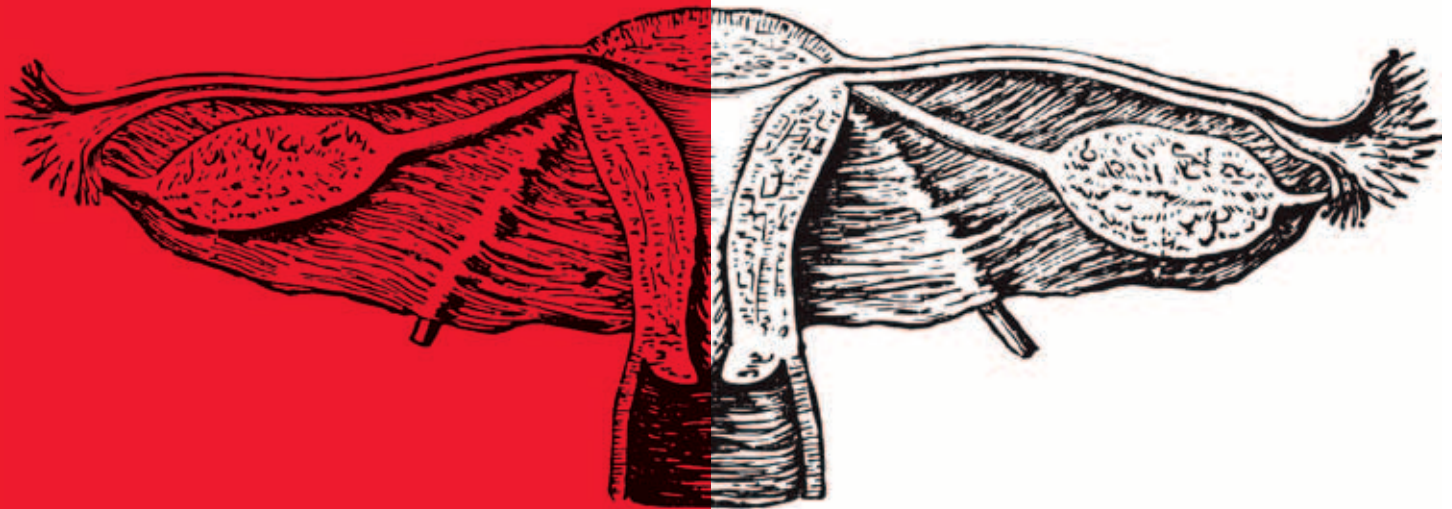


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

акушерство и гинекология №1, 2018



№

13

Профессор
И.А. АПОЛИХИНА
об участии
специалистов НМИЦ АГП
им. акад. В.И. Кулакова
в «Волне здоровья – 2017»

4

Эффективность
микронизированного
прогестерона
и дидрогестерона
в лечении начавшегося
выкидыша

8

Своевременный старт
менопаузальной
гормональной терапии
как стратегия снижения
рисков

40



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



II ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
**НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ
В АКУШЕРСТВЕ**

18-20 АПРЕЛЯ 2018, МОСКВА

▶ **Причины материнской смертности:**

- Кровотечения
- Преэклампсия/эклампсия
- Эмболические осложнения
- Сепсис
- Тяжелая сопутствующая патология

▶ **УЗ-навигация в акушерстве, анестезиологии и интенсивной терапии**

▶ **Осложнения анестезии**

▶ **Оценка рисков и фатальные ошибки в акушерстве:**

- Проблемы организации командной работы и взаимодействия медицинского персонала

▶ **Разбор клинических случаев:**

- Эмболия околоплодными водами
- Септический шок
- Остановка кровообращения
- Кровотечение
- Эклампсия

Контакты

Анастасия Тихомирова
Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 193
E-mail: nsa@ctogroup.ru

Организаторы



Реклама

www.emergency-ncagip.ru

Эффективная
фармакотерапия. 13/2018.
Акушерство
и гинекология. № 1

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДЮКИН

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук, проф. А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Редакционный совет направления

«Акушерство и гинекология»

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА,

В.Е. БАЛАН, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,

О.А. ГРОМОВА, И.В. КУЗНЕЦОВА,

С.А. ЛЕВАКОВ, И.Б. МАНУХИН, Л.Е. МУРАШКО,

Т.А. ОБОСКАЛОВА, Т.В. ОВСЯННИКОВА,

С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,

В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Н.А. ТАТАРОВА,

А.Л. ТИХОМИРОВ, Е.В. УВАРОВА

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Акушерство и гинекология»

Е. КОНЕВА (e.koneva@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор А. КЯЖИНА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 20 000 экз.

Выходит 6 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны

быть ознакомлены с инструкциями для авторов

и публичным авторским договором. Информация

размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

и индексируется в системе РИНЦ

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор И.А. АПОЛИХИНА: «Акция „Волна здоровья“ – эффективный метод лечебно-просветительской работы, позволяющий улучшить качество медицинской помощи в регионах»

4

Клинические исследования

В.А. КРАМАРСКИЙ, Ю.В. ТРУСОВ, Н.Л. СВЕРКУНОВА, С.Г. КОВАЛЬЧУК
Прогнозирование вынашивания беременности при сравнении
эффективности лечения начавшегося выкидыша микронизированным
прогестероном и дидрогестероном

8

О.А. ГРОМОВА, А.Н. РУБАШКИНА, М.В. ФИЛИМОНОВА, И.Ю. ТОРШИН,
Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, Н.П. ЛАПЧКИНА

Адъювантная терапия лигнаном 7-гидроксиматаирезином
как метод повышения онкологической безопасности приема эстрогенов

14

Лекции для врачей

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, И.В. ГОГОЛЕВА
Систематический анализ фармакологических свойств
протеин сукцинилата железа

20

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, Д.Е. ФРОЛОВА, А.Н. ГРОМОВ,
Н.П. ЛАПЧКИНА

Противовирусные эффекты витамина D как фактор
повышения сопротивляемости папилломавирусной инфекции
и опухолевым заболеваниям шейки матки

30

Медицинский форум

Онкориски в возрасте 45+. За и против гормональной терапии

40

Effective Pharmacotherapy. 2018.
Issue 13. Obstetrics
and Gynecology. Issue 1

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA,

V.Ye. BALAN, Yu.E. DOBROKHOTOVA,

O.A. GROMOVA, I.V. KUZNETSOVA,

S.A. LEVAKOV, I.B. MANUKHIN,

L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,

T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA,

O.A. SAPRYKINA, V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA,

N.A. TATAROVA, A.L. TIKHOMIROV,

Ye.V. UVAROVA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

Ye. KONEVA

e.koneva@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Dates

- Professor I.A. APOLIKHINA: 'Health Wave' Action is the Effective
Method of Medical and Educational Activities Allowing to Improve the Quality
of Medical Care in the Regions' 4

Clinical Studies

- V.A. KRAMARSKY, Yu.V. TRUSOV, N.L. SVERKUNOVA, S.G. KOVALCHUK
Prediction of Pregnancy When Comparing of the Effectiveness of Started
Miscarriage Treatment with Micronized Progesterone and Dydrogesterone 8
- O.A. GROMOVA, A.N. RUBASHKINA, M.V. FILIMONOVA, I.Yu. TORSHIN,
N.K. TETRUASHVILI, N.P. LAPOCHKINA
Adjuvant Therapy of the Lignane 7-Hydroxymatairesinol as the Method
to Increase the Oncologic Safety of Estrogen Taking 14

Clinical Lectures

- O.A. GROMOVA, I.Yu. TORSHIN, N.K. TETRUASHVILI, I.V. GOGOLEVA
Systematic Analysis of Ferrous Protein Succinilate Pharmacological Properties 20
- O.A. GROMOVA, I.Yu. TORSHIN, D.Ye. FROLOVA, A.N. GROMOV,
N.P. LAPOCHKINA
Antiviral Effects of Vitamin D as the Factor of Resistance Increase
to Papilloma Infection and Malignant Diseases of the Cervix 30

Medical Forum

- Cancer Risks at the Age of 45+. Pros and Cons of Hormone Therapy 40

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«АМБУЛАТОРНАЯ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ОТ РОЖДЕНИЯ ДО СТАРОСТИ. РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ»



20-21 АПРЕЛЯ 2018 г.

Санкт-Петербург, Пироговская набережная, д.5/2
Отель «Санкт-Петербург»

Основные вопросы конференции

- Перинатальные потери
 - Снижение материнской и младенческой смертности
 - Инфекции в акушерстве
 - Экстрагенитальная патология и беременность
 - Гестоз
 - Планирование семьи
 - Невынашивание беременности
 - Планирование семьи
 - Бесплодие
 - Нарушение в системе гемостаза
 - Грибковые заболевания у новорожденных.
- Профилактика и лечение
- Обменные заболевания у новорожденных
 - Неонатальная хирургия
 - Онкогинекология
 - Заболевания молочных желез
 - Злокачественные новообразования в гинекологии, урологии, педиатрии
 - Мужской фактор бесплодия

В рамках юридической секции

«Профилактика конфликтов и пути их разрешения» будут подняты вопросы правового регулирования назначения препаратов «off label», профилактики споров правового характера, возникающих в сфере оказания медицинских услуг по родовспоможению. Причины судебных исков в акушерстве и гинекологии, как снизить их количество и др.

В рамках психолого-социальной секции

Психологические и социальные аспекты пациенток и медицинского персонала. Социально-психологическая и социально-педагогическая помощь женщинам в трудную минуту (психологи, соц.работники, юристы). Профессиональное выгорание.

Организовано при поддержке компании



SmartPharm

www.smartpharm.ru

+7 (812) 715-21-15



Профессор И.А. АПОЛИХИНА: «Акция „Волна здоровья“ – эффективный метод лечебно-просветительской работы, позволяющий улучшить качество медицинской помощи в регионах»



Повышение доступности и качества медицинской помощи, укрепление здоровья детей и репродуктивного здоровья находятся в сфере государственных приоритетов. Значимый вклад в реализацию этих задач вносит Всероссийская информационно-пропагандистская акция «Волна здоровья». Ежегодно бригады врачей из ведущих медицинских центров России отправляются в теплоходный тур, чтобы оказать бесплатную адресную медицинскую помощь населению по маршруту следования. Об участии в «Волне здоровья – 2017» специалистов Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова рассказала заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации центра, д.м.н., профессор Инна Анатольевна АПОЛИХИНА.

– В чем заключается основная цель проведения этой неформальной акции и насколько востребовано участие в ней специалистов вашего центра?

– Ежегодная акция «Волна здоровья» проводится с 2006 г. с целью оказания адресной медицинской помощи населению, в первую очередь детям, а также с целью внедрения инновационных технологий и пропаганды здорового образа жизни. Не случайно министр здравоохранения РФ Вероника Игоревна Скворцова, выступая на пресс-конференции с напутственным словом к участникам акции, особо подчеркнула значение профилактического направления в здравоохранении.

Согласно современным представлениям, профилактика заболеваний у детей напрямую связана со здоровьем будущей матери и родителей в целом. Важную роль в полноценном развитии ребенка играет период зачатия и вынашивания. Несомненно, беременность должна быть планируемым событием и супружеской паре следует к нему тщательно готовиться. Благодаря инициативе, которую несколько лет назад поддержал академик РАН Геннадий Тихонович Сухих, директор Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии (НМИЦ АГП) им. акад. В.И. Кулакова, специалисты

центра трижды принимали участие в акции «Волна здоровья». Уже первый год показал, насколько эффективны выездные консультации наших сотрудников.

В 2017 г. НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова представляли главный гинеколог детского и юношеского возраста Минздрава России, заведующая вторым гинекологическим отделением профессор Елена Витальевна Уварова, репродуктолог Надежда Анатольевна Беляева, врач хирургического отделения Вячеслав Владимирович Чурсин, врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики Геннадий Васьмирович Хегай и руководитель отделения эстетической гинеко-

Актуальное интервью

логии и реабилитации профессор Инна Анатольевна Аполихина.

– Как проходил прием и какова результативность оказанной специалистами центра консультативной помощи?

– В рамках «Волны здоровья – 2017» мы посетили Тверь, Углич, Мышкин, Кострому, Ярославль, Череповец и Дубну. Прием был организован на базах ведущих перинатальных центров и женских консультаций городов-участников. Ему предшествовала длительная и кропотливая работа с региональными представителями по подбору пациенток, нуждающихся в нашей помощи. Врачам центра удалось осмотреть 326 пациенток (всего в рамках акции прошли осмотр 1036 пациенток). 129 пациенток, в том числе девочек и девушек, получили направления на госпитализацию в НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова для оказания высокотехнологичной медицинской помощи (всего в рамках акции на бесплатное лечение в федеральных центрах были направлены 436 пациентов).

Профессор Елена Витальевна Уварова провела осмотр 63 девочек с гинекологическими проблемами, в том числе с аномалиями половых органов. 23 юных пациентки получили направление в наш центр, в большинстве случаев на хирургическое лечение. По мнению Е.В. Уваровой, наиболее частыми проблемами, с которыми пришлось столкнуться в рамках оказания консультативной помощи, были трудности в дифференциальной диагностике вульвовагинита и атопического дерматита, а также проведение неоднократных операций по поводу пороков развития половых органов по месту жительства. Поэтому детей со сложными пороками развития целесообразно направлять в крупные федеральные центры со специализированными хирургическими отделениями, каковым является НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, где им могут оказать высокотехнологичную помощь в полном объеме.

На приеме у Вячеслава Владимировича Чурсина побывали 54 женщины с миомой матки, распространенными формами эндометриоза, опущением и выпадением тазовых органов, 52 из них получили направление на госпитализацию в наш центр.

– Впервые в акции принял участие врач-репродуктолог...

– Следует отметить, что консультации врача-репродуктолога Надежды Анатольевны Беляевой оказались весьма востребованными. К ней обратились 67 женщин в возрасте от 21 года до 44 лет с жалобами на бесплодие в браке и сопутствующими гинекологическими заболеваниями. Из них 37 женщин были с первичным бесплодием и 30 – с вторичным. В результате 42 пациентки получили направление в наш центр на лечение методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), 12 пациенток – на дообследование с целью выявления причин бесплодия. У 13 женщин в ходе обследования были выявлены различные заболевания (миома матки, внутриматочные синехии, гиперплазия эндометрия, яичниковые образования), потребовавшие оперативного лечения в рамках подготовки к программе вспомогательных репродуктивных технологий. Кроме того, в процессе консультирования некоторым пациенткам была скорректирована предложенная ранее тактика лечения бесплодия. Приведу пример. Пациентка, 29 лет, с крайне отягощенным анамнезом (гемиколэктомия в связи с онкологическим заболеванием кишечника, металлоконструкция в позвоночнике) на этапе обращения готовилась к стандартной программе ЭКО по месту жительства. На приеме женщине было выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза и обнаружено опухолевидное образование с характерной структурой в левом яичнике. Со слов пациентки, данное образование выявлялось ранее и трактовалось как киста желтого тела. Проведенное Геннадием

Весьмировичем Хегаем экспертное ультразвуковое исследование органов малого таза позволило поставить правильный диагноз – «папиллярная цистаденома левого яичника». Пациентке было выдано направление на хирургическое лечение в НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, где она была успешно прооперирована. В настоящее время пациентка чувствует себя хорошо и готовится к программе ЭКО, но не по классической схеме с гонадотропной стимуляцией, а по пути минимизации рисков для нее – ЭКО в естественном цикле. В ходе консультирования в регионах Надежда Анатольевна Беляева указала на необходимость дифференцированного подхода к ведению супружеских пар с бесплодием, более тщательные обследования таких пациентов и сложную интерпретацию данных обследования. Врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики Геннадий Весьмирович Хегай за период участия в акции «Волна здоровья» провел 62 исследования. Чаще всего обнаруживались такие заболевания, как миома матки, различные формы внутреннего и наружного эндометриоза, аномалии развития половых органов, новообразования яичников. Он обратил внимание на то, что в регионах затруднена дифференциальная ультразвуковая диагностика узловой формы аденомиоза и миомы матки. Серьезную проблему также представляет дефицит специалистов по ультразвуковой диагностике в детской гинекологии.

– С какими проблемами Вам как руководителю первого в стране отделения эстетической гинекологии и реабилитации пришлось столкнуться в ходе консультативного обследования женщин из городов – участников акции?

– Мною было проконсультировано 76 женщин, 30 из них получили направление на лечение в наш центр. За консультацией обратились пациентки с пролапсом гениталий, недержанием мочи, генитоури-

Актуальное интервью

нарным синдромом в менопаузе, дистрофическими заболеваниями вульвы, патологией шейки матки. Многие женщины имели урогинекологические проблемы из-за поздней диагностики дисфункции тазового дна и ограниченного использования консервативных и малоинвазивных методов восстановления функции тазового дна.

Мы отметили, что в регионах остается настоятельная потребность в вопросах применения менопаузальной гормональной терапии, как локальной, так и системной. Кроме того, дистрофические заболевания вульвы лечатся без морфологического подтверждения, когда во всем мире гистологическая верификация диагноза является золотым стандартом. Несмотря на актуальность такой проблемы, как опущение и выпадение тазовых органов, у врачей отсутствуют навыки по их профилактике и лечению с помощью усовершенствованных форм пессариев. В рамках акции 39 женщинам были подобраны качественные, эффективные и безопасные

пессарии «Доктор Арабин», которые были предоставлены бесплатно. Возможностям восстановления функции тазового дна с помощью применения современных урогинекологических пессариев была посвящена моя лекция для врачей-гинекологов в Ярославле.

Практически в каждом городе проводились мастер-классы по применению методики безоперационной подтяжки кожи интимной области с помощью радиоволнового воздействия Pelleve (методика впервые разработана и внедрена в отделении эстетической гинекологии и реабилитации). Таким образом, в рамках акции осуществлялся не только прием пациентов, но и образовательная работа с врачами на местах.

– В рамках акции Вам довелось консультировать в разных региональных медицинских учреждениях. Какие из них соответствуют современным требованиям?

– Я бы выделила перинатальные центры городов Твери и Ярославля. Это современные родовспомога-

тельные учреждения, оказывающие помощь беременным, роженицам, родильницам, новорожденным и женщинам с нарушением репродуктивной функции на достаточно высоком профессиональном уровне.

– Специалисты вашего центра участвуют в акции уже третий раз. Оценивался ли эффект обрательной связи?

– В подавляющем большинстве случаев пациентки используют предоставленную возможность получить бесплатное высококвалифицированное лечение в НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова. Так, в 2016 г. врачам центра за период участия в акции удалось осмотреть 343 женщин. Из 137 женщин, которые получили направление на госпитализацию, 107 пациенток были прооперированы в нашем центре. На мой взгляд, акция «Волна здоровья» – эффективный метод лечебно-просветительской работы, позволяющий улучшить качество медицинской помощи пациентам в регионах. 📍



• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

• Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
• Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
• Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

**Организация профессиональных медицинских форумов для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!**

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru

DISCOVERYMED

XI междисциплинарная
научно-практическая конференция
«УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ
И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ:
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ
ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ»



25 мая 2018 г. с 9.30 до 17.30

Место проведения: Санкт-Петербург, ПетроКонгресс
(ст. м. «Чкаловская», Лодейнопольская ул., д. 5)

Во время работы конференций Вы можете
посетить специализированные медицинские
выставки современных лабораторных
технологий и лекарственных средств
в области урогенитальных инфекций

!!! Оргкомитет конференции:

ООО «ДискавериМед»,
Издательский Дом «Терра Медика»
тел./ф. (812) 274-08-62, 327-76-22
e-mail: expo@terramedica.spb.ru
<http://www.discoverymed.ru>



¹ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Прогнозирование вынашивания беременности при сравнении эффективности лечения начавшегося выкидыша микронизированным прогестероном и дидрогестероном

В.А. Крамарский¹, Ю.В. Трусов¹, Н.Л. Сверкунова¹, С.Г. Ковальчук²

Адрес для переписки: Владимир Александрович Крамарский, kramarskye@mail.ru

² Иркутский городской перинатальный центр

Цель исследования: оценка динамики размеров гематомы и состояния кровотока в субхориальной зоне под ней как показателей эффективности терапии начавшегося выкидыша микронизированным прогестероном или дидрогестероном и прогноза вынашивания беременности до срока родов.

