frontiers in Bioscience-Landmark* (Singapore) 2022. P. 1093-9946.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ихтиярова Гульчехра Акмаловна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1, Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино. E-mail: ixtiyarova7272@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2398-3711

Дустова Нигора Кахрамоновна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1, Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино. E-mail: nigoradustova78@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0707-5673

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Gulchehra A. Ikhtiyarova – Dr. Sci. (Med.), Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino. E-mail: ixtiyarova7272@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2398-3711

Nigora K. Dustova – Dr. Sci. (Med.), Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino. E-mail: nigoradustova78@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0707-5673

Бахримова Шахноза Усмановна – канд. мед. наук, ассистент каф. акушерства и гинекологии №1, Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино. E-mail: bahromovashahnoza585@gmail.com

Рузиева Нодира Хакимовна – Ташкентский педиатрический институт. E-mail: nod_ruz@internet.ru; ORCID:0000-0003-0679

Иргашев Дилмурод Соатович – Клиника «Doctor D», Ташкент

Матризаева Гульнора Джуманиязовна – Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии. E-mail: gmatrizayeva@gmail.com; ORCID: 0009-0001-2796-8041

Поступила в редакцию: 16.09.2024

Поступила после рецензирования: 24.09.2024

Принята к публикации: 26.09.2024

Shakhnoza U. Bakhramova – Cand. Sci. (Med.), Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino. E-mail: bahromovashahnoza585@gmail.com

Nodira Kh. Ruzieva – Tashkent Pediatric Institute. E-mail: nod_ruz@internet.ru; ORCID:0000-0003-0679

Dilmurod S. Irgashev – Doctor D Clinic

Gulnora D. Matrizayeva – Urgench branch of Tashkent Medical Academy. E-mail: gmatrizayeva@gmail.com; ORCID: 0009-0001-2796-8041

Received: 16.09.2024

Revised: 24.09.2024

Accepted: 26.09.2024



Обзор и клинический случай

Редкий случай гипотиреоза у ребенка

Т.В. Коваленко, И.Н. Петрова, Л.М. Муллахметова ✉

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

✉leska.m22@gmail.com

Аннотация

Гипотиреоз – снижение или полное выпадение функции щитовидной железы. В детском возрасте наиболее часто встречается врожденный гипотиреоз, который может быть как перманентным, так и транзиторным. Одной из причин развития гипотиреоза у новорожденных детей может быть прием матерью во время беременности больших доз йода и, как следствие, возникновение феномена Вольфа–Чайкова для предотвращения синтеза щитовидной железой плода и новорожденного большого количества тиреоидных гормонов. Приводим клиническое наблюдение редкой формы гипотиреоза с зобом у ребенка, рожденного матерью, принимавшей наркотические препараты, содержащие большие дозы йода. В представленном наблюдении гипотиреоз носил транзиторный характер, особенностью заболевания явилось длительно сохранявшееся увеличение щитовидной железы. Принимая во внимание, что даже временное снижение уровня тиреоидных гормонов может негативно влиять на нервно-психическое развитие ребенка, новорожденной пациентке была назначена заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 25 мкг/сут. Длительно сохранявшийся у пациентки зоб послужил поводом для пролонгации заместительной терапии до возраста 1 года и последующее возобновление терапии дважды до нормализации объема щитовидной железы.

Ключевые слова: гипотиреоз, эффект Вольфа–Чайкова, гипотироксинемия, йод.

Для цитирования: Коваленко Т.В., Петрова И.Н., Муллахметова Л.М. Редкий случай гипотиреоза у ребенка. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (9): 70–73. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00481

Review and Clinical Case

Rare case of hypothyroidism in a child

Tatyana V. Kovalenko, Irina N. Petrova, Liaisan M. Mullakhmetova ✉

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

✉leska.m22@gmail.com

Abstract

Hypothyroidism is a decrease or complete loss of thyroid function. In childhood, congenital hypothyroidism is the most common, which can be either permanent or transient. One of the reasons for the development of hypothyroidism in newborns may be the mother's intake of large doses of iodine during pregnancy and, as a consequence, the occurrence of the Wolf–Chaikoff phenomenon to prevent the synthesis of large amounts of thyroid hormones by the thyroid gland of the fetus and newborn. We present a clinical observation of a rare form of hypothyroidism with goiter in a child born to a mother who took narcotic drugs containing large doses of iodine. In the presented observation, hypothyroidism was transient in nature; a feature of the disease was a long-lasting enlargement of the thyroid gland. Taking into account that even a temporary decrease in the level of thyroid hormones can negatively affect the neuropsychic development of the child, the newborn patient was prescribed replacement therapy with levothyroxine sodium at a dose of 25 mcg/day. The patient's long-standing goiter served as the reason for prolonging replacement therapy until the age of 1 year and subsequent resumption of therapy twice until the volume of the thyroid gland normalized.

Keywords: hypothyroidism, Wolf–Chaikoff effect, hypothyroxinemia, iodine.

For citation: Kovalenko T.V., Petrova I.N., Mullakhmetova L.M. Rare case of hypothyroidism in a child. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (9): 70–73 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00481

Введение

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный снижением или полным выпадением функции щитовидной железы [1]. У детей наиболее часто встречается врожденный гипотиреоз, который представлен этиологически гетерогенной группой заболеваний, обусловленных морфофункциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы или их анатомическим повреждением во внутриутробном периоде [2].

Наряду с перманентной формой врожденного гипотиреоза в периоде новорожденности имеет место и транзиторный гипотиреоз, обусловленный временной гипотироксинемией с повышением уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови. Одной из причин развития транзиторного гипотиреоза может служить прием ма-

терью во время беременности больших доз йодсодержащих препаратов [3].

При поступлении в организм фармакологических доз йода (более 1000 мкг/сут) развивается так называемый феномен Вольфа–Чайкова, который подразумевает временную блокаду захвата йода щитовидной железой и синтеза тиреоидных гормонов [3–5]. Этот механизм предотвращает поступление в щитовидную железу йода и избыточный синтез тиреоидных гормонов. Длительное поступление фармакологических доз йода реализуется развитием гипотиреоза и формированием зоба [3, 6].

Цель исследования – представить клиническое наблюдение редкой формы транзиторного гипотиреоза с зобом у ребенка, рожденного матерью, принимавшей во время беременности наркотические препараты с высоким содержанием йода.

Описание клинического случая

Приводим клинический пример, демонстрирующий подавление функции щитовидной железы у новорожденного ребенка при длительном избыточном поступлении йода в организм беременной женщины.

Девочка К. поступила в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей Республиканской детской клинической больницы МЗ УР (РДКБ) в возрасте 5 дней.

Матери ребенка 26 лет, ведет асоциальный образ жизни. Сводка патологических данных: хронический вирусный гепатит С, в течение последних пяти лет наркотическая зависимость – употребляет дезоморфин, при изготовлении которого использует йод; сифилис в анамнезе.

Ребенок от I осложненной беременности: угроза прерывания в 23 и 34 нед, хроническая плацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода. Роды при сроке гестации 41 нед, околоплодные воды зеленые. Масса тела при рождении 2490 г (менее 3 перцентиль в соответствии с гестационным возрастом / -2,74 SD по критериям ВОЗ), длина 49 см (10–50 перцентиль в соответствии с гестационным возрастом / -0,08 SD по критериям ВОЗ), оценка по шкале Апгар 7–8 баллов.

С рождения в области шеи ребенка определялось опухолевидное образование, в связи с чем для дальнейшего обследования и лечения переведена в РДКБ.

При поступлении состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, мраморность, расширенная сеть подкожных вен на груди, пастозность передней брюшной стенки, наружных половых органов и голеней, уменьшение толщины подкожно-жирового слоя. Выраженная диффузная мышечная гипотония.

При физикальном исследовании щитовидная железа видна на глаз, при пальпации – плотной консистенции, шея деформирована (III степень увеличения щитовидной железы по классификации ВОЗ). Голос «осипший», дыхание стридорозное вследствие затруднения вдоха. Перкуторный звук над легкими легочный, частота дыхательных движений – 58 в минуту. При аускультации дыхание жесткое. Границы относительной сердечной тупости: правая – правая парастернальная линия, левая – на 2 см снаружи от левой срединно-ключичной линии, верхняя – II ребро. Над областью сердца выслушивается систолический шум с максимумом звучания в третьем и четвертом межреберьях, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 164 уд/мин. Печень и селезенка не увеличены. Стул от 1 до 4 раз в сутки, кашицеобразный, мочеиспускание не нарушено. Неврологический статус: физиологические рефлексы быстро истощаются, тремор подбородка и верхних конечностей, оживление сухожильных рефлексов.

Результаты обследования. Общий анализ крови (6-е сутки жизни): RBC – $3,5 \times 10^{12}/л$, HGB – 109 г/л, MCV – 90 фл, MCH – 31 пг, MCHC – 320 г/л, WBC – $10,6 \times 10^9/л$, палочко-ядерные нейтрофилы – 1%, сегментно-ядерные нейтрофилы – 32%, лимфоциты – 55%, моноциты – 12%, PLT – $260 \times 10^9/л$.

Результаты неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз:

- I этап (капиллярная кровь из пятки, 4-е сутки жизни): ТТГ – 106,0 мЕд/л (пороговое значение 20 мЕд/л);
- ретест (капиллярная кровь из пятки, 5-е сутки жизни): ТТГ – 208,0 мЕд/л (пороговое значение 20 мЕд/л);
- этап уточняющей диагностики (венозная кровь, 6-е сутки жизни): ТТГ – 272,6 мЕд/л (пороговое значение 6 мЕд/л), свободный Т4 – 2,56 пмоль/л (референсное значение 10–25 пмоль/л), антитела к тиреоидной пероксидазе – 2,6 Ед/л.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (7-е сутки жизни): тиреоидный объем – 10,3 мл (соответствует 97 перцентиль для девочек пубертатного возраста). Контуры неровные, четкие. Эхогенность повышена, эхоструктура неоднородная.

Спиральная компьютерная томография (СКТ) шеи: на серии СКТ в области шеи определяется щитовидная железа в виде огромного образования с неровным бугристым контуром, неправильной формы. Образование, неоднородное по структуре, расположено вокруг трахеи, сдавливает ее. Плотность до 40–43 ед. U. После введения контрастного вещества – образование состоит из двух долей, размером 4,2×1,9 левая и 4,0×1,9 правая, плотностью 201 ед. U, структура неоднородная, фолликулярная с множественными перегородками.

Электрокардиография: ЧСС – 158–168 уд/мин, нарушение ритма сердца в виде синусовой тахикардии, признаки перегрузки правого предсердия, комбинированной перегрузки правого и левого желудочков.

Эхокардиография: увеличение размеров камер сердца, мышечный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), открытое овальное окно, недостаточность трикуспидального клапана I степени.

На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов параклинического обследования ребенку выставлен диагноз: врожденный первичный гипотиреоз (с зобом); синдром Вольфа–Чайкова; врожденный порок сердца: мышечный ДМЖП, недостаточность клапанов I степени; перинатальное гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы II степени тяжести, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости; задержка внутриутробного развития, гипотрофический вариант, тяжелой степени; анемия II степени, нормохромная; перинатальный контакт по сифилису и гепатиту С.

С учетом выявленной патологии пациентке назначена терапия в соответствии с национальными клиническими рекомендациями. С целью коррекции гипотиреоза начата заместительная терапия левотироксинем натрия в дозе 25 мкг/сут (10,5 мкг/кг/сут).

Динамика клинического статуса и лабораторно-инструментальных данных в возрасте 1 мес:

- антропометрические данные: длина тела – 52 см (-0,95 SD), масса тела – 3340 г (-1,43 SD);

Таблица 1. Динамика показателей физического развития
Table 1. Dynamic changes in the indicators of physical development

Хронологический возраст, лет	Рост, см	SD роста	Масса тела, кг	SD массы тела в соответствии с ростом	ИМТ, кг/м ²	SDS ИМТ
1,5	75	-1,7	9,5	+0,42	–	–
3,2	92	-1,16	11,5	-1,53	–	–
5,3	105	-1,16	15	–	13,6	-1,23
8,8	125	-0,55	21,6	–	13,82	-1,49
12,5	151,4	-0,33	35,5	–	15,4	-1,44

Заключение: в течение динамического наблюдения регистрировалась недостаточность питания легкой степени

Таблица 2. Динамика гормональных показателей
Table 2. Dynamic changes in hormone levels

Хронологический возраст, лет	ТТГ, мЕд/л	Свободный Т4, пмоль/л
0,1	0,95	22,7
1,5	0,05	24,0
3,2	0,57	12,2
6,4	2,44	14,2
8,8	1,48	16,2
10,2	1,6	16,8
12,5	1,0	16,2

Заключение: с возраста 1 мес отмечается нормализация показателей тиреоидного профиля.

Таблица 3. Динамика тиреоидного объема
Table 3. Dynamic changes in the thyroid volume

Хронологический возраст, лет	Степень увеличения щитовидной железы по данным пальпации (классификация ВОЗ)	Тиреоидный объем по результатам УЗИ, мл
1,5	II степень	13,8
3,2	II степень	9,7
6,4	Ib степень	8,3
8,8	Ia степень	6,6
9,0	Ib степень	10,7
10,0	Ib степень	11,8
12,5	Ia степень	6,3

Заключение. Нормализация тиреоидного объема достигнута в возрасте 8,8 года, в последующем – в 12,5 года

- нервно-психическое развитие по возрасту, ребенок удерживает голову, фиксирует взгляд;
- гормональные показатели: ТТГ – 0,95 мЕд/л, свободный Т4 – 22,7 пмоль/л;
- УЗИ щитовидной железы: тиреоидный объем – 8,3 мл, эхоструктура неоднородная, экзогенность повышена;
- признаков нарастания сердечной недостаточности не отмечалось.

В возрасте 1-го месяца девочка выписана с рекомендациями диспансерного наблюдения участковым педиатром, детским эндокринологом, кардиологом. Терапия левотироксином натрия продолжена на амбулаторном этапе под контролем адекватности дозы по уровню ТТГ и свободного Т4 (табл. 1–3).

На протяжении всего периода наблюдения нервно-психическое развитие ребенка соответствовало возрасту. В настоящее время учится в общеобразовательной школе, с программой справляется.

Несмотря на нормализацию гормональных показателей к возрасту 1 мес, терапия левотироксином натрия была пролонгирована в связи со значительным увеличением щитовидной железы. Препарат назначался в течение первого года жизни в дозе 25 мкг/сут (~3,0 мкг/кг/сут). Возобновление терапии произошло в 6 лет в дозе 18,75 мкг/сут (~1,0 мкг/кг/сут). В возрасте 8,8 года, учитывая клинико-лабораторный эутиреоз, нормальные показатели объема щитовидной железы по УЗИ, было принято решение о прекращении терапии левотироксином натрия. Однако в последующем в связи с увеличением тиреоидного объема вновь назначен левотироксин натрия в дозе 25,0–37,5 мкг/сут (1,0–1,5 мкг/кг/сут). Терапия продолжалась до 12,5 года и была отменена в связи с нормализацией объема щитовидной железы.

В настоящее время пациентка (хронологический возраст 12,5 года) находится на диспансерном наблюдении детского эндокринолога без терапии. В физическом и нервно-психическом развитии не отстает.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует редкий вариант гипотиреоза с зобом у ребенка, рожденного у матери с осложненным течением беременности, принимавшей наркотические препараты с высоким содержанием йода.

С нашей точки зрения, причиной транзиторной недостаточности щитовидной железы явился эффект Вольфа–Чайкова – ауторегуляторный феномен, предотвращающий синтез щитовидной железой большого количества тиреоидных гормонов при избыточном поступлении в организм плода йода [8]. Эффект Вольфа–Чайкова привел к ингибированию синтеза и выделения тиреоидных гормонов при повышенном уровне циркулирующего йодида. У новорожденного ребенка блокада щитовидной железы привела к транзиторному гипотиреозу.

Большинство исследователей указывают на транзиторный характер гипотиреоза при эффекте Вольфа–Чайкова, у наблюдаемого пациента изменения тиреоидного профиля сохранялись в течение месяца [3, 8–

10]. Особенностью данного клинического случая явилось длительно сохранявшееся увеличение объема щитовидной железы.

По нашему мнению, это обусловлено не только феноменом Вольфа–Чайкова, но и дисгормоногенезом в щитовидной железе в связи с повреждающим воздействием на плод комплекса неблагоприятных факторов (хроническая плацентарная недостаточность, хроническая внутриутробная гипоксия плода, хроническая соматическая патология, курение, алкоголь, наркотические препараты).

Заключение

Своевременное выявление заболевания и назначение заместительной терапии способствовало нормальному физическому и нервно-психическому развитию пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. 3-е изд., испр. и доп. М.: Изд. «ЛитТерра», 2020. Dedov I.I., Peterkova V.A. Handbook of pediatric endocrinologist. 3rd ed., ispr. and add. M.: Publishing house "LitTerra", 2020 (in Russian).
2. Клинические рекомендации. Врожденный гипотиреоз у детей. Российская ассоциация эндокринологов. М., 2024. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> Clinical recommendations. Congenital hypothyroidism in children. Russian Association of Endocrinologists. Moscow: 2024. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> (in Russian).
3. Sohn SY, Inoue K, Rhee CM, Leung AM. Risks of Iodine Excess. *Endocrine reviews*. Advance online publication. 2024. URL: <https://doi.org/10.1210/edrv/bnae019>
4. Трошина Е.А. К вопросу о недостатке и избытке йода в организме человека. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2010;6(4):9-16. DOI: 10.14341/ket2010649-16 Troshina E.A. On the issue of iodine deficiency and excess in the human body. *Clinical and experimental thyroidology*. 2010;6(4):9-16. DOI: 10.14341/ket2010649-16 (in Russian).
5. Hamby T, Kunnel N, Dallas JS, Wilson DP. Maternal iodine excess: an uncommon cause of acquired neonatal hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31(9):1061-4. DOI: 10.1515/jpem-2018-0138
6. Синнаи Г. Детская тиреология. Перевод с англ. под ред. В.А. Петерковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. Sinnai G. Pediatric thyroidology. Translated from the English. Ed. V.A. Peterkova. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).
7. Overcash RT, Marc-Aurele KL, Hull AD, Ramos GA. Maternal Iodine Exposure: A Case of Fetal Goiter and Neonatal Hearing Loss. *Pediatrics* 2016;137(4):e20153722. DOI: 10.1542/peds.2015-3722
8. Thaker VV, Leung AM, Braverman LE et al. Iodine-induced hypothyroidism in full-term infants with congenital heart disease: more common than currently appreciated? *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3521-6. DOI: 10.1210/jc.2014-1956
9. Hamada K, Mizokami T, Maruta T et al. Thyroid Function of Infants Breastfed by Mothers with Graves Disease Treated with Inorganic Iodine: A Study of 100 Cases. *J Endocr Soc* 2020;5(2):bvaa187. DOI: 10.1210/jendso/bvaa187
10. Dechant MJ, van der Werf-Grohmann N, Neumann E et al. Thyroidal response following iodine excess for cardiac catheterisation and intervention in early infancy. *Int J Cardiol* 2016;223:1014-8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.292

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Коваленко Татьяна Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия». E-mail: tatkovi18@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4765-1911; SPIN-код: 3362-2557; Author ID: 559740

Петрова Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доцент каф. педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия». E-mail: inpetrova2012@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8182-8357; SPIN-код: 3706-8644; Author ID: 865790

Муллахметова Ляйсан Маликовна – ассистент каф. педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия». E-mail: leska.m22@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8651-0794; SPIN-код: 3794-2685; Author ID: 1092798

Поступила в редакцию: 15.08.2024

Поступила после рецензирования: 28.08.2024

Принята к публикации: 29.08.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana V. Kovalenko – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Izhevsk State Medical Academy. E-mail: tatkovi18@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4765-1911; SPIN-код: 3362-2557; Author ID: 559740

Irina N. Petrova – Cand. Sci. (Med.), Izhevsk State Medical Academy. E-mail: inpetrova2012@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8182-8357; SPIN-код: 3706-8644; Author ID: 865790

Liaisan M. Mullakhmetova – Assistant, Izhevsk State Medical Academy. E-mail: leska.m22@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8651-0794; SPIN-код: 3794-2685; Author ID: 1092798

Received: 15.08.2024

Revised: 28.08.2024

Accepted: 29.08.2024



Первый Сеченовский международный форум материнства и детства. Перспективы и современные технологии в диагностике и лечении заболеваний у детей

Аннотация

Представлены обзоры на оригинальные доклады и исследования, посвященные проблеме уро- и нефропатий у детей, механизмам их формирования, амбулаторному наблюдению за детьми, родившимися с низкой и экстремально низкой массой тела, а также перинатальными поражениями центральной нервной системы. Важный акцент в докладах сделан на проблеме междисциплинарного сотрудничества специалистов, наблюдающих детей из групп риска и сложных коморбидных патологий. Особого внимания заслуживают доклады К.Н. Демидовой и соавторов, А. В. Дегтяревой, О.В. Гончаровой, У.С. Малявиной, Е.С. Жолобовой и Н.С. Подчерняевой.

Ключевые слова: пузырно-мочеточниковый рефлюкс, нейросеть, недоношенный ребенок, диспансеризация, реабилитация, лечебная физкультура, синдром обструктивного апноэ сна, ревматические заболевания, антифосфолипидный синдром.

Для цитирования: Первый Сеченовский международный форум материнства и детства. Перспективы и современные технологии в диагностике и лечении заболеваний у детей. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (9): 74–81. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00482

The 1st Sechenov International Motherhood and Childhood Forum. Prospects and advanced technologies in diagnosis and treatment of diseases in children

Abstract

The review provides reviews of original reports and research focused on the issue of uropathy and nephropathy in children, the underlying mechanisms, outpatient follow-up of children with low and extremely low birth weight, as well as perinatal lesions of the central nervous system. In the reports, an important emphasis is placed on the issue of interdisciplinary cooperation of the specialists, who monitor children at risk and children with complex comorbidities. The reports of K.N. Demidova et al., A.V. Degryareva, O.V. Goncharova, U.S. Malyavina, E.S. Zholobova, and N.S. Podchernyaeva deserve special attention.

Keywords: vesicoureteral reflux, neural network, premature baby, medical checkup, rehabilitation, exercise therapy, obstructive sleep apnea syndrome, rheumatic disorders, antiphospholipid syndrome.

For citation: The 1st Sechenov International Motherhood and Childhood Forum. Prospects and advanced technologies in diagnosis and treatment of diseases in children. *Clinical review in general practice.* 2024; 5 (9): 74–81 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00482

Вступление

В статье представлен обзор материалов I Сеченовского международного форума материнства и детства, состоявшегося 15–16 февраля 2024 г. на базе ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Данное мероприятие проходило в рамках президентской программы «Приоритет-2030», которая призвана создать Исследовательский медицинский университет мирового уровня к 2030 г. Уникальность форума — это акцент на инновационные российские достижения в области охраны здоровья женщин и детей, направленные на диагностику, лечение и реабилитацию пациентов акушерско-гинекологического и педиатрического профиля.

Нейросетевые технологии прогнозирования течения пузырно-мочеточникового рефлюкса

Врачи Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», ГБУЗ «Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н. Сперанского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии

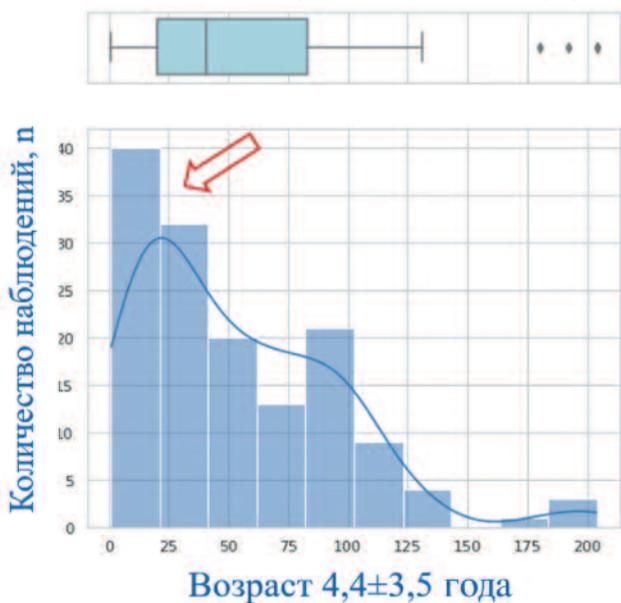
им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России **К.Н. Демидова, Д.А. Морозов, В.В. Ростовская, Г.И. Кузовлева, Э.К. Айрян** представили современное исследование патогенеза пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей с помощью нейросетевых технологий.

Актуальность. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) занимает одно из ведущих мест в структуре уропатий и может приводить к инвалидизации пациентов в раннем возрасте. В связи с отсутствием четкой связи между возникновением ПМР и нефропатией, возможностью частичного или полного регресса в постнатальном периоде, а также субъективности оценки степени тяжести ПМР, возможны частые ошибки в постановке диагноза и выборе тактики лечения.

ПМР диагностируется у 10–20% новорожденных с антенатально выявленным гидронефрозом. Каждый третий ребенок в возрасте до 5 лет с инфекцией мочевых путей имеет ПМР (рис. 1).

Особенности постнатального течения от спонтанного разрешения ПМР до развития рефлюкс-нефропатии (30–60% случаев) с потерей объема функционирующей почечной паренхимы заключается в отсутствии четкой

Рис. 1. Распределение по возрасту детей, страдающих ПМР.
Fig. 1. Distribution of children suffering from vesicoureteral reflux by age.



причинной связи между степенью ПМР и развитием рефлюкс-нефропатии, а также риском формирования нефросклероза при малых степенях (1–2-я степень). Субъективность системы градации ПМР часто приводит к ошибкам в постановке диагноза и выборе тактики лечения. Раздельное использование диагностических критериев не дает возможность объективно оценить и выявить клинически значимый ПМР. Кроме того, отсутствуют математические модели прогнозирования неблагоприятного течения заболевания.

В исследовании, представленном докладчиками, включен 101 пациент с ПМР: дети в возрасте от 1 года до 5 лет с ПМР 2–3-й степени. Диагностика была основана на состоянии верхних и нижних мочевыводящих путей. Методы обследования включали стандартные клиничко-лабораторные исследования, такие как ультразвуковое исследование почек, так и специализированные, такие как доплерография мочеточниковых выбросов, микционная цистуретрография, экстреторная урография. Для объективизации степени ПМР использовался индекс дилатации мочеточника (табл. 1).

В качестве специализированного независимого метода использовались биомаркеры степени повреждения почек: с помощью твердофазного «сендвич»-варианта иммуноферментного анализа определялась экскреция провоспалительных цитокинов-МСП-1, TGF-β1, маркер ангиогенеза VEGF.

Анализ уровней экскреции биомаркеров показал статистически значимое повышение в 3–4 раза относительно контрольной группы вне зависимости от степени ПМР, сторонности процесса и т.д. С помощью кластерного анализа были сформированы паттерны их экскреции и получено 3 паттерна, характеризовавших 3 степени тубулоинтерстициального повреждения почек (далее ТИПП) вместе с параллельным снижением васку-

Таблица 1. Методы обследования пациентов с ПМР
Table 1. Examination methods for patients with vesicoureteral reflux

Стандартные клиничко-лабораторные исследования
УЗИ почек В-режим, В/Flow-режим
<ul style="list-style-type: none"> • контур и размеры почек • толщина паренхимы • КМД • эхоплотность паренхимы • размеры лоханок до и после микции • акустическая эхоплотность пирамид • интраклубулярный кровоток (скоростные характеристики и IR на магистральных, сегментарных, междольковых артериях)
УЗИ мочеточниковых выбросов (ЦДК, ИВД)
<ul style="list-style-type: none"> • скорость (V_{ср}, см/с) • угол (°) • продолжительности (Т, сек) МВ • форма кривой (количество волн) МВ
Микционная цистуретрография
<ul style="list-style-type: none"> • ПМР на объеме 50% наполнения МП от его среднеэффективной емкости • ПМР на 100%-м объеме МП • ПМР во время мочеиспускания (активный ПМР)
Экскреторная урография
<ul style="list-style-type: none"> • функция почечной паренхимы

лоэндотелиального фактора роста, что может говорить о снижении объема функции паренхимы (табл. 2).

Наибольший процент в исследуемой группе имел легкую степень течения ПМР. Одновременно были проанализированы параметры, отвечающие за анатомо-функциональное состояние артериовезикального сегмента. Выявлены достоверные различия между степенью ПМР и объемом его появления. Также статистически значимо увеличивался индекс дилатации мочеточника, продолжительность выбора, но повышался угол направленности. На основе этих данных была разработана балльная система оценки степени функциональной недостаточности уретеро-везикального сегмента у детей с ПМР. Именно балльная система оценки позволила подойти к разработке прогностической модели выбора оптимальной тактики лечения. Анализируя диагностические переменные, исследователи не смогли выявить определенные параметры, опираясь на которые может быть прогнозирован ПМР, приводящий к структурным и функциональным изменениям в паренхиме органов.

По результатам исследования выявлено, что наиболее важными предикторами в отношении прогноза неблагоприятного течения ПМР были: уровень мочевины экскреции биомаркера ангиогенеза VEGF, размер лоханки после микции (активный ПМР), уровень экскреции провоспалительного цитокина интерлейкина (ИЛ)-8, степень тяжести ПМР, уровень биомаркера фиброгенеза TGF-β1, провоспалительного цитокина ИЛ-18 и хемокина МСП-1, ультразвуковые параметры функционального состояния уретеро-везикального сегмента (время, скорость, угол мочеточниковых выбро-

Таблица 2. Характеристика паттернов уровней мочевых биомаркеров, определяющих степень тяжести повреждения паренхимы почек у детей с ПМР
 Table 2. Characteristics of urinary biomarker level patterns determining the renal parenchymal damage severity in children with vesicoureteral reflux

Паттерны	Степень ТИПП	Индивидуальные профили мочевых биомаркеров					Число детей, n (%)
		IL-8, пг/мл	IL-18, пг/мл	МСР-1, пг/мл	VEGF, нг/мл	TGF-β1, пг/мл	
1	Легкая	56,5* [41,34; 84,9]	30,8* [20,7; 39,5]	200,0** [131,1; 288,1]	199,3** [106,9; 239,2]	34,1** [24,5; 45,1]	57 (61,9)
2	Умеренная	79,7* [65,9; 94,0]	43,0* [32,0; 50,8]	407,0** [350,0; 488,0]	375,0** [360,0; 421,0]	61,2** [54,4; 69,0]	31 (33,6)
3	Выраженная	235,4** [157,5; 313,1]	54,4* [39,9; 68; 8]	1075,5** [878,2; 1272,7]	367,5** [250,7; 484,2]	626,9** [380,3; 873,4]	4 (4,3)

сов), наличие рецидива фебрильных инфекций мочевыводящих путей, двусторонний ПМР, а также повышение индекса дилатации мочеточника.

В заключение исследователи отметили, что прогностическая модель определения тяжести повреждения почек, созданная на основе искусственной нейронной сети, обученная на клинико-анамнестических, лабораторных, рентгенорадиологических и ультразвуковых данных собственной популяции пациентов с ПМР, имеет высокие предиктивные характеристики по каждому параметру выхода и позволяет классифицировать пациентов по риску развития структурных изменений в почечной паренхиме, создавая основу для реализации персонализированного подхода к тактике ведения данной группы больных.

Амбулаторное наблюдение за детьми, родившимися с очень низкой и экстремально низкой массой тела: клинические рекомендации Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России

Профессор кафедры неонатологии КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук **А.В. Дегтярева** проанализировала существующие методики по амбулаторному наблюдению за детьми, родившимися с низкой и экстремально низкой массой тела.

Актуальность. Известно, что ребенок, родившийся ранее 32-й недели гестации, считается глубоко недоношенным и не является полностью здоровым к моменту выписки из стационара, так как у таких детей ожидается целый ряд заболеваний со стороны различных систем организма и высокий риск их хронизации. Состояние физического развития у таких детей является своеобразным краеугольным камнем, на которое опираются специалисты при дальнейшем наблюдении ребенка. К моменту выписки из стационара большинство детей имеют дефицит массы тела и дефицит роста. Наиболее уязвимой группой являются дети с задержкой внутриутробного развития, так как дефицит макро- и микронутриентов – это факторы, которые влияют не только на показатели физического, но и нервно-психического развития ребенка в дальнейшем. Однако об-

ратной стороной медали является избыточный рост плода, несущий в себе такие риски, как метаболический синдром, ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания.

По словам профессора, одной из методик, применяемой в настоящее время на амбулаторном этапе наблюдения за недоношенными детьми, является вскармливание грудным молоком с фортификатором. К важнейшим диагностическим методам, отображающим динамику физического развития в постнатальном периоде, относят измерение индекса массы тела и использование центильных таблиц с учетом скорректированного возраста ребенка. Важным аспектом для практикующего специалиста является выбор субстрата для кормления ребенка, так как потребность в питательных веществах у недоношенного ребенка в постнатальном периоде выше, чем содержание этих микроэлементов в грудном молоке. В настоящее время одним из самых эффективных методов нутритивной поддержки ребенка на амбулаторном этапе является применение специальных белково-витаминных добавок (фортификаторов) для грудного молока. Показаниями к фортификации грудного молока являются: рождение ребенка с экстремально низкой массой тела, дефицитом массы тела при выписке, наличие хронических заболеваний, таких как бронхолегочная дисплазия, пониженное содержание уровня мочевины и фосфора в крови, либо повышенное содержание уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови (табл. 3).

При отсутствии грудного молока оптимальными являются лечебные формулы смесей, разработанные специально для недоношенных детей. Принцип вскармливания детей на амбулаторном этапе основан не только на степени дефицита массы тела, но и проценте усвоения грудного молока или смеси ребенком. Не менее важным является и регулярный осмотр ребенка врачами-специалистами и вакцинация от респираторно-вирусной инфекции. По словам профессора, при отсутствии противопоказаний диспансеризация должна производиться по паспортному, а не скорректированному возрасту (табл. 4).

В завершение доклада Анна Владимировна заключила, что создание служб катamnестического спектра является необходимым этапом для оказания по-

Таблица 3. Содержание белка, кальция, фосфора и энергетическая ценность молока женщин, родивших доношенных и недоношенных детей, а также потребность недоношенных детей
Table 3. Protein, calcium, phosphorus and energy value of milk in women, who gave birth to premature and mature babies, and the needs of premature babies

На 100 мл	Энергия, ккал	Белок, г	Кальций, мг	Фосфор, мг
Недоношенные				
1 нед	60	2,2	26	11
3–4 нед	77	1,4	25	14
Доношенные				
1 нед	60	1,8	26	12
3–4 нед	66	1,2	27	16
Содержание в 160 мл/кг в день				
Недоношенные				
1 нед	96	3,5	42	18
3–4 нед	123	2,2	40	22
Доношенные				
1 нед	96	2,9	42	19
3–4 нед	106	1,9	43	26
Потребность (г/кг в день)				
500–1500	110–130	3,5–4,5	120–220	70–120
1500–2000		3,0–4,0		
2000–2500		2,5–3,5		

Таблица 4. Диспансеризация детей первого года жизни
Table 4. Medical checkup of infants

Возраст, мес	2 ¹	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Педиатр	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Невролог	1		1	1 ²	1		1		1		1
Хирург	1				1						1
Ортопед	1				1			1 ²			1
Офтальмолог			1		1			1 ²			1
ЛОР-врач		1			1 ²						1
Отоакустическая эмиссия					1 ³						1 ³
Пульмонолог					1 ⁴						
Эндокринолог					1 ²						
Кардиолог					1 ²						
УЗИ тазобедренных суставов	1				1 ²						
УЗИ органов брюшной полости, почек		1			1 ²						1
Эхокардиография		1			1 ²						1
Нейросонография	1		1		1			1 ²			

¹ Или в 3 мес, если ребенок выписан после 2 мес.
² По показаниям.
³ Для детей из группы риска (цитомегаловирусная инфекция, менингит в анамнезе, другие факторы риска) или не прошедших аудиоскрининг.
⁴ Только для детей среднетяжелой и тяжелой степени бронхолегочной дисплазии.

мощи недоношенным детям. Это также позволит определять отдаленные последствия недоношенности на развитие детей и качество оказываемой им помощи.

Новые методы реабилитации детей с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы

Профессор кафедры спортивной и медицинской реабилитации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сече-

нова» Минздрава России, доктор медицинских наук **О.В. Гончарова** рассказала о новых методиках в реабилитации детей с перинатальными поражениями нервной системы.

Актуальность. Проблема перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы (ЦНС) представляет особую актуальность в связи с высокой значимостью их влияния на последующее нервно-психическое и физическое развитие детей. Ча-

стота их составляет от 73,6% до 90,0%. Дети, анамнез которых был отягощен перинатальной церебральной патологией, представляют категорию высокого риска по формированию систематической неуспеваемости в школе, склонности к поведенческим девиациям в подростковом периоде, социальной дезадаптации. Перинатальные гипоксические поражения ЦНС, способствуя развитию тяжелых нарушений структур головного мозга, служат основной причиной развития детской инвалидности. Усиление неврологической симптоматики у детей с перенесенной гипоксией отмечают в критические периоды развития, такие как период новорожденности, период от 3 до 6 месяцев жизни, дошкольный и начальный школьный возраст.

Клинически данные состояния проявляются как симптомами церебральной ишемии (синдром возбуждения, синдром угнетения, синдром вегето-висцеральных нарушений, синдром мышечной дистонии, синдром внутрочерепной гипертензии и др.), так и симптомами внутрочерепных кровоизлияний гипоксического генеза.

Профессор подчеркнула, что задачей современного здравоохранения является поиск оптимальных средств и методов, направленных на поддержку и реабилитацию детей с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС как в условиях стационара, так и амбулаторного звена. К этим методам относится внедрение дистанционных технологий оценки развития детей с перинатальными поражениями ЦНС. Учет получаемых различий по отдельным шкалам важен при разработке государственных приоритетных Программ Минздрава России и выборе моделей организации медико-психолого-социальной реабилитации детей в государственных и частных клиниках. Исследование позволяет выявить не только детей с отклонениями в развитии и разработать программы реабилитации, но и детей группы риска и оказывать им своевременную помощь.

В проведенном О.В. Гончаровой исследовании, начиная с 2012 г., проанализированы данные нервно-психического развития 545 детей (г. Москва) от двух месяцев до полутора лет жизни на базе 5 детских городских поликлиник по результатам добровольного анкетирования родителей с помощью компьютерного варианта Шкалы KID (версия Кентской шкалы оценки развития младенцев – Kent Infant Development Scale, KID Scale).

Согласно представленным результатам, у 48,6% детей с перинатальными поражениями ЦНС общее нервно-психическое развитие соответствует возрасту; 21,8% детей отстают в развитии; 29,5% опережают возрастные показатели развития. Установлена зависимость показателей общего развития детей от срока беременности, на котором произошли роды, от показателей общего соматического здоровья детей. Когнитивное развитие у 43,5% из всех протестированных детей соответствует возрасту; 20,6% детей отстают, 36,0% опережают сверстников по данному показателю. Моторное развитие у 51,7% детей соответствует возрасту; 23,3% отстают, а 25% детей опережают

остальных. Речевое развитие у 39,3% детей соответствует возрасту; 20,7% детей отстают от своих сверстников по данному показателю; 40% опережают его. По показателям «социальное развитие» и «самообслуживание» нормальное развитие отмечено у 43,2% детей и 45,9% соответственно, отстают 19,5% и 23,9%; опережают нормативные показатели 37,3% и 30,3% соответственно.

Самая большая доля детей с отклонениями в развитии выявлена в областях «моторное развитие» и «самообслуживание». В связи с полученными результатами очевидна необходимость дообследовать детей с выявленными отклонениями. Также рекомендована необходимость для родителей в овладении в «Школах для родителей» методами стимуляции моторного развития (массаж и лечебная физкультура, расширение пространства для детей с целью овладения двигательными навыками и пр.). При наличии нарушений в моторном развитии ребенок не может своевременно овладеть навыками самообслуживания, несмотря на работу с ним родителей/воспитателей – этим можно объяснить и факт большого числа детей с отклонениями в «самообслуживании». На все показатели развития детей влияет срок беременности, на котором произошли роды, что подчеркивает необходимость особого внимания к антенатальному периоду развития ребенка. На втором месте по степени влияния – показатели общего соматического здоровья детей, которые влияют на когнитивное, моторное и социальное развитие детей, на третьем – место воспитания ребенка, влияющее на когнитивное и речевое развитие.

Таким образом, медико-социальная и экономическая эффективность внедрения дистанционных технологий состоит в повышении качества медицинского обслуживания и экономии времени врачей, затрачиваемого на профилактические беседы и демонстрацию реабилитационных методик. Экономия личного времени родителей на посещение полного курса обучения в очных школах по массажу/обучению, плаванию и проведении профилактических бесед при посещениях кабинета здорового ребенка. Экономия средств государства, затрачиваемых на реабилитацию детей при позднем выявлении отклонений в развитии, использовании помещений для Школ и задействованности врачей в их работе. Подход «родители + компьютер» может применяться при скрининговом исследовании и для создания базы данных, имеет государственную ценность, научную и практическую значимость. В конечном итоге при формировании достаточной базы данных Российская Федерация примет участие в сравнительном анализе уровня развития детей не только в регионах РФ, но и разных странах.

Состояние и перспективы современной диагностики и лечения синдрома обструктивного апноэ сна у детей

Доктор медицинских наук, заведующая лабораторией научных основ оториноларингологии ФГАУ «НМИЦ здо-

ровья детей» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, **У.С. Малявина** проанализировала имеющиеся нормативные документы и систематизировала имеющиеся знания о СОАС, а также предложила оптимальную схему лечения и реабилитации детей со сложной междисциплинарной патологией.

Актуальность. По статистике обзора, проведенного профессором на базе кафедры в 2024 г., 70% родителей отмечают проблемы со сном у детей, храп отмечается у 10–14 % детей, частота синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) в детской популяции варьирует от 1% до 5% и максимальна в возрастной группе от двух до шести лет, чаще встречаясь при сопутствующих заболеваниях, таких как черепно-лицевые аномалии, неврологические нарушения и так далее.

СОАС у детей – это нарушение дыхания во сне, характеризующееся комбинацией повторяющихся эпизодов длительной частичной обструкции и/или периодической полной обструкцией верхних дыхательных путей, которые прерывают нормальную вентиляцию и нормальный паттерн сна. Он может проявляться как ночными симптомами, так и дневными. К ночным симптомам относятся: затруднение дыхания во сне или паузы в дыхании, стойкое ротовое дыхание, беспокойный сон, повышенное потоотделение и энурез. К дневным симптомам относятся нейроповеденческие нарушения: дефицит внимания, снижение успеваемости и памяти, нарушение поведения (гиперактивность, агрессивность, дневная сонливость, утомляемость).

К диагностическим критериям СОАС у детей, согласно Международной классификации нарушений сна третьего издания AASM, относятся одно или несколько из следующих критериев:

1. Храп.
2. Затрудненное, парадоксальное или затрудненное дыхание во время сна ребенка.
3. Сонливость, гиперактивность или проблемы с поведением и обучением.