Материал и методы. Проведено проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование эффективности микронизированного прогестерона (группа 2, n = 62) в сравнении с традиционным лечением дидрогестероном (группа 1, n = 62).

Результаты. Рассасывание ретроплацентарной гематомы стало закономерной отличительной особенностью применения микронизированного прогестерона и определило его статистически значимое превосходство в эффективности лечения по сравнению с дидрогестероном. При переходе от дидрогестерона к микронизированному прогестерону уменьшение ретроплацентарной гематомы становилось неслучайно более выраженным, равно как и восстановление субхориального кровотока в зоне под ней. Во всех случаях исчезновение ретрохориальной гематомы наблюдалось при восстановлении под ней субхориального кровотока, что позволило установить причинно-следственную связь между ними методом сходства логики.

Выводы. Результативность лечения начавшегося выкидыша оценивалась по динамике состояния ретроплацентарной гематомы и субхориального кровотока под ней. Была продемонстрирована более выраженная эффективность микронизированного прогестерона по сравнению с дидрогестероном. Полное восстановление субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой выступало фактором ее рассасывания или уменьшения. Сочетание полного или частичного восстановления субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой с рассасыванием или уменьшением размеров последней ассоциировалось с вынашиванием беременности до срока родов. Сочетание полного или частичного восстановления субхориального кровотока или отсутствие такового под ретрохориальной гематомой с отсутствием изменения ее в размерах или некоторым ее увеличением не выступало предиктором вынашивания беременности до срока родов.

Ключевые слова: микронизированный прогестерон, дидрогестерон, ретрохориальная гематома, субхориальный кровоток



Невынашивание беременности – чрезвычайно актуальная медицинская и социальная проблема, так как неблагоприятно сказывается на репродуктивном и физическом здоровье женщины и ребенка (высокая перинатальная заболеваемость и смертность, в последующем нарушение когнитивных функций ребенка) [1, 2]. Причины прерывания беременности, как правило, многообразны [1, 2]. В то же время механизм реализации прерывания беременности независимо от причины универсален, с обязательным прямым или косвенным относительным дефицитом прогестерона [3]. Основные патогенетические механизмы у гормональных препаратов, применяющихся для нивелирования дефицита прогестерона, идентичны: они оказывают противовоспалительное действие, нормализуют иммунологический статус, хориальный кровоток и систему гемостаза. Однако по некоторым фармакокинетическим свойствам они различаются. Так, натуральный микронизированный прогестерон, в отличие от дидрогестерона, оказывает токолитический и анксиолитический эффект, влияет на водно-солевой и андрогенный метаболизм [3]. Отсутствие прогностического значения особенностей субхориального кровотока для вынашивания беременности и оценки эффективности терапии начавшегося выкидыша в зависимости от вида прогестагенного препарата несомненно требует исследований. Единичные работы по оценке количественного кровотока в указанной ситуации отмечают значительную вариабельность показателей даже при небольшой разнице гестационного срока [4]. В основе образования субхориальной гематомы – одного из манифестов угрозы прерывания беременности лежит недостаток прогестерона с активацией провоспалительных цитокинов,

протромбиназы с тромбозом субхориальных сосудов [3]. В соответствии с рекомендациями Минздрава России все большее распространение получает микронизированный прогестерон, применяемый с целью сохранения беременности. Он характеризуется большим разнообразием физиологических механизмов, направленных на сохранение беременности, чем широко распространенный дидрогестерон.

Цель исследования

Оценить динамику ретрохориальной гематомы и кровотока в субхориальной зоне под ней как показателей эффективности терапии начавшегося выкидыша при лечении микронизированным прогестероном или дидрогестероном и прогноза вынашивания беременности до срока родов.

Материал и методы

Проведено проспективное контролируемое открытое рандомизированное исследование эффективности микронизированного прогестерона по сравнению с традиционным применением дидрогестерона. Исследование проходило в два этапа.

Первый этап. Лечебное воздействие микронизированным прогестероном/дидрогестероном начиналось при клинических симптомах выкидыша и ретрохориальной гематомы после оценки выраженности нарушений кровотока в субхориальной зоне под ней и завершалось при редукции клинической симптоматики с оценкой динамики ретрохориальной гематомы и нарушения кровотока в субхориальной зоне под ней. В результате в группе 1 (с традиционным применением дидрогестерона) и группе 2 (с использованием микронизированного прогестерона) выделялись страты: по комбинации исчезновения/уменьшения/отсутствия изменений/увеличения ретрохориальной гематомы и восстанов-

ления/улучшения/отсутствия изменений субхориального кровотока в зоне под ней.

Второй этап. Профилактическое воздействие микронизированным прогестероном/дидрогестероном и оценка исхода беременности: вынашивание до срока родов или невынашивание в группах лечения микронизированным прогестероном/дидрогестероном в соответствии с выделенными стратами.

Исследование продолжалось с момента проведения ультразвукового исследования при поступлении в гинекологическое отделение до завершения беременности.

Основной исход исследования – состояние ретроплацентарной гематомы и субхориального кровотока под ней после лечебного воздействия дидрогестероном/микронизированным прогестероном (Утрожестаном). Дополнительный исход исследования – продолжительность вынашивания беременности на фоне профилактического применения дидрогестерона/микронизированного прогестерона и после его прекращения.

Критерии включения в исследование: установленный при ультразвуковом исследовании срок беременности от десяти до 16 недель, клинические признаки начавшегося выкидыша и ретроплацентарной гематомы, отсутствие запланированного переезда на другое место жительства. Критерии исключения: инфекции, антифосфолипидный синдром, врожденные виды гемофилии и HLA-совместимости родителей (совпадение HLA-фенотипов по двум и более локусам).

Лечение осуществлялось только после получения информированного согласия с описанием методики применения препаратов. Дидрогестерон назначали 40 мг однократно, затем по 10 мг каждые восемь часов до исчезновения симптомов выкидыша, впоследствии по 10 мг/сут до 20 недель гестации (группа 1,

акушерство

n = 62). Микронизированный прогестерон (Утрожестан) назначали интравагинально в дозе 400 мг/сут в два приема до исчезновения симптомов выкидыша, впоследствии по 200 мг/сут однократно до 34 недель (группа 2, n = 62). Набор групп осуществлялся методом простого случайного выбора. В группах 1 и 2 повторная беременность была у 13 и 19 женщин соответственно (критерий Пирсона χ^2 1,053, p = 0,305), возраст беременных составил $24,4 \pm 0,8$ и $26,8 \pm 1,2$ года соответственно (t-критерий Стьюдента -1,664, p = 0,099), отягощенный гинекологический анамнез выявлен у 35 и 42 (критерий Пирсона χ^2 1,233, p = 0,265), истмико-цервикальная недостаточность – у 20 и 16 женщин соответственно (критерий Пирсона χ^2 0,352, p = 0,553). Таким образом, по перечисленным параметрам набранные группы были однородны.

При поступлении в стационар основными жалобами были боли внизу живота и кровянистые выделения из половых путей. Всем женщинам при поступлении и выписке проводили ультразвуковое исследование аппаратами General Electric Voluson E8 и Toshiba Aplio-500 с определением условной площади гематомы, а также цветное доплеровское картирование между нижней границей гематомы и стенкой матки с оценкой субхориального кровотока по трем качественным критериям:

- 1) физиологический кровоток – диффузные, равномерные световые сигналы в зоне исследования и положительные систолический и диастолический компоненты;
- 2) недостаточный кровоток – лакунарные, фрагментированные сигналы с только систолическим компонентом;
- 3) заблокированный кровоток – отсутствие световых сигналов в зоне исследования.

Для математической обработки полученных данных использовали программы Statistica 6, Биостат, статистические методы [5].

Основные патогенетические механизмы у гормональных препаратов, применяющихся для нивелирования дефицита прогестерона, идентичны: они оказывают противовоспалительное действие, нормализуют иммунологический статус, хориальный кровоток и систему гемостаза. Однако есть и различия. Так, натуральный микронизированный прогестерон, в отличие от дидрогестерона, оказывает токолитический и анксиолитический эффект, влияет на водно-солевой и андрогенный метаболизм

Результаты и их обсуждение

Срок субъективного улучшения и клинического выздоровления в группе 1 составил в среднем $3,3 \pm 1,1$ и $7,9 \pm 1,2$ дня соответственно, а в группе 2 – $3,9 \pm 0,8$ и $6,9 \pm 1,1$ дня соответственно. Для сроков субъективного улучшения и клинического выздоровления был определен t-критерий Стьюдента – 0,441 (p = 0,660) и 0,614 (p = 0,540) соответственно. Статистически значимых отличий по указанным клиническим критериям эффективности терапии не обнаружено.

В группе 1 уменьшение субхориальной гематомы зарегистрировано у 31 беременной, небольшое увеличение – у одной, размеры гематомы не изменились у 30 беременных. В группе 2 исчезновение субхориальной гематомы определено у десяти женщин, уменьшение – у 26, незначительное увеличение – у одной, отсутствие изменений – у 24 женщин.

Крайними градациями признака «ретрохориальная гематома» выступали ее исчезновение (у десяти пациенток группы 2) и незначительное увеличение (у одной пациентки группы 2), критерий сдвига/знаков G – у десяти из 11, p = 0,01. Сдвиг от незначительного увеличения до исчезновения ретроплацентарной гематомы был статистически значимым.

Измерение признака «ретрохориальная гематома» в альтернативной шкале (отсутствие – наличие) привело к следующему распределению частот признаков внутри групп: 0/62 в группе 1, 10/52 в группе 2. Для того чтобы применить критерий Пирсона χ^2 , к каждой из четырех определенных частот добавили по единице: χ^2 7,448, p = 0,006. Эмпирические распределения указанных градаций признака имели статистически значимые отличия.

Использование критерия χ^2 позволяет определить связь между сменой препарата и ростом эффективности лечения по динамике ретроплацентарной гематомы, но не дает установить направление этой связи. По этой причине был проведен расчет углового преобразования Фишера (0/100% для группы 1, 16,1/83,9% для группы 2), $\phi^*_{\text{эмп}} = 4,582$, p < 0,01. При переходе от лечения дидрогестероном (группа 1) к лечению микронизированным прогестероном (группа 2) удельный вес рассасывания ретроплацентарной гематомы увеличивался неслучайно.

Исчезновение (рассасывание) ретроплацентарной гематомы в 16,1% случаев стало закономерной отличительной особенностью лечения микронизированным прогестероном и определило его статистически



значимое превосходство в эффективности по сравнению с дидрогестероном.

Эмпирическим путем была найдена та точка распределения, которая могла использоваться как критическая при разделении всех испытуемых с уменьшением ретроплацентарной гематомы на тех, у кого есть менее выраженный (уменьшение на 32–50% от исходной величины) и более выраженный (уменьшение на 51–73% от исходной величины) эффект. Менее и более выраженное уменьшение ретроплацентарной гематомы в группе 1 отмечено у 21 и 10 пациенток, во второй группе – у семи и 19 пациенток соответственно, точный двусторонний критерий Фишера, $p = 0,003$. При переходе от лечения дидрогестероном (группа 1) к лечению микронизированным прогестероном (группа 2) уменьшение ретроплацентарной гематомы становилось неслучайно более выраженным.

Исходное нарушение кровотока в субхориальной зоне под гематомой в виде его блокирования или уменьшения в группе 1 имело место у 39 и 23 женщин соответственно, в группе 2 – у 38 и 24, критерий Пирсона $\chi^2 = 0,000$, $p = 1,000$. После клинического выздоровления зафиксировано восстановление, улучшение и отсутствие изменений кровотока у 24, 34, четырех пациенток группы 1 и 40, 18, трех пациенток группы 2, крите-

рий Пирсона $\chi^2 = 9,058$, $p = 0,011$. Эмпирические распределения динамики субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой после клинического выздоровления в группах 1 и 2 были статистически значимы.

Для установления направления связи между характером восстановления субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой и типом применяемого препарата произведен расчет углового критерия Фишера в следующих градациях признака: восстановление и улучшение указанного кровотока наблюдалось у 24 и 34 женщин группы 1 и 40 и 18 женщин группы 2 соответственно, $\phi^*_{\text{эмп}} = 3,032$, $p < 0,01$. При переходе от дидрогестерона к микронизированному прогестерону неслучайно возрастал удельный вес восстановления кровотока в субхориальной зоне под ретрохориальной гематомой. То есть большая выраженность последнего – еще одна отличительная характеристика лечения микронизированным прогестероном.

При использовании микронизированного прогестерона прослеживалась закономерная направленность к рассасыванию ретрохориальной гематомы, что позволяет считать подобный эффект характерным для этого препарата. Рассасывание ретрохориальной гематомы стало возможным благодаря развивающемуся более успешно

(по сравнению с традиционным применением дидрогестерона) восстановлению субхориального кровотока под ней. Во всех случаях исчезновение ретрохориальной гематомы наблюдалось при восстановлении под ней субхориального кровотока (10 из 10, биномиальный критерий m , $p = 0,01$), что позволило установить между ними причинно-следственную связь методом сходства логики. Та же закономерность прослеживалась при восстановлении субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой и уменьшении последней в обеих группах (48 из 54, биномиальный критерий m , $p < 0,01$). Только в группе 2 она реализовалась закономерно чаще, чем в группе 1 (40 против 24, биномиальный критерий m , 40 из 64, $p < 0,01$).

Если полное или частичное восстановление субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой сопровождалось ее исчезновением или уменьшением размеров, то прогноз на вынашивание беременности до срока родов был благоприятный (60,9%). Если полное или частичное восстановление субхориального кровотока или отсутствие такового под ретрохориальной гематомой не сопровождалось ее исчезновением или уменьшением размеров, то прогноз на вынашивание беременности до срока родов был сомнительный (49,1%). Однако связь между этой установленной эмпирической закономерностью и применением дидрогестерона/микронизированного прогестерона не прослеживалась.

Вынашивание/невынашивание беременности до срока родов зарегистрировано у 45 и 17 пациенток группы 1 и 48 и 14 пациенток группы 2 соответственно, критерий Пирсона $\chi^2 = 0,172$, $p = 0,678$. Преждевременные роды имели место у 14 беременных группы 1 и 12 беременных группы 2, рецидив выкидыша – у трех и двух пациенток соответственно.

Исследование показало, что сочетание полного или частичного восстановления субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой с ее рассасыванием или уменьшением размеров коррелировало с вынашиванием беременности до срока родов. Сочетание полного или частичного восстановления субхориального кровотока или отсутствие такового под ретрохориальной гематомой с отсутствием изменения ее в размерах или некоторым ее увеличением не выступало предиктором вынашивания беременности до срока родов

Выводы

Результативность лечения начавшегося выкидыша оценивалась по динамике состояния ретроплацентарной гематомы и субхориального кровотока под ней. Была выявлена более выраженная эффективность микронизированного прогестерона в сравнении с дидрогестероном.

Полное восстановление субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой – фактор ее рассасывания или уменьшения.

Сочетание полного или частичного восстановления субхориального кровотока под ретрохориальной гематомой с ее рассасыванием или уменьшением размеров коррелировало

с вынашиванием беременности до срока родов.

Сочетание полного или частичного восстановления субхориального кровотока или отсутствие такового под ретрохориальной гематомой с отсутствием изменения ее в размерах или некоторым ее увеличением не выступало предиктором вынашивания беременности до срока родов. 

Литература

1. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю., Шевелева Т.В. Не-вынашивание беременности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
2. Пересада О.А. Современные подходы к терапии невынашивания беременности // Медицинские новости. 2015. № 5. С. 28–30.
3. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Хизроева Д.Х. и др. Патогенетическое обоснование применения натураль-ного прогестерона в акушерской практике // Акушерство, гинекология и репродукция. 2014. Т. 8. № 2. С. 79–88.
4. Czajkowski K., Sienko J., Mogilinski M. et al. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone // Fertil. Steril. 2007. Vol. 87. № 3. P. 613–618.
5. Ермолаев О.Ю. Математическая статистика для психологов. М.: Флинта, 2003.

Prediction of Pregnancy When Comparing of the Effectiveness of Started Miscarriage Treatment with Micronized Progesterone and Dydrogesterone

V.A. Kramarsky¹, Yu.V. Trusov¹, N.L. Sverkunova¹, S.G. Kovalchuk²

¹ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education 'Russian Medical Academy of Continuous Professional Education' of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Irkutsk City Perinatal Center

Contact person: Vladimir Aleksandrovich Kramarsky, kramarskye@mail.ru

Purpose. The aim of the study was to evaluate the dynamics of retrochoric hematoma and blood flow in the subchorionic zone beneath it as indicators of the effectiveness of therapy for an incipient miscarriage with micronized progesterone or dydrogesterone and a prediction of pregnancy gestation before the term of childbirth.

Materials and Methods. A prospective, controlled, open, randomized trial of the efficacy of micronized progesterone (group 2, n = 62); control was the traditional use of dydrogesterone (group 1, n = 62).

Results. The percentage of resorption of retroplacental hematoma has become a regulated distinctive feature of treatment with micronized progesterone and, when compared with dydrogesterone, has determined its statistically significant superiority. In the transition from the use of dydrogesterone to the use of micronized progesterone, an indulgent retroplacental hematoma became non-accidentally more pronounced, as was the restoration of subchoric blood flow below it. In all cases, the disappearance of retrochoric hematoma was observed with the restoration of subchorial blood flow below it, which allows us to establish a cause-and-effect relationship between them by the method of logic similarity.

Conclusions. In the treatment of a miscarriage in the dynamics of re-placental hematoma and subchorial blood flow, a more pronounced efficacy of using micronized progesterone in comparison with that of dydrogesterone is revealed under it. Complete restoration of subchorial blood flow under retrochoric hematoma is a factor in its resorption or reduction. The combination of complete or partial restoration of subchorial blood flow under retrochorial hematoma with resorption or reduction in the size of the latter is accompanied by the bearing of pregnancy before the term of labor. The combination of complete or partial restoration of the subchorial blood flow or the absence thereof under the retrochoric hematoma with no or little increase in the dynamics of the latter, does not predict predicting pregnancy before the term of labor.

Key words: micronized progesterone, dydrogesterone, retrochorial hematoma, subchorial blood flow



С Утрожестаном вы получаете больше!