Одно или более одного:

1. Обструктивное или смешанное апноэ или обструктивное гипопноэ на час сна.
2. Характер обструктивной гиповентиляции, определяемый как по меньшей мере 25% общего времени сна с гиперкапнией и/или с десатурацией кислорода в артериях в сочетании с одним или несколькими из следующих симптомов: храпом, сглаживанием формы давления в носу при вдохе и парадоксальными движениями грудобрюшной полости.

К согласительным документам, регламентирующим работу с данной группой пациентов, относят:

- Клинические рекомендации: синдром обструктивного апноэ сна у детей, ассоциированный с аденонозиллярной гипертрофией. Ориентирован преимущественно на врачей-неврологов, однако в выборке участвуют только дети с аденонозиллярной гипертрофией.
- Практическое руководство для врачей: храп и синдром обструктивного апноэ сна у детей.
- Зарубежные литературные обзоры и консенсусы.

В настоящее время «золотым стандартом» в диагностике данного синдрома является полисомнография. На сегодняшний день исследованию требуется ответить на два вопроса: характере апноэ и степени его тяжести. По рекомендациям Американской академии педиатрии (AAP), Европейского респираторного общества (ERS), Американской академии медицины сна (AASM) – всем детям с подозрением на СОАС. ААО-ННС (ассоциация хирургов головы и шеи) – дети с высоким риском (до 2 лет, с ожирением, синдромом Дауна, краниофациальными синдромами, нейромышечными заболеваниями, серповидно-клеточной анемией, мукополисахаридами) или при сомнениях в необходимости хирургического лечения или несоответствии данных анамнеза. К недостаткам данного метода относят сложность его выполнения и стоимость исследования.

Достойной альтернативой полисомнографии является кардиореспираторный мониторинг – регистрация дыхательного потока и дыхательных усилий, сатурации крови кислородом и регистрация электрокардиограммы. Данное исследование может выполняться амбулаторно, в том числе в домашних условиях. К другим альтернативным методам относят ночную непрерывную пульсоксиметрию и периферическую артериальную тонометрию. Также активно используется такой скрининговый метод, как анкетирование, например опросник PSQ (Pediatric Square Questionnaire). Данный опросник обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Не менее важным методом является аудио и видеодокументирование и клинический осмотр, эндоскопическое исследование носоглотки. Примечательно, что роль небных миндалин небольшого размера в обструкции верхних дыхательных путей следует оценивать по результатам слипэндоскопии.

После установления диагноза СОАС лечение можно условно разделить на три группы: хирургическое, консервативное и реабилитационное. К дополнительным факторам, без которых любое лечение будет неэффективным, относят: изменение образа жизни, снижение массы тела, ортодонтическое лечение и миогимнастику. В настоящее время основной проблемой для семей, где ребенку диагностирован СОАС, является отсутствие междисциплинарных центров маршрутизации для постановки диагноза, а также реабилитации после проведенного оперативного лечения.

Результаты. Так, в условиях современного здравоохранения возникают следующие задачи:

1. Объединение в одном учреждении специалистов для постановки диагноза СОАС;
2. Проведение обследования в соответствии с современным алгоритмом для детей с СОАС;
3. Оптимальная маршрутизация детей с СОАС на основании проведенного обследования;
4. Выбор оптимальной тактики лечения.

Современным ответом на эти задачи, по мнению Ульяны Станиславовны, является создание междисциплинарного центра лечения СОАС, где может быть прове-

дено комплексное обследование и выбор оптимальной тактики ведения каждого конкретного ребенка с нарушением дыхания во сне с применением современных методов диагностики, в соответствии с принципами доказательной медицины.

Лечение ревматических заболеваний у детей: достижения и перспективы

Доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, профессор Е.С. Жолобова, а также доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, профессор **Н.С. Подчерняева** представили обзор на современное состояние проблемы наблюдения и лечения за детьми с ревматическими заболеваниями.

Актуальность. В настоящее время ревматические заболевания включают более сотни нозологий. Среди них можно выделить две большие группы: ревматические заболевания суставов и диффузные заболевания соединительной ткани. В Москве в структуре ревматических заболеваний ревматический артрит занимает лидирующее место (рис. 2).

Это заболевание определяется как артрит неустановленной причины, присутствующий в течение 6 недель и возникающий до достижения ребенком 16-летнего возраста, при исключении других заболеваний. Этиология заболевания многофакторна и до сих пор пока не изучена, однако характерна наследственная предрасположенность и связь с перенесенной инфекцией, травмой или стрессом. Одной из самых серьезных проблем на сегодняшний момент является существование одновременно двух классификаций: Международной классификации болезней и Классификации Международной ассоциации ревматологов (ILAR), так как несоответствие между ними не всегда понятно специалисту. До 2005 г. прогноз ювенильного артрита был крайне неблагоприятным. Но все изменило изобретение биологической терапии, которая произвела настоящую революцию в лечении этой группы заболеваний.

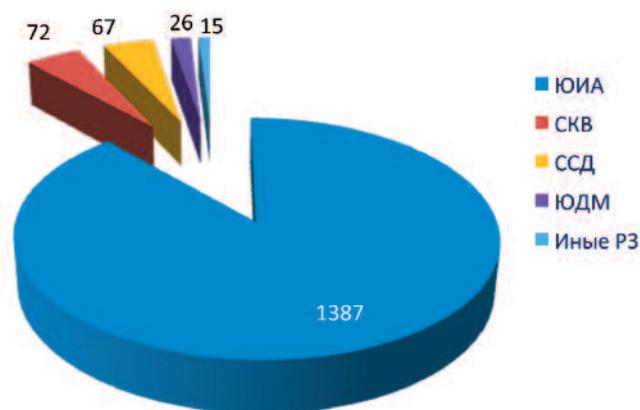
В настоящее время используется стратегия терапии «Тreat to target», целью которой является ремиссия или достижение неактивной фазы заболевания.

Настоящей клинической проблемой является необходимость в новых подходах в терапии и использование преимущественно парентерального пути введения существующих препаратов.

Хотя ювенильный идиопатический артрит занимает почти 80% в структуре аутоиммунных заболеваний, остальные заболевания также составляют большой класт. Среди них существуют как и более «старые» нозологии (системные васкулиты, острая ревматическая лихорадка и т.д.), так и новые заболевания (IgG4-ассоциированное заболевание). Таким образом, спектр заболеваний, лечением которых должен владеть ревмато-

Рис. 2. Структура ревматологической патологии у детей в Москве (n = 1565).

Fig. 2. Structure of rheumatic disorders in children, Moscow (n = 1565).



лог, расширяется. К нерешенным проблемам детской ревматологии относятся:

- отсутствие точных данных об этиологии заболевания, и, как следствие, отсутствие этиотропной терапии;
- необходимость уточнения генеза имеющихся симптомов и синдромов;
- поздняя диагностика и позднее начало лечения;
- резистентность ряда пациентов к стандартной терапии;
- «токсичность» традиционных противоревматических препаратов;
- малое количество клинических исследований у детей по сравнению со взрослыми;
- инвалидизация и/или низкое качество жизни при длительно сохраняющейся активности и прогрессировании заболеваний;
- формирование коморбидностей.

За последние 25 лет существенно изменилось отношение профессионального сообщества к синдрому/болезни Kawasaki, который является ведущей причиной приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний у детей. До 2010 г. у половины всех обследуемых детей отмечалось увеличение диаметра коронарных артерий, что впоследствии приводило к формированию ишемической болезни сердца и являлось основной причиной возникновения инфаркта миокарда в детском и молодом возрасте. В настоящее время частота формирования коронарных аневризм составляет менее 5%. Поэтому основными направлениями исследований в настоящее время являются:

- применение новых препаратов у пациентов, резистентных к назначению внутривенных иммуноглобулинов;
- разработка схем антикоагулянтной и антиагрегантной терапии для предупреждения формирования тромбов в аневризмах;
- предупреждение инфаркта миокарда у больных с постаневризматическим стенозом;

- разработка показаний для аортокоронарного шунтирования.

Еще одной серьезной проблемой является системная красная волчанка – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунной регуляции, определяющее образование антител (АТ) к антигенам ядер клеток с развитием иммунного воспаления в тканях различных органов.

Проблемы лечения системной красной волчанки у детей:

- Стандартная терапия не эффективна при лечении наиболее тяжелых вариантов системной красной волчанки у детей.
- Применение глюкокортикостероидов и неселективных цитотоксических препаратов сопряжено с высоким риском развития осложнений.
- Длительное применение глюкокортикоидов приводит к формированию коморбидной патологии.

Антифосфолипидный синдром – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся венозным и/или артериальным тромбозом и/или рецидивирующим синдромом потери плода, которые обусловлены персистирующими антифосфолипидными антителами. Частота антифосфолипидного синдрома в популяции составляет 1–5%, частота новых случаев составляет 5:100 000 в год с распространенностью 40–50 случаев на 100 тыс. населения. Препараты выбора работают не всегда, например в случае фагоцитарного синдрома, легочных геморрагий, тяжелых поражений, связанных с гемолитическими изменениями и нарушением функции органа (например, почек или центральной нервной системы), что может значительно влиять на качество жизни ребенка в последующем. В настоящее время активно изучаются возможности различных генно-инженерных биологических препаратов, например ритуксимаба и билимумаба. Вместе с этим, в последние годы показано, что главным патогенетическим механизмом является гиперинтерферонемия и гиперактивация сигнальных путей, обусловленных синтезом этих цитокинов. Наиболее эффективными считаются препараты, направленные против этих механизмов. Одним из ха-

рактерных проявлений данного синдрома является тромбоз мелких сосудов и трудность титровки парентеральных дозировок.

Ювенильный дерматомиозит – системное заболевание аутоиммунной этиологии, характеризующееся поражением мелких сосудов кожи, скелетной мускулатуры и внутренних органов с типичными клиническими проявлениями в виде лиловой эритемы в параорбитальной области и над суставами и проксимальной мышечной слабостью. Центральную роль в патогенезе ювенильного дерматомиозита играет васкулопатия: в начальной стадии имеет место васкулит, развивающийся с участием интерферонов I типа (ИФН I) и других цитокинов; в последующем наблюдается невоспалительная окклюзивная васкулопатия с уменьшением количества функционирующих капилляров. Применение тофацитиниба в лечении дерматомиозита оказало эффективность в лечении резистентного к стандартной терапии кожного синдрома, купирование миопатии, эффективность в лечении кальциноза, снижение суточной дозы глюкокортикостероидов, вплоть до полной отмены.

Исследователями также еще раз отмечена роль холекальциферола (витамин D 25-ОН) при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях, таких как ювенильный идиопатический артрит и системная красная волчанка. Особое внимание заслуживает тот факт, что частота дефицита/недостаточности холекальциферола (витамина D 25-ОН) у детей с САРЗ превышает таковую в популяции.

По словам Е.С. Жолобовой, прием препаратов, содержащих холекальциферол, способствует снижению активности воспаления у пациентов с ревматическими заболеваниями, активизирует клеточный и подавляет гуморальный иммунитет, влияет на активность САРЗ, предупреждает развитие коморбидной патологии (снижает кардиоваскулярный риск, предупреждает развитие остеопороза и переломов, снижает риск развития диабета, ожирения и др.);

Также, по словам докладчиков, холекальциферол (витамин D 25-ОН) может быть использован в качестве дополнительного средства профилактики обострений у пациентов в ремиссии.

Поступила в редакцию: 22.02.2024

Поступила после рецензирования: 01.03.2024

Принята к публикации: 14.03.2024

Received: 22.02.2024

Revised: 01.03.2024

Accepted: 14.03.2024



Предотвращает ли донорское человеческое молоко тяжелые расстройства со стороны кишечника у глубоко недоношенных детей или детей с очень низкой массой тела при рождении?

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Донорское человеческое молоко для профилактики некротизирующего энтероколита у глубоко недоношенных детей или детей с очень низкой массой тела при рождении».

Оригинальная публикация: Quigley M, Embleton ND, Meader N, McGuire W. Donor human milk for preventing necrotising enterocolitis in very preterm or very low-birthweight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 9. Art. No.: CD002971. DOI: 10.1002/14651858.CD002971.pub6.

Ключевые слова: недоношенные дети, некротизирующий энтероколит, Кокрейновский систематический обзор.

Для цитирования: Предотвращает ли донорское человеческое молоко тяжелые расстройства со стороны кишечника у глубоко недоношенных детей или детей с очень низкой массой тела при рождении? *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (9): 82–83.

DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00483

Donor human milk for preventing necrotising enterocolitis in very preterm or very low-birthweight infants

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Quigley M, Embleton ND, Meader N, McGuire W. Donor human milk for preventing necrotising enterocolitis in very preterm or very low-birthweight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 9. Art. No.: CD002971. DOI: 10.1002/14651858.CD002971.pub6.

Keywords: very preterm infants, necrotizing enterocolitis, Cochrane systematic review.

For citation: Donor human milk for preventing necrotising enterocolitis in very preterm or very low-birthweight infants. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (9): 82–83 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00483

Ключевые сообщения

- Вскармливание глубоко недоношенных детей или детей с очень низкой массой тела при рождении донорским человеческим молоком, а не молочной смесью, снижает риск развития некротизирующего энтероколита примерно в два раза.
- Вероятно, это незначительно влияет или не влияет вовсе на частоту инфекций и смертей во время пребывания младенцев в больнице.

Что такое некротизирующий энтероколит?

Глубоко недоношенные дети (родившиеся раньше срока более чем на восемь недель) и дети с очень низкой массой тела при рождении (менее 1,5 кг) подвержены риску развития некротизирующего энтероколита – тяжелого заболевания, при котором возникает воспаление и некроз (омертвление) слизистой оболочки кишечника. Это состояние может привести к серьезной инфекции, смерти, инвалидности или проблемам с развитием.

Что такое донорское молоко?

Одним из способов профилактики некротизирующего энтероколита у глубоко недоношенных детей или детей с очень низкой массой тела при рождении может быть вскармливание их донорским человеческим молоком (донорским молоком других женщин), а не искусственной смесью (обычно адаптированной из коровьего

молока), когда нет возможности использовать молоко матерей этих детей.

Что мы хотели выяснить?

Мы хотели узнать, снижает ли риск развития некротизирующего энтероколита, серьезных инфекций и смерти в случае отсутствия собственного молока у матери кормление донорским человеческим молоком глубоко недоношенного ребенка или ребенка с очень низкой массой тела при рождении, а не молочной смесью.

Что мы сделали?

Мы провели поиск исследований, сравнили и обобщили результаты обнаруженных исследований. Мы оценили нашу уверенность в доказательствах, основываясь на таких факторах, как методы и размеры исследований.

Что мы нашли?

Мы нашли 12 исследований с участием 2296 детей. Вскармливание глубоко недоношенных детей или детей с очень низкой массой тела при рождении донорским человеческим молоком, а не смесью, снижает риск развития некротизирующего энтероколита примерно в два раза. Вероятно, это незначительно влияет или не влияет вовсе на частоту инфекций или смертей во время пребывания младенцев в больнице.

Каковы ограничения этих доказательств?

Мы уверены в доказательствах относительно влияния на частоту развития некротизирующего энтероколита. Мы лишь в умеренной степени уверены в доказательствах в отношении частоты серьезных инфекций и смертей, поскольку не было проведено достаточного числа исследований, чтобы точно определить влияние на эти исходы. Кроме того, возможно, что люди, участвовавшие в исследованиях, знали, какое лечение они получают, что могло повлиять на результаты.

Насколько актуальны эти доказательства?

Доказательства актуальны по состоянию на февраль 2024 года.

Перевод: Попаз Марина Семеновна.

Редактирование: Юдина Екатерина Викторовна. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу: cochraneurussia@gmail.com

Источник: Quigley M, Embleton ND, Meader N, McGuire W. Donor human milk for preventing necrotising enterocolitis in very preterm or very low-birthweight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 9. Art. No.: CD002971. DOI: 10.1002/14651858.CD002971.pub6.

Ссылки: https://www.cochrane.org/ru/CD002971/NEONATAL_predotvrashchaet-li-donorskoe-chelovecheskoe-moloko-tyazhelye-rasstroystva-so-storony-kishechnika-u

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002971.pub6/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd

Пребиотики для профилактики некротизирующего энтероколита у недоношенных детей

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Пребиотики для профилактики некротизирующего энтероколита у глубоко недоношенных детей или детей с очень низкой массой тела при рождении».

Оригинальная публикация: Sharif S, Oddie SJ, Heath PT, McGuire W. Prebiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 6. Art. No.: CD015133. DOI: 10.1002/14651858.CD015133.pub2. Accessed 10 October 2024.

Ключевые слова: недоношенные дети, некротизирующий энтероколит, пребиотики, Кокрейновский систематический обзор.

Для цитирования: Пребиотики для профилактики некротизирующего энтероколита у недоношенных детей. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (9): 83–84. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00484

Prebiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Sharif S, Oddie SJ, Heath PT, McGuire W. Prebiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 6. Art. No.: CD015133. DOI: 10.1002/14651858.CD015133.pub2. Accessed 10 October 2024.

Keywords: very preterm infants, necrotizing enterocolitis, prebiotics, Cochrane systematic review.

For citation: Prebiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (9): 83–84 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00484

Цель обзора

Может ли применение пребиотиков предотвратить развитие некротизирующего энтероколита у глубоко недоношенных детей или детей с очень низкой массой тела при рождении?

Актуальность

Глубоко недоношенные дети (родившиеся более чем на 8 недель раньше срока) и дети с очень низкой массой тела при рождении (менее 1,5 кг) подвержены риску развития некротизирующего энтероколита, тяжелого состояния, при котором происходит воспаление и некроз части внутренней оболочки кишечника. Это состояние может привести к смерти, развитию тяжелой инфекции, а также долгосрочной инвалидности и пробле-

мам с развитием. Одним из способов профилактики некротизирующего энтероколита может быть добавление в молочные смеси пребиотиков (неперевариваемых цепочек сахаров, способствующих заселению кишечника полезными «пробиотическими» бактериями).

Что мы сделали?

Мы провели поиск исследований, в которых изучали влияние пребиотиков на риск развития некротизирующего энтероколита у глубоко недоношенных детей или детей с очень низкой массой тела при рождении. Мы сравнили и обобщили результаты этих испытаний, а также оценили нашу уверенность в доказательствах, основываясь на таких факторах, как методы и размеры исследований.

Что мы обнаружили?

Мы обнаружили семь испытаний с участием 705 младенцев. Испытания были в основном небольшими, и в большинстве из них были недостатки дизайна, которые могли привести к смещению результатов.

Основные результаты

Объединенный анализ показал, что применение пребиотиков у глубоко недоношенных детей или детей с очень низкой массой тела при рождении может оказывать незначительное влияние (или не влиять вовсе) на риск развития некротизирующего энтероколита, смерти или серьезных инфекций, но у нас мало уверенности в этих доказательствах. В одном испытании оценивали влияние на инвалидность или развитие, но у нас мало уверенности в этих доказательствах.

Каковы ограничения этих доказательств?

У нас мало уверенности в доказательствах в отношении влияния на риск развития некротизирующего энтероколита, смерти и серьезных инфекций (и очень мало уверенности во влиянии на исходы, связанные с

инвалидностью и развитием) из-за опасений, что методы, использованные во включенных в обзор исследованиях, могли внести смещение, преувеличивающее пользу от приема пребиотиков, а также из-за неточности некоторых оценок эффекта.

Насколько актуальны эти доказательства?

Доказательства актуальны по состоянию на июль 2022 года.

Перевод: Якушина Ксения Алексеевна.

Редактирование: Юдина Екатерина Викторовна. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь к нам по адресу: cochrane.russia@gmail.com

Источник: Sharif S, Oddie SJ, Heath PT, McGuire W. Prebiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 6. Art. No.: CD015133. DOI: 10.1002/14651858.CD015133.pub2.

Ссылки: https://www.cochrane.org/ru/CD015133/NEONATAL_prebiotiki-dlya-profilaktiki-nekrotiziruyushchego-enterokolita-u-nedonoshennyh-detey
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015133.pub2/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение



XIV межрегиональная конференция АЛГОРИТМЫ диагностики и лечения эндокринных заболеваний

18-19 декабря
2024

г. Москва,
Раменский бульвар, дом 1.
Кластер «Ломоносов»,
ИНТЦ МГУ «Воробьевы горы»



Обзор

Самоконтроль гликемии у пожилых: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

И.А. Барсуков✉, А.А. Демина

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия
✉palantirr@inbox.ru

Аннотация

За последние 50 лет частота сахарного диабета 2-го типа в старшей возрастной группе значительно увеличилась, а пожилые пациенты (старше 65 лет) составляют половину от всех случаев диагностированного заболевания. При этом наличие сопутствующих заболеваний, увеличение риска развития гипогликемии, снижение способности к самообслуживанию и повышение риска падений являются дополнительными факторами, усложняющими контроль заболевания у данной категории больных. Доступность современных технологий в управлении сахарным диабетом позволяет осуществлять дополнительный контроль гликемии у таких больных, в том числе со стороны родственников, что особенно важно в случае развития старческой астении и деменции. Как следствие, возможность принимать клинические решения на основе более полной информации позволяет существенно улучшить не только качество жизни пациентов, но и увеличить ожидаемую продолжительность жизни за счет снижения риска развития и прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет, самоконтроль глюкозы крови, старческая астения.

Для цитирования: Барсуков И.А., Демина А.А. Самоконтроль гликемии у пожилых: новые возможности. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (9): 85–90. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00485

Review

Blood glucose self-monitoring in older adults: new approaches

Ilya A. Barsukov✉, Anna A. Demina

Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia
✉palantirr@inbox.ru

Abstract

Over the last 50 years the prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) in older adults (>65 years) rose dramatically. Comorbidity, high risk of hypoglycemia, lack of resilience an individual care needs are additional risk factors that complicate disease management in these patients. The availability of new technologies in diabetes management allow to provide additional control of blood glucose levels in these patients by there relatives, that is of a great importance in case of frailty and dementia. As the result, the possibility of making clinical decisions based on greater amount of information allow to ameliorate not only the patient's quality of life, but also to extend life expectancy by reducing the risk of onset and progression of macro- and microvascular complications.

Keywords: diabetes mellitus, blood glucose self-monitoring, frailty.

For citation: Barsukov I.A., Demina A.A. Blood glucose self-monitoring in older adults: new approaches. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (9): 85–90 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00485

Увеличение распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД 2) среди населения является социально-значимой проблемой для систем здравоохранения во всем мире. По статистике около полумиллиарда человек в мире страдает СД, при этом 90% всех случаев приходится на СД 2 [1]. За последние 50 лет частота СД 2 в старшей возрастной группе значительно увеличилась, и пожилые пациенты (старше 65 лет) составляют половину от всех случаев диагностированного заболевания [2, 3]. Важно, что у пациентов старшей возрастной группы отмечается более выраженная вариабельность физических и когнитивных возможностей, чем у молодых пациентов [3]. Более того, наличие сопутствующих заболеваний, увеличение риска развития гипогликемии, снижение способности к самообслуживанию и повышение риска падений являются дополнительными факторами, усложняющими контроль забо-

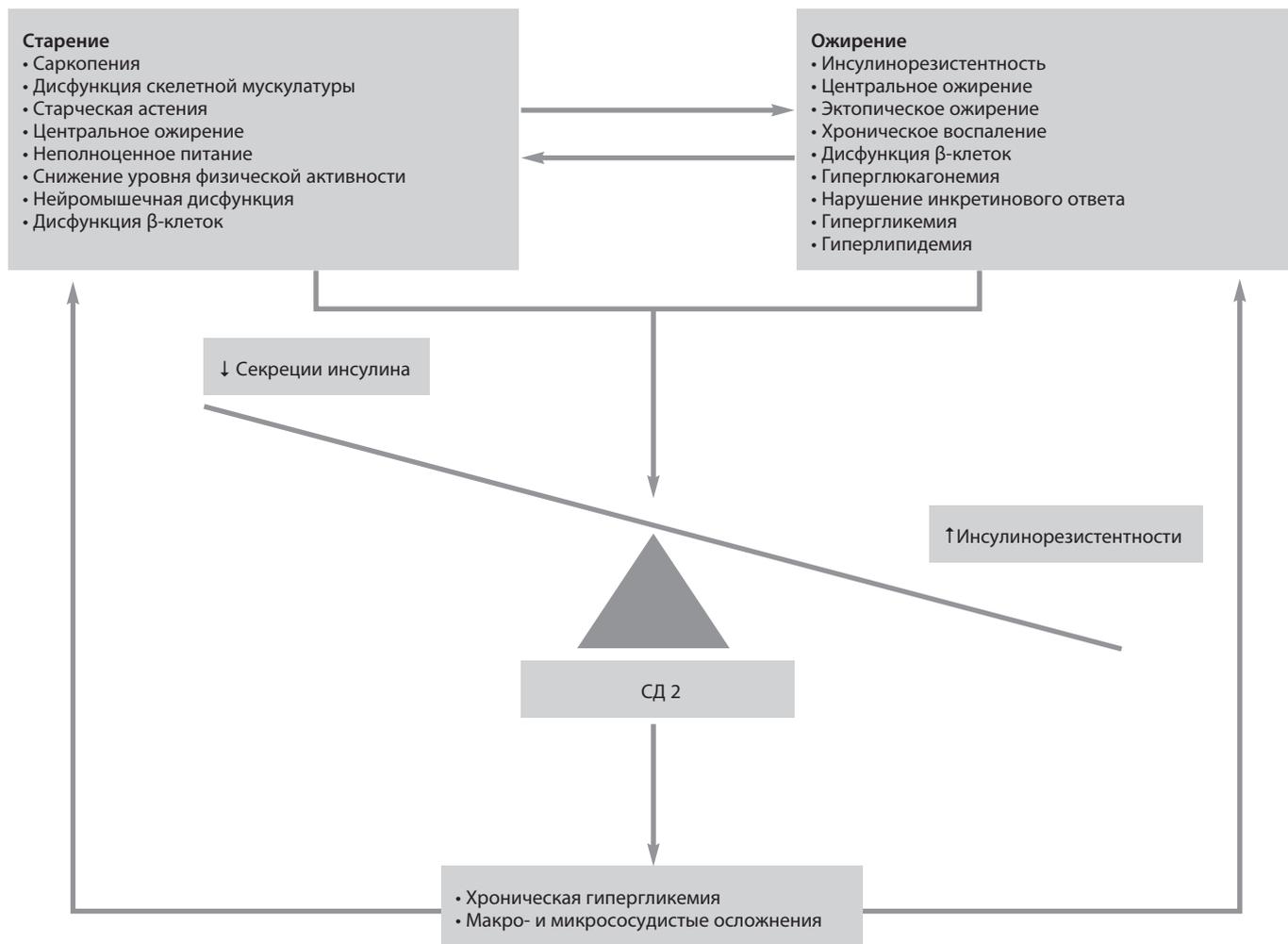
левания у данной категории больных [4]. Согласно прогнозам к 2045 г. распространенность СД 2 среди пациентов в возрасте старше 75 лет будет составлять порядка 24% [2].

Особенности развития и течения сахарного диабета в пожилом возрасте

Патогенез развития сахарного диабета 2-го типа у пожилых

Основой патогенеза СД 2 является прогрессирующее снижение функции бета-клеток в сочетании с развитием инсулинорезистентности и иными нарушениями (в частности, гиперклюкагонемией и нарушением инкретинового ответа) [5]. Как правило, наличия одной лишь инсулинорезистентности недостаточно для развития СД 2, однако длительная гиперинсулинемия, развивающаяся на этом фоне, приводит к выпадению пер-

Рис. 1. Патогенетические взаимосвязи старения, ожирения и СД 2.



вой, а со временем и второй фазы инсулинового ответа на повышение глюкозы крови [5]. Старение также вносит свой вклад в патогенез СД 2 как напрямую за счет снижения функции бета-клеток и снижения секреции инсулина, так и косвенно за счет повышения инсулинорезистентности вследствие избыточной массы тела и других факторов риска [6, 7]. Так, с возрастом происходит накопление висцеральной жировой ткани (в печени, кардиальной и скелетно-мышечной ткани) с одновременным снижением мышечной массы и функциональных возможностей мышц (саркопения), которые могут в том числе усугубляться малоподвижным образом жизни [7–9]. Избыток висцеральной и эктопической жировой ткани, в свою очередь, снижает чувствительность клеток к инсулину путем увеличения синтеза адипокинов и цитокинов, влияющих на инсулиновые рецепторы (фактор некроза опухоли, С-реактивный белок и пр.), тем самым усугубляя инсулинорезистентность [10]. Схематически патогенетические взаимосвязи старения, ожирения и СД 2 у пожилых пациентов представлены на рис. 1.

Старческая астения

Старческая астения представляет собой симптомокомплекс, проявляющийся снижением физиологических резервов организма и нарушением ответа на стрессовые воздействия [11]. На сегодняшний день существует несколько фенотипических моделей, определяющих наличие синдрома:

- модель, разработанная L. Fried и соавт. (фенотипическая), включающая в себя снижение массы тела, силы сжатия, скорости ходьбы, уменьшения уровня физической активности и повышенную утомляемость. Наличие хотя бы трех из перечисленных симптомов соответствует критериям астении [12];

- модель, разработанная K. Rockwood и A. Mitnitski (накопления дефицитов), которая представляет собой индекс старческой астении и определяет уровень зависимости индивидуума от медицинской помощи. Индекс рассчитывается на основании перечня из 70 (впоследствии сокращенного до 40) заболеваний и симптомов: чем ближе значение к единице, тем более выражена степень астении [13].

Определить точную распространенность старческой астении среди пациентов пожилого возраста не представляется возможным из-за отсутствия единого универсального метода оценки данного состояния. По данным имеющихся систематических обзоров и метаанализов, она варьирует от 10% до 71,6% среди пациентов старшей возрастной группы в зависимости от уровня жизни в стране [14] и места проведения оценки (условия стационара или пациенты, живущие вне дома престарелых) [15, 16].

Саркопения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Саркопения представляет собой прогрессирующую потерю мышечной массы и снижение силы мышц с возрастом [17], которые вносят существенный вклад в определение фенотипа старческой астении. Развитие данного состояния ассоциировано с повышенным риском падений, развитием гипогликемии, снижением способности к самообслуживанию и увеличением частоты госпитализаций и смертности [18]. Известно, что после 50 лет происходит снижение мышечной массы в среднем на 1–2%. Скорость потери увеличивается с возрастом и после 60 лет может достигать от 3% и выше ежегодно [3]. Примечательно, что у пациентов с СД 2 отмечается более выраженная потеря мышечной массы, чем у здоровых лиц [3] за счет нарушения процесса передачи сигнала от инсулина клеткам мышечной ткани и, как следствие, снижения синтеза белка и увеличения его распада [19]. В совокупности с гипергликемией, оксидативным стрессом и развитием поздних осложнений СД это существенно повышает риск развития старческой астении [3].

Гипогликемия

Одной из значимых проблем при ведении пожилых пациентов с СД 2 является высокий риск развития гипогликемии. В ряде исследований было показано, что гипогликемия значительно увеличивает риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов старшей возрастной группы [20, 21]. Точную распространенность данного состояния среди пациентов старшей возрастной группы назвать затруднительно в связи с различиями в критериях определения гипогликемии в когортных исследованиях и применяемой сахароснижающей терапии. Согласно имеющимся данным частота легких гипогликемических состояний варьируется от 5 до 16 эпизодов на пациента в год, в то время как тяжелые гипогликемии встречаются с частотой от 0,10 до 0,44 эпизодов и наиболее часто встречаются у пациентов, получающих препараты сульфонилмочевины или инсулин [3].

Физиологические изменения, происходящие в процессе старения организма, могут также снижать чувствительность к гипогликемиям и реакцию на нее. Так, было показано, что у пожилых пациентов частота распознавания гипогликемий была существенно ниже, а время восстановления дольше, чем у молодых пациен-

тов. Примечательно, что симптомы гипогликемии у пожилых пациентов могут быть нетипичными и проявляться падением, транзиторной ишемической атакой, тошнотой и шаткостью походки, тем самым существенно затрудняя диагностику [22, 23].

Снижение когнитивных способностей

Неудовлетворительный контроль СД 2 является дополнительным фактором риска снижения когнитивных способностей и развития деменции (в том числе болезни Альцгеймера) у пожилых пациентов за счет инсулинорезистентности и развития микро- и макрососудистых осложнений. Так, в ходе 20-летнего наблюдательного исследования было установлено, что у пациентов с СД 2, развившимся в среднем возрасте, снижение когнитивных способностей было более выраженным, чем у людей без диабета [24], а уровень гликированного гемоглобина коррелировал с риском развития деменции: чем выше (хуже компенсация углеводного обмена) или ниже (частые гипогликемии) уровень HbA_{1c}, тем выше риск [25].

Цели лечения сахарного диабета 2-го типа у пожилых пациентов

Основной задачей лечения пожилых пациентов с СД 2 является достижение баланса между длительностью пребывания в гипергликемии и снижением частоты гипогликемий. Принимая во внимание разнообразие фенотипов среди пациентов старшей возрастной группы (а именно когнитивные особенности, сопутствующие заболевания и т.д.), целевые показатели гликемического контроля должны быть подобраны индивидуально с учетом всех факторов [5, 26]. Достижение адекватных показателей гликемии способствует снижению частоты развития и прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений СД независимо от возраста пациента. Тем не менее попытки более строгого контроля глюкозы крови и интенсификации терапии у пожилых пациентов могут не иметь существенных преимуществ за счет повышенного риска развития гипогликемии в данной возрастной группе [5, 26].

На сегодняшний день в Российской Федерации действует алгоритм индивидуализированного выбора терапевтической цели по уровню гликированного гемоглобина в зависимости от возраста пациента, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и/или риска тяжелой гипогликемии. Пациенты пожилого и старческого возраста условно могут быть поделены на несколько групп, в том числе на основании ряда критериев, характеризующих их функциональные возможности. Так, в случае относительно сохранного состояния пациента, отсутствия тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний и старческой астении целевой показатель HbA_{1c} должен составлять <7,5%. Напротив, пожилые пациенты, страдающие старческой астенией и/или деменцией, могут придерживаться менее строгих показателей гликемии, соответствующих целевому показателю HbA_{1c} <8,5% (см. таблицу) [26].

Целевые показатели гликированного гемоглобина у пациентов пожилого и старческого возраста				
Риски	Критерии пациентов			
	Функционально независимые	Функционально зависимые без СА и/или деменции	Функционально зависимые с СА и/или деменцией	Ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет атеросклеротических ССЗ и/или риска тяжелой гипогликемии	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические ССЗ и/или риски тяжелой гипогликемии	<8,0%			

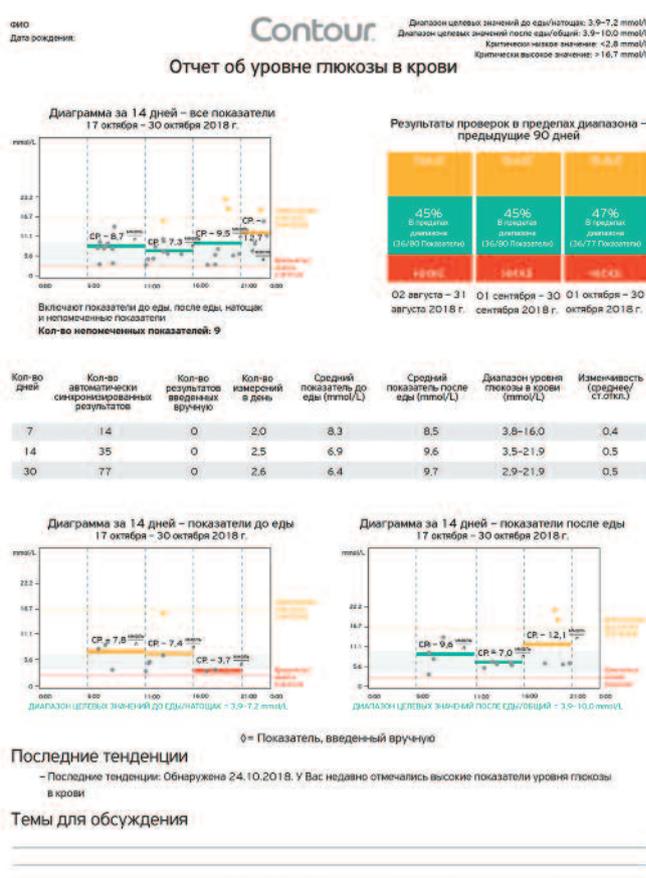
Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СА – старческая астения.

Рис. 2. Иллюстрация функции «Умная подсветка» (Smartlight™) глюкометра Контур Плюс Уан в зависимости от уровня глюкозы крови.



Активное развитие современных технологий по контролю СД существенно расширило возможности современной медицины. Повышение доступности систем непрерывного мониторингования глюкозы и новых моделей глюкометров позволяет осуществлять дистанционный контроль за пожилым пациентом со стороны как родственников, так и врачей. Одной из таких моделей является глюкометр Контур Плюс Уан (Contour™ Plus One), который позволяет проводить дистанционный контроль состояния углеводного обмена при помощи приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes) и облачного хранилища Contour™ Cloud. Несомненно, важной особенностью глюкометра с позиции ведения пожилых пациентов является возможность настройки на-

Рис. 3. Пример отчета об уровне глюкозы крови (приложение Контур Диабитис).



поминаний о контроле глюкозы крови, а также функция «Умная подсветка» (Smartlight™), которая при помощи световых индикаторов мгновенно информирует об уровне нахождения глюкозы в пределах, выше или ниже целевого диапазона (рис. 2). В дополнение к этому прибор обладает функцией «Второй шанс», которая позволяет в течение 60 с дополнительно нанести кровь на тест-полоску в том случае, когда первого образца оказалось недостаточно для анализа.

Возможность дистанционного наблюдения и формирования отчетов в приложении Контур Диабитис родственниками для последующего их предоставления лечащему врачу особенно актуальна в случае снижения когнитивных способностей пожилого пациента с СД, так как позволяет облегчить процесс принятия клинических решений по коррекции терапии (рис. 3).

Заключение

Высокая распространенность СД 2 среди лиц пожилого возраста и значительная вариабельность сопутствующих заболеваний в данной когорте больных ставит перед практикующим врачом непростую задачу по сохранению баланса между достижением целевых показателей гликемического контроля и одновременным

снижением риска развития гипогликемий. Доступность современных технологий в управлении СД позволяет осуществлять дополнительный контроль гликемии у таких больных со стороны родственников, что особенно важно в случае развития старческой астении и деменции. Как следствие, возможность принимать клинические решения на основе более полной информации позволяет существенно улучшить не только качество жизни пациентов, но и увеличить ожидаемую продолжительность жизни за счет снижения риска развития и прогрессирования макро- и микрососудистых осложнений СД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Khan MAB et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health* 2019;10(1):107. DOI: 10.2991/jegh.k.191028.001
- Sun H et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119
- Bellary S et al. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management. *Nature Reviews Endocrinology. Nature Research* 2021;17(9):534-48. DOI: 10.1038/s41574-021-00512-2
- Bezerra CB et al. Characteristics of the clinical treatment of Brazilian and French older adults with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;181:109088. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109088
- ElSayed NA et al. Older Adults: Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care* 2023;46(Supplement 1):S216-S229. DOI: 10.2337/dc23-S013
- Li N et al. Aging and stress induced β cell senescence and its implication in diabetes development. *Aging* 2019;11(21):9947-59. DOI: 10.18632/aging.102432
- Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res* 2018;123(7):886-904. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312806
- Shou J, Chen P-J, Xiao W-H. Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetol Metab Syndr* 2020;12(1):14. DOI: 10.1186/s13098-020-0523-x
- Al-Sofiani ME, Ganji SS, Kalyani RR. Body composition changes in diabetes and aging. *J Diabetes Complications* 2019;33(6):451-9. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.03.007
- Mancuso P, Bouchard B. The Impact of Aging on Adipose Function and Adipokine Synthesis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10. DOI: 10.3389/fendo.2019.00137
- Hoogendijk EO et al. Frailty: implications for clinical practice and public health. *The Lancet* 2019;394(10206):1365-75. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31786-6
- Fried LP et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146-M157. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M146
- Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci* 2007;62(7):722-7. DOI: 10.1093/gerona/62.7.722
- Siriwardhana DD et al. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8(3):e018195. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018195
- Doody P et al. The prevalence of frailty and pre-frailty among geriatric hospital inpatients and its association with economic prosperity and healthcare expenditure: A systematic review and meta-analysis of 467,779 geriatric hospital inpatients. *Ageing Res Rev* 2022;80:101666. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101666
- He B et al. Prevalence and Risk Factors for Frailty Among Community-Dwelling Older People in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging* 2019;23(5):442-450. DOI: 10.1007/s12603-019-1179-9
- Cruz-Jentoft AJ et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(4):601-1. DOI: 10.1093/ageing/afz046
- Zhang X et al. Falls among older adults with sarcopenia dwelling in nursing home or community: A meta-analysis. *Clinical Nutrition* 2020;39(1):33-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.01.002
- Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *Journal of Endocrinology* 2016;229(2):R67-R81. DOI: 10.1530/JOE-15-0533
- Davis SN et al. Effects of Severe Hypoglycemia on Cardiovascular Outcomes and Death in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care* 2019;42(1):157-63. DOI: 10.2337/dc18-1144
- Miller ME et al. Effects of Randomization to Intensive Glucose Control on Adverse Events, Cardiovascular Disease, and Mortality in Older Versus Younger Adults in the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 2014;37(3):634-43. DOI: 10.2337/dc13-1545
- Hope SV et al. Are we missing hypoglycaemia? Elderly patients with insulin-treated diabetes present to primary care frequently with non-specific symptoms associated with hypoglycaemia. *Prim Care Diabetes* 2018;12(2):139-46. DOI: 10.1016/j.pcd.2017.08.004
- Lee AK et al. Severe Hypoglycemia and Risk of Falls in Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2020;43(9):2060-5. DOI: 10.2337/dc20-0316
- Rawlings AM et al. Diabetes in Midlife and Cognitive Change Over 20 Years. *Ann Intern Med* 2014;161(11):785. DOI: 10.7326/M14-0737
- Janssen J et al. HbA_{1c}, Insulin Resistance, and β -Cell Function in Relation to Cognitive Function in Type 2 Diabetes: The CAROLINA Cognition Substudy. *Diabetes Care* 2019;42(1):e1-e3. DOI: 10.2337/dc18-0914
- Дедов И.И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1-157. DOI: 10.14341/DM13042
- Дедов И. et al. Standards of Specialized Diabetes Care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1-157 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Барсуков Илья Алексеевич – канд. мед. наук, доц., ст. науч. сотр. отд-ния терапевтической эндокринологии, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: palantirr@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1889-8555; Scopus Author ID: 57225446501; eLibrary SPIN: 7946-8566

Демина Анна Александровна – науч. сотр. отд-ния терапевтической эндокринологии, ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: annagalitskova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7742-5782; Scopus Author ID: 58318134200; eLibrary SPIN: 2345-6369

Поступила в редакцию: 04.09.2024

Поступила после рецензирования: 13.09.2024

Принята к публикации: 19.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ilya A. Barsukov – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI). E-mail: palantirr@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-1889-8555; Scopus Author ID: 57225446501; eLibrary SPIN: 7946-8566

Anna A. Demina – Res. Officer, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI). E-mail: annagalitskova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7742-5782; Scopus Author ID: 58318134200; eLibrary SPIN: 2345-6369

Received: 04.09.2024

Revised: 13.09.2024

Accepted: 19.09.2024



Селен и нарушения функции щитовидной железы: от патофизиологии к терапевтическим возможностям

Е.Н. Дудинская✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉Katharina.gin@gmail.com

Аннотация

Обзор посвящен обсуждению роли селена в метаболизме гормонов щитовидной железы и его влияния на риски развития тиреоидных заболеваний, наиболее распространенными из которых являются аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото) и болезнь Грейвса. Селен, входящий в состав селенопротеинов, таких как глутатионпероксидазы и йодтирониндейодиназы, участвует в синтезе и регуляции тиреоидных гормонов, а также оказывает антиоксидантное воздействие на тиреоциты. Дефицит селена может способствовать развитию тиреоидной патологии, усугубляя процессы воспаления и увеличивая уровень антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. Клинические исследования показывают, что добавки с селеном способны снижать уровень тиреоидных аутоантител у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, улучшая структуру щитовидной железы и уменьшая активность воспаления. При болезни Грейвса добавки с селеном демонстрируют положительное влияние на прогрессирование офтальмопатии и качество жизни пациентов. Однако эффект селена варьируется в зависимости от исходных уровней микроэлемента, что подчеркивает необходимость индивидуального подхода к лечению. Обзор литературы указывает на значительную роль селена в поддержании здоровья щитовидной железы и подчеркивает необходимость дальнейших исследований для оптимизации терапии на основе добавок с селеном.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, тиреотоксикоз, аутоиммунный тиреоидит, селен, антиоксиданты.