- Прогестерон, биоидентичный эндогенному
- Эффективный контроль менструального цикла при прогестерондефицитных состояниях
- Эффективное сохранение беременности*
- Зарегистрированные показания от ранних до поздних сроков
- Безопасен для матери и плода



*по показаниям

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Утрожестан®

Лекарственная форма: капсулы. **Действующее вещество:** прогестерон (прогестерон микронизированный) 100 или 200 мг. **Показания:** перорально: угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта, бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности, предменструальный синдром, нарушения менструального цикла, ЗГТ в пери- и постменопаузе (в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами). Вагинально: поддержка лютеиновой фазы во время подготовки к экстракорпоральному оплодотворению, предупреждение преждевременных родов у женщин с укорочением шейки матки и/или преждевременными родами и/или преждевременным разрывом плодных оболочек в анамнезе, угрожающий аборт или предупреждение привычного аборта вследствие недостаточности прогестерона, ЗГТ в сочетании с эстрогенсодержащими препаратами, бесплодие вследствие лютеиновой недостаточности, ЗГТ в случае дефицита прогестерона при нефункционирующих яичниках (донорство яйцеклеток). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, тромбоз глубоких вен, тромбоз, тромбофлебит, тромбоэмболические нарушения (тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), внутричерепное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе; кровотечения из влагалища неясного генеза; неполный аборт, порфирия. Установленные или подозреваемые злокачественные новообразования молочных же-

лез и половых органов, тяжелые заболевания печени (в том числе холестатическая желтуха, гепатит, синдром Дубина-Джонсона, Ротора, злокачественные опухоли печени) в настоящее время или в анамнезе. **Способ применения:** перорально в большинстве случаев суточная доза составляет 200–300 мг. При угрожающем аборте и для предупреждения привычного аборта 200–600 мг в сутки ежедневно в 1 и 2 триместрах беременности. Вагинально 200–600 мг в сутки в зависимости от диагноза. **С осторожностью:** заболевания сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, депрессия; гиперлипотеинемия, период лактации. **Побочное действие:** аллергические реакции. При приеме внутрь – сонливость, преходящее головокружение (через 1–3 ч после приема препарата), крайне редко – межменструальное кровотечение. **Регистрационное удостоверение:** ЛС-000186. Отпускается по рецепту. Название и адрес владельца регистрационного удостоверения: Безен Хелскеа СА Авено Луиз 287, 1050 Брюссель, Бельгия. **Подробная информация содержится в инструкции по применению лекарственного препарата.**

Shangold M et al., Fertility and Sterility, 1991, 56, 1040–1046; Серова О. Ф. Эффективная терапия в акушерстве и гинекологии. Спецномер «Беременность высокого риска», 2014; Бруно Де Линьер. Российский Вестник Акушера гинеколога, №3, 2003; Инструкция по медицинскому применению препарата Утрожестан; Roberto Romero, MD, D. Med. Sci., Frank Z. Stanczyk, PhD. Progesterone is not the same as 17 α -hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice. Published Online: May 02, 2013.

ООО «Безен Хелскеа РУС».

Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д.13.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68.

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

реклама

Для специалистов здравоохранения

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва

² Ивановская государственная медицинская академия

³ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва

Адъювантная терапия лигнаном 7-гидроксиматаирезинолом как метод повышения онкологической безопасности приема эстрогенов

О.А. Громова^{1, 2}, А.Н. Рубашкина², М.В. Филимонова³, И.Ю. Торшин¹, Н.К. Тетрашвили⁴, Н.П. Лапочкина²

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Авторы оценили влияние лигнана 7-гидроксиматаирезинола (7-HMR), проявляющего противоопухолевые свойства, в дозах 60 и 120 мг/кг/сут на интенсивность роста солидной карциномы Эрлиха и выживаемость самок мышей. Противоопухолевый эффект был наиболее выражен при использовании 7-HMR в дозе 120 мг/кг/сут: на 21-е сутки средний объем опухоли снизился на 620 мм³ (разница с группой контроля достоверна, $p = 0,00036$ по тесту Колмогорова – Смирнова). 7-HMR в дозе 120 мг/кг/сут достоверно тормозил интенсивность роста опухолевых узлов на фоне приема эстрадиола валерата: средний объем опухолевого узла на 21-е сутки снизился на 322 мм³ ($p = 0,007$).

Ключевые слова: 7-гидроксиматаирезинол, солидная карцинома Эрлиха, мыши, эстрогены, комбинированная терапия

Введение

Лигнан 7-гидроксиматаирезинол (7-hydroxumatairesinol – 7-HMR), получаемый из сучков ели европейской (*Picea abies*), проявляет антиоксидантные,

противовоспалительные, противомикробные и противоопухолевые свойства. Систематический анализ исследований указал на высокую биодоступность (более 50%) и низкую

токсичность молекулы 7-HMR. Установлены противовоспалительные свойства 7-HMR, обусловленные ингибированием белка NF-κB (опосредующего провоспалительные эффекты цитокина фактора некроза опухоли альфа) и повышением экспрессии ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, гемоксигеназы 1) [1].

В частности, особый интерес представляют противоопухолевые эффекты 7-HMR. Показано, что 7-HMR ингибирует рост гепатомы, опухолей молочной железы, матки, предстательной железы и толстого кишечника [1]. Хемореактомные оценки свойств 7-HMR позволили сформулировать молекулярные механизмы противоопухолевых эффектов молекулы (антиоксидантный эффект за счет ингибирования гемоксигеназ, циклинзависимых киназ 3 и 4,



фактора роста эпидермиса и белка mTOR) [2].

В настоящей статье представлены результаты исследования влияния 7-HMR (Лигнариус) в дозах 60 и 120 мг/кг/сут на интенсивность роста злокачественной опухоли (солидной карциномы Эрлиха) – одной из стандартных моделей изучения противоопухолевых свойств веществ. Данная опухоль представляет собой спонтанный рак молочной железы у самок мышей [3].

Материал и методы

Лабораторные животные. Исследования проведены на 74 аутбредных мышках-самках. Животные были получены из питомника Научного центра биомедицинских технологий ФМБА России, имели ветеринарный сертификат и прошли 20-суточный карантин в виварии Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба. Животные содержались в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 708н: в клетках Т-3 в условиях естественного освещения и принудительной 16-кратной вентиляции, при температуре 18–20 °С и относительной влажности воздуха 40–70%, на подстилке из простерилизованных древесных стружек, со свободным доступом к питьевой воде и стандартному брикетированному корму ПК-120-1 (ООО «Лабораторснаб», РФ). Все работы с лабораторными животными выполнены в соответствии с общепринятыми этическими нормами, на основе стандартных операционных процедур, которые приняты в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба и отвечают правилам Европейской конвенции по защите животных, используемых для научных целей (ETS 123).

Опухолевая модель. Исследования проведены на перевиваемой мышинной карциноме Эрлиха. Штамм поддерживался на аутбредных мышках-самках в виде асцитной карциномы. Транс-

плантацию солидной карциномы Эрлиха аутбредным мышам-самкам проводили подкожным введением $2,5 \times 10^6$ опухолевых клеток в 0,1 мл суспензии в область латеральной поверхности правого бедра, на которой предварительно депилировали шерстный покров.

Экспериментальные группы, способ введения и дозы препаратов. После трансплантации карциномы Эрлиха мышей-опухолесосителей распределили методом рандомизации в пять экспериментальных групп – одну контрольную и четыре подопытных, по 14–16 особей в каждой. Животных включали в опыт на пятые сутки после перевивки карциномы Эрлиха, когда опухолевый узел уже сформировался и достиг измеряемого размера практически у всех мышей.

Животные контрольной группы в дальнейшем не получали никаких воздействий. Животным первой опытной группы с седьмых по 21-е сутки роста солидной карциномы Эрлиха ежедневно однократно внутрижелудочно (в/ж) вводили 7-HMR в дозе 60 мг/кг/сут. Особям второй подопытной группы с седьмых по 21-е сутки роста опухоли ежедневно однократно в/ж вводили 7-HMR в дозе 120 мг/кг/сут. Животным третьей подопытной группы на пятые и шестые сутки роста карциномы Эрлиха однократно в/ж вводили эстрадиола валерат (0,51 мг/кг/сут) и далее с седьмых по 21-е сутки роста опухоли ежедневно в/ж вводили эстрадиола валерат и через 30 минут 7-HMR в дозе 120 мг/кг/сут. Животным четвертой подопытной группы с седьмых по 21-е сутки роста опухоли ежедневно однократно в/ж вводили эстрадиола валерат в дозе 0,51 мг/кг/сут. Рабочие растворы препаратов изготавливались непосредственно перед введением на 1%-ном крахмальном геле в концентрациях из расчета 0,1 мл на 10 г массы тела животных. Растворы эстрадиола валерата готовили с добавлением TWIN 80.

Оценка эффектов. Переносимость изучаемых препаратов оценивали по реакции животных на их введение и путем ежедневного осмотра и наблюдения за животными, в котором изучался неврологический статус по характеру спонтанной двигательной активности, общей возбудимости и реакции на тактильные и звуковые раздражители, а также по пищевой активности животных и динамике прироста их массы тела.

Влияние препаратов на опухолевый процесс изучали по динамике роста солидной карциномы Эрлиха. Для этого каждые три-четыре дня у всех животных измеряли калипером максимальный (L) и минимальный (W) диаметр опухолевых узлов и оценивали их объем в приближении $V = (L \times W^2) \times (\pi/6)$, которое надежно коррелирует с данными магнитно-резонансной томографии. Влияние на развитие карциномы Эрлиха оценивали путем статистического сравнения объема опухолевых узлов в контрольной и подопытных группах на различных сроках наблюдения, а также путем статистического сравнения диаграмм выживаемости Каплана – Мейера и средней продолжительности жизни животных.

Статистическая обработка. Статистическую оценку значимости межгрупповых различий объемов опухолевых узлов карциномы Эрлиха выполняли с использованием универсального метода непараметрической статистики – критерия Колмогорова – Смирнова. Статистическое сравнение диаграмм выживаемости проводили по F-критерию Кокса. Расчеты выполнены с помощью программного пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты и их обсуждение

Раздельное и комбинированное субхроническое в/ж введение растворов 7-HMR и эстрадиола валерата в использованных

дозах животные переносили легко. Каких-либо проявлений интоксикации, изменений в поведении и двигательной активности подопытных мышей не наблюдалось. В течение всего эксперимента пищевая активность в подопытных группах не отличалась от пищевой активности контрольных животных. Масса тела животных в подопытных группах колебалась в пределах погрешности

и статистически не отличалась от массы тела животных в контрольной группе (табл. 1). В данной работе было проведено две серии экспериментов. В первой серии оценивалось влияние двух различных доз 7-HMR (60 и 120 мг/кг/сут) на интенсивность роста опухоли и выживаемость животных. Во второй серии изучалось воздействие 7-HMR на рост опухоли на фоне приема эстрадиола валерата.

Противоопухолевое действие 7-гидроксиматаирезинола

В то время как достоверных различий в динамике массы тела среди опытных и контрольных животных не наблюдалось (см. табл. 1), было установлено достоверное увеличение значений стандартного отклонения массы тела на фоне введения 7-HMR (рис. 1). Иначе говоря, у одних животных рост массы тела замедлялся, у других – ускорялся. Такой дифференцированный отклик косвенно свидетельствовал о противоопухолевом действии препарата.

Согласно анализу динамики роста среднего объема опухолевого узла, применение 7-HMR тормозило интенсивность роста опухолей (рис. 2). Наиболее выраженный эффект отмечался при использовании 120 мг/кг/сут 7-HMR.

Анализ данных, проведенный с использованием теста Колмогорова – Смирнова, показал, что при введении 7-HMR в дозе в 60 мг/кг/сут достоверные различия в среднем объеме опухолей наблюдались только на 21-е сутки (см. рис. 2). Так, средний объем опухоли в группе 7-HMR 60 мг/кг/сут снижался на 407 мм³, что было достоверно ниже, чем в группе контроля (максимальное отклонение $D = 0,39$, число точек сравнения $n = 11$, $p = 0,051$).

При повышении дозы 7-HMR противоопухолевый эффект был более очевиден. Так, на фоне введения 7-HMR 120 мг/кг/сут средний объем опухоли был достоверно ниже, чем в группе контроля, уже на седьмые сутки. В дальнейшем разница между опытной и контрольной группами нарастала и была статистически достоверной на 13, 17 и 21-е сутки (рис. 3). Например, на 21-е сутки средний объем опухолевого узла в основной группе был на 620 мм³ меньше такового в группе контроля (максимальное отклонение $D = 0,59$, $n = 11$, $p = 0,00036$, см. рис. 3). Более того, на 21-е сутки ни у одного из животных, по-

Таблица 1. Динамика массы тела мышей в экспериментальных группах

Группа	Средняя относительная масса тела, % ($M \pm m$)*				
	7-е сутки	10-е сутки	13-е сутки	17-е сутки	21-е сутки
Контроль	100,0 (n = 14)	101,9 $\pm$ 1,2 (n = 14)	100,7 $\pm$ 1,7 (n = 14)	107,5 $\pm$ 1,0 (n = 13)	109,3 $\pm$ 1,6 (n = 13)
7-HMR 60 мг/кг/сут	100,0 (n = 14)	102,0 $\pm$ 1,3 (n = 14)	101,6 $\pm$ 1,7 (n = 14)	102,5 $\pm$ 2,4 (n = 14)	105,2 $\pm$ 2,6 (n = 14)
7-HMR 120 мг/кг/сут	100,0 (n = 15)	99,5 $\pm$ 1,7 (n = 15)	102,2 $\pm$ 1,9 (n = 15)	102,8 $\pm$ 2,5 (n = 15)	107,4 $\pm$ 2,8 (n = 14)
Эстрадиола валерат + 7-HMR 120 мг/кг/сут	100,0 (n = 16)	100,7 $\pm$ 1,4 (n = 16)	99,9 $\pm$ 1,4 (n = 16)	101,7 $\pm$ 1,9 (n = 16)	103,1 $\pm$ 1,5 (n = 15)
Эстрадиола валерат	100,0 (n = 15)	103,6 $\pm$ 1,8 (n = 15)	102,6 $\pm$ 2,2 (n = 15)	106,5 $\pm$ 2,3 (n = 15)	101,8 $\pm$ 2,6 (n = 15)

* Показатели нормированы на массу тела на седьмые сутки роста опухоли.

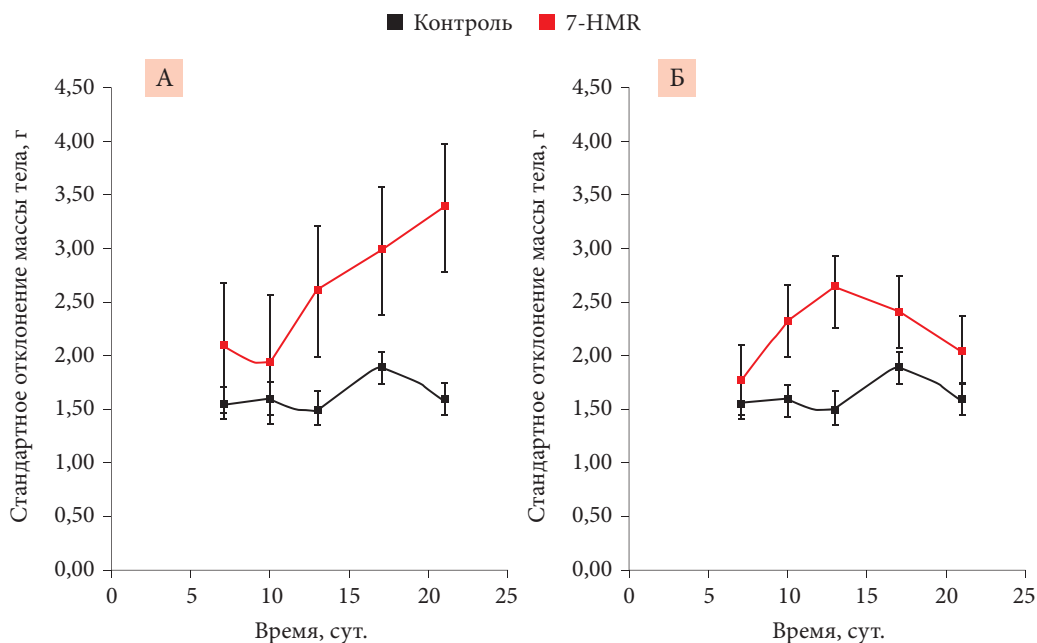


Рис. 1. Стандартное отклонение массы тела при приеме 7-HMR в дозах 60 мг/кг/сут (А) и 120 мг/кг/сут (Б)



лучавших 120 мг/кг/сут 7-HMR, не наблюдались значения объема опухоли более 1100 мм³, в то время как в группе контроля такие значения отмечались у половины животных (50%, n = 7).

Противоопухолевое действие 7-гидроксиматаирезинола на фоне приема эстрогенов

Прием эстрогенсодержащего препарата после создания опухоли приводил к некоторому увеличению интенсивности роста опухолевых узлов (рис. 4А, Б). Однако наблюдаемые различия не были достоверными ($p > 0,25$). 7-HMR в дозе 120 мг/кг/сут достоверно тормозил интенсивность роста опухолевых узлов на фоне введения эстрогенов (рис. 4В, Г). Различия были статистически достоверными на 10, 13, 17 и 21-е сутки. Наиболее выраженным был эффект на 21-е сутки: средний объем опухолевого узла уменьшился на 322 мм³, что достоверно ниже, чем в группе животных, получавших только эстрадиола валерат ($D = 0,43$, $p = 0,007$).

Анализ выживаемости животных при приеме 7-гидроксиматаирезинола

При анализе выживаемости животных обращало на себя внимание то, что у единичных (одной-двух) мышей в группах, получавших 7-HMR, отмечалось существенное увеличение продолжительности жизни, хотя при статистическом анализе эти эффекты оставались в пределах статистической погрешности (табл. 2). Две из 14 мышей, получавших 120 мг/кг/сут 7-HMR, и одна из 14 мышей, получавших 60 мг/кг/сут 7-HMR, были живы после трех с половиной месяцев от начала эксперимента. В контрольной группе к 60-му дню эксперимента все животные погибли. Таким образом, прием 7-HMR создавал прецеденты необычно продолжительного выживания животных в условиях роста солидной карциномы Эрлиха и, как было показано выше,

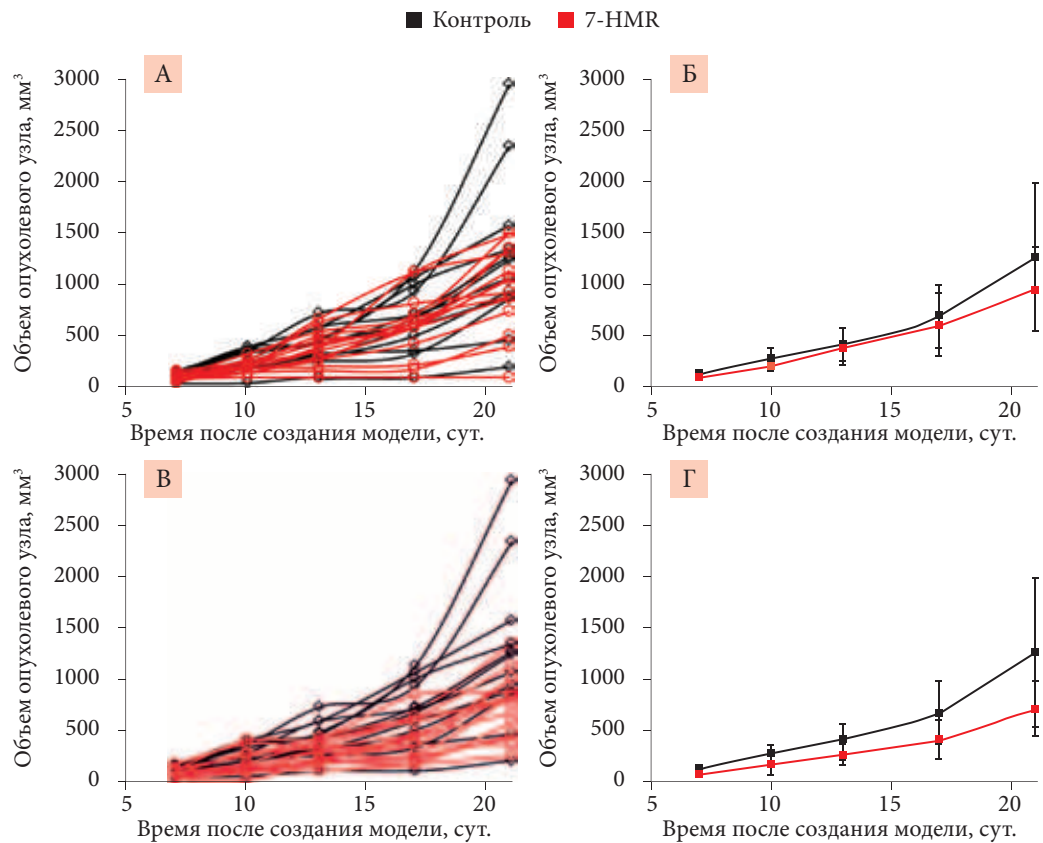


Рис. 2. Динамика роста объема опухолевого узла: А – 7-HMR 60 мг/кг/сут, индивидуальные кривые; Б – 7-HMR 60 мг/кг/сут, усредненные кривые; В – 7-HMR 120 мг/кг/сут, индивидуальные кривые; Г – 7-HMR 120 мг/кг/сут, усредненные кривые