Для цитирования: Дудинская Е.Н. Селен и нарушения функции щитовидной железы: от патофизиологии к терапевтическим возможностям. *Клинический разбор в общей медицине.* 2024; 5 (9): 91–98. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00486

Selenium and thyroid dysfunction: from pathophysiology to treatment options

Ekaterina N. Dudinskaya✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉Katharina.gin@gmail.com

Abstract

The review focuses on the discussion of the role of selenium in the thyroid hormone metabolism and its impact on the risk of thyroid disorders, among which the most common are autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease) and Graves' disease. Selenium, which is a component of selenoproteins, such as glutathione peroxidase and iodothyronine deiodinases, is involved in the thyroid hormone synthesis and regulation and has an antioxidant effect on thyrocytes. Selenium deficiency can contribute to the development of thyroid disorders, aggravating the inflammatory processes and increasing the levels of antibodies against thyroid peroxidase (TPO AB) and thyroglobulin (TG AB).

Clinical trials show that selenium supplements can reduce the levels of thyroid autoantibodies in patients with autoimmune thyroiditis, thereby improving the thyroid structure and reducing inflammation. In patients with Graves' disease, selenium supplements demonstrate a positive effect on the ophthalmopathy progression and quality of life. However, the effect of selenium varies depending on the mineral baseline levels, which emphasizes the need for individual approach to treatment. The literature review shows an important role of selenium in maintaining health of the thyroid gland and emphasizes the need for further research aimed to optimize therapy based on the selenium supplementation.

Keywords: thyroid hormones, thyrotoxicosis, autoimmune thyroiditis, selenium, antioxidants.

For citation: Dudinskaya E.N. Selenium and thyroid dysfunction: from pathophysiology to treatment options. *Clinical review for general practice.* 2024; 5 (9): 91–98 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00486

Введение

Селен является жизненно важным микроэлементом, играющим ключевую роль в различных биологических процессах, включая антиоксидантную защиту, иммунную функцию и регуляцию синтеза гормонов щитовидной железы. В организме человека селен входит в состав селенопротеинов, таких как глутатионпероксидазы (GPx) и йодтирониндейодиназы, которые участвуют в метаболизме тиреоидных гормонов и обеспечивают защиту клеток и тканей от оксидативного стресса. Особенно важен селен для нормального функционирования щитовидной железы,

которая содержит больше селена на грамм ткани, чем любой другой орган [1].

Распространенность дефицита селена в мире варьируется в зависимости от географических факторов, поскольку концентрация селена в почвах и продуктах питания различается в разных регионах. Наибольший дефицит селена наблюдается в регионах с низким содержанием микроэлемента в почве, таких как определенные части Европы, Китая и Новой Зеландии [2].

По данным исследований, примерно 1 млрд человек во всем мире может страдать от дефицита селена, что увеличивает риск развития различных заболеваний,

включая нарушения в работе щитовидной железы и иммунной системы [3].

Селен необходим для регуляции синтеза тиреоидных гормонов – трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), а также для защиты щитовидной железы от повреждений, вызванных оксидативным стрессом. Дефицит селена может привести к нарушению активности селенопротеинов, что отрицательно сказывается на функции щитовидной железы и способствует развитию таких заболеваний, как аутоиммунный тиреоидит и болезнь Грейвса и др. [4]. С учетом глобальной распространенности дефицита селена и его ключевой роли в поддержании здоровья щитовидной железы, изучение воздействия добавок с селеном на заболевания щитовидной железы является актуальной проблемой современной клинической медицины.

Селен и селеносодержащие белки

Селен присутствует в природе в органических и неорганических формах.

1. Органические формы селена:

- селенометионин (Se-Met), селеноцистеин (Se-c) и метилселеноцистеин – основные органические формы селена;
- Se-Met биотрансформируется для синтеза определенных селенопротеинов и не является напрямую токсичным даже в высоких дозах [5]. Поступивший в организм селенометионин может связываться с белками тканей, особенно мышечными белками, образуя резервуар, который медленно высвобождается в соответствии со скоростью оборота белка в организме [6];
- Se-Met встречается в растительных источниках, таких как зерновые, а также в селеновых дрожжах;
- Se-c является активным компонентом селеносодержащих белков.

2. Неорганические формы селена. Присутствуют в почвах (например, в виде селенита и селената) и часто используются в биологически активных добавках. Неорганический Селен имеет большую кумулятивную токсичность, плохо усваивается [7] и не подходит для использования человеком.

В организме животных Se-Met может заменять метионин в различных белках. А Se-c входит в состав активных центров ключевых селеносодержащих белков, или селенопротеинов, которые играют ключевую роль в метаболизме тиреоидных гормонов и защите клеток щитовидной железы от оксидативного стресса. Щитовидная железа содержит наибольшее количество селена среди всех органов человека, что подчеркивает его важность в поддержании ее нормальной функции.

Основными селенопротеинами являются:

- **Глутатионпероксидаза (GPX)** – это основной антиоксидантный фермент, поддерживающий внутриклеточную концентрацию восстановленного глутатиона, катализирующий восстановление пероксида водорода (H_2O_2), тем самым GPX защищает клетки от окислительного стресса, уменьшает количество фосфо-

липидных гидропероксидаз, предотвращает преждевременный апоптоз клетки.

- **Йодтирониндейодиназы (ID)**, которые необходимы для преобразования неактивного Т4 в активный Т3. Существует три типа йодтирониндейодиназ:

- дейодиназы 1 и 2-го типа, которые катализируют локальное (внутриклеточное) превращение Т4 в активный Т3 в периферических тканях;

- дейодиназа 3-го типа: отвечает за инактивацию гормонов, превращая Т4 в реверсивный Т3 (rТ3) и Т3 в Т2, что предотвращает чрезмерное накопление активных форм гормонов.

Йодтирониндейодиназы обеспечивают антиоксидантную защиту и участвуют в синтезе гормонов Т3 и Т4 из йода и тирозина, их активации и деактивации. Этот процесс контролируется ферментом тиреопероксидазой (ТПО) [4].

В активном центре этих трех дейодиназ присутствует редкая аминокислота – Se-c. В селенопротеинах кодон UGA, обычно отвечающий за завершение трансляции, кодирует включение Se-c. В мРНК селенопротеинов содержится особая петлеобразная структура, называемая элементом вставки Se-c. Эта структура активирует специфический фактор элонгации, который связывается с селеноцистеиновой тРНК, что способствует внедрению Se-c в растущую полипептидную цепь на рибосоме [8].

- **Тиоредоксинредуктаза (TXNRD)** – относится к группе пиридиновых оксидоредуктаз и обеспечивает оксидоредуктазную активность, регулирует клеточный окислительно-восстановительный потенциал, пролиферацию и рост клеток.

- **Селенопротеин P (SELENOP)** – основной переносчик селена. Именно уровень селенопротеина P используется как маркер селенового статуса организма. SELENOP – единственный белок, содержащий более одного атома селена (при высокой обеспеченности селеном может содержать вплоть до 10 атомов). Основная же функция SELENOP также состоит в антиоксидантной защите клеток.

- **Селенопротеин N (SELENON)**, способствующий распаду H_2O_2 .

- **Селенопротеин S (SELENOS)**, регулирующий контроль функции эндоплазматической сети.

- **Метионинсульфоксидредуктаза B1 (MSRB1)**, отвечающая за антиоксидантную защиту клеток.

Синтез тиреоидных гормонов осуществляется в несколько последовательных стадий [9].

1. Тиреоциты поглощают йодиды, которые проникают через базальную мембрану в фолликулярные клетки щитовидной железы.

2. Йодиды подвергаются окислению, после чего молекулярный йод связывается с тиреоглобулином (ТГ).

3. Происходит формирование монойодтирозина (МИТ) и дийодтирозина (ДИТ), которые далее конденсируются, образуя Т4 и Т3.

4. Тироксин и трийодтиронин, а также МИТ и ДИТ высвобождаются в результате протеолитического распада ТГ.

5. Происходит дейодирование йодтиронинов, что позволяет повторно использовать йодид в дальнейшем синтезе гормонов.

6. Т4 подвергается 5'-дейодированию с образованием активной формы – трийодтиронина (Т3).

После попадания в клетки щитовидной железы ионы йода активируются H_2O_2 под действием ТПО, которая катализирует йодирование тирозина, создавая промежуточные соединения, такие как МИТ и ДИТ, которые затем комбинируются для формирования Т3 и Т4. Активация и дезактивация Т4 требуют участия йодотирониндейодиназы для завершения процесса [10].

Когда йода в организме достаточно, выработка H_2O_2 является необходимым шагом, который ограничивает синтез гормонов щитовидной железы. Но в условиях дефицита йода, при стимуляции высоким тиреотропным гормоном, тиреоциты вырабатывают больше H_2O_2 , накопление которого постепенно повреждает клетки щитовидной железы. Селенопротеины, такие как GPx и TXNRD, могут разрушать H_2O_2 , защищать структуру и функцию клеточной мембраны, восстанавливать место молекулярного повреждения, снижать активность окислительного стресса и оказывать местный защитный эффект клетки. При дефиците селена активность GPx снижается, деградация H_2O_2 снижается и клетки щитовидной железы становятся менее устойчивыми к окислительному стрессу, происходит их апоптоз и гибель [11]. С другой стороны, активность йодотирониндейодиназы снижается при дефиците селена, Т4 не активируется и влияет на гормоны щитовидной железы, чтобы выполнять их биологические функции.

Дефицит селена и болезнь Грейвса

Основное клиническое проявление болезни Грейвса (БГ), также известной как диффузный токсический зоб, – тиреотоксикоз, возникающий вследствие чрезмерной продукции гормонов щитовидной железы. В условиях тиреоидного гиперметаболизма организм вырабатывает значительное количество активных форм кислорода, которые могут повреждать эпителиальные клетки щитовидной железы, стимулировать активацию аутоантигенов и вызывать аутоиммунное повреждение щитовидной ткани. Эндокринная офтальмопатия – наиболее выраженное и распространенное внетиреоидное проявление БГ, характеризующееся синтезом и накоплением гликозаминогликанов, в частности гиалуроновой кислоты, в ретробульбарных и периорбитальных тканях. Это приводит к выпячиванию глазных яблок (экзофтальму) и ограничению подвижности глазных мышц [12]. До недавнего времени было проведено немало клинических испытаний, которые продемонстрировали эффективность добавок селена в лечении БГ, но результаты были несколько противоречивыми. Недавно китайскими исследователями были проанализированы 11 крупных исследований по изучению роли селена в терапии БГ. После контроля критериев 9 клинических исследований подтвердили, что добавление селена приводило к более быстрому до-

стижению эутиреоза у пациентов с гипертиреозом, но 2 все еще не показали адьювантного эффекта селена [13].

Подтверждается факт того, что дефицит селена является важным фактором риска развития БГ даже в районах с адекватным уровнем микроэлемента в почве [14–17]. Примечательно, что поперечное исследование, проведенное в районе с бедной селеном почве, показало, что уровни его у пациентов с БГ как с эндокринной офтальмопатией, так и без нее были ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы [18], что, по-видимому, может продемонстрировать, что относительно низкий уровень селена является независимым фактором риска БГ.

Основываясь на механизме повреждения клеток щитовидной железы, вызванном низким уровнем селена, исследователи предположили, что добавление этого микроэлемента может улучшить клиническое течение БГ, и провели ряд клинических исследований.

В этих исследованиях пациенты в экспериментальной группе принимали добавки селена или антиоксиданты, содержащие селен, в сочетании с антитиреоидными препаратами (обычно метимазол). Примечательно, что полученные результаты оказались не всегда последовательными. В исследовании M. Nordio [19] участники ежедневно принимали одну таблетку, содержащую 500 мг L-карнитина и 83 мкг селена (L-Carn + Se), в течение одного месяца. Это привело к значительному облегчению симптомов тиреотоксикоза и улучшению качества жизни пациентов, однако на функцию щитовидной железы существенного влияния не было отмечено. В противоположность этому, результаты D. Gallo продемонстрировали, что лечение метимазолом в сочетании с антиоксидантами (83 мкг селенометионина, 17 мкг дрожжевого селена и витамин D) на протяжении 6 мес оказывало более выраженное влияние на функцию щитовидной железы, чем применение только метимазола [20]. Авторы предположили, что различия в результатах могут быть связаны с видом селеновой добавки, ее дозировкой, продолжительностью лечения, а также с питательным статусом испытуемых. В исследованиях, где экспериментальным группам назначали только селен, также наблюдалась вариативность результатов. Например, исследование M. Leo показало, что уровни сывороточного селена и концентрации селенопротеина не коррелировали с краткосрочным контролем над БГ [21], в то время как рандомизированное контролируемое исследование В. Ху продемонстрировало, что добавление селена улучшало функцию щитовидной железы [22]. В первом исследовании, проведенном в регионе с достаточным содержанием селена, краткосрочный терапевтический эффект селена при гипертиреозе не был выявлен, что может объяснить различие в полученных результатах.

Хотя текущие результаты неоднозначны, а данные клинических испытаний пока не говорят в пользу использования добавок селена в качестве рутинного варианта лечения при БГ, использование селена не влияет на показатели ремиссии и рецидивов БГ [23]. Однако нельзя отрицать, что коррекция умеренного или тяже-

лого дефицита селена оказывает положительное влияние на профилактику БГ.

Селен и аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) или тиреоидит Хашимото, также известный как хронический лимфоцитарный тиреоидит, представляет собой наиболее распространенное аутоиммунное заболевание щитовидной железы, которое приводит к прогрессирующей деструкции тиреоидной ткани и развитию гипотиреоза. Этот процесс включает взаимодействие генетических, иммунных и экологических факторов, что приводит к нарушению толерантности иммунной системы к собственным тиреоидным аутоантителам. Хроническое воспаление и иммунная атака на ткань щитовидной железы приводят к постепенному замещению тиреоидной ткани фиброзной тканью и снижению функциональных клеток, что вызывает гипотиреоз. Механизмы апоптоза клеток щитовидной железы, вызванные воздействием цитокинов, играют ключевую роль в прогрессирующей потере клеток.

Одним из ключевых факторов в патогенезе АИТ является генетическая предрасположенность. Исследования семейных кластеров и близнецов указывают на значительное участие наследственных факторов в развитии заболевания. Аллели генов главного комплекса гистосовместимости (HLA), такие как HLA-DR3 и HLA-DR4, ассоциированы с повышенным риском развития АИТ. Кроме того, значительное влияние оказывают полиморфизмы в генах, регулирующих работу иммунной системы, например в генах *CTLA-4*, *PTPN22* и *FOXP3*, которые играют роль в регуляции Т-клеточного ответа и аутоиммунных процессов [24].

Другим важнейшим звеном патогенеза АИТ является активация как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы. Аутоантигены щитовидной железы, такие как ТПО и ТГ, распознаются и атакуются иммунной системой, что запускает каскад аутоиммунных реакций. На ранних стадиях заболевания происходит инфильтрация ткани щитовидной железы CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками [25].

Т-хелперы (Th1 и Th17), активированные антиген-презентирующими клетками, продуцируют провоспалительные цитокины, такие как интерферон (ИФН)- γ и интерлейкин-17, которые усиливают воспаление и деструкцию ткани. Важным аспектом также является снижение активности регуляторных Т-клеток (Treg), которые в норме подавляют аутоиммунные ответы [24].

Гуморальный компонент аутоиммунного процесса представлен продукцией антител против основных антигенов щитовидной железы, таких как ТПО и ТГ. Эти антитела связываются с антигенами щитовидной железы, приводя к активации системы комплемента и дальнейшему повреждению ткани. Особенно важным считается воздействие антител на ТПО, которое приводит к нарушению синтеза тиреоидных гормонов и последующему развитию гипотиреоза [26].

Важную роль в триггеринге аутоиммунного ответа играют факторы окружающей среды, среди которых наиболее изучены дефицит йода, инфекции, стресс и влияние курения. Например, избыток йода может стимулировать продукцию антигенов, повышая вероятность аутоиммунного ответа на щитовидную железу. Вирусные инфекции, такие как вирус Эпштейна–Барр и вирус гепатита С, могут активировать перекрестную реактивность иммунной системы, что также способствует развитию АИТ [26].

Многие исследователи рассматривают дефицит селена как значимый фактор риска для развития АИТ [6, 18, 27].

В ряде исследований был выявлен общий дефицит этого антиоксиданта у пациентов с гипертиреозом и субклиническим гипотиреозом в регионе Анкары, Турция, который характеризуется высоким содержанием йода [6]. В одном из поперечных исследований, проведенном в районе с дефицитом селена, хотя статистически значимой разницы между пациентами с гипертиреозом и контрольной группой не было выявлено, уровни селена у пациентов с гипертиреозом оказались ниже, чем у контрольных субъектов. Однако, возможно, это связано с ограничениями исследования, такими как небольшой размер выборки. В итоге, дефицит селена продолжает рассматриваться как потенциальный фактор риска развития гипертиреоза. Это, вероятно, связано с уменьшением активности селенозависимых ферментов, таких как GPx, обладающая мощной антиоксидантной активностью, способной нейтрализовать избыток супероксида в щитовидной железе и поддерживать целостность клеточных мембран.

Дефицит селена часто сопровождается ухудшением иммунной функции [28, 29]. В отношении клеточного иммунитета селен может снижать уровень антител к щитовидной железе за счет повышения активности регуляторных Т-клеток (Treg). При недостатке селена наблюдается усиление активности эффекторных клеток Th1/Th2, что приводит к более активным иммунным реакциям. Потенциальный терапевтический эффект селена при АИТ был подтвержден в проспективном исследовании 2022 г., которое показало, что ежедневный прием 100 мкг селена улучшил функцию щитовидной железы и повысил качество жизни пациентов. Это было достигнуто за счет снижения уровня ИФН- γ и увеличения концентрации интерлейкина-1 β [30].

Кроме того, еще в 2017 г. исследователи изучили иммунологические эффекты Se-Met у 21 пациента с гипертиреозом при нормальной функции щитовидной железы [31]. Пациенты принимали комбинацию миоинозитола и селена (600 мг миоинозитола и 83 мкг селена) дважды в день на протяжении 6 мес. Интересно, что наряду с существенным снижением уровня тиреотропного гормона было также зафиксировано уменьшение сыровоточного уровня хемокина CXCL10-хемокин-лиганда 10 (CXCL10), стимулированного ИФН- γ . CXCL10 выделяется клетками щитовидной железы в ответ на стимуляцию ИФН- γ , и его уровень в сыворотке коррелирует с

инфильтрацией лимфоцитов в ткани щитовидной железы и степенью ее разрушения. Иммунорегуляторный эффект миоинозитола в сочетании с селеном на CXCL10 продемонстрировал способность снижать иммунный ответ организма [32]. Однако точный механизм этого процесса остается не до конца изученным, и роль селена как антиоксиданта в данном контексте требует дальнейшего исследования.

У пациентов с АИТ и выраженным гипотиреозом стандартным методом лечения является прием левотироксина (L-T4). В открытом контролируемом исследовании, включавшем 60 пациентов с АИТ [33], комбинированная терапия L-T4 с добавлением селена оказалась более эффективной, чем только левотироксин. В группе, получавшей комбинированное лечение, наблюдалось значительное снижение уровней антител к ТПО и антител к ТГ по сравнению с пациентами, получавшими лишь L-T4. Однако в другом исследовании с комбинированной терапией [34] было отмечено более высокое количество побочных эффектов в группе, принимавшей селен. Это, предположительно, может быть связано с неопределенным исходным уровнем селена у участников и более узким терапевтическим окном безопасности при его приеме.

Селен и терапевтические возможности

Ежедневное поступление селена в организм человека зависит от его содержания в рационе, состава пищи и структуры питания. Концентрация селена в продуктах питания значительно варьирует в зависимости от уровня селена в почве, где выращиваются растения и животные [35–37]. Поскольку селен не синтезируется в организме, необходимо регулярное его поступление с пищей для поддержания нормальных физиологических процессов. Это обусловило интерес исследователей к дополнительному приему селена, особенно у людей с низким его уровнем, с целью снижения риска развития заболеваний и замедления их прогрессирования.

Факторы, влияющие на усвоение добавок селена

Витамин Е. Адекватное количество витамина Е улучшает способность организма использовать селен и может усилить накопление селена в печени [38].

Железо. У пациентов с железодефицитной анемией часто наблюдается снижение активности GPx. В этом случае железо следует добавлять вместе с селеном, чтобы своевременно восстановить его активность до нормального уровня [39].

Тиаминсодержащие аминокислоты. Тиаминсодержащие аминокислоты являются сырьем для синтеза глутатиона. Он напрямую влияет на синтез глутатиона, когда содержание тиаминсодержащих аминокислот в рационе низкое. Поэтому вегетарианцы с низким потреблением белка имеют более низкие уровни как аминокислот, так и селена.

Микробиота кишечника. Заболевания щитовидной железы и заболевания кишечника часто сосуще-

ствуют, вероятно из-за нарушения кишечного барьера, через который антигенам легче проходить и реагировать с иммунной системой или с внекишечными тканями, пересекая и разрушая клетки щитовидной железы. *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* положительно связаны с абсорбцией селена, и пул этих бактерий уменьшается при АИТ. *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Clostridium difficile* и некоторые виды сальмонелл могут связывать селен со своими собственными ферментами, чтобы использовать аминокислоты вместо тиаминсодержащих аминокислот, а также преобразовывать растворимую форму селена в нерастворимую, делая ее недоступной для усвоения организмом [40].

Токсичность селена

Исследование, проведенное в Китае, показало, что самый низкий порог концентрации селена, при котором наблюдаются эффекты его токсичности, составил 900–1000 мкг/день [41]. Клинические признаки токсичности селена в основном включают ломкость волос и онихолизис, желудочно-кишечные расстройства, сыпь, рахит и неврологические расстройства [9].

Исходя из вышеописанных фактов, исходный уровень селена является определяющим элементом для оценки потребности в селенсодержащих добавках. Считается, что дозы селена в пределах 50–80 мкг/сут являются безопасными и потенциально полезными для сохранения антиоксидантного потенциала [42]. Измерения уровня селена в сыворотке должны проводиться у пациентов до, во время и после приема добавок селена для оценки его уровня в организме.

Селен может выводиться с мочой, калом и легкими. Рутинные методы определения концентрации селена в организме включают анализ мочи, сыворотки крови и анализ волос [43, 44].

Важно отметить, что сывороточный селен не отражает напрямую концентрацию селена в тканях, и даже нормальное содержание сывороточного селена не исключает возможности дефицита селена в щитовидной железе [45]. Определение SELENOP многими исследователями признается более оптимальным биомаркером статуса селена, чем сывороточный селен, так как в случае дефицита селена сначала снизится SELENOP. А после приема селена организм сначала увеличит уровень селенопротеинов, таких как GPx, а затем SELENOP до нормального уровня [46].

Восполнять дефицит селена рекомендуется в зависимости от его статуса [42]. Следует отметить, что в настоящее время существует несколько разновидностей добавок селена. Первые применения препаратов селена начались еще в 1970-х годах, когда основными формами селена в пище были неорганические формы – селенит и селенат натрия. На сегодняшний день доступны несколько органических селенсодержащих соединений, таких как селеноцистеин, селенопиран, эбселен, наноселен и другие. Также существует форма селена в виде дрожжей, обогащенных этим элементом.

При выборе химической формы селена следует учитывать эффективность и безопасность. Несмотря на то что органические формы селена обладают наименьшей токсичностью, неорганические соединения (натрия селенит и натрия селенат) легче выводятся из организма, и их потребление в рекомендуемых фиксированных дозах более безопасно по сравнению с органическими формами, особенно при высоких дозах Se-Met. Однако препараты селена назначают в микрограммах, и ни одно из разрешенных в России соединений селена не достигает токсического порога при рекомендованных дозах.

Одним из зарегистрированных в России препаратов селена является Селцинк Плюс (производитель PRO.MED.CS Praha a. s.), содержащий комплекс антиоксидантов: селенит натрия (0,05 мг), цинк (7,2 мг), β -каротин (4,8 мг), витамин Е (31,5 мг) и витамин С (180 мг). Селцинк Плюс обладает рядом значительных преимуществ [47]. Входящий в его состав цинк имеет высокую биодоступность благодаря органической форме лактата. Кроме того, синергическое взаимодействие компонентов, таких как β -каротин и витамин Е в сочетании с цинком и оптимальной и безопасной дозой селена, усиливает общий антиоксидантный эффект препарата.

Литература / References

- Valea A, Georgescu CE. Selenoproteins in human body: focus on thyroid pathophysiology. *Hormones* (Athens) 2018;17(2):183-96. DOI: 10.1007/s42000-018-0033-5
- Duntas LH. Selenium and the thyroid: a close-knit connection. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(12):5180-8. DOI: 10.1210/jc.2010-0191
- Wang P, Wang S, Huang B et al. Clinicopathological features and prognosis of idiopathic membranous nephropathy with thyroid dysfunction. *Front Endocrinol* (Lausanne) 2023;14:1133521. DOI: 10.3389/fendo.2023.1133521
- Santos LR, Neves C, Melo M, Soares P. Selenium and Selenoproteins in Immune Mediated Thyroid Disorders. *Diagnostics* (Basel) 2018;8(4):70. DOI: 10.3390/diagnostics8040070
- Pearce EN, Andersson M, Zimmermann MB. Global iodine nutrition: Where do we stand in 2013? *Thyroid: Off J Am Thyroid Assoc* 2013;23(5):523-8. DOI: 10.1089/thy.2013.0128
- Erdal M, Sahin M, Hasimi A et al. Trace element levels in hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biol Trace Element Res* 2008;123(1-3):1-7. DOI: 10.1007/s12011-008-8117-8
- Burk RF, Norsworthy BK, Hill KE et al. Effects of chemical form of selenium on plasma biomarkers in a high-dose human supplementation trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(4):804-10. DOI: 10.1158/1055-9965.Epi-05-0950
- Артыкбаева Г.М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов (обзор литературы). *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(2):46-52. DOI: 0.14341/probl201662246-52
- Artykbaeva G.M. The role of type 1 and type 2 deiodinase in thyroid hormone metabolism (literature review). *Problems of Endocrinology*. 2016;62(2):46-52. DOI: 0.14341/probl201662246-52 (in Russian).
- Трошина Е.А., Сеньюшкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018;14(4):192-205. DOI: 10.14341/ket10157
- Troshina E.A., Senyushkina E.S., Terekhova M.A. The role of selenium in the pathogenesis of thyroid diseases. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2018;14(4):192-205. DOI: 10.14341/ket10157 (in Russian).
- Darras VM, Van Herck SL. Iodothyronine deiodinase structure and function: from ascidians to humans. *J Endocrinol* 2012;215(2):189-206. DOI: 10.1530/JOE-12-0204

Заключение

Микроэлемент селен играет важную роль в поддержании нормальных функций организма, особенно щитовидной железы. Дефицит селена является фактором риска для многих заболеваний щитовидной железы, и применение добавок селена открывает новые идеи для тиреоидологии. Добавление селена широко изучается и используется для лечения БГ и АИТ.

Ключевые положения:

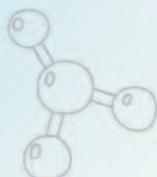
- основные механизмы действия селена связаны с регуляцией внутриклеточной концентрации активных форм кислорода, а также углеводного и липидного обмена;
- при потреблении в достаточных количествах для поддержания концентрации в плазме в диапазоне 80–120 мкг/л селен действует как антиоксидант;
- однако при повышении концентрации селена более 120 мкг/л окислительно-восстановительное состояние клеток может нарушаться, что изменяет метаболизм тиреоидных гормонов;
- влияние препаратов и добавок селена на функцию щитовидной железы зависит от его химической формы (органической или неорганической), дозы и времени воздействия.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

- Rotondo Dottore G, Leo M, Casini G et al. Antioxidant Actions of Selenium in Orbital Fibroblasts: A Basis for the Effects of Selenium in Graves' Orbitopathy. *Thyroid* 2017;27(2):271-278. DOI: 10.1089/thy.2016.0397
- Marinò M, Dottore GR, Leo M, Marcocci C. Mechanistic Pathways of Selenium in the Treatment of Graves' Disease and Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res* 2018;50(12):887-93. DOI: 10.1055/a-0658-7889
- Wang P, Wang S, Huang B et al. Clinicopathological features and prognosis of idiopathic membranous nephropathy with thyroid dysfunction. *Front Endocrinol* (Lausanne) 2023;14:1133521. DOI: 10.3389/fendo.2023.1133521
- Arikan TA. Plasma Selenium Levels in First Trimester Pregnant Women with Hyperthyroidism and the Relationship with Thyroid Hormone Status. *Biol Trace Elem Res* 2015;167(2):194-9. DOI: 10.1007/s12011-015-0310-y
- Büllow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol* (Oxf) 2013;79(4):584-90. DOI: 10.1111/cen.12185
- Kim TH, Ko J, Kim BR et al. Serum Selenium Levels in Patients with Graves Disease: Associations with Clinical Activity and Severity in a Retrospective Case-control Study. *Korean J Ophthalmol* 2022;36(1):36-43. DOI: 10.3341/kjo.2021.0146
- Wang Y, Zhao F, Rijntjes E et al. Role of Selenium Intake for Risk and Development of Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(2):568-80. DOI: 10.1210/jc.2018-01713
- Federige MAF, Romaldini JH, Miklos ABPP et al. Serum selenium and selenoprotein-P levels in autoimmune thyroid diseases patients in a select center: a transversal study. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61(6):600-7. DOI: 10.1590/2359-3997000000309
- Nordio M. A novel treatment for subclinical hyperthyroidism: A pilot study on the beneficial effects of l-carnitine and selenium. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(9):2268-73.
- Gallo D, Mortara L, Veronesi G et al. Add-on effect of selenium and vitamin d combined supplementation in early control of graves' disease hyperthyroidism during methimazole treatment. *Front Endocrinol* 2022;13:886451. DOI: 10.3389/fendo.2022.886451
- Leo M, Bartalena L, Rotondo Dottore G et al. Effects of selenium on short-term control of hyperthyroidism due to graves' disease treated

- with methimazole: Results of a randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest* 2017;40(3):281-7. DOI: 10.1007/s40618-016-0559-9
22. Xu B, Wu D, Ying H, Zhang Y. A pilot study on the beneficial effects of additional selenium supplementation to methimazole for treating patients with graves' disease. *Turkish J Med Sci* 2019;49(3):715-22. DOI: 10.3906/sag-1808-67
 23. Kahaly GJ, Riedl M, König J et al. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Selenium in Graves Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(11):4333-41. DOI: 10.1210/jc.2017-01736
 24. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5):391-7. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.007
 25. Wang F, Li C, Li S et al. Selenium and thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1133000. DOI: 10.3389/fendo.2023.1133000
 26. Ragusa F, Fallahi P, Elia G et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(6):101367. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101367
 27. Ferrari SM, Ragusa F, Elia G et al. Precision medicine in autoimmune thyroiditis and hypothyroidism. *Front Pharmacol* 2021;12:750380. DOI: 10.3389/fphar.2021.750380
 28. Spallholz JE, Boylan LM, Larsen HS. Advances in understanding selenium's role in the immune system. *Ann New York Acad Sci* 1990;587:123-39. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb00140.x
 29. Taylor EW. Selenium and cellular immunity. evidence that selenoproteins may be encoded in the +1 reading frame overlapping the human Cd4, Cd8, and hla-Dr genes. *Biol Trace Element Res* 1995;49(2-3):85-95. DOI: 10.1007/bfo2788958
 30. Kryczyk-Kozioł J, Prochownik E, Błażewska-Gruszczyk A et al. Assessment of the effect of selenium supplementation on production of selected cytokines in women with hashimoto's thyroiditis. *Nutrients* 2022;14(14):2869. DOI: 10.3390/nu14142869
 31. Ferrari SM, Fallahi P, Di Bari F et al. Myo-inositol and selenium reduce the risk of developing overt hypothyroidism in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(2 Suppl):36-42.
 32. Paparo SR, Ferrari SM, Patrizio A et al. Myoinositol in autoimmune thyroiditis. *Front Endocrinol* 2022;13:930756. DOI: 10.3389/fendo.2022.930756
 33. Yu L, Zhou L, Xu E et al. Levothyroxine monotherapy versus levothyroxine and selenium combination therapy in chronic lymphocytic thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2017;40(11):1243-50. DOI: 10.1007/s40618-017-0693-z
 34. Qiu Y, Xing Z, Xiang Q et al. Insufficient evidence to support the clinical efficacy of selenium supplementation for patients with chronic autoimmune thyroiditis. *Endocrine* 2021;73(2):384-97. DOI: 10.1007/s12020-021-02642-z
 35. Dumont E, Vanhaecke F, Cornelis R. Selenium speciation from food source to metabolites: A critical review. *Anal Bioanal Chem* 2006;385(7):1304-23. DOI: 10.1007/s00216-006-0529-8
 36. Huang Y, Wang Q, Gao J et al. Daily dietary selenium intake in a high selenium area of enshi, China. *Nutrients* 2013;5(3):700-10. DOI: 10.3390/nu5030700
 37. Hawkes WC, Richter BD, Alkan Z et al. Response of selenium status indicators to supplementation of healthy north American men with high-selenium yeast. *Biol Trace Element Res* 2008;122(2):107-21. DOI: 10.1007/s12011-007-8066-7
 38. Maria Del Bas J, Rodríguez B, Puiggròs F et al. Hepatic accumulation of s-adenosylmethionine in hamsters with non-alcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome under selenium and vitamin e deficiency. *Clin Sci (London)* 2019;133(3):409-23. DOI: 10.1042/cs20171039
 39. Yetgin S, Hincal F, Başaran N, Ciliv G. Serum selenium status in children with iron deficiency anemia. *Acta Haematol* 1992;88(4):185-8. DOI: 10.1159/000204683
 40. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-Gut-Axis: How does the microbiota influence thyroid function? *Nutrients* 2020;12(6):1769. DOI: 10.3390/nu12061769
 41. Zhou J, Chen X. Tolerable upper intake level on vitamins and minerals. Wei sheng yan jiu = *J Hyg Res* 2004;33(6):771-3.



Источник важных микроэлементов (Zn, Se) и витаминов (С, Е и бета-каротина) для профилактики и адъювантной терапии эндокринопатий¹⁻⁵

Селцинк® Плюс

Zn 8 мг | Se 50 мкг | Вит. С 200 мг
Вит. Е 23,5 мг | Бета-каротин 4,8 мг

PRO.MED.CS
Praha a.s.



www.selzink.ru

1. Борисов В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения. *Consilium Medicum*, 2018; 20 (7): 63-68.
2. С.Д. Косора, Е.Н. Ливанцова, Ю.Р. Варава и др. Витаминно-минеральные комплексы, содержащие селен и цинк. *Лечебное дело* 1.2019 с 58-61.
3. Ильина И.Ю., Дроботова Ю.Э. Роль окислительного стресса в развитии гинекологических заболеваний. *Акушерство и гинекология*, 2021; 2: 150-156.
4. Захаров И.С., Букреева Е.Л. Оксидативный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции. *Гинекология*, 2018; 20 (1): 35-38.
5. Трухан Д.И. и др. Острые респираторные вирусные инфекции: возможности витаминно-минеральных комплексов в лечении, профилактике и реабилитации. *Фарматека*, 2023;30(1-2). Уполномоченный представитель производителя: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. Тел./факс: (495) 679-07-03, (885) 993-04-15; info@promedics.ru



РЕКЛАМА

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

42. Дудинская Е.Н. Роль селена в патогенезе инсулинорезистентности и сахарного диабета. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(6):95-101. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00441
Dudinskaya E.N. Role of selenium in the pathogenesis of insulin resistance and diabetes mellitus. *Clinical review for general practice*. 2024;5(6):95-101. DOI: 10.47407/kr2024.5.6.00441 (in Russian).
43. Glattre E, Thomassen Y, Thoresen SO et al. Prediagnostic serum selenium in a case-control study of thyroid cancer. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):45-9. DOI: 10.1093/ije/18.1.45
44. Liu M, Song J, Jiang Y et al. A case-control study on the association of mineral elements exposure and thyroid tumor and goiter. *Ecotoxicol Environ Saf* 2021;208:111615. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.111615
45. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2003;148(4):389-93. DOI: 10.1530/eje.o.1480389
46. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein p: An extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr* 2005;25:215-35. DOI: 10.1146/annurev.nutr.24.012003.132120
47. Борисов В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения. *Consilium Medicum*. 2018;20(7):63-8. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.63-68 (in Russian).
Borisov V.V. Trace elements selenium and zinc in the body of women and men: problems and solutions. *Consilium Medicum*. 2018;20(7):63-8. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.63-68 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Дудинская Екатерина Наильевна – д-р мед. наук, зав. лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений РГНКЦ, зав. отделением эндокринологии РГНКЦ, проф. каф. болезней старения ФДПО, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: Katharina.gin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7891-6850; eLibrary SPIN: 4985-6315

Поступила в редакцию: 23.09.2024

Поступила после рецензирования: 25.09.2024

Принята к публикации: 26.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ekaterina N. Dudinskaya – Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: Katharina.gin@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7891-6850; eLibrary SPIN: 4985-6315

Received: 23.09.2024

Revised: 25.09.2024

Accepted: 26.09.2024



Лекция

Роль препарата Кагоцел® в лечении рецидивирующих герпесвирусных инфекций

Ю.Э. Доброхотова¹, И.Н. Кононова^{1✉}, Т.А. Огурцова²¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;²ГБУЗ «Екатеринбургский клинический Перинатальный центр», Екатеринбург, Россия

✉irkonmed@mail.ru

Аннотация

В статье представлен краткий обзор концептуального подхода к лечению генитальных герпесвирусных инфекций, обзор исследований по применению индуктора интерферонов Кагоцел® при комплексной терапии генитального герпеса, продемонстрированы клинические наблюдения пациентки с рецидивирующей генитальной герпесвирусной инфекцией, пациентки с обострением генитальной герпесвирусной инфекции, трудно поддающейся стандартной терапии, пациентки с генитальным герпесом, слабо купируемым ациклическими нуклеозидами.

Ключевые слова: рецидивирующие генитальные герпесвирусные инфекции, индукторы интерферона, Кагоцел.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Кононова И.Н., Огурцова Т.А. Роль препарата Кагоцел® в лечении рецидивирующих герпесвирусных инфекций. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024; 5 (9): 99–106. DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00487

Lecture

Role of Kagocel® in the treatment of recurrent herpes virus infections

Yuliya E. Dobrokhotova¹, Irina N. Kononova^{1✉}, Tatiana A. Ogurtsova²¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;²Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russia

✉irkonmed@mail.ru

Abstract

The article provides a brief overview of the conceptual approach to the treatment of genital herpesvirus infections, a review of studies on the use of the interferon inducers Kagocel® in complex therapy of genital herpes, demonstrates clinical observations of a patient with recurrent genital herpesvirus infection, a patient with an exacerbation of genital herpesvirus infection that is difficult to respond to standard therapy, a patient with genital herpes, poorly controlled by acyclic nucleosides.

Key words: recurrent genital herpesvirus infections, interferon inducers, Kagocel.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Kononova I.N., Ogurtsova T.A. Role of Kagocel® in the treatment of recurrent herpes virus infections. *Clinical review for general practice*. 2024; 5 (9): 99–106 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.9.00487

Введение

Герпесвирусные инфекции занимают лидирующие по распространенности позиции, поражают до 65–70% пациенток репродуктивного возраста, со значительным ростом за последние 20 лет, имеют междисциплинарную медико-социальную и репродуктивную значимость благодаря патоморфозу клинической картины с поражением репродуктивных органов [1]. Особенностью герпесвирусов является способность к инфицированию, суперинфицированию и аутоинфицированию, а также способность переходить из латентного состояния в форму, контагиозную для окружающих вне зависимости от наличия клинических проявлений [2]. Из особенностей герпесвирусной инфекции следует отметить пожизненную персистенцию в паравертебральных ганглиях нервной системы, протекающая инapparантно как латентная вирусная инфекция у 70–100% населения, с периодической манифестацией

клинических проявлений в 15% случаев [3]. Активации герпесвирусов и возникновению рецидивирования вирусных заболеваний репродуктивного тракта (вульвитов, вагинитов, экзо- и эндоцервицитов, эндометритов и т.д.) способствует иммуносупрессия, возникающая на фоне реплицирующихся вирусов герпеса, обладающих уникальной способностью вырабатывать белки, блокирующие рецепторы 1 и 2-го классов системы HLA с поражением системы специфического иммунного ответа [4]. На этом фоне происходит активное размножение цервик-вагинальной условно патогенной микрофлоры, в свою очередь, усиливающей локальную иммуносупрессию и, в совокупности, способствующей возникновению воспалительных и неопластических заболеваний репродуктивной системы женщины, приводящих к проблемам репродукции, снижению качества жизни, сексуальным дисфункциям [5]. Доказана патогенетическая роль герпесвирусов в по-

Атипичические формы рецидивирующего течения ГГ <i>Atypical forms of recurrent genital herpes</i>	
Атипичическая форма	Клинические проявления
Диссеминированная	Ряд очагов на отдаленных друг от друга участках
Мигрирующая	Различные локализации высыпаний при новых рецидивах
Геморрагическая	Геморрагический характер везикул
Зостериформная	Высыпания в области проекции нервов, невралгии, мышечные боли
Абортивная	Неполная эволюция высыпаний
Отечная	Папулы имеют отек по периферии
Герпетическая экзема Капоши	Сгруппированные, диссеминированные, эритематозно-папулезные и буллезные элементы с западением в центре, интоксикация

вреждении эндотелия сосудов с развитием осложненных течения беременности, гинекологических заболеваний, предикторная роль в возникновении ряда онкозаболеваний, развитии герпесвируса, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией, развитии гемофагоцитарного синдрома, развитии синдрома хронической усталости и преждевременного старения, рассеянного склероза, энцефалитов, лимфом [6].