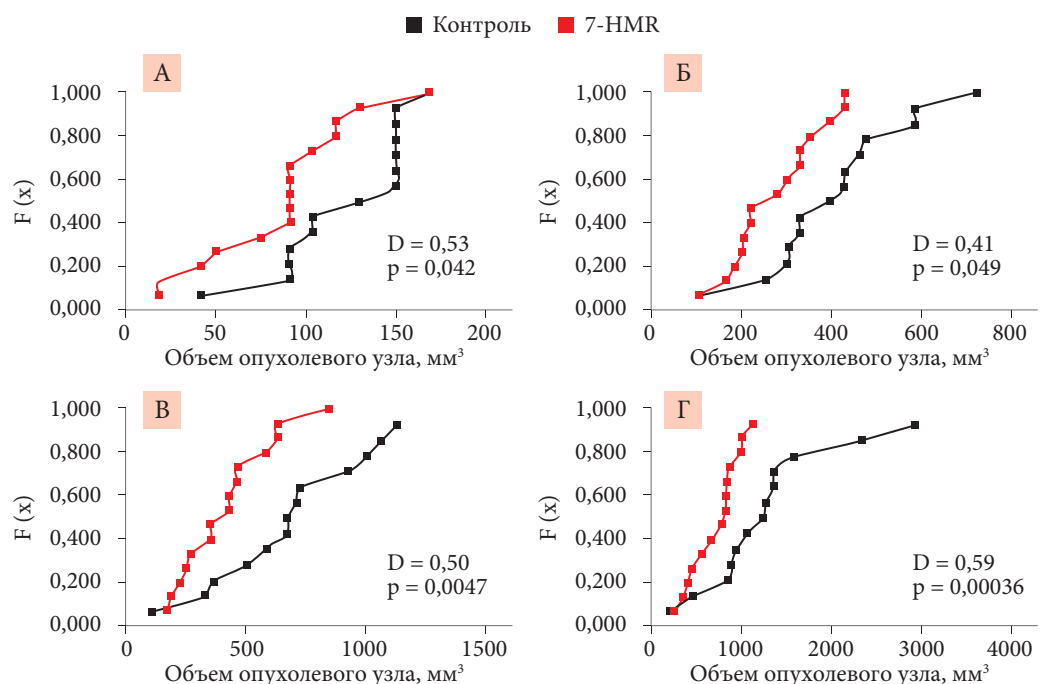


Рис. 3. Динамика роста среднего объема опухолевого узла при приеме 7-HMR в дозе 120 мг/кг/сут: тест Колмогорова – Смирнова на седьмые (А), 13-е (Б), 17-е (В), 21-е (Г) сутки. Приведены значения максимального отклонения (D) и соответствующие значения статистической достоверности (p)

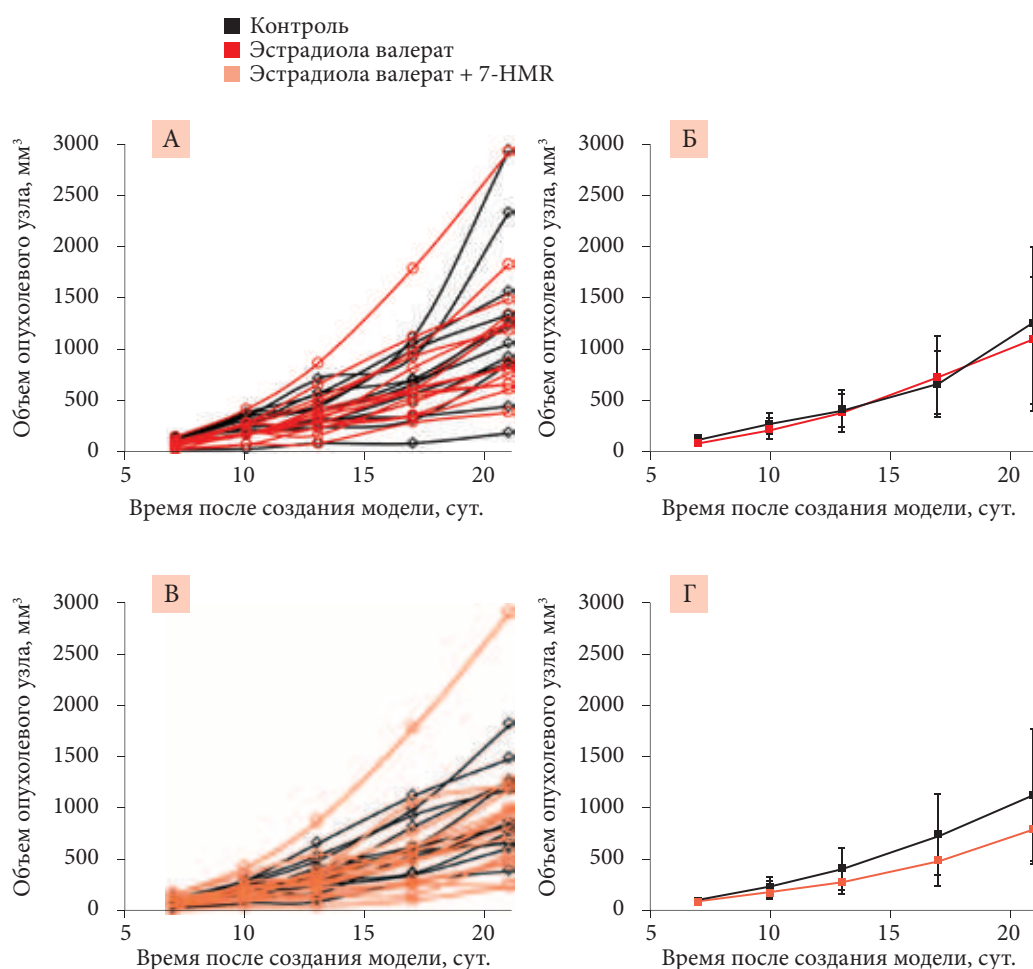


Рис. 4. Динамика роста среднего объема опухолевого узла на фоне приема эстрадиола валерата (0,51 мг/кг/сут): А – эстрадиола валерат, индивидуальные кривые; Б – эстрадиола валерат, усредненные кривые; В – эстрадиола валерат + 120 мг/кг/сут 7-NMR, индивидуальные кривые; Г – эстрадиола валерат + 120 мг/кг/сут 7-NMR, усредненные кривые

Таблица 2. Средняя продолжительность жизни животных и статистические показатели

Группа	Средняя продолжительность жизни, сутки ($M \pm m$)	Вероятность нулевой гипотезы	
		p1*	p2**
Контроль	41,9 ± 12,4 n = 14	0,4912	
7-NMR 60 мг/кг/сут	47,4 ± 16,9 n = 14		0,2838
7-NMR 120 мг/кг/сут	44,5 ± 15,8 n = 15		0,5448
Эстрадиола валерат + 7-NMR 120 мг/кг/сут	42,5 ± 12,3 n = 16		0,8995
Эстрадиола валерат	47,9 ± 17,4 n = 15		0,3077

* По тесту Крускала – Уоллиса.

** Для диаграмм выживаемости по F-критерию Кокса.

существенно снижал интенсивность роста опухолей.

Результаты настоящей работы подтверждают противоопухолевые свойства 7-NMR и указывают на достоверное ингибирование роста опухолей модели рака молочной железы (солидная карцинома Эрлиха). Ранее было показано, что 7-NMR ингибирует рост модели опухоли молочной железы, индуцированной 7,12-диметилбензантраценом [4, 5]. При этом 7-NMR уменьшал образование полипов и предотвращал накопление бета-катенина в ядре (патологическая метка образования полипов) [6].

В эксперименте 7-NMR и его метаболит энтеролактон уменьшают рост и метастазы клеток опухоли печени, привитых подочно крысам (клеток гепатомы линии АН109А). 7-NMR подавлял пролиферацию клеток гепатомы, удлиняя время деления клеток гепатомы и увеличивая скорость апоптоза раковых клеток [7].

Показано, что 7-NMR позволяет осуществлять эффективную профилактику опухолей матки, вызванных однократным воздействием канцерогена N-этил-N'-нитро-N-нитрозогуанидина на крыс в 11-недельном возрасте. После воздействия канцерогена осуществлялись дотации весьма больших доз 7-NMR (200 или 600 мг/кг/сут в составе соевой диеты) до возраста 15 месяцев. Заболеваемость аденокарциномой матки была значительно снижена уже при приеме 200 мг/кг/сут 7-NMR (11%, контрольная группа – 50%, $p < 0,05$) [8].

Химиопрофилактическая активность 7-NMR также была показана на модели аденоматозной полипозной кишечной неоплазии у мышей. Среднее число аденом в тонком кишечнике при приеме 7-NMR было значительно ниже ($26,6 \pm 11,0$, $p < 0,05$) по сравнению с плацебо ($39,6 \pm 8,9$). Введение 7-NMR приводило к нормализации уровня бета-катенина в ткани



аденомы, что указывает на то, что 7-HMR опосредует химио-профилактический эффект через бета-катениновый сигнальный путь. Заметим, что использование 7-HMR позволило восстановить внутриадерный уровень бета-катенина в ткани аденомы ($0,41 \pm 0,25$ у.е.) до уровня, обнаруженного в неизмененных клетках окружающей слизистой оболочки ($0,36 \pm 0,28$ у.е.) [9].

Выводы

В работе исследовано влияние 7-HMR в дозах 60 и 120 мг/кг/сут на скорость роста опухолевых

узлов солидной карциномы Эрлиха. Наиболее выраженный эффект отмечался при использовании 120 мг/кг/сут 7-HMR: на 21-е сутки средний объем опухоли достоверно снижался на 620 мм^3 (разница с группой контроля достоверна, $p = 0,00036$ по тесту Колмогорова – Смирнова). Ни у одного из животных на фоне введения 120 мг/кг/сут 7-HMR не наблюдались значения объема опухоли более 1100 мм^3 , в то время как в группе контроля такие значения отмечались у 50% животных. 7-HMR в дозе 120 мг/кг/сут достоверно тормо-

зил интенсивность роста опухолевых узлов на фоне введения эстрадиола валерата: средний объем опухолевого узла на 21-е сутки снижался на 322 мм^3 ($p = 0,007$). При анализе выживаемости у малой части подопытных мышей-опухоленосителей, получавших 7-HMR в дозе 120 мг/кг/сут (14%), наблюдалось значительное увеличение продолжительности жизни (более трех месяцев). Таким образом, 7-HMR в дозах 60 и 120 мг/кг/сут оказывает достоверное противоопухолевое воздействие на рост солидной карциномы Эрлиха. ❧

Литература

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рубашкина А.Н. и др. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований лигнана 7-гидроксиматаирезинола // Гинекология. 2018. № 4.
2. Торшин И.Ю., Громова О.А., Рубашкина А.Н. и др. Хемо-реактомный анализ 7-гидроксиматаирезинола указал на молекулярные механизмы осуществления фармакологических эффектов молекулы // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018. № 2.
3. Ozaslan M., Karagoz I.D., Kilic I.H., Guldur M.E. Ehrlich ascites carcinoma // Afr. J. Biotech. 2011. Vol. 10. № 13. P. 2375–2378.
4. Saarinen N.M., Penttinen P.E., Smeds A.I. et al. Structural determinants of plant lignans for growth of mammary tumors and hormonal responses in vivo // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2005. Vol. 93. № 2-5. P. 209–219.
5. Saarinen N.M., Huovinen R., Warri A. et al. Uptake and metabolism of hydroxymatairesinol in relation to its anticarcinogenicity in DMBA-induced rat mammary carcinoma model // Nutr. Cancer. 2001. Vol. 41. № 1-2. P. 82–90.
6. Kangas L., Saarinen N., Mutanen M. et al. Antioxidant and antitumor effects of hydroxymatairesinol (HM-3000, HMR), a lignan isolated from the knots of spruce // Eur. J. Cancer Prev. 2002. Vol. 11. Suppl. 2. P. S48–S57.
7. Miura D., Saarinen N.M., Miura Y. et al. Hydroxymatairesinol and its mammalian metabolite enterolactone reduce the growth and metastasis of subcutaneous AH109A hepatomas in rats // Nutr. Cancer. 2007. Vol. 58. № 1. P. 49–59.
8. Katsuda S., Yoshida M., Saarinen N. et al. Chemopreventive effects of hydroxymatairesinol on uterine carcinogenesis in Donryu rats // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2004. Vol. 229. № 5. P. 417–424.
9. Oikarinen S.I., Pajari A., Mutanen M. Chemopreventive activity of crude hydroxymatairesinol (HMR) extract in Apc(Min) mice // Cancer Lett. 2000. Vol. 161. № 2. P. 253–258.

Adjuvant Therapy of the Lignane 7-Hydroxymatairesinol as the Method to Increase the Oncologic Safety of Estrogen Taking

O.A. Gromova^{1,2}, A.N. Rubashkina², M.V. Filimonova³, I.Yu. Torshin¹, N.K. Tetruashvili⁴, N.P. Lapochkina²

¹ Federal Research Center 'Computer Science and Control' of Russian Academy of Sciences, Moscow

² Ivanovo State Medical Academy

³ A. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk

⁴ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

The authors assessed the effect of 7-HMR, showing antitumor efficiency in doses of 60 and 120 mg/kg/day on the growth rate of solid Erlich carcinoma and survival of female mice. The antitumor effect was the most manifested in the case of 7-HMR using at a dose of 120 mg/kg/day: on the 21st day the average volume decreased by 620 мм^3 , which is significantly lower than in the control ($p = 0,00036$ for the Kolmogorov-Smirnov test). Application of 120 mg/kg/day of 7-HMR significantly inhibited the intensity of tumor growth on the background of estradiol valerate application: on the 21st day the average volume of the tumor node decreased by 322 мм^3 ($p = 0,007$).

Key words: 7-hydroxymatairesinol, solid Ehrlich carcinoma, mice, estrogen, combined therapy

гинекология

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва

² Ивановская государственная медицинская академия

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва

Систематический анализ фармакологических свойств протеин сукцинилата железа

О.А. Громова^{1,2}, И.Ю. Торшин¹, Н.К. Тетруашвили³, И.В. Гоголева²

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Выбор наиболее приемлемых препаратов железа для терапии и профилактики железодефицитной анемии – актуальное направление исследований в современной клинической медицине. Имеющиеся препараты железа существенно различаются по биодоступности, эффективности и безопасности компенсации железодефицитной анемии. В настоящей работе рассмотрены молекулярные механизмы этиопатологии анемии, в том числе алиментарные дефициты железа, фолатов и витамина В₁₂, нарушения эритропоэза и хроническое воспаление. Результаты систематического анализа исследований протеин сукцинилата железа показывают, что совместное применение протеин сукцинилата железа и активных фолатов (препарат Ферлатум Фол) позволяет осуществлять патогенетическую терапию железодефицитной анемии.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, протеин сукцинилат железа, фолиновая кислота, Ферлатум Фол

Введение

Анемия широко распространена, особенно у беременных. Уже в первом триместре, на момент постановки на учет по беременности, анемия наблюдается, по разным оценкам, в 15–40% случаев: 17% (n = 3501) в Китае [1], 20% (n = 5228) в Турции [2], 32% (n = 10281) в Эфиопии [3]. При отсутствии адекватной профилактики частота встречаемости анемии нарастает к третьему триместру. По данным Минздрава России, распространенность железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных составляет 39–44%, у родильниц – 24–27% [4].

По данным Госкомстата (2017), анемия чаще других патологий осложняет течение беременности и роды.

На ее долю приходится 24,8%, нарушения родовой деятельности – 8,3%, болезни системы кровообращения – 5,7%, болезни мочеполовой системы – 5,1%, сахарный диабет – 2,4% [5]. В целом латентный дефицит железа может встречаться у 60–85% россиянок, приходящих на прием к гинекологу [6].

Столь высокая частота анемии существенно повышает риск патологий беременности и плода. Бледность кожи, потеря веса, дизосмия, извращение вкуса (стремление есть глину, штукатурку), быстрая утомляемость, мышечная слабость, снижение когнитивных способностей, головокружение, сердцебиение и нарушения терморегуляции – наиболее известные признаки умерен-

ной или «маргинальной» анемии [7]. Даже умеренная анемия связана с повышенным риском иммунного дефицита [8], вирусных и бактериальных заболеваний, переломов вследствие снижения плотности костной ткани, гиперхолестеринемии и тромбофилии [9].

Основными причинами анемии являются алиментарные факторы: дефициты железа, фолатов, витамина В₁₂ и других микронутриентов. Возникновению анемии способствуют гипоацидный гастрит, заболевания почек, повышенный уровень асептического воспаления (которое приводит к нарушениям обмена железа). У большинства пациенток анемия обусловлена недостатком железа и/или фолатов в пище, поэтому сочетанная терапия органическими препаратами железа и фолатами более эффективна, чем прием только препаратов железа. В настоящей работе последовательно рассматриваются основы диагностики и патофизиологии ЖДА и молекулярные механизмы антианемического действия органических соединений железа и фолатов. Представлены результаты систематического анализа исследований одной из перспективных форм органического железа – протеин сукцинилата железа (ПСЖ).

Диагностика анемий

Клинически у пациентов с анемией преобладают гипоксия тканей и снижение активности многих ферментов. Это проявляется общей слабостью, быстрой утомляемостью, шумом в ушах, головными боля-



ми, головокружением, обмороками, одышкой, сердцебиением. Обращают на себя внимание бледность и трофические нарушения кожи, выпадение волос, усиленное разрушение зубов. Гипоксия и тканевой дефицит железа приводят к расстройствам деятельности сердечно-сосудистой, пищеварительной и нервной систем. Наиболее характерные симптомы, такие как слабость, головокружения, головная боль, сердцебиение, одышка, обмороки, снижение работоспособности, наблюдаются при анемии любой этиологии и не специфичны для ЖДА. К симптомам, вызванным собственно дефицитом железа, относятся:

- сухость, шелушение, образование трещин, бледность кожи;
- тусклые, ломкие волосы;
- истончение, ломкость, поперечная исчерченность ногтей;
- синевя склеры;
- глоссит с атрофией сосочков, трещины в углах рта;
- иммунодефицитные состояния, снижение Т-клеточного иммунитета;
- диспепсия.

Пониженный уровень гемоглобина в крови – один из основных лабораторных признаков анемии. ЖДА устанавливается при концентрации гемоглобина менее 120 г/л у женщин (у беременных – менее 110 г/л), менее 130 г/л у мужчин. Однако снижение уровней гемоглобина – достаточно поздний признак ЖДА, свидетельствующий об упущенной возможности адекватной профилактики. Это обстоятельство особенно актуально при беременности и обуславливает необходимость использования более чувствительных маркеров, которые позволяют своевременно начать профилактику анемии (по меньшей мере на полтора-два месяца раньше). По результатам метаанализа десяти исследований ($n = 620\,080$), анемия в первом триместре достоверно повышает риск задержки развития плода (в среднем на 11%, $p = 0,044$) [10].

Более чувствительными лабораторными признаками ЖДА являются гипохромия (цветовой показатель менее 0,8, среднее содержание гемоглобина в эритроците менее 28 пг),

микроцитоз (средний диаметр эритроцита менее 7 мкм, средний объем эритроцита менее 80 фл) и анизоцитоз эритроцитов. Значения коэффициента насыщения трансферрина железом у пациентов с ЖДА составляют, как правило, 15–20% (норма 35–50%) [6]. При прогрессировании ЖДА отмечаются ретикулоцитопения, лейкопения, тромбоцитопения. Исследование фармакокинетики метаболитов метилмалоновой кислоты позволяет установить субклинические дефициты витамина B_{12} и фолатов [11].

Для диагностики анемии могут использоваться критерии, учитывающие несколько показателей (например, уровни эритроцитов и ретикулоцитов, цинк-протопорфирина, соотношение деформированных красных кровяных телец и эритроцитов нормального размера) [12, 13]. На наш взгляд, наиболее перспективным подходом к формулировке надежных диагностических критериев анемии представляется применение современных методов интеллектуального анализа к выборкам данных пациентов с анемией.

Молекулярная патофизиология железодефицитной анемии

Приведенные выше характерные проявления любой анемии (общая слабость, головокружение, головная боль, сердцебиение, одышка) обусловлены гипоксией тканей. Обычно анемию приписывают исключительно дефициту железа (которое непосредственно участвует в транспорте кислорода). Однако для углубленного понимания патофизиологии любой анемии, в том числе ЖДА, следует вспомнить соответствующий физиологический контекст [14]. Железо входит в состав гемоглобина – основного транспортного белка кислорода. Гемоглобин (от др. греч. *αἷμα* – кровь и лат. *globus* – сфера) – основной белок эритроцитов, обратимо связывается с кислородом в капиллярах легких (рис. 1). Током крови эритроциты, содержащие молекулы гемоглобина со связанным кислородом, доставляются ко всем органам и тканям, где кислорода мало, здесь необходимый для протекания окислительных процессов

кислород освобождается из связи с гемоглобином. Эритроциты также переносят углекислый газ и выделяют его в капиллярах легких одновременно с забором кислорода.

Физиологический контекст кислородного транспорта в организме указывает на несколько возможных механизмов возникновения анемии (то есть фактически функционального дефицита кислорода):

- алиментарная анемия (прежде всего дефицит железа);
- нарушения биосинтеза гема;
- нарушения образования эритроцитов (эритропоэза);
- слишком быстрое разрушение эритроцитов (гемолиз);
- кровопотери (которые неизбежно ведут к гибели эритроцитов) и т.д.

На долю алиментарной анемии приходится по меньшей мере 30% всех анемий. Примерно две трети всех алиментарных анемий связаны именно с дефицитом железа, а остальные случаи – с дефицитами витамина B_{12} , фолатов, цинка, витамина D и др. [15, 16]. Помимо нарушений кишечника наиболее частой и, к сожалению, наименее диагностируемой причиной анемии является

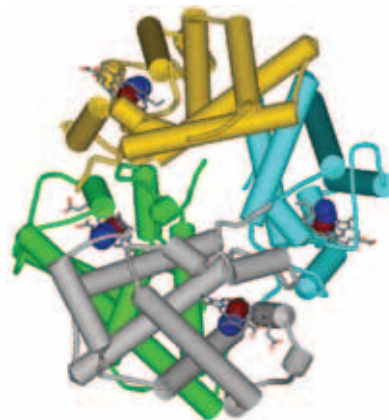


Рис. 1. Пространственная структура гемоглобина: четыре субъединицы белка, молекулы гема, ионы железа (темно-красные сферы) и молекулы кислорода (синие сдвоенные сферы). Гем представляет собой комплекс протопорфирина IX с ионом железа (II). Связываемая гемоглобином молекула кислорода взаимодействует с ионом железа. Гемоглобин является тетрамером (состоит из четырех субъединиц), поэтому в гемоглобине всего четыре участка связывания кислорода

ся количественный и/или качественный голод [14].

Нарушения кроветворения (прежде всего эритропоэза) отмечаются у 10–20% пациентов с анемией. Процесс эритропоэза регулируется гормоном эритропоэтином – фактором роста эритроцитов. Регулировка уровней эритропоэтина в крови осуществляется посредством белков-сенсоров кислорода – факторов, вызываемых гипоксией (Hypoxia-Induced Factor – HIF) [17, 18]. Когда уровни кислорода недостаточны, HIF-белки непосредственно активируют транс-

крипцию гена эритропоэтина. Уровень эритропоэтина крови – чувствительный показатель гипоксии, который используется в качестве одного из наиболее важных критериев оценки эффективности лечения у пациентов с ЖДА [19]. На фоне ЖДА снижена секреция эритропоэтина, поэтому препараты эритропоэтина иногда применяются в антианемической терапии [20].

Анемия также связана с хроническим воспалением. Анемия часто наблюдается у пациенток, страдающих хроническими воспалительными

заболеваниями (ожирением, атеросклерозом, пиелонефритом и др.) [21]. Один из возможных вариантов воздействия провоспалительных цитокинов – торможение синтеза эритропоэтина либо ингибирование его эффектов. Th2-цитокины также могут быть вовлечены в патогенез анемии: например, интерлейкин 10 приводит к анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [22]. Таким образом, существует ряд параллельных механизмов патогенеза анемии, которые можно объединить в две группы: «строительные материалы» для эритроцитов и «производство эритроцитов».

Молекулярные механизмы транспорта и гомеостаза железа достаточно сложны. Железо в организме человека находится в двух физиологических состояниях: или в виде запасов в ретикулоэндотелиальной системе – печени, селезенке, костном мозге, или в активном функциональном состоянии – в эритроцитах и их предstadиях. Для поддержания баланса между этими двумя состояниями необходимы многочисленные белки. В целом в геноме человека существует не менее 230 генов, белки которых вовлечены в гомеостаз железа или необходимы для проявления биологических функций этого микроэлемента.

Гомеостаз железа включает десятки различных белков, каждый из них имеет уникальную функцию, без выполнения которой происходят тяжелые нарушения гомеостаза железа. Нами установлено, что в геноме представлены по крайней мере 27 генов, отвечающих за транспорт и гомеостаз железа – сидерофлексины (SFXN1, SFXN2, SFXN4, SFXN5), гены переноса ионов (SLC11A1, SLC11A2, SLC40A1), ферритино-подобные гены (FTN1, FTL, FTHL17, FTMT), фратаксин, церулоплазмин и др. Наиболее известны из всех белков трансферрин и ферритин – основные транспортные белки железа (рис. 2) [15, 23].

Система гомеостаза железа функционирует следующим образом (рис. 3). Цитохром двенадцатиперстной кишки (DcytB) конвертирует ионы Fe^{3+} в ионы Fe^{2+} и затем ионны-

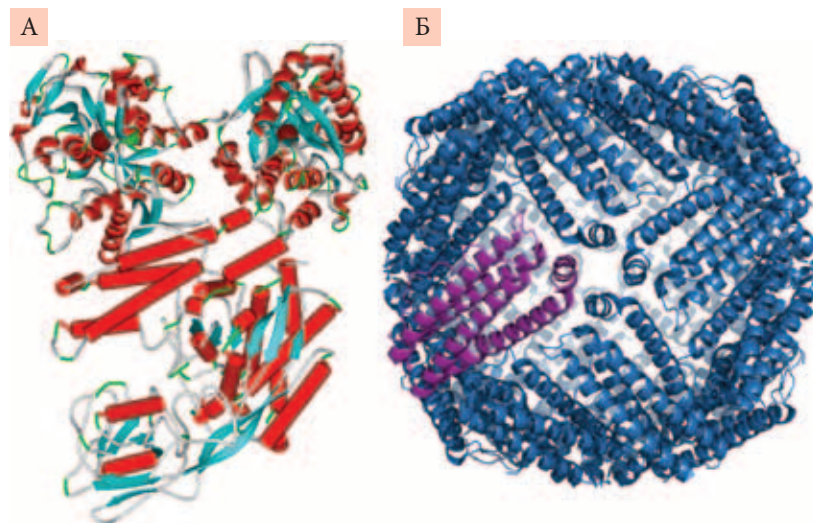


Рис. 2. Основные белки гомеостаза железа: А – трансферрин; Б – ферритин. Размытое белое пятно – полость, в которой хранятся более 4000 ионов железа при транспорте

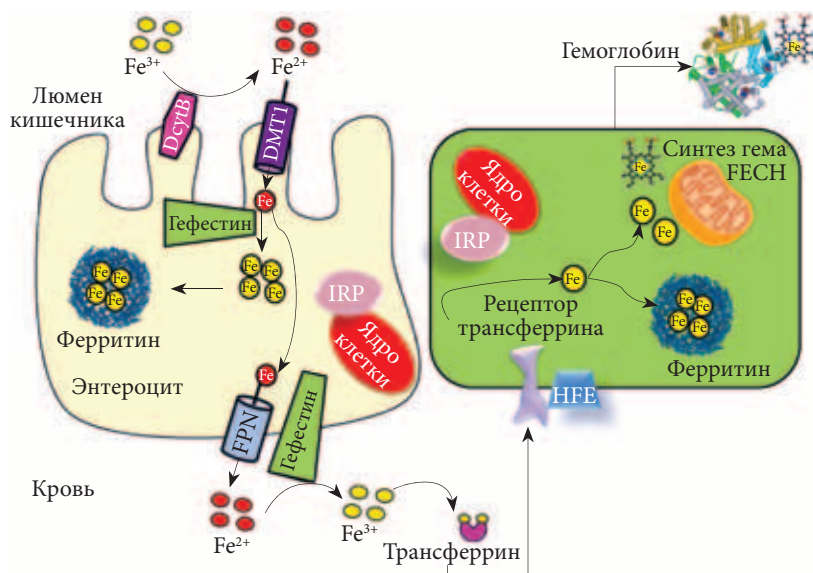


Рис. 3. Общая схема гомеостаза железа



ми каналами DMT1 и ZIP14 транспортирует железо в виде Fe^{2+} внутрь энтероцитов [24, 25]. В энтероцитах железо запасается в ферритиновых гранулах и по мере необходимости секретируется в кровь посредством белка ферропортина, после чего фермент гефестин (феррооксидаза, содержащая шесть ионов меди) окисляет ионы Fe^{2+} в Fe^{3+} , поскольку именно ионы Fe^{3+} взаимодействуют с трансферрином.

Два иона Fe^{3+} активируют молекулу трансферрина, которая взаимодействует с трансферриновым рецептором на поверхности клеток, участвующих в синтезе гема (предшественниках эритроцитов, в клетках печени, почек и др.). Комплекс 2Fe^{3+} -трансферрин-рецептор транспортируется внутрь клеток в мембранном пузырьке (то есть посредством эндоцитоза). Белок HFE регулирует взаимодействие трансферрина с рецепторами.

В ходе транспортировки комплекса 2Fe^{3+} -трансферрин-рецептор pH мембранного пузырька понижается при участии особой разновидности АТФазы. Это приводит к высвобождению двух ионов Fe^{3+} внутри клетки, а освободившиеся рецептор и молекула трансферрина возвращаются на поверхность клетки для переноса новой порции ионов железа. Ионы Fe^{3+} , высвободившиеся из трансферрина, либо связываются ферритином (который осуществляет внутриклеточное хранение Fe^{3+} в виде фосфат-оксидного комплекса), либо доставляются в митохондрии, где и включаются в состав гема с участием фермента феррохелатазы. Железорегуляторные белки представляют собой датчики цитоплазматических уровней железа и управляют экспрессией генов, кодирующих основные белки гомеостаза железа: ферритин, ферропортин, DMT1 и др. [26].

Фолаты и анемия

Фолаты – один из важнейших синергистов железа, поскольку принципиально необходимы для поддержки кроветворения. Термин «фолаты» используется для обозначения всех членов семейства соединений, в которых птероевая кислота связана с одной или более молекул L-глутамата. Фола-

ты необходимы для роста всех типов клеток и обезвреживания гомоцистеина. На уровне клеток фолаты принципиально важны для синтеза нуклеотидов и метилирования ДНК.

Традиционно фолиевый дефицит ассоциируется с фолиево-дефицитной анемией, признанной Всемирной организацией здравоохранения специфической нозологией (код диагноза D52 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). В последующем была замечена связь между дефицитом фолатов в питании и возрастанием риска дефектов развития плода (дефектов нервной трубки, пороков сердца, почек, расщелин неба и т.д.). С биохимической точки зрения фолиевый дефицит сопровождается понижением уровня фолатов в сыворотке и эритроцитах. Референсные значения совокупности всех форм фолатов в сыворотке крови составляют 7,2–15,4 нг/мл (иммуноферментный метод).

Недостаток фолиевой кислоты тормозит переход мегалобластической фазы кроветворения в нормобластическую и приводит к мегалобластической анемии (увеличение размера эритроцитов), при которой процесс кроветворения затормаживается на фазе гигантских незрелых эритроцитов. Эти эритроциты нестойки, быстро распадаются, вследствие чего в сыворотке крови увеличивается содержание билирубина. Несколько позже присоединяются лейко- и тромбоцитопения и еще более повышенная кровоточивость слизистой оболочки пищеварительного тракта, что усугубляет анемию. При остром дефиците (например, после приема антагонистов фолатов) могут отмечаться потеря аппетита, боли в брюшной полости, тошнота и диарея, появляться болезненные язвы во рту и глотке, кожные изменения и выпадение волос.

Среди основных причин фолатного дефицита – низкое потребление витамина с пищей, нарушения абсорбции вследствие атрофии желудочно-кишечного тракта или гастроинтестинальных инфекций (например, *Helicobacter pylori*), а также алкоголизм, генетические и ятрогенные причины (так называемые антифолиевые препараты, суль-

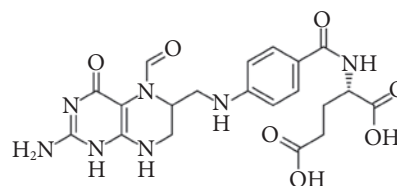


Рис. 4. Химическая структура фолиновой кислоты

фаниламида, содержащие эстроген пероральные контрацептивы, антибиотики, ацетилсалициловая кислота, антациды и др.) [27].

Следует отметить, что фолаты различаются по биологической активности. Например, фолиевая кислота биологически неактивна и при поступлении в организм преобразуется в биологически активные формы в два этапа. На первом этапе фолиевая кислота преобразуется в дигидрофолиевую путем присоединения двух атомов водорода. На втором этапе из дигидрофолата образуется наиболее типичная эндогенная форма фолатов – тетрагидрофолат [28]. В то же время фолиновая кислота (рис. 4), будучи аналогом биологически активного дигидрофолата, преобразуется в тетрагидрофолат в один этап. Кроме того, фолиновая кислота выгодно отличается от фолиевой тем, что не блокирует метаболизм фолатов и не вызывает «фолиевого парадокса» [29]. Фолиевая кислота, наоборот, не является биологически активным эндогенным фолатом, поэтому избыток привнесенной фолиевой кислоты в плазме крови будет ингибировать фолат-транспортер и ферменты метаболизма фолатов (рис. 5), тормозя тем самым метаболизм биологически активных эндогенных фолатов. Фолиновая кислота также является проверенным синергистом высокоусвояемой формы «органического» железа – ПСЖ.

Фармакотерапия анемии и особенности всасывания железа из протеин сукцинилата железа

Для эффективной профилактики ЖДА у беременных целесообразно назначать специализированные витаминно-минеральные комплексы, содержащие органические формы железа [30]. Однако многие женщи-

гинекология

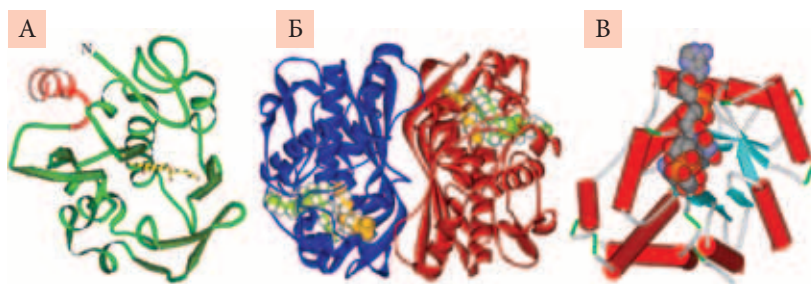


Рис. 5. Пространственные структуры белков, непосредственно вовлеченных в гомеостаз фолатов: А – транспортер фолата 1. Желтая решетчатая модель – молекула тетрагидрофурана; Б – тимидилатсинтетаза. Желтые сферы – молекулы тимидилмонофосфата, светло-зеленые сферы – молекулы дигидрофолата; В – метилентетрагидрофолат редуктаза. В активном центре фермента – коферменты флавинадениндуклеотид и никотинамидинуклеотид

ны либо не принимают витаминно-минеральные комплексы, либо принимают комплексы для беременных, не содержащие железа, либо начинают прием витаминно-минеральных комплексов поздно (например, в третьем триместре).

Лечение уже сформировавшейся ЖДА у беременных следует проводить специальными препаратами органического и низкотоксичного железа. Препараты на основе органических соединений железа (протеин сукциниллат, цитрат, fumarat, лактат и др.) характеризуются меньшей токсичностью и повышенной биодоступностью железа. К сожалению, в большинстве препаратов железа и пищевых добавок по-прежнему используется неорганический сульфат железа, который стимулирует развитие гемосидероза, повышает риск повреждения сосудов и других тканей у беременной и риск формирования пороков пищевода у плода [31]. Данные о тератогенном влиянии сульфата железа на развивающийся плод рассмотрены в работе эксперта Всемирной организации здравоохранения по безопасности лекарственных средств академика РАМН В.К. Лепахина [32].

ПСЖ (субстанция ITF282, соединение 93615-44-2 по базе данных CAS, www.cas.org) – производное железа, предназначенное для перорального приема при ЖДА [33]. Это комплексное соединение железа, характеризующееся наличием белкового компонента (казеина). Сочетание

органической соли железа (сукциниллата) с короткими фрагментами полипептидов способствует физиологичному усвоению железа, улучшая всасывание железа в двенадцатиперстной кишке, обеспечивая стабильное повышение уровня ионов железа в плазме крови. Значение LD50 для ПСЖ составило 4000 мг/кг при пероральном приеме, а для сульфата железа – ~320 мг/кг, то есть ПСЖ в 12,5 раз менее токсичен, чем сульфат железа.

ПСЖ содержит 5% элементного железа. Основное свойство ПСЖ – способность удерживать железо прочно связанным в кислой среде желудка, что способствует улучшению его всасывания в кишечнике и переносимости препарата по сравнению с неорганическими соединениями железа при лечении ЖДА [34].

ПСЖ представляет собой комплексное соединение трехвалентного железа, в котором ионы Fe^{3+} окружены сукциниллат-анионами и пептидными фрагментами, предотвращающими повреждение слизистой оболочки желудка (рис. 6). В эксперименте после однократного приема ПСЖ концентрация свободного железа в желудке составляла менее 10% от концентрации, обнаруженной после приема равной дозы сульфата железа. Таким образом, при приеме ПСЖ не создаются условия для повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта, как это происходит в случае приема сульфата железа [35].

Абсорбция железа из ПСЖ была исследована в эксперименте. Абсорбция меченных радиоактивным железом комплексов ($[^{59}Fe]$ -сукцинил-казеин, $[^{59}Fe]$ -альбумин, $[^{59}Fe]$ -ферритин и $[^{59}Fe]$ -сульфат) изучалась на изолированных фрагментах двенадцатиперстной, тонкой и подвздошной кишки мышей. Всасывание всех соединений железа происходило преимущественно в двенадцатиперстной кишке. Инкубация в течение 15 минут в тонкой кишке и 60 минут в подвздошной кишке продемонстрировала крайне низкую степень абсорбции $[^{59}Fe]$ [36]. Высокая степень абсорбции железа при пероральном приеме ПСЖ объясняется ферментативным расщеплением комплекса при его абсорбции. Структуру ПСЖ комплекса исследовали методами масс-спектрометрии, изучалась кинетика выделения железа с использованием хелаторов. Обработка ПСЖ пепсином и затем панкреатином показала, что механизм абсорбции ПСЖ в организме включает физиологическое пищеварение с последовательной ферментацией, приводящее к формированию растворимых железо-белковых фрагментов приблизительно 10 нм в диаметре (рис. 6) с высокой биодоступностью. Из этих частиц в пристеночном слое слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки высвобождается ион Fe^{3+} , который и всасывается энтероцитами (см. рис. 3) [37].