Генитальный герпес (ГГ) – хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, преимущественно передаваемое половым путем, обусловленное вирусом простого герпеса (ВПГ) II и/или I типа, обладающего тканевым тропизмом к эпителиальным и нервным клеткам с полиморфизмом клинических проявлений и неэффективностью противогерпетического иммунитета благодаря его персистенции в виде субвирусных структур – ДНК-белкового комплекса [7].

Клинические формы генитального герпеса. Клинические формы ГГ могут быть в виде первичного клинического эпизода первичного ГГ, первого клинического эпизода при существующем ГГ и рецидивирующего ГГ. В свою очередь, рецидивирующий ГГ может проявляться в виде клинически выраженной формы, субклинической формы, бессимптомной формы и атипичической формы [8]. Клинически выраженная форма возникает у иммунокомпетентных пациенток, а также на фоне стресса, переохлаждения, менструального цикла, характеризуется частыми рецидивами (3–10 в год) с продолжительностью эпизодов 5–7 дней, с контаминацией вируса до 4 дней. Субклиническая форма встречается у 44,7% пациенток. При этом пузырьковые высыпания отсутствуют, пациентки жалуются на жжение, зуд, рези при мочеиспускании. Объективно: имеются признаки воспалительной реакции в виде отека, эритемы, микротрещин. В таких случаях в диагностике важно обнаружение ДНК или антигена ВПГ в эпителиальных клетках мочеполювых органов. Бессимптомная форма встречается у 2,2% пациенток, при этом

отсутствуют жалобы и клинические проявления. Следует отметить возможность наличия атипичической формы рецидивирующего течения, характеризующаяся целым рядом клинических проявлений (см. таблицу).

Выделяют четыре последовательные стадии клинических проявлений заболевания: эритематозную, везикулезную, корковую, клинического выздоровления. У большинства больных рецидивы ГГ возникают под воздействием провоцирующих факторов, таких как психоэмоциональное перенапряжение, стресс, переутомление, гормональный дисбаланс, дефицит микроэлементов, витаминов [9].

Диагностика ГГ. Золотым стандартом диагностики является молекулярно-биологическая детекция с постановкой полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. При рецидивирующих формах типичного ГГ диагноз устанавливается на основании клинических проявлений. Поскольку выделение ВПГ является периодическим, тестирование мазков у бессимптомных пациентов не рекомендуется для рутинной диагностики, так как маловероятно, что оно даст подтверждение статуса носителя. Серологическое тестирование не рекомендуется рутинно у бессимптомных пациентов на наличие рецидивирующих или атипичных заболеваний половых органов в анамнезе при отрицательных методах прямого выявления вирусов. Оценка иммунного статуса в рутинной практике не проводится [10].

Лечение рецидивирующих герпесвирусных инфекций. Лечение ГГ, согласно Федеральным клиническим рекомендациям, предусматривает применение аналогов нуклеозидов по стандартным схемам с учетом клинической формы заболевания [11, 12]. Показания к назначению супрессивной терапии:

- тяжелое, с частыми рецидивами (более 6 раз в год) и осложнениями, течение заболевания;
- тяжелые продромальные симптомы;
- выраженная иммуносупрессия;
- нарушение психоэмоционального состояния в связи с возможностью передачи ВПГ [13].

Однако терапия ациклическими нуклеозидами не приводит к эрадикации вируса и не всегда влияет на частоту и тяжесть развития рецидивов в последующем. Глобальная резистентность бактериальных и вирусных инфекций к стандартной терапии, значительный рост ацикловирустойчивых штаммов ВПГ, присоединение других типов представителей семейства на фоне иммунных дисфункций, антигенная вариабельность герпесвирусов способствуют частому рецидивированию генитальных герпесвирусных инфекций, что создает предпосылки для оптимизации терапии [14]. Следует учесть и то, что синтетические нуклеозиды способствуют элиминации лишь реплицирующихся вирусов, но не имеют влияния на иммунную систему, и на вирусы, находящиеся в латентном состоянии [15]. Также значимым фактором для реализации вирусных инфекций является наличие у пациенток генетически наследуемых или эпигенетически приобретенных особенностей эпителиальных рецепторов к иммунокомпетентным

клеткам [16]. Поэтому иммуномодуляторы или индукторы интерферонов являются патогенетически обоснованными в комплексном лечении генитальных герпесвирусных инфекций, в сочетании со стандартными противовирусными препаратами, что предопределено существенной доказательной базой и включено в протоколы и клинические рекомендации по лечению ГГ [17–19].

Выбор иммуномодуляторов / индукторов интерферонов для лечения герпесвирусных инфекций основан на первичной индукции системы эндогенных интерферонов как основы противовирусного иммунитета, первой линии защиты от вирусной инфекции путем блокады синтеза вирусспецифических белков и нарушении репродукции вирусов, на фоне доказанных исследованиями значительных нарушений IFN-статуса пациентов с ГГ в анамнезе [20]. На фоне терапии индуцированные интерфероны активируют макрофаги, цитотоксические Т-клетки, антителообразующие В-клетки, естественные киллеры, осуществляя противовирусную защиту и стабилизацию иммунного статуса в комплексе с другими цитокинами, гормонами и нейромедиаторами [21].

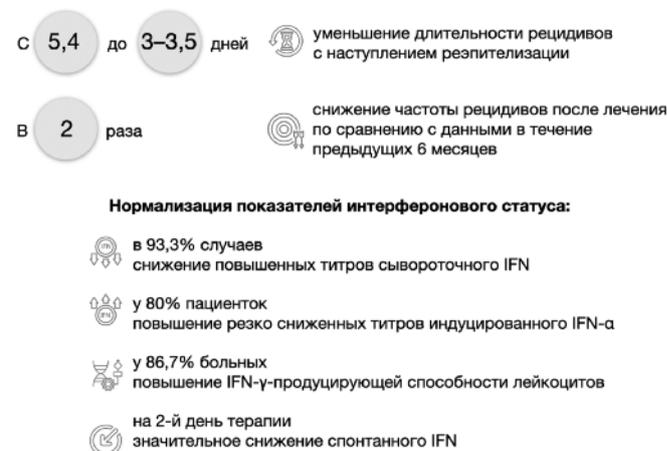
При анализе иммуномодуляторов / индукторов интерферонов выявлено, что препараты растительного происхождения имеют преимущества перед рекомбинантными интерферонами благодаря натуральным компонентам с высоким химиотерапевтическим индексом, отсутствием антигенности и побочных эффектов, невысокими дозами введения для достижения терапевтической концентрации, отсутствием поликлональной стимуляции иммунцитов [22].

Роль препарата Кагоцел® в лечении герпесвирусных инфекций (краткий обзор доклинических и клинических исследований)

К индукторам интерферонов растительного происхождения относится отечественный противовирусный препарат Кагоцел®, являющийся гетероцепным полимером, синтезированным на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного полифенола госсипола, выделенного из хлопчатника. Кагоцел® стимулирует образование позднего интерферона (IFN-α и IFN-β) во всех иммунокомпетентных клетках, включая эндотелиальные клетки, что является важным при ГГ. Прием одной дозы Кагоцела приводил к значительному улучшению интерферонового статуса уже через 48 ч и сохранялся до 4–5 сут [23]. Противопоказаниями являются: повышенная индивидуальная чувствительность к препарату, беременность, лактация, детский возраст до 3 лет, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Оптимальным является включение препарата в терапию не позднее четвертого дня от начала заболевания или обострения рецидивирующего процесса, что способствует уменьшению частоты рецидивов и демонстрирует более высокую клиническую эффективность [24].

Рис. 1. Результаты добавления препарата Кагоцел® в схемы терапии ВПГ совместно с базисной терапией синтетическими нуклеозидами [27].

Fig. 1. Outcomes of adding Kagocel® to the treatment regimens for herpes simplex virus along with the synthetic nucleoside analogue backbone therapy [27].



Безопасность препарата Кагоцел® и отсутствие репродуктивной токсичности представлена в ряде экспериментальных доклинических исследований (в НИИ токсикологии и гигиенической регламентации биопрепаратов ФМБА, в НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, в ФГУП «Центр по химии лекарственных средств ВНИХФИ», 2006 г.). Многоцентровые слепые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования проводились на клинических базах НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА», ФГУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий» с участием 2 тыс. пациентов различного возраста, включая детей с 2 лет. Нежелательных явлений, токсических и аллергических реакций на Кагоцел® при его применении в ходе клинических исследований не выявлено. Препарат разрешен к применению с 3 лет [25].

В 2016 г. опубликованы результаты международного проспективного исследования с участием 17 266 взрослых пациентов из 262 медицинских центров по лечению гриппа и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) [26].

Применение препарата Кагоцел® с доказательной клинической базой в терапии ВПГ совместно с базисной терапией синтетическими нуклеозидами представлено в научных публикациях с 2006 г. (рис. 1) [27].

В последующем с 2007 по 2019 г. было проведено еще семь клинических пострегистрационных исследований эффективности и безопасности препарата Кагоцел® для терапии герпеса 1-го и 2-го типа с участием 414 взрослых пациентов в условиях как монотерапии, так и в комбинации с базисной терапией ациклическими нуклеозидами, с наиболее высокой клинической эффективностью при использовании комбинированной тера-

Рис. 2. Итоги совместного применения противовирусного препарата Кагоцел® совместно с базисной терапией синтетическим нуклеозидом ацикловиром для терапии герпеса 1-го и 2-го типа [28, 29].

Fig. 2. Outcomes of the combined use of the Kagocel® antiviral and backbone therapy with the Acyclovir synthetic nucleoside analogue for treatment of herpes simplex type 1 and 2 [28, 29].

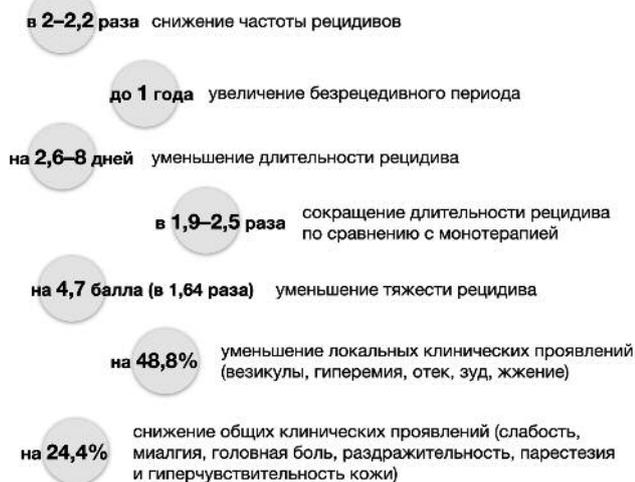
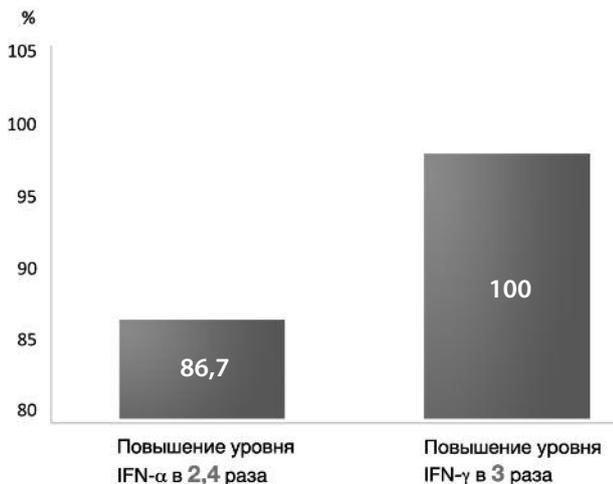


Рис. 3. Нормализация показателей расширенного IFN-статуса.

Fig. 3. Normalization of the extended IFN status indicators.



пии. Во всех публикациях подтверждена безопасность препарата, отсутствие аллергических реакций и побочных эффектов, что способствовало высокой приверженности комплексной терапии с применением Кагоцела.

Достоинно представлены результаты совместного применения противовирусного препарата Кагоцел® с базисной терапией синтетическим нуклеозидом ацикловиром для терапии герпеса 1-го и 2-го типа (рис. 2) [28, 29].

Согласно данным И.Н. Зуйковой и соавт. (2014), А.А. Халдина и соавт. (2011), комбинированная терапия привела к нормализации показателей иммунограммы, преимущественной выработке цитокинов Th-1 клеток и нормализации показателей расширенного IFN-статуса: уровня IFN-α – у 86,7% пациентов в 2,4 раза, уровня IFN-γ – у 100% пациентов в 3 раза (рис. 3).

По результатам исследований И.Н. Зуйковой, А.Е. Шульженко и соавт. (2014) комбинированная те-

Рис. 4. Результаты назначения комбинированной терапии валацикловиром и Кагоцелом у 45 пациентов с тяжелым течением герпесвирусной инфекции (Г.Х. Викулов и соавт.) [34, 35].

Fig. 4. Outcomes of prescribing combined therapy with Valacyclovir and Kagocel in 45 patients with severe herpesvirus infection (G.H. Vikulov et al.) [34, 35].

-  достоверное сокращение частоты рецидивов и частоты «подсыпаний» простого герпеса
-  достоверное снижение частоты выявления ДНК HSV1 и HSV2
-  сокращение частоты рецидивирования простого герпеса в 4,3 раза
-  положительно влияние на Т-клеточное звено иммунного статуса, а именно – восстановление содержания уровня CD3+CD4+-Т-лимфоцитов (согласно оценке результатов иммунного статуса методом проточной лазерной цитофлуориметрии)
-  положительные изменения в качестве жизни пациентов (физическая и психическая активность)
-  позитивное влияние на приверженность пациентов к соблюдению необходимой длительной противовирусной терапии
-  отсутствие нежелательных явлений, лучшая переносимость комбинированной терапии

рапия привела к достоверному увеличению чувствительности пациентов к индукторам IFN in vitro после лечения, что дало возможность при необходимости продолжить терапию в фазе ремиссии поддерживающими дозами препарата с отсутствием побочных эффектов [30–33]. Аналогичные результаты получены группой исследователей Научного информационного центра по профилактике и лечению вирусных инфекций под руководством Г.Х. Викулова (рис. 4). Сочетанное применение валацикловира с препаратом Кагоцел® не только предупреждало развитие осложнений основного заболевания, но и способствовало значительному уменьшению клинических признаков иммунной дисфункции, что в совокупности привело к повышению качества жизни пациентов, сохранению их активной работоспособности и социальной адаптации [34, 35].

Клиническое наблюдение 1

Пациентка К.И.Р., 32 лет, обратилась на прием в амбулаторно-поликлиническое отделение городского Перинатального центра г. Екатеринбурга с жалобами на зуд, жжение, боли, высыпания в области вульвы, появившиеся два дня назад после переохлаждения. Впервые высыпания, зуд и жжение появились 8 лет назад, когда после обследования в материале из везикул был выявлен ВПГ 2-го типа и поставлен диагноз «генитальная герпесвирусная инфекция, первичный эпизод». Пациентке назначен курс ациклических нуклеозидов валацикловир 500 мг 2 раза в день. На фоне лечения симптоматика исчезла. С тех пор пациентка отмечает рецидивирование генитальной герпесвирусной инфекции с регулярностью 7–8 раз в год, чаще возникающее перед менструацией или после переохлаждения. При появлении высыпаний и зуда принимает валацикловир в дозировке 500 мг 2 раза в день, с эффектом. Однако

отмечает за последние полгода более частые обострения.

Из гинекологического анамнеза: менструации с 13 лет, умеренные, по 4 дня через 26 дней, регулярные, последняя менструация 3,5 нед назад. В анамнезе хронический сальпингоофорит 2 года, хронический кандидозный вульвовагинит с обострениями 3–4 раза в год, по поводу которого принимала локальную противокандидозную терапию.

Из акушерского анамнеза: 2 беременности (1 срочные роды без осложнений, 1 медицинский аборт в сроке 5 нед методом вакуум-экстракции).

Из соматического анамнеза: частые простудные заболевания, ОРВИ 4–5 раз в год.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожа и слизистые нормальной окраски, язык влажный, обложен беловатым налетом; живот не вздут, мягкий, безболезненный; артериальное давление (АД) – 110/70 мм рт. ст., Ps – 78 уд/мин, ритмичный, температура тела (Т) – 37,0 °С.

Гинекологическое обследование. При осмотре половых органов имеется гиперемия и отечность кожных покровов и слизистых оболочек вульвы, влагалища, единичные везикулы полициклической фестончатой формы с прозрачным содержимым. В зеркалах: шейка матки гиперемирована, выделения из цервикального канала слизисто-гнойные, в небольшом количестве. При пальпации: шейка матки обычной консистенции, движения за шейку матки безболезненные, тело матки в *anteflexio versio*, плотное, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон не увеличены, безболезненные, своды свободные.

При лабораторном обследовании. Общий анализ крови: лейкоциты – $6,58 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 4,92%, СОЭ – 5,7 мм/ч, С-реактивный белок – 18,34 мг/л. Общий анализ мочи без особенностей. ПЦР на ВПГ 2: обнаружена. Бактериоскопия вагинального мазка: лейкоциты 30–40 в поле зрения, нити мицелия, единичные лактобактерии. Культуральное исследование вагинального содержимого: выявлены *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* группы В, *Escherichia coli*.

Ультразвуковое исследование органов малого таза: без особенностей.

Диагноз после обследования: рецидивирующая генитальная герпесвирусная инфекция, смешанный вульвовагинит, экзоцервицит.

Для оптимизации лечения назначен валацикловир 500 мг 2 раза в день per os 10 дней в сочетании с индуктором интерферонов препаратом Кагоцел® по 2 таблетки 3 раза в день длительностью 5 дней, учитывая, что снижение межрецидивного периода связано с подавлением герпесвирусами интерфероновой реакции лейкоцитов. Поскольку при ГГ способность лимфоцитов синтезировать IFN- γ , фибробластов – IFN- β на локальном уровне значительно снижена (в 10–20 раз), нарушение колонизационной резистентности может приводить к активации условно патогенной микробиоты [36], что и способствовало в нашем клиническом случае развитию смешанного вульвовагинита и цервицита.

Для подавления бактериальной флоры была назначена локальная терапия комбинированным препаратом с антибиотиком на 7 дней.

Результаты после проведенного лечения (через 10 дней после начала терапии): пациентка жалоб не предъявляет. Выделения, зуд и жжение прекратились на 2-й день после лечения. Боль исчезла через 8 ч после начала лечения. При гинекологическом осмотре: слизистая вульвы и влагалища физиологической окраски, единичные везикулы в стадии заживления. В зеркалах: шейка матки чистая, имеются незначительные очаги гиперемии. При динамическом наблюдении безрецидивный период составил 8 мес.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Т.Л.Н., 28 лет, обратилась на прием в амбулаторно-поликлиническое отделение городского Перинатального Центра г. Екатеринбурга с жалобами на зуд, боли во влагалище, появившиеся 2 нед назад после стрессового воздействия. Наблюдается у дерматовенеролога в течение 3 лет с диагнозом: генитальная герпесвирусная инфекция, частые обострения. Принимает супрессивную терапию: валацикловир 500 мг 2 раза в день в течение 4 мес. На фоне супрессивной терапии обострений герпесвирусной инфекции не наблюдалось. После стрессового воздействия вновь появился зуд, жжение, боли во влагалище, не купируемые приемом валацикловира.

Из гинекологического анамнеза: менструации с 12 лет, умеренные, по 3 дня через 28 дней, регулярные, последняя менструация 2 нед назад. Из акушерского анамнеза: 4 беременности (1 срочные роды без осложнений, 3 медицинских аборта в сроке 8–10 нед методом кюретажа, последний – 2 года назад). Из соматического анамнеза: хронический холецистит в стадии ремиссии.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожа и слизистые нормальной окраски, язык влажный, обложен беловатым налетом, живот не вздут, мягкий, безболезненный. АД – 115/65 мм рт.ст., Ps – 76 уд/мин, ритмичный, Т – 36,8 °С.

Гинекологическое обследование. При осмотре половых органов имеется гиперемия и отечность кожных покровов и слизистых оболочек влагалища, множественные везикулы с прозрачным содержимым. В зеркалах: шейка матки чистая, выделения из цервикального канала слизистые, в небольшом количестве. При пальпации: шейка матки обычной консистенции, движения за шейку матки безболезненные, тело матки в *anteflexio versio*, плотное, безболезненное при пальпации. Придатки справа не увеличены, безболезненные, своды свободные, слева отмечается тяжесть и незначительная болезненность в области придатков.

При лабораторном обследовании. Общий анализ крови: лейкоциты – $7,25 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 3,84%, СОЭ – 4,2 мм/ч. Общий анализ мочи: без особенностей. ПЦР на ВПГ 2: обнаружена. Бактериоскопия вагинального мазка: лейкоциты – 10–15 в

поле зрения, единичные лактобактерии. Культуральное исследование: микрофлора не выявлена.

Диагноз: обострение хронической генитальной герпесвирусной инфекции.

Учитывая, что на фоне супрессивной терапии ациклическими нуклеозидами после стрессовой ситуации возникло обострение хронической генитальной герпесвирусной инфекции, назначена иммуномодулирующая терапия препаратом Кагоцел® в суточной дозе 72 мг по 2 таблетки 3 раза в день 5 дней. Назначение обосновано хронической стресс-индуцированной иммунной дисфункцией с подавлением интерфероногенеза [37], что в данном клиническом случае доказывается не купируемым ациклическими нуклеозидами обострением ГГ. На этом фоне именно стимуляция недостающих интерферонов является патогенетически оправданным назначением.

Результаты после проведенного лечения (через 12 дней после начала терапии): пациентка жалоб не предъявляет. Выделения, зуд и жжение прекратились на 2-й день после лечения. Боль исчезла в первые сутки после начала лечения. При гинекологическом осмотре: слизистая вульвы и влагалища физиологической окраски, чистая. При динамическом наблюдении безрецидивный период составил 1 год.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка Т.А.Н., 22 лет, обратилась на прием в женскую консультацию с жалобами на зуд, боли во влагалище. Считает себя больной 1,5 мес, когда после смены полового партнера впервые появились высыпания на половых органах, зуд и жжение во влагалище. После обследования поставлен диагноз: первичная генитальная герпесвирусная инфекция. Назначен ацикловир 200 мг 5 раз в день в течение 7 дней, со слабым эффектом. После менструации вновь появились зуд, жжение, боли во влагалище. Назначен валацикловир по 500 мг 2 раза в день 10 дней, со слабым эффектом. Сохранялся дискомфорт во влагалище, небольшие боли. После полового контакта клинические проявления герпесвирусной инфекции повторились, назначен фамцикловир 250 мг перорально 3 раза в день 10 дней. После последней менструации вновь появилось жжение, зуд во влагалище, высыпания на вульве. Vegetарианка в течение 1 года.

Из гинекологического анамнеза: менструации с 13 лет, умеренные, по 4 дня через 28 дней, регулярные, последняя менструация 3 дня назад. Из акушерского анамнеза: беременностей не было. Из соматического анамнеза: частые ОРВИ, более 4 раз в год.

Объективно: состояние удовлетворительное, кожа и слизистые нормальной окраски, язык влажный, чистый; живот мягкий, безболезненный. АД – 110/70 мм рт. ст., Ps – 78 уд/мин, ритмичный, T – 36,6 °C.

Гинекологическое обследование. При осмотре половых органов имеется гиперемия и отечность слизистых

оболочек влагалища, единичные везикулы с прозрачным содержимым, эрозии, покрытые сероватым налетом. В зеркалах: шейка матки чистая, выделения из цервикального канала слизистые, в небольшом количестве. При пальпации: шейка матки обычной консистенции, движения за шейку матки безболезненные, тело матки в *anteflexio versio*, плотное, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон не увеличены, безболезненные, своды свободные.

При лабораторном обследовании. Общий анализ крови: лейкоциты – $5,14 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 4,88 %, СОЭ – 2,2 мм/ч. Общий анализ мочи – без особенностей. ПЦР на ВПГ 2: обнаружена. Бактериоскопия вагинального мазка: лейкоциты 10–15 в поле зрения, единичные лактобактерии. Культуральное исследование: микрофлора не выявлена.

Диагноз: обострение хронической генитальной герпесвирусной инфекции.

Учитывая низкую клиническую эффективность после приема ациклических нуклеозидов, назначена иммуномодулирующая терапия индуктором интерферонов препаратом Кагоцел®, в дозе 24 мг 3 раза в день в течение 5 дней. Назначение обосновано иммунной дисфункцией на фоне вегетарианства. Поскольку интерфероногенез является важнейшим фактором борьбы с герпесвирусными инфекциями, стимуляция интерферонов является патогенетически оправданным назначением.

Результаты после проведенного лечения (через 10 дней после начала терапии): пациентка жалоб не предъявляет. Выделения, зуд и жжение прекратились на 4-й день после лечения. Боль исчезла через 8 ч после начала лечения. При гинекологическом осмотре: слизистая вульвы и влагалища физиологической окраски, чистая. При динамическом наблюдении безрецидивный период составил 5 мес. Даны рекомендации по изменению пищевого рациона, консультации психолога, нутрициолога.

Заключение

Рецидивирующий ГГ является распространенным заболеванием, приводящим к нарушению здоровья пациентки и ее репродуктивной функции, трудно поддающимся стандартной терапии ациклическими нуклеозидами. Терапия препаратом Кагоцел® в сочетании с ациклическими нуклеозидами хронической генитальной герпесвирусной инфекции значительно превосходит клиническую эффективность при монотерапии по данным обзора научной литературы. Представленные в статье клинические примеры иллюстрируют более высокую эффективность лечения, что демонстрирует целесообразность применения данной технологии в клинической практике акушеров-гинекологов и дерматовенерологов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. MMWR, 2015.
- Cocchio S, Bertoncetto C, Baldovin T et al. Self-reported genital warts among sexually-active university students: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2018;18:41.
- Скляр Л.Ф., Просекова Е.В., Чепурнова Н.С., Нагорная А.В. Персистирующие вирусные инфекции: этиология и иммунопатогенез. Владивосток: Медицина ДВ, 2016.
Sklyar L.F., Prosekova E.V., Chepurnova N.S., Nagornaya A.V. Persistent viral infections: etiology and immunopathogenesis. Vladivostok: Medicine DV, 2016 (in Russian).
- Johnston C, Corey L. Current concepts for genital herpes simplex virus infection: diagnostics and pathogenesis of genital tract shedding. *Clin Microbiol Rev* 2016;29(1):149-61. DOI: 10.1128/CMR.00043-15
- Доброхотова Ю.Э., Кононова И.Н., Карева Е.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии: учебник. Под ред. Ю.Э. Доброхотовой. М.: КНОРУС, 2024.
Dobrokhotova Yu.E., Kononova I.N., Kareva E.N. Infections in obstetrics and gynecology: textbook. Ed. Yu.E. Dobrokhotova. Moscow: KNORUS, 2024 (in Russian).
- Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в новом тысячелетии: классификация, эпидемиология и медико-социальное значение. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2014;(3):35-40.
Vikulov G.H. Human herpesvirus infections in the new millennium: classification, epidemiology and medical and social significance. *Epidemiology and infectious diseases.* Current issues. 2014;(3):35-40 (in Russian).
- Дворянкова Е.В., Сакания Л.Р., Бабаев О.Р. и др. Особенности генитального герпеса у женщин. *Гинекология.* 2018; 20(4):55-59.
Dvoryankova E.V., Sakania L.R., Babaev O.R. et al. Features of genital herpes in women. *Gynecology.* 2018; 20(4):55-9 (in Russian).
- Widener RW, Whitley R.J. Herpes simplex virus. *Handb Clin Neurol* 2014;123:251-63. DOI: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00011-0
- Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Генитальный герпес: современные представления и перспективы лечения. *Гинекология.* 2020;22(4): 62-7.
- Нрыанин А.А., Кнорринг Г.Ю. Генитальный герпес: современные представления и перспективы. *Gynecology.* 2020;22(4):62-7 (in Russian).
- Рахматулина М.Р. Герпесвирусная инфекция: современные подходы к диагностике и терапии. *Акушерство и гинекология.* 2019;11:216-20. DOI: 10.18565/aig.2019.11.216-220
Rakhmatullina M.R. Herpesvirus infection: modern approaches to diagnosis and therapy. *Obstetrics and gynecology.* 2019;11:216-20. DOI: 10.18565/aig.2019.11.216-220 (in Russian).
- Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция. Клинические рекомендации Минздрава России. М., 2021. URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/679_1
Anogenital herpetic viral infection. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2021. URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/679_1 (in Russian).
- Генитальный герпес. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных генитальным герпесом. М., 2017.
Genital herpes. Federal clinical guidelines for the management of patients with genital herpes. Moscow, 2017. (in Russian).
- Syllaios A, Davakis S. Herpes Simple Virus proctitis: a diagnostic dilemma between anal disorders. *The Pan African Medical Journal* 2019;33:33. DOI: 10.11604/pamj.2019.33.33.17292
- Кононова И.Н., Доброхотова Ю.Э., Карева Е.Н. и др. Оптимизация лечения вульвовагинитов у пациенток с персистирующей герпесвирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология.* 2021;(6):146-54. DOI: 10.18565/aig.2021-6.146-154
Kononova I.N., Dobrokhotova Yu.E., Kareva E.N. et al. Optimization of vulvovaginitis treatment in patients with persistent herpesvirus infection. *Obstetrics and gynecology.* 2021;(6):146-54. DOI: 10.18565/aig.2021-6.146-154 (in Russian).
- Орлов Е.В., Котельникова Е.В., Васильев-Ступальский Е.А. и др. Генитальный герпес: эффективность противовирусной терапии. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015;14(3): 40-5.
Orlov E.V., Kotelnikova E.V., Vasiliev-Stupalsky E.A. et al. Genital herpes: the effectiveness of antiviral therapy. *Clinical dermatology and venereology.* 2015;14(3):40-5 (in Russian).

СКАЖИТЕ ГЕРПЕСУ СТОП



В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕРПЕСА МОЖЕТ СПОСОБСТВОВАТЬ УМЕНЬШЕНИЮ¹⁻³:

- ✓ частоты и длительности рецидивов **в 2 раза**
- ✓ продолжительности зуда и дискомфорта **в 2 раза**
- ✓ местных и общих признаков воспаления

1. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Щубелко Р.В. Индуктор интерферона Кагоцел® в комплексной терапии герпесвирусных заболеваний // Фарматека. – 2014. – № 3. – С. 23–29. 2. Халдин А.А., Игнатъев Д.В. Новый индуктор интерферона Кагоцел® в терапии простого герпеса // Дерматовенерология и дерматокосметология. – 2011. – № 2. – С. 14–18. 3. Общая характеристика лекарственного препарата Кагоцел®, РУ ЛП- N(002233)-(РГ-РУ) от 30.01.2024 г. № М-М-KGC(T)-2024_09-711

16. Happel AU, Varsani A, Balle C et al. The vaginal virome-balancing female genital tract bacteriome, mucosal immunity, and sexual and reproductive health outcomes? *Viruses* 2020;12(8):E832. DOI: 10.3390/v12080832
17. Клиническое руководство по гинекологии. Под ред. Ю.Э. Доброхотовой. М.: Профмедпресс, 2022.
Clinical guide to Gynecology. Edited by Yu.E. Dobrokhotova. Moscow: Profmedpress, 2022 (in Russian).
18. European guideline for the management of genital herpes, IUSTI 2010, 2017, 2023.
19. Sauerbrei A. Optimal management of genital herpes: current perspectives. *Infection and Drug Resistance* 2016;9:129-41. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200259
20. European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS* 2017;28(14):1366-79. DOI: 10.1177/0956462417727194
21. Pietras EM, Saha SK, Cheng G. The interferon response to bacterial and viral infections. *J Endotoxin Res* 2006;12(4):246-50.
22. Zhang J, Liu H, Wei B. Immune response of T cells during herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection. *J Zhejiang Univ Sci B* 2017;18(4):277-88. DOI: 10.1631/jzus.B1600460
23. Оспельникова Т.П., Полонский В.О., Наровлянский А.Н. и др. Эффективность Кагоцела при хроническом рецидивирующем генитальном герпесе. *Клиническая фармакология и терапия*. 2004;13(2):74-6.
Ospelnikova T.P., Polonsky V.O., Narovlyansky A.N. et al. The effectiveness of Kagocel in chronic recurrent genital herpes. *Clinical pharmacology and therapy*. 2004;13(2):74-6 (in Russian).
24. Кагоцел®. Инструкция по медицинскому применению. URL: https://www.vidal.ru/drugs/kagocel__8916
Kagocel®. Instructions for medical use. URL: https://www.vidal.ru/drugs/kagocel__8916 (in Russian).
25. Боровская Т.Г. Безопасность отечественного противовирусного препарата Кагоцел. *Терапевтический архив*. 2017;(11):93-9.
Borovskaya T.G. Safety of the domestic antiviral drug Kagocel. *Therapeutic Archive*. 2017;(11):93-9 (in Russian).
26. Фазылов В.Х., Ситников И.Г., Силина Е.В. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE. *Терапевтический архив*. 2016;(11):61-8.
Fazylov V.H., Sitnikov I.G., Silina E.V. et al. Treatment of acute respiratory viral infections and influenza in routine clinical practice (results of the multicenter international observational study FLU-EE. *Therapeutic Archive*. 2016;(11):61-8 (in Russian).
27. Оспельникова Т.П., Полонский В.О., Наровлянский А.Н. и др. Эффективность Кагоцела при хроническом рецидивирующем генитальном герпесе. *Медлайн*. 2006;(2-3):39-41.
Ospelnikova T.P., Polonsky V.O., Narovlyansky A.N. et al. The effectiveness of Kagocel in chronic recurrent genital herpes. *Medline*. 2006;(2-3):39-41 (in Russian).
28. Долгих Т.И., Минакова Е.Ю., Запарий Н.С. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения Кагоцела при лечении пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией. *Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение. Герпес*. 2010;(1):15-8.
Dolgikh T.I., Minakova E.Yu., Zaparyi N.S. Clinical and immunological assessment of the effectiveness of Kagocel in the treatment of patients with recurrent herpes infection. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. Application. Herpes*. 2010;(1):15-8. (in Russian).
29. Масюкова С.А., Гладко В.В., Устинов М.В., Егорова Ю.С. Кагоцел в лечении генитального герпеса. *Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение. Герпес*. 2006;(2):48-52.
Masyukova S.A., Gladko V.V., Ustinov M.V., Egorova Y.S. Kagocel in the treatment of genital herpes. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. Application. Herpes*. 2006;(2):48-52 (in Russian).
30. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Шубело Р.В. Индуктор интерферона Кагоцел в комплексной терапии герпесвирусных заболеваний. *Фарматека*. 2014;(3).
Zuikova I.N., Shulzhenko A.E., Shchubelo R.V. Kagocel interferon inducer in the complex therapy of herpesvirus diseases. *Pharmateca*. 2014;(3). (in Russian).
31. Халдин А.А., Игнатъев Д.В. Новый индуктор интерферона Кагоцел в терапии простого герпеса. *Дерматовенерология и дерматокосметология*. 2011;(2):14-8.
Khalidin A.A., Ignatiev D.V. A new interferon inducer Kagocel in the treatment of herpes simplex. *Dermatovenerology and dermatocosmetology*. 2011;(2):14-8. (in Russian).
32. Гуськова Т.А., Бабаченко И.В., Боровская Т.Г. и др. Кагоцел в педиатрии. К вопросу о репродуктивной безопасности. М.: МИА, 2018.
Guskova T.A., Babachenko I.V., Borovskaya T.G. et al. Kagocel in pediatrics. On the issue of reproductive safety. Moscow: MIA, 2018 (in Russian).
33. Исаков В.А., Гавриш Н.А., Пайкачева Ю.М. Эффективность препарата Кагоцел в терапии рецидивирующего простого герпеса. *Nerra medica nova*. 2010;(2):9-12.
Isakov V.A., Gavrish N.A., Paykacheva Yu.M. The effectiveness of Kagocel in the treatment of recurrent herpes simplex. *Terra medica nova*. 2010;(2):9-12 (in Russian).
34. Викулов Г.Х., Вознесенский С.Л. Комбинированная противовирусная терапия простого герпеса. *Врач*. 2019;30(5):27-34.
Vikulov G.H., Voznesensky S.L. Combined antiviral therapy of herpes simplex. *Doctor*. 2019;30(5):27-34 (in Russian).
35. Викулов Г.Х., Вознесенский С.Л. Комбинированная противовирусная терапия у пациентов с тяжелым течением простого герпеса: клинико-иммунологические особенности и оценка качества жизни. *Инфекционные болезни*. 2019;17(4):79-91.
Vikulov G.H., Voznesensky S.L. Combined antiviral therapy in patients with severe herpes simplex: clinical and immunological features and assessment of quality of life. *Infectious diseases*. 2019;17(4):79-91 (in Russian).
36. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. и др. Клиническая иммунология, практическое пособие для врачей. Красноярск: Поликор, 2020.
Kozlov V.A., Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V. et al. Clinical immunology, a practical guide for doctors. Krasnoyarsk: Polikor, 2020 (in Russian).
37. Иммуноterapia: руководство для врачей. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
Immunotherapy: a guide for doctors. Ed. R.M. Khaitova, R.I. Ataulkhanova, A.E. Shulzhenko. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., заслуженный врач РФ, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».
E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Кононова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зам. директора Межрегионального центра дополнительного профессионального образования.
E-mail: irkonmed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-9464

Огурцова Татьяна Александровна – акушер-гинеколог высшей категории, ГБУЗ Свердловской области «Екатеринбургский клинический перинатальный центр». E-mail: mail@ekpc.ru; ORCID: 0000-0001-6180-0288

Поступила в редакцию: 03.09.2024

Поступила после рецензирования: 11.09.2024

Принята к публикации: 12.09.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Yuliya E. Dobrokhotova – Dr. Sci. (Med.), Full Prof., Pirogov Russian National Research Medical University.
E-mail: pr.dobrohotova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2786-6181

Irina N. Kononova – Dr. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University; Deputy Director of the Interregional Center for Continuing Professional Education. E-mail: irkonmed@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3483-9464

Tatiana A. Ogurtsova – Obstetrician-gynecologist of the highest category, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center.
E-mail: mail@ekpc.ru; ORCID: 0000-0001-6180-0288

Received: 03.09.2024

Revised: 11.09.2024

Accepted: 12.09.2024



**АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-
ИНФЕКЦИОНИСТОВ**

XXIII Ежегодный Конгресс детских инфекционистов России с международным участием

«Актуальные вопросы инфекционной патологии
и вакцинопрофилактики»

2–3 декабря 2024 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, Площадь Евразии, 2

Соорганизаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Национальная медицинская палата
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского
- Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
- Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России
- Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург
- Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва
- Институт иммунологии ФМБА России, Москва
- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург
- Медицинский институт Российского университета дружбы народов Минобрнауки РФ, Москва
- Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва
- Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского, Москва
- Федеральный научный центр исследований и разработок иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва
- НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва
- Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней Минздрава России, Москва
- Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной
- Ассоциация педиатров-инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Национальное общество диетологов
- Евразийская Федерация детских докторов
- Союз педиатров России
- Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы
- Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы
- Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н.Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы
- Детская городская клиническая больница им. З.А.Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы
- Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка»

Научная программа

- Острые кишечные инфекции у детей. Роль лечебного питания
- Актуальные проблемы лечения острых респираторных инфекций у детей
- Современные проблемы вакцинопрофилактики и пути расширения календаря профилактических прививок России
- Туберкулез у детей и подростков
- Нейроинфекции у детей как междисциплинарная проблема
- ВИЧ-инфекция
- Неотложные состояния при инфекционной патологии у детей
- Инфекционная патология в практике участкового педиатра
- Медицина путешествий

Для участия в научной программе Конгресса необходимо до **24 сентября 2024 г.** направить заявку в Оргкомитет на сайте www.child.congress-infection.ru

Регистрация участников

Для зарегистрированных участников предусмотрена возможность очного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках конференции и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ. Регистрация очного участия доступна на сайте www.child.congress-infection.ru

Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис ROBOKASSA. Тезисы должны быть высланы через сайт www.child.congress-infection.ru не позднее **10 ноября 2024 года**. Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются.

Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

Проведение постерной сессии для авторов тезисов не предусмотрено, а **направленные тезисы для публикации не являются заявкой на выступление с докладом.**

Конкурс молодых ученых «Детские инфекции»

В конкурсе могут принять участие студенты 5 и 6 курсов медицинских вузов, ординаторы, аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет.

Для участия в Конкурсе молодых ученых Конгресса необходимо до **01 ноября 2024 г.** направить заявку в Оргкомитет на сайте www.child.congress-infection.ru

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» **2–3 декабря 2024 года.**

Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания не входит в регистрационный взнос.

www.child.congress-infection.ru

Дополнительная информация

Регистрация и подача тезисов

E-mail: childinf@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 139-80-70; моб. +7 (968) 916-95-37

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович

E-mail: zsv@mm-agency.ru; телефон: +7 (925) 839-63-97

Макарова Татьяна Владимировна

E-mail: mtv@mm-agency.ru; телефон: +7 (495) 517-70-55

Технический организатор

Медицинское маркетинговое агентство
Medical Marketing Agency

Генеральный
информационный спонсор

Династия
www.phdynasty.ru

Легкое управление диабетом* с помощью умной подсветки!



Contour™
plus ONE

КОНТУР™ ПЛЮС УАН
Система для измерения
уровня глюкозы в крови

- Высокая точность, удобство в использовании¹
- Легкая интерпретация результатов благодаря функции «Умная подсветка»²
- Технология взятия образца крови «Второй шанс»: высокая точность измерений, даже после добавления крови на ту же тест-полоску³
- Интеллектуальный контроль диабета с помощью приложения Контур Диабитис (Contour Diabetes)

РЕКЛАМА

№ФСЗ 2008/02237 от 18.12.2018 г., №РЗН 2015/2584 от 17.12.2018 г.

*Помогает отслеживать и контролировать уровень сахара в крови, но не исключает обращение к врачу.

1. Bailey T.S. et al. J Diabetes Sci Technol. 2017; 11(4): 736-43.

2. Katz L.B. et al. Expert Rev Med Devices. 2016 Jul; 13(7): 619-26.

3. Harrison B., Brown D. Expert Rev Med Devices. 2020 Jan 10: 1-8. doi: 10.1080/17434440.2020.1704253