Доказательные данные по препаратам на основе протеин сукциниллата железа

ПСЖ эффективен в терапии ЖДА акушерской или гинекологической этиологии. Пациентки с ЖДА ($n = 3200$) проходили лечение ПСЖ (80 мг/сут Fe^{3+} , 30 дней и более). ПСЖ обеспечивал достоверное статистически значимое ($p < 0,01$) повышение средних показателей гемоглобина и сывороточного железа, снижал интенсивность проявления субъективной симптоматики (астении, анорексии) и клинических признаков ЖДА (полипноэ, бледности кожи и слизистых оболочек). Терапия ПСЖ сопровождалась незначительными и достаточно



редкими побочными реакциями: диарея, болезненность/дискомфорт в эпигастрии встречались у 2,4% пациентов [38].

При проведении метаанализа исследований по ПСЖ ($n = 1800$) пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от степени тяжести анемии (уровни гемоглобина < 9 г/дл, от 9 до 11 г/дл и > 11 г/дл). В течение 60-дневного курса лечения ПСЖ вызывал наиболее существенный подъем уровня гемоглобина в подгруппе с самой тяжелой анемией. У ПСЖ частота побочных эффектов была существенно ниже, чем у других препаратов (9,4 против 20,4%, $p < 0,01$). Изучение распределения побочных эффектов в популяции показало, что ПСЖ обеспечивает достоверно лучшую переносимость у беременных (относительный риск 0,321, $p < 0,01$) [39].

Выполнен ретроспективный анализ 17 исследований ПСЖ ($n = 3354$, 80 мг/сут Fe^{3+} , 30–120 суток). В исследованиях с контрольными группами частота побочных реакций составила 8,6% (6,2% в педиатрии, 12,3% в акушерстве и 7,3% при ЖДА). Частота побочных реакций при использовании ПСЖ была на 38–72% ниже таковой при приеме препаратов сравнения (сульфата железа, ферритина, полистиролсульфоната железа). Подавляющее большинство побочных реакций было представлено легкими кратковременными эпизодами диареи (2,0%) или болями в эпигастриальной области (1,9%). Данный характер побочных реакций был отмечен во всех исследованиях независимо от их цели или типа (за исключением исследований беременных, у которых, как и ожидалось, преобладала тошнота) [40].

Побочные эффекты препаратов на основе протеин сукцинилата железа

Хорошая переносимость и слабая выраженность побочных эффектов ПСЖ – факт, подтвержденный в многочисленных клинических исследованиях. Важно подчеркнуть, что препараты на основе ПСЖ могут применяться в терапии ЖДА у детей, не вызывая при этом существенных побочных эффектов.

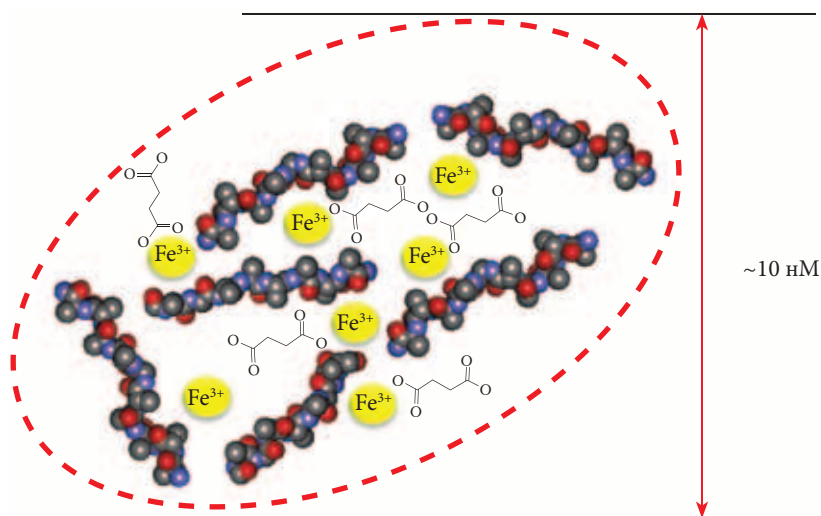


Рис. 6. Комплекс ионов Fe^{3+} , сукцината и пептидных фрагментов казеина (сферическая модель) в составе ПСЖ

Так, было проведено исследование с участием 502 детей в возрасте до 14 лет с ЖДА. 256 детей получали ПСЖ, а 246 – полистиролсульфонат железа (60 и 52,5 мг/сут элементного железа при массе тела до 40 кг и 120 и 105 мг/сут при массе тела более 40 кг соответственно) в течение двух месяцев. К концу курса лечения существенно большее содержание сывороточного железа наблюдалось в группе принимавших ПСЖ. Общая переносимость была значительно лучше при приеме ПСЖ: нежелательные реакции зарегистрированы только у 13 пациентов (1 – жжение за грудиной, 6 – запор, 6 – боль в области желудка). В группе сравнения – у 43 (1 – жжение за грудиной, 2 – боль в эпигастрии, 14 – запор, 14 – боль в области желудка, 3 – кожная сыпь, 14 – рвота) [41]. Сравнительное исследование эффективности и безопасности ПСЖ в сравнении с комплексом полимальтозы гидроксида железа проводилось в ходе терапии детей с сидеропенией или сидеропенической анемией ($n = 100$, 48% мальчиков, 52% девочек, средний возраст $3,5 \pm 3$ года). Участники получали ПСЖ (группа А) или комплекс полимальтозы гидроксида железа (группа В) в количестве 4 мг/кг элементного железа (максимально 80 мг/сут) в течение двух месяцев. На фоне приема ПСЖ отмечены более быстрое увеличение уров-

ня гемоглобина, нормализация гематокрита, среднего объема эритроцитов, сывороточного железа и ферритина. Более того, значения этих лабораторных показателей оставались выше в группе А даже после двух месяцев лечения. Оба препарата хорошо переносились и сопровождалась незначительными побочными реакциями, сопоставимыми по степени тяжести и частоте встречаемости [42].

При пероральном приеме ПСЖ характеризуется хорошей переносимостью и эффективностью в профилактике и терапии анемии у недоношенных детей (менее 35 недель беременности, $n = 60$). Группа детей была случайным образом разделена на прием ПСЖ ($n = 30$) или полисахаридного комплекса железа ($n = 30$) в добавление к рекомбинантному эритропоэтину. Лечение началось через две недели после рождения. В группе ПСЖ количество эритроцитов и гематокрит, сниженные после рождения, постепенно возрастали на фоне терапии. В группе получавших полисахаридный комплекс железа уровни эритроцитов и гематокрит продолжали снижаться с рождения и до 60-го дня терапии. На 60-й день в группе принимавших ПСЖ отмечены значительно более высокие уровни гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, сывороточного железа и ферритина сыворотки, чем в группе полисахаридного комплекса железа.

ридного комплекса железа ($p < 0,05$). Никаких заметных побочных эффектов не зафиксировано в обеих группах [43].

Плацебоконтролируемое, двойное слепое многоцентровое исследование ПСЖ было проведено у пациентов с ЖДА или латентным железодефицитом ($n = 1095$). Основная группа пациентов ($n = 549$) получала ПСЖ (60 мг/сут), а группа сравнения ($n = 546$) – сульфат железа (в пролонгированной форме, 105 мг/сут) в течение двух месяцев. К концу лечения показатели гематокрита, гемоглобина и ферритина были значительно выше в группе ПСЖ, что указывает на его более выраженный и устойчивый терапевтический эффект. Общая переносимость была значительно лучше для ПСЖ. В основной группе (ПСЖ) побочные реакции отмечены в 5,75% случаев (63 пациента, в том числе у 25 – жжение за грудиной, 25 – боль в области желудка, 19 – запор и др.). В группе сравнения (сульфат железа) побочные эффекты наблюдались значительно чаще – в 23,2% случаев (127 пациентов, в том числе у 33 человек – жжение за грудиной, 32 – боли в области желудка, 23 – запор, 14 – позывы к рвоте, 8 – кожная сыпь и др.) [44].

В отличие от неорганических соединений железа (сульфаты железа, смеси окислов железа с полисахаридами и т.п.) препараты на основе ПСЖ (например, Ферлатум Фол®) в меньшей степени влияют на моторику кишечника. Это делает перспективным применение препаратов на основе ПСЖ у больных ЖДА, склонных к запорам (прежде всего у беременных).

ПСЖ – эффективное и хорошо переносимое средство для лечения ЖДА у беременных. Было проведено исследование, в которое включали беременных, соответствующих следующим критериям: железодефицитный тип анемии, уровень гемоглобина ниже 11,5 г/дл (первый триместр), 10,9 г/дл (второй триместр) или 10,3 г/дл (третий триместр), а также отсутствие осложнений, связанных с беременностью. Пациентки получали 1600 мг/сут ПСЖ ежедневно в течение четырех

месяцев. Большинство симптомов и признаков анемии (бледность слизистой оболочки, поражения кожи и ногтей, глоссит, анорексия, апатия, атаксия, полипноэ, бессонница, нервозность, парестезии) постепенно регрессировали к концу курса терапии. Наблюдалось статистически значимое увеличение уровней гемоглобина, гематокрита, показателей лейкоцитов, среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците, тромбоцитов и сывороточного ферритина ($p < 0,05$). Анемия эффективно лечилась у большинства ($n = 100$, 95,2%) участниц за исключением пяти (4,8%) пациенток, которые плохо соблюдали протокол лечения. Временные и мягкие побочные эффекты (диарея, эпигастралгия, рвота и тошнота) отмечены у семи (6,6%) женщин, что, однако, не потребовало прекращения курса терапии [45]. ПСЖ хорошо совместим с другими лекарственными средствами. Например, назначение ПСЖ совместно с блокаторами H_2 -гистаминовых рецепторов (используемых как гастропротекторы) обеспечивает адекватный уровень клинической эффективности и переносимости без признаков негативного взаимодействия препаратов. Пациентам с латентными железодефицитными состояниями ($n = 47$) или анемией ($n = 53$), получавшим H_2 -антигистаминные средства, был назначен ПСЖ (60 мг/сут элементарного железа, 60 дней). Общая переносимость терапии была несколько лучше в группе пациентов, получавших гастропротекторы (1 случай диареи), чем у пациентов, получавших только ПСЖ (1 случай – жжение за грудиной, 3 – запор, 2 – боль в области желудка). Все единичные случаи непереносимости были проходящими и не требовали снижения дозировки или отмены препарата [46].

Фармакокинетический синергизм протеин сукцинилата железа и фолатов

Помимо фармакодинамического синергизма (кроветворение) фолаты способствуют повышению абсорбции железа в организме

при пероральном приеме препаратов железа. Фолиновая кислота не только способствует улучшению эритропоэза, но и улучшает всасывание ионов железа при совместном приеме с ПСЖ. Как показало рандомизированное клиническое исследование, прием 80 мг/сут ПСЖ в сочетании с 370 мкг фолиновой кислоты был более эффективен при лечении ЖДА во время беременности ($n = 371$, 14–27 недель беременности, 60 дней), чем прием только соединения железа. Увеличение уровня гемоглобина от исходного уровня составляло $1,42 \pm 0,14$ г/дл для комбинированной терапии и всего $0,80 \pm 0,125$ г/дл для приема только соединения железа ($p < 0,001$) [47].

ПСЖ и фолиновая кислота входят в состав препарата Ферлатум Фол (регистрационный номер ЛСР-004031/07 от 21.11.2007). Раствор для приема внутрь (флакон 15 мл) содержит 800 мг ПСЖ (эквивалентно 40 мг элементарного железа) в сочетании с 200 мкг фолината кальция (соответствует 185 мкг фолиновой кислоты). Фолиновая кислота добавляется к раствору ПСЖ непосредственно перед употреблением (это позволяет предотвратить окисление фолиновой кислоты и сохранить ее активность). Препарат предназначен для лечения латентной ЖДА (один флакон в сутки) и клинически выраженной ЖДА (один-два флакона в сутки) в период беременности, лактации, активного роста. Кроме того, препарат показан для лечения анемии после длительных кровотечений и алиментарной анемии, возникающей на фоне неполноценного питания.

Заключение

Имеющиеся препараты железа существенно различаются по биодоступности железа, эффективности компенсации ЖДА и безопасности применения. Согласно результатам систематического анализа исследований ПСЖ, синергическая комбинация ПСЖ и фолиновой кислоты позволяет осуществлять эффектив-



ФЕРЛАТУМ ФОЛ®

ЖЕЛЕЗА ПРОТЕИН СУКЦИНИЛАТ + КАЛЬЦИЯ ФОЛИНАТ ПЕНТАГИДРАТ

СИЛА СОЕДИНЕНИЯ!

ЛСР-004031/07 от 21.11.2007



Реклама



Ферлатум Фол® оптимален по соотношению безопасности и эффективности благодаря содержанию трехвалентного железа, интегрированного в белковую матрицу (железа протеин сукциниллат) в жидкой форме с приятным вкусом!¹

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательном явлении/реакции или жалобе на качество продукции компании, пожалуйста, позвоните по телефону +7 495 933 14 58 (доб. 1) или отправьте сообщение на адрес электронной почты safety-ru@italfarmaco.ru.

1. Радзинский В.Е., Войташевский К.В., Лечение железодефицитной анемии беременных, Журнал StatusPraesens, №4/2017.



Производитель: «Италфармако С.п.А.», Италия, 20126, Милан, Вьяле Фульвио Тести 330
ООО «ИТФ»: 115432, Россия, Москва, проспект Андропова, д. 18, корп. 6, офис 4-01,
тел.: +7 (495) 933 14 58, факс: +7 (495) 626 56 58, www.italfarmaco.ru

ную и безопасную патогенетическую терапию ЖДА.

С практической точки зрения для терапии и профилактики ЖДА перспективным следует признать использование именно растворов органических солей железа (в частности, на основе ПСЖ). Растворы существенно повышают всасывание железа в желудочно-кишечном тракте по сравнению

с твердыми фармацевтическими формами. Действительно, в жидких формах препаратов ионы железа в комплексе с органическими анионами уже переведены в растворимую биодоступную форму. Это позволяет снизить потери железа, которые неизбежно возникают при растворении частиц из твердых форм в соляной кислоте желудка.

Кроме того, соединения железа следует дополнять фармакокинетическими и фармакодинамическими синергистами железа. Приводимые в настоящей работе данные показывают, что одновременный прием ПСЖ и фолиновой кислоты (Ферлатум Фол) является эффективным и безопасным методом профилактики латентной недостаточности железа и терапии ЖДА. 

Литература

- Jiang S., Pang X.H., Duan Y.F. et al. The influencing factors of anemia for pregnant women between 2010-2012 in China // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2018. Vol. 52. № 1. P. 21–25.
- Öztürk M., Öztürk O., Ulubay M. Anemia prevalence at the time of pregnancy detection // *Turk. J. Obstet. Gynecol.* 2017. Vol. 14. № 3. P. 176–180.
- Kassa G.M., Muche A.A., Berhe A.K., Fekadu G.A. Prevalence and determinants of anemia among pregnant women in Ethiopia; a systematic review and meta-analysis // *BMC Hematol.* 2017. Vol. 17. ID 17.
- Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А., Докуева Р.С.-Э. Железодефицитные состояния у беременных и рожениц // *Медицинский совет*. 2017. № 13. С. 58–62.
- Здравоохранение в России. 2017: статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики. М., 2017.
- Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огуцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА, 2013.
- Artz A.S. Anemia and the frail elderly // *Semin. Hematol.* 2008. Vol. 45. № 4. P. 261–266.
- Penninx B.W., Guralnik J.M., Onder G. et al. Anemia and decline in physical performance among older persons // *Am. J. Med.* 2003. Vol. 115. № 2. P. 104–110.
- Stolz E., Valdueza J.M., Grebe M. et al. Anemia as a risk factor for cerebral venous thrombosis? An old hypothesis revisited. Results of a prospective study // *J. Neurol.* 2007. Vol. 254. № 6. P. 729–734.
- Badfar G., Shohani M., Soleymani A., Azami M. Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: a systematic review and meta-analysis // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018. P. 1–7.
- Joosten E. Strategies for the laboratory diagnosis of some common causes of anaemia in elderly patients // *Gerontology*. 2004. Vol. 50. № 2. P. 49–56.
- Bartels P.C.M., Schoorl M., Schoorl M. Application of haemocytometry in combination with reticulocytes count and red cell zinc protoporphyrin for appropriate classification of microcytic anaemia // *Sysmex J. Int.* 2003. Vol. 13. P. 78–82.
- Schoorl M., Schoorl M., van Pelt J., Bartels P.C. Application of innovative hemocytometric parameters and algorithms for improvement of microcytic anemia discrimination // *Hematol. Rep.* 2015. Vol. 7. № 2. ID 5843.
- Sun D., McLeod A., Gandhi S. et al. Anemia in pregnancy: a pragmatic approach // *Obstet. Gynecol. Surv.* 2017. Vol. 72. № 12. P. 730–737.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Томилова И.К. Значение использования препаратов железа и его молекулярных синергистов для профилактики и лечения железодефицитной анемии у беременных // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015. Т. 15. № 4. С. 85–94.
- Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинко-эпидемиологических данных // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014. Т. 13. № 2. С. 5–15.
- Jacobson L.O., Goldwasser E., Fried W., Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis // *Nature*. 1957. Vol. 179. № 4560. P. 633–634.
- Fisher J.W., Koury S., Ducey T., Mendel S. Erythropoietin production by interstitial cells of hypoxic monkey kidneys // *Br. J. Haematol.* 1996. Vol. 95. № 1. P. 27–32.
- Никитин Е.Н., Красноперова О.В., Никитин Ю.Е. Опыт лечения железодефицитной анемии препаратом Ферро-Фольгамма // *Клиническая медицина*. 2009. Т. 87. № 3. С. 64–67.
- Nafziger J., Pailla K., Luciani L. et al. Decreased erythropoietin responsiveness to iron deficiency anemia in the elderly // *Am. J. Hematol.* 1993. Vol. 43. № 3. P. 172–176.
- Zaninetti C., Klersy C., Scavariello C. et al. Prevalence of anemia in hospitalized internal medicine patients: correlations with comorbidities and length of hospital stay // *Eur. J. Intern. Med.* 2017. [Epub. ahead of print].
- Tilg H., Ulmer H., Kaser A., Weiss G. Role of IL-10 for induction of anemia during inflammation // *J. Immunol.* 2002. Vol. 169. № 4. P. 2204–2209.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., Федотова Л.Э. Клиническая фармакология взаимодействий цинка и железа // *Лечебное дело*. 2010. № 1. С. 31–41.
- Kohgo Y., Ikuta K., Ohtake T. et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload // *Int. J. Hematol.* 2008. Vol. 88. № 1. P. 7–15.
- Pietrangolo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2002. Vol. 282. № 3. P. G403–414.
- Gupta R., Musallam K.M., Taher A.T., Rivella S. Ineffective erythropoiesis: anemia and iron overload // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2018. Vol. 32. № 2. P. 213–221.
- Vitale G., Barbaro F., Ianaro G. et al. Nutritional aspects of *Helicobacter pylori* infection // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2011. Vol. 57. № 4. P. 369–377.



28. Koseki J., Konno M., Asai A. *et al.* Enzymes of the one-carbon folate metabolism as anticancer targets predicted by survival rate analysis // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8. № 1. ID 303.
29. Громова О.А., Торишин И.Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой: о мiskonцепциях и других чудовищах. М.: Издательство МЦНМО, 2013.
30. Громова О.А., Торишин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов // *Медицинский алфавит. Современная гинекология.* 2018. Т. 1. № 9. С. 26–37.
31. Громова О.А., Торишин И.Ю., Хаджидис А.К. Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике // *Земский врач.* 2010. № 2. С. 39–44.
32. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Беременность и лекарства // *Безопасность лекарств и фармаконадзор.* 2009. № 2. С. 3–23.
33. Legofer – a new approach in the treatment of iron deficiency. Pharmacological and biopharmacological characteristics of legofer (ferric protein succinylate) // *Akush. Ginekol. (Sofia).* 2002. Vol. 41. Suppl. 1. P. 21–23.
34. Cremonesi P., Caramazza I. Chemical and biological characterization of iron-protein succinylate (ITF 282) // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1993. Vol. 31. № 1. P. 40–51.
35. Caramazza I., Andrioli G., Scagnol I., Del Soldato P. Comparison of anti-anaemic effects of iron protein succinylate (ITF 282) and ferrous sulfate in the rat // *Drugs Exp. Clin. Res.* 1990. Vol. 16. № 7. P. 333–342.
36. Simpson R.J., Raja K.B., Peruzzi M., Cremonesi P. Absorption of iron from iron succinyl-protein complexes by mouse small intestine // *J. Pharm. Pharmacol.* 1991. Vol. 43. № 6. P. 388–391.
37. Raja K.B., Jafri S.E., Dickson D. *et al.* Involvement of iron (ferric) reduction in the iron absorption mechanism of a trivalent iron-protein complex (iron protein succinylate) // *Pharmacol. Toxicol.* 2000. Vol. 87. № 3. P. 108–115.
38. Sallusto A., Eandi M., De Bartolo G. *et al.* Ferroprotein succinylate: treatment of iron deficiency in obstetrics and gynecology // *Minerva Ginecol.* 1990. Vol. 42. № 5. P. 191–195.
39. Köpcke W., Sauerland M.C. Meta-analysis of efficacy and tolerability data on iron proteinsuccinylate in patients with iron deficiency anemia of different severity // *Arzneimittelforschung.* 1995. Vol. 45. № 11. P. 1211–1216.
40. Sallusto A., Eandi M., De Bartolo G. *et al.* Ferroprotein succinylate: treatment of iron deficiency in obstetrics and gynecology // *Minerva Ginecol.* 1990. Vol. 42. № 5. P. 191–195.
41. Careddu P., Scotti A. Controlled, double-blind, multicenter clinical trial of iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency in children // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1993. Vol. 31. № 4. P. 157–169.
42. Haliotis F.A., Papanastasiou D.A. Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1998. Vol. 36. № 6. P. 320–325.
43. Xing Y., Tong X.M. Clinical study of iron protein succinylate oral solution for preventing and treating anemia of prematurity // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2013. Vol. 15. № 12. P. 1059–1063.
44. Liguori L. Iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency: controlled, double-blind, multicenter clinical trial on over 1,000 patients // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1993. Vol. 31. № 3. P. 103–123.
45. Sifakis S., Angelakis E., Papadopolou E. *et al.* The efficacy and tolerability of iron protein succinylate in the treatment of iron-deficiency anemia in pregnancy // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 32. № 2. P. 117–122.
46. Bianchi F.M., Cavassini G.B., Leo P. Iron protein succinylate in the treatment of iron deficiency: potential interaction with H2-receptor antagonists // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1993. Vol. 31. № 5. P. 209–217.
47. 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. Vol. 109. № 9. P. 1009–1014.

Systematic Analysis of Ferrous Protein Succinilate Pharmacological Properties

O.A. Gromova^{1,2}, I.Yu. Torshin¹, N.K. Tetruashvili³, I.V. Gogoleva²

¹ Federal Research Center 'Computer Science and Control' of Russian Academy of Sciences, Moscow

² Ivanovo State Medical Academy

³ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

The selection of the most appropriate iron preparations for the treatment and prevention of iron deficiency anemia is the contemporary direction of research in the modern clinical medicine. Available iron preparations differ significantly in the bioavailability of iron, the effectiveness and safety of compensation for iron deficiency anemia. In this article, we consider the molecular mechanisms of anemia etiopathology, including alimentary deficiency of iron, folates and vitamin B₁₂, erythropoiesis disorders and chronic inflammation. The results of the systematic analysis of studies of ferrous protein succinilate show that the combined use of ferrous protein succinilate and active folates (drug Ferlatum Fol) allows making pathogenetic therapy of iron deficiency anemia.

Key words: iron deficiency anemia, ferrous protein succinilate, folic acid, Ferlatum Fol

¹ Федеральный
исследовательский
центр «Информатика
и управление» РАН,
Москва

² Ивановская
государственная
медицинская академия

Противовирусные эффекты витамина D как фактор повышения сопротивляемости папилломавирусной инфекции и опухолевым заболеваниям шейки матки

О.А. Громова^{1, 2}, И.Ю. Торшин¹, Д.Е. Фролова², А.Н. Громов²,
Н.П. Лапочкина²

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Помимо ярко выраженного антибактериального эффекта витамин D также оказывает противовирусное действие. Увеличивая экспрессию интерферона альфа, кателицидина, дефенсина и противовирусных микроРНК, витамин D активирует различные механизмы врожденного противовирусного иммунитета. Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают необходимость компенсации дефицита витамина D для успешной терапии вирусных гепатитов, респираторной и папилломавирусной инфекций. Противовирусные эффекты витамина D также важны для повышения эффективности профилактики и терапии опухолевых заболеваний шейки матки.

Ключевые слова: витамин D, вирус папилломы человека, рак шейки матки, Аквадетрим

Введение

Витамин D – комплексный регулятор врожденного и приобретенного иммунитета, поэтому недостаточность этого витамина снижает антибактериальный и противовирусный иммунитет, стимулирует развитие патологий,

ассоциированных с хроническим системным воспалением (атопического дерматита, ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и сепсиса). Результаты фундаментальных и клинических

исследований показали, что возникающие на фоне недостаточности витамина D хроническое воспаление и нарушения врожденного иммунитета значительно снижают резистентность организма к туберкулезу, хроническому бронхиту, вирусным заболеваниям (вирусному гепатиту, острому респираторному заболеванию, папилломавирусной инфекции) [1, 2]. Таким образом, обеспеченность витамином D может существенно влиять на иммунитет, в том числе на противовирусную защиту организма. Противодействие инфекционным заболеваниям играет важную роль в акушерско-гинекологической практике. В частности, вирусные и бактериальные заболевания на фоне недостаточного уровня витамина D повышают риск развития опухолей эндометрия, яичников и шейки матки [3]. Кроме того, иммуномодулирующее, антипролиферативное,



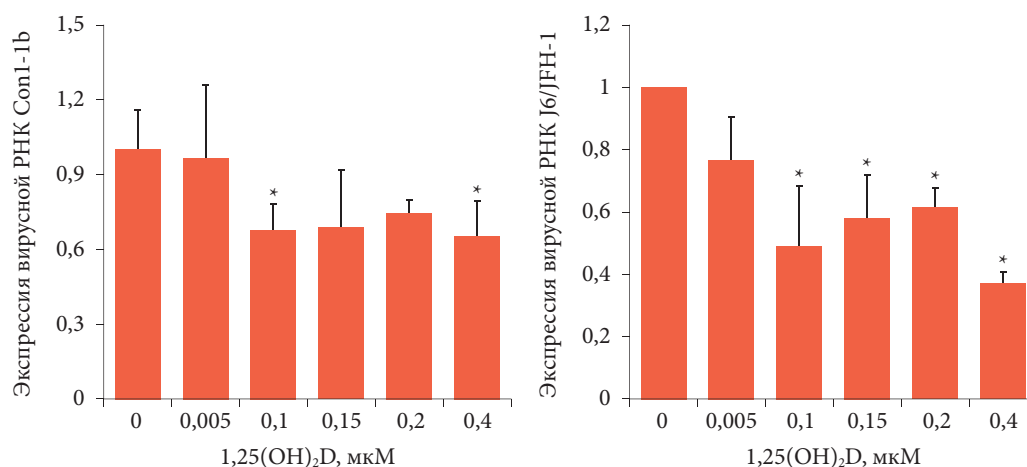
проапоптотическое, антиангиогенное, противовоспалительное и противоопухолевое действие витамина D, обнаруженное в фундаментальных и клинических исследованиях, – еще один аргумент в пользу назначения витамина D для профилактики и терапии различных «гинекологических» опухолей, в том числе рака шейки матки [4].

В настоящей статье последовательно рассмотрены молекулярные основы противовирусного действия витамина D, результаты фундаментальных и клинических исследований, указывающие на действие витамина D против вирусов гепатита, Эпштейна – Барр, папилломы человека (ВПЧ), респираторно-синцитиального вируса и др. Показана целесообразность применения витамина D в профилактике и терапии опухолевых заболеваний шейки матки.

О молекулярных механизмах противовирусного действия витамина D

Витамин-D-индуцированные механизмы, связанные с противовирусной активностью, включают коррекцию врожденного иммунного ответа (интерфероны), повышение уровней кателицидина (LL-37) и дефенсина, а также активацию специфических противовирусных микроРНК. Витамин D усиливает эффект интерферона, уменьшая синтез вирусных белков в зараженных вирусами клетках. Например, при инфицировании гепатоцитов в культуре вирусом гепатита С воздействие витамина D в форме $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ активирует гены, связанные с аутофагией вирусных частиц (рецептор 37 G-белков (GPR37), фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1-альфа), хемокиновый лиганд 20 (CCL20)), и подавляет интенсивность репликации вируса (рис. 1) [5].

Одна из основ противовирусного действия витамина D – повышение экспрессии антимикробных пептидов кателицидина и бета-дефенсина 2 [6], которые прояв-



* $p < 0,05$ по сравнению с контролем (0 мкМ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$).

Рис. 1. Экспрессия вирусной РНК Con1-1b и J6/JFH-1 в культурах гепатоцитов под воздействием $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Клетки обрабатывали $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в концентрациях от 0 до 0,4 мкМ в течение 48 часов, после чего их собирали и экстрагировали РНК. Уровни вирусной РНК измеряли с помощью количественной ПЦР

ляют не только микробицидную, но и противогрибковую и противовирусную активность [7].

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

Обработка моноцитов в культуре посредством биологически активной формы витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) дозозависимо повышала экспрессию мРНК антимикробного пептида кателицидина в 48–140 раз, причем увеличение экспрессии гена кателицидина коррелировало с повышенной экспрессией белка кателицидина [8]. В клиническом исследовании установлена корреляция между уровнями $25(\text{OH})\text{D}$ и кателицидина в плазме крови (фактор корреляции 0,45, $p = 0,05$) [9]. Более высокая концентрация кателицидина

в плазме существенно (в 3,7 раза) снижала риск смерти от инфекции у пациентов с диализом [10].

Витамин D повышает экспрессию определенных микроРНК, которые проявляют противовирусные и онкопротективные свойства. Напомним, что микроРНК представляют собой короткие специфические фрагменты РНК, которые ассоциируются с матричной РНК для синтеза того или иного белка и осуществляют тонкую настройку экспрессии этого белка. Иначе говоря, посредством микроРНК синтезируется столько молекул белка, сколько нужно для потребностей клетки. Как недостаточный, так и избыточный синтез белков может приводить к развитию опухолей.

Витамин D и активированные им микроРНК (в частности, miR-155 и miR-146) тормозят экспрессию целевых специфических белков, ассоциированных с формированием избыточного воспаления: толл-подобных рецепторов 2 и 4, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 1-бета и 6, транскрипционного фактора NF- κB , киназного комплекса I κB (IKK), супрессора сигналинга цитокинов 1 (SOCS1) [11]. Активная форма витамина $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ потенцирует ингибирующее действие miR-130a

при репликации вируса гепатита С [5], повышающего риск опухолевых процессов в печени в десятки раз. Фундаментальные исследования показали, что воздействие витамина D на иммунитет также осуществляется посредством регуляции деления Т-хелперных лимфоцитов, дифференцирования В-клеток, секреции интерферона и других цитокинов, что способствует снижению избыточного воспаления [1].

Витамин D против вирусного гепатита

25(OH)D подавляет продукцию вируса гепатита С. Клетки HuH-7 в культуре были инфицированы вирусом гепатита С в присутствии или в отсутствие витамина D. 25(OH)D дозозависимо уменьшал вне- и внутриклеточный уровни основного антигена вируса гепатита С. Ингибирующее действие 25(OH)D осуществлялось на стадии сборки инфицирующего вирусного комплекса [12].

25(OH)D подавляет репликацию вируса гепатита С и способствует более быстрому вирусологическому ответу организма. Выживаемость клеток и нагрузка вирусом наблюдались в линиях клеток Con1-1b и J6/JFH-2a в культуре, обработанных различными дозами 25(OH)D. Вирусная нагрузка клеток Con1-1b дозозависимо снижалась на 69, 80 и 86% после обработки 1, 5 и 10 мкМ 25(OH)D соответственно ($p < 0,0001$). В клетках линии J6/JFH-2a были получены схожие результаты: нагрузка вирусом снижалась на 12, 55 и 80,5% после обработки 1, 5 и 10 мкМ 25(OH)D соответственно ($p < 0,0001$) [13].

Пациенты с хроническим гепатитом В ($n = 70$) при более высоком уровне 25(OH)D лучше отвечали на лечение пегилированным интерфероном альфа. В частности, доля противовирусных CD³⁺- и CD⁴⁺-Т-лимфоцитов и отношение CD⁴⁺/CD⁸⁺ значительно увеличивались ($p < 0,05$) по мере повышения уровня 25(OH)D. Титры вирусной ДНК достоверно снижались с увеличением со-

держания 25(OH)D в сыворотке ($p < 0,05$) [14].

При хроническом гепатите С первого генотипа низкая концентрация витамина D в сыворотке крови ассоциировалась с выраженным фиброзом печени и ухудшением отклика на стандартную терапию интерфероном и рибавирином. У пациентов, прошедших противовирусную терапию пегилированным интерфероном с рибавирином ($n = 167$), более низкий уровень 25(OH)D независимо коррелировал с повышенным риском некроза печени ($p = 0,04$) и тяжелой формой фиброза (стадии F3, F4) [15].

Дефицит витамина D повышает риск развития хронического гепатита С и ухудшает отклик на терапию интерфероном альфа. Метаанализ 11 клинических исследований показал, что уровень 25(OH)D в сыворотке был достоверно ниже у пациентов с вирусным гепатитом С ($n = 1575$, 1117 случаев гепатита) по сравнению с группой контроля. Среди пациентов с уровнем 25(OH)D в сыворотке выше 30 нг/мл в 1,57 раза достоверно чаще отмечался высокий клиренс вирусных частиц (отношение рисков (ОР) 1,57, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,12–2,2) [16].

Метаанализ 14 клинических исследований ($n = 3755$) подтвердил, что низкий уровень витамина D у пациентов с хроническим гепатитом С ассоциировался с более высокой вероятностью тяжелого фиброза печени и более низкими шансами на достижение устойчивого вирусологического ответа (при котором вирусная РНК не обнаруживается в крови через шесть месяцев после завершения противовирусной терапии) на фоне лечения пегилированным интерфероном и рибавирином. Недостаточность витамина D (25(OH)D < 30 нг/мл) ассоциировалась с более тяжелым фиброзом печени (ОР 2,22, 95% ДИ 1,24–3,97). При уровне 25(OH)D < 20 нг/мл шансы устойчивого вирусологического ответа снижались на 47% (ОР 0,53, 95% ДИ 0,31–0,91, $p < 0,001$) [17].

Как показал метаанализ семи рандомизированных контролируемых исследований ($n = 548$), адъювантная противовирусная терапия гепатита С более эффективна при добавлении витамина D. Использование витамина D в сочетании с инъекциями пегилированного интерферона альфа и пероральным приемом рибавирина в течение 24 недель повысило успех терапии на 30% (ОР 1,30, 95% ДИ 1,04–1,62) по сравнению с терапией без включения витамина D. В частности, отмечена эффективность адъювантной терапии у пациентов с гепатитом С генотипа 1, который, как известно, проявляет резистентность к противовирусной терапии [18] и отличается наибольшей частотой малигнизации. В метаанализе 11 клинических исследований у большинства инфицированных вирусом гепатита С обнаруживался генотип 1 (1068/1575). Высокая частота устойчивого вирусологического ответа наблюдалась у лиц с 25(OH)D > 30 нг/мл (ОР 1,57, 95% ДИ 1,12–2,2), особенно у пациентов, получавших витамин D (ОР 4,59, 95% ДИ 1,67–12,63). Важно отметить, что противовирусный эффект витамина D не зависел от генотипа вируса гепатита С [16].

Витамин D против других вирусов

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция ослабляет противовирусную и противоопухолевую защиту организма путем негативного воздействия на метаболизм витамина D. При заражении клеток респираторно-синцитиальные вирусы уменьшают экспрессию рецептора витамина D (Vitamin D Receptor – VDR) и увеличивают экспрессию фермента 1-бета-гидроксилазы, которая инактивирует витамин D [19].

Витамин D способствует усилению противовирусной защиты бронхиальных эпителиальных клеток при участии противовирусного и антибактериального пептида кателицидина и активации сигнальных путей



интерферона [20]. Поддерживая противовирусный иммунитет, витамин D также снижает вызываемую респираторно-синцитиальным вирусом активацию провоспалительного фактора NF- κ B и соответствующих цитокинов в эпителии дыхательных путей. Витамин D индуцирует белок I κ B α , ингибитор фактора NF- κ B, и снижает вызываемую респираторно-синцитиальным вирусом активацию провоспалительных генов, управляемых NF- κ B (интерферон бета, CXCL10 и др.). Ингибирование NF- κ B посредством аденовирусных частиц, содержащих I κ B α , имитировало эффекты витамина D. Таким образом, витамин D уменьшал воспалительную реакцию в ответ на вирусные инфекции, не снижая при этом противовирусного действия [21].

Метаанализ 25 рандомизированных исследований ($n = 10\,933$), проведенный с использованием данных об индивидуальных пациентах, показал, что дотации витамина D способствовали снижению риска инфицирования острым респираторным заболеванием в среднем на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,81–0,96, $p < 0,001$). При анализе данных подгрупп установлено, что среди пациентов, имевших более одного эпизода острого респираторного заболевания в год, риск повторного заболевания снижался на 20% при приеме витамина D (ОР 0,80, 95% ДИ 0,69–0,93, $p = 0,004$) [22].

Активность ретровируса, ассоциированного с множественным склерозом (вирус Эпштейна – Барр), взаимосвязана с обеспеченностью витамином D пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом. В частности, установлена обратная корреляция между концентрацией ретровирусов и концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови ($p < 0,01$) [23]. Напомним, что внутриутробное инфицирование плода вирусом Эпштейна – Барр ведет к множественным порокам развития и повышенному риску рождения ребенка с ДЦП.

Недостаточность витамина D (25(OH)D < 30 нг/мл) при трансплантации почек – независимый фактор риска увеличения частоты оппортунистических вирусных инфекций (цитомегаловирусной инфекции и онкогенной полиомавирусной инфекции, которая стимулирует развитие опухолей различной локализации). Значительно более низкая частота оппортунистических вирусных инфекций отмечена в подгруппе с достаточным уровнем витамина D (12%) по сравнению с подгруппой с недостаточностью витамина D (38%, $p < 0,01$) [24].

Витамин D против вируса папилломы человека

Кожные и генитальные папилломы – дерматологические изменения кожи и слизистых, вызываемые ВПЧ. Иммунотерапия, включающая вакцинацию против ВПЧ (циметидин, левамизол), а также прием препаратов цинка и витамина D в настоящее время занимают значительное место в лечении бородавок из-за низкой встречаемости побочных эффектов, простоты использования и достаточной эффективности [25].

В клиническом исследовании ВПЧ-инфекция и цервикальная интраэпителиальная неоплазия ассоциировались с недостаточностью витамина D₃ ($p = 0,009$). Учитывая доказанные противовоспалительные функции витамина D₃, его недостаточность может быть возможной причиной персистенции ВПЧ-инфекции [26]. Титры антител для разных штаммов ВПЧ были значительно выше среди пациенток с более низким уровнем 25(OH)D (< 30 нг/мл) [27].

Цервикальная форма ВПЧ ассоциировалась с недостаточным уровнем 25(OH)D в сыворотке ($n = 2353$). После корректировки на возраст, этническую принадлежность, пол и т.д. установлено, что риск инфицирования ВПЧ был выше у женщин с глубоким дефицитом (25(OH)D < 12 нг/мл, ОР 2,90, 95% ДИ 1,32–6,38), де-

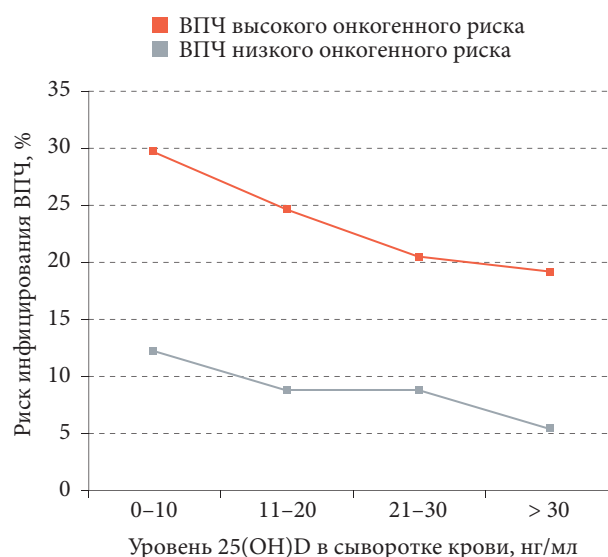


Рис. 2. Заболеваемость ВПЧ в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови

фицитом (12–19 нг/мл, ОР 2,19, 95% ДИ 1,08–4,45) и недостаточным уровнем витамина D (20–29 нг/мл, ОР 2,19, 95% ДИ 1,22–3,93). Сравнение проводилось с пациентами, которые имели достаточный уровень витамина D (25(OH)D > 30 нг/мл) [28]. В среднем риск инфицирования ВПЧ увеличивался на 14% при снижении уровня в сыворотке 25(OH)D на каждые 10 нг/мл (ОР 1,14, 95% ДИ 1,02–1,27) (рис. 2).

Был опубликован клинический случай, который продемонстрировал эффективность местного применения витамина D у пациентки с папилломой на правом указательном пальце [29]. Так, пациентка А., 41 год, с врожденным заболеванием почек перенесла трансплантацию почки от умершего донора и находилась на терапии иммунодепрессантами (такролимус, микофенолата мофетил). Через 19 месяцев после трансплантации у пациентки образовалась папиллома на правом указательном пальце, которая вырастала вновь и вновь, несмотря на многократную криотерапию и электрокоагуляцию. Местное лечение папилломы с использованием раствора 1,25(OH)₂D (0,5 мкг/сут) привело к полному излечению через три месяца.

Витамин D как нутриентная основа профилактики и терапии опухолевых заболеваний шейки матки

1,25(OH)₂D ингибирует пролиферацию опухолевых клеток шейки матки путем подавления экспрессии онкогена рака шейки матки (HCCR-1) и увеличения экспрессии проапоптотического белка p21. Опухолевые клетки шейки матки (линия HeLaS3) культивировали в средах с различными концентрациями 1,25(OH)₂D, которые индуцировали остановку клеточного цикла на фазе G1. 1,25(OH)₂D дозозависимо уменьшал экспрессию белка HCCR-1 посредством транскрипционной регуляции экспрессии гена

HCCR-1 и повышенной экспрессии белка p21 и промоторной активности [30].

1,25(OH)₂D увеличивает экспрессию онкопротективных микроРНК в клетках рака шейки матки (линия SiHa). МикроРНК влияют на экспрессию многочисленных белков деления клетки, поэтому поддержание функции микроРНК играет важную роль в торможении возникновения и развития опухолей. Показано, что 1,25(OH)₂D регулирует экспрессию онкозащитных микроРНК miR-22, miR-296-3p и miR-498 [31].

Иммуногистохимический анализ показал, что уровни экспрессии VDR при цервикальной карциноме повышены по сравнению с нормальной тканью шейки матки. Окрашивание на VDR было однородным, без визуальных различий между отдельными опухолевыми клетками. Умеренно-сильное окрашивание на VDR было обнаружено в 16 из 21 биопсии рака шейки матки независимо от того, экспрессировали эти опухоли цитокератин 10 или транскламиназу К. Повышенная экспрессия VDR – один из аспектов иммунного ответа организма на ВПЧ [32].

Делеция рецептора витамина D в эксперименте сенсibilизирует эпителий к химически индуцированному опухолегенезу. Данный эффект вполне понятен, так как 1,25(OH)₂D – мощный регулятор клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза в различных типах клеток, включая кератиноциты. У мышей, гомозиготных по делеции рецептора витамина D (VDR(-/-)), пероральное введение канцерогена 7,12-диметилбензотрацена (ДМБА) вызвало развитие папиллом на всех участках тела со средней опухолевой нагрузкой в 5,3 папиллом/мышь. Никаких папиллом или каких-либо других поражений кожи не наблюдалось у мышей соответствующего возраста и пола без делеции рецептора витамина D (VDR (+/+)) [33].

У мышей линии VDR(-/-) начиная с семинедельного возраста отме-

чалась гиперпролиферация клеток кожи, которая резко усиливалась после воздействия ДМБА. Без воздействия канцерогена у мышей VDR(-/-) образования опухолей не наблюдалось, но имел место прогрессирующий фенотип кожи, характеризующийся утолщенной морщинистой кожей, дермоидными кистами и длинными выходящими когтями. Усиленная чувствительность мышей VDR(-/-) к химическим индуцированным канцерогенезу кожи убедительно доказывает, что нарушение сигнализации VDR предрасполагает к неоплазиям, вызываемым ВПЧ [33].

Согласно гистопатологическому анализу поражений кожи, у мышей VDR(-/-) обнаружены 94 опухоли на коже, которые были классифицированы по гистологическим подтипам (рис. 3). Большинство всех опухолей (40%) были сальными папилломами (рис. 3А) – доброкачественными поражениями, которые связаны с волосяными фолликулами, сальными железами и межфолликулярной дермой. Кроме того, встречались плоскоклеточные папилломы (25% поражений, рис. 3Б) и фолликулярные папилломы (15% поражений, рис. 3В). Такие виды поражений, как базально-клеточная карцинома (рис. 3Г) и гемангиома (рис. 3Д), выявлялись гораздо реже. Пигментированные поражения, классифицированные как меланотические очаги, которые обычно отсутствуют у мышиной кожи, наблюдались у мышей с делецией VDR(-/-) (11% поражений). Меланотические очаги (рис. 3Е) состояли из агрегатов сильно пигментированных клеток с плохо выраженными цитоплазматическими признаками [33].

Витамин D оказывает антипролиферативное и продифференцирующее действие на кератиноциты, поэтому были исследованы биопсии кожи мышей VDR(-/-) посредством количественного определения пролиферативного маркера BrdU. Во всех опухолях мышей VDR(-/-) уровни BrdU

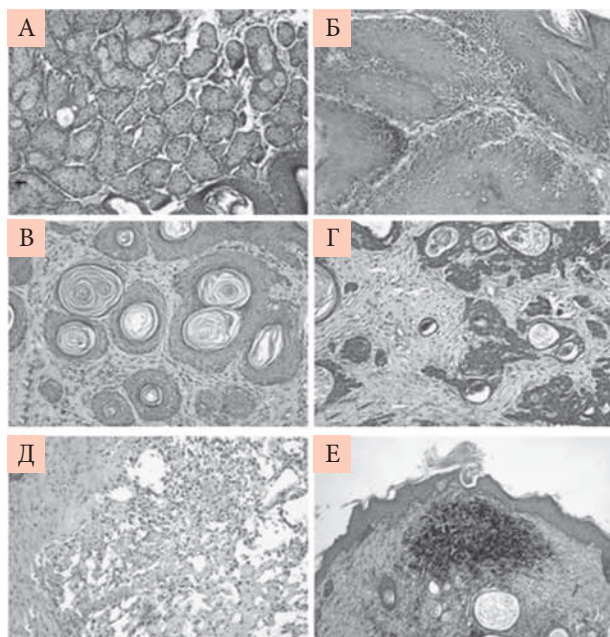


Рис. 3. Гистопатология поражений кожи, вызванных ДМБА, у мышей с делецией VDR(-/-). Участки опухолей кожи, окрашенные гематоксилином/эозином, получены от мышей с делецией VDR(-/-) через шесть месяцев после воздействия ДМБА:
 А – преобладание хорошо дифференцированных сальных желез (сальные папилломы); Б – поражения, состоящие преимущественно из плоскоклеточных клеток (плоские папилломы); В – преобладание abortивных волосяных фолликулов (фолликулярные папилломы); Г – массы с базальными клетками, проросшими в дерму (карциномы базальных клеток); Д – отдельные опухоли, состоявшие из тонких капиллярных сетей (гемангиомы); Е – дермальные скопления меланина, содержащие макрофаги (меланотические очаги)

были выше, чем рядом в здоровой коже (рис. 4 и 5). В большинстве опухолей пролиферация клеток ограничивалась одним слоем. В других случаях (особенно при плоских папилломах) BrdU-положительные клетки были сгруппированы в несколько слоев. Данные показывают, что расширение опухоли связано с дальнейшим усилением пролиферации эпидермальных клеток у мышей с делецией гена рецептора витамина D [33].

В клиничко-эпидемиологическом исследовании более высокое потребление кальция и витамина D ассоциировалось с уменьшением риска развития неоплазии шейки матки ($n = 2430$, в том числе 405 случаев цервикальной неоплазии). По сравнению с самым низким квартилем потребления кальция риск заболевания дозозависимо понижался в двух верхних квартилях на 14% (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,63–1,17) и 50% (ОШ 0,50, 95% ДИ 0,34–0,73) соответственно ($p = 0,004$). Более высокое потребление витамина D независимо снижало риск заболевания на 20% в третьем (ОР 0,80, 95% ДИ 0,56–1,15) и 36% в четвертом квартиле (ОР 0,64, 95% ДИ 0,43–0,94, $p = 0,013$) [34].

Таким образом, противовирусное и противоопухолевое действие витамина D позволяет предположить, что повышение обеспеченности этим витамином улучшит результаты терапии опухолевых заболеваний шейки матки. Действительно, в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании долгосрочное применение витамина D индуцировало регрессию цервикальной интраэпителиальной неоплазии [35].

Женщины с диагнозом интраэпителиальной неоплазии первой степени ($n = 58$) были рандомизированы на прием 50 000 МЕ витамина D₃ ($n = 29$) или плацебо ($n = 29$) каждые две недели в течение шести месяцев. Через шесть месяцев регресс заболевания был выше среди женщин, принимавших витамин D – 85% (в группе плацебо только 54%, $p = 0,01$).

Дотации витамина D повышали его концентрацию в сыворотке – $+12,3 \pm 11,4$ (в группе плацебо $-0,1 \pm 3,7$ нг/мл, $p < 0,001$) и приводили к значительному снижению уровня инсулина в сыворотке крови – $-5,3 \pm 7,3$ МЕ/мл ($+2,4 \pm 5,9$ МЕ/мл в группе плацебо, $p < 0,001$). Результатом приема витамина D также были значительное увеличение оксида азота (NO) в плазме – $+15,5 \pm 10,3$ (в группе плацебо $+4,0 \pm 13,4$ мкмоль/л, $p = 0,001$) и общего глутатиона – $+11,8 \pm 15$ (в группе плацебо $-294,2 \pm 595,1$ мкмоль/л, $p = 0,01$). Таким образом, долгосрочная дотация витамина D приводила к клинической регрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии на фоне нормализованного метаболизма инсулина, улучшенного кровообращения (NO – эффективный вазодилатор) и возрастанию антиоксидантного ресурса крови [35].

Заключение

Помимо ярко выраженного антибактериального эффекта витамин D также обладает противовирусным свойством, повышает устойчивость к действию проонкогенов. Увеличивая экспрессию интерферона альфа, кателицидина, дефенсина и противовирусных микроРНК, витамин D активирует различные механизмы

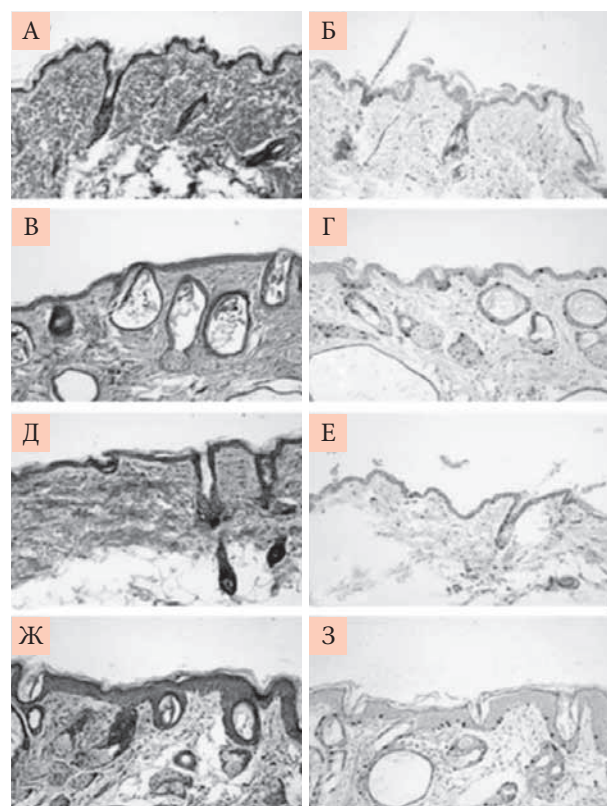


Рис. 4. Результат воздействия канцерогена ДМБА на пролиферативный маркер BrdU у мышей с делецией VDR(-/-). Представительные изображения окраски гематоксилином/эозином (А, В, Д, Ж) и маркировки BrdU (Б, Г, Е, З) неопуховой несущей кожи, полученной у нормальных мышей (VDR(+/+), А, Б, Д, Е) и при делеции VDR(-/-) (В, Г, Ж, З). BrdU визуализировали иммунопероксидазой с биотинилированным моноклональным антителом, направленным против BrdU

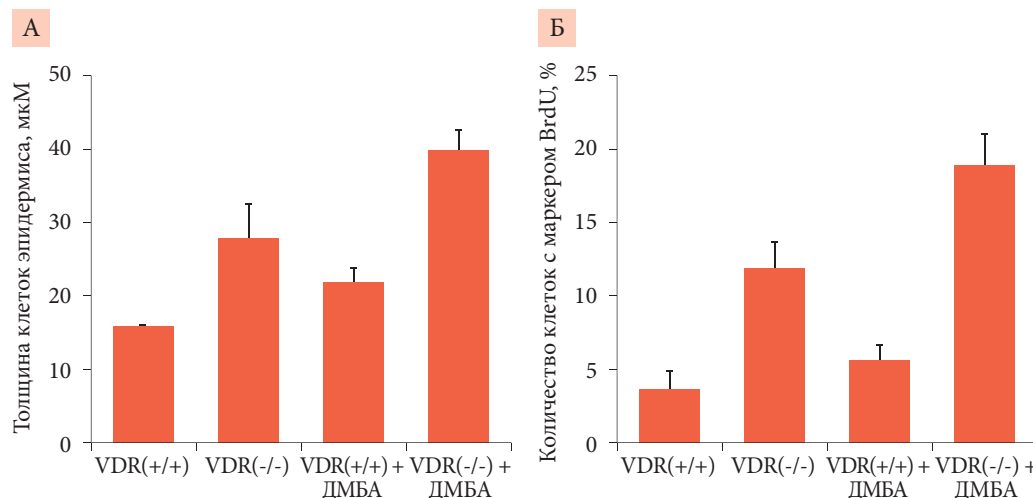


Рис. 5. Количественная оценка толщины эпидермиса (А) и клеток с маркером BrdU (Б) у мышей VDR(+/+) и VDR(-/-), обработанных ДМБА

врожденного противовирусного и противоопухолевого иммунитета. Результаты фундаментальных и клинических исследований показывают необходимость компенсации дефицита витамина D для успешной терапии вирусных гепатитов, респираторных инфекций, ВПЧ. Противовирусные эффекты витамина D весьма важны для повышения эффективности профилактики и терапии опухолевых заболеваний шейки матки.

Для адъювантной терапии с целью повышения иммунитета к ВПЧ, а также профилактики эрозии шейки матки, других неопластических изменений шейки матки, в том числе рака шейки матки, женщинам необходимо поддерживать достаточный для функциональной активности противовирусной системы иммунитета уровень 25(OH)D в сыворотке крови. При этом он должен быть даже немного выше общепринятой нижней границы нормы в 30 нг/мл – в диапазоне 40–100 нг/мл [1]. Женщинам с отягощенным анамнезом и клинической картиной папил-

ломавирусного поражения кожи и шейки матки следует принимать витамин D в дозах не менее 1000–2000 МЕ/сут в течение достаточно длительного времени (не менее года). Женщинам, страдающим (в дополнение к ВПЧ) глюкозотолерантностью, ожирением, инсулинорезистентностью или диабетом, – в дозах 2000–4000 МЕ/сут и более (в этом случае доза подбирается индивидуально под контролем гинеколога-эндокринолога).

Для успешного восполнения содержания витамина D в организме врач может назначить лекарственный препарат Аквадетрим®, представляющий собой мицелированную форму витамина в водном растворе. Мицеллы, содержащие витамин D, обеспечивают усвоение витамина D даже при нарушенном желчеобразовании и ожирении, а также при заболеваниях тонкого кишечника, дисфункции печени и др. и обуславливают возможность применения противовирусных препаратов и препарата Аквадетрим® для профилактики и лечения ВПЧ-инфекции в любом возрасте

и при различном состоянии желудочно-кишечного тракта. Данный препарат характеризуется безупречной фармакологической историей и разрешен детям с рождения, беременным, кормящим, а также женщинам любого возраста для повышения противовирусного и противоопухолевого иммунитета.

Ранее нами было показано, что Аквадетрим® проявляет достоверный противоопухолевый эффект, снижая рост и метастазирование перевиваемой эпидермоидной карциномы легких Льюис. Воздействие витамина D₃ сопровождалось нарастающей тенденцией торможения роста опухоли на 25–30% ($p = 0,016$). Наблюдались отчетливые признаки подавления процессов метастазирования – число малых метастазов статистически значимо снижалось на 35–40% ($p < 0,05$) [4]. Полученные результаты открывают перспективы применения препарата Аквадетрим® в адъювантной терапии для повышения иммунитета к ВПЧ и одновременно для противодействия онкогенным эффектам этого вируса. ☀

Литература

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
2. Sundaram M.E., Coleman L.A. Vitamin D and influenza // *Adv. Nutr.* 2012. Vol. 3. № 4. P. 517–525.
3. Khoo A.L., Chai L.Y., Koenen H.J. et al. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to *Mycobacterium tuberculosis* through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production // *Cytokine*. 2011. Vol. 55. № 2. P. 294–300.
4. Громова О.А., Пронин А.В., Гришина Т.Р. и др. Противоопухолевые эффекты Аквадетрима водного раствора мицелл с витамином D // *Фарматека*. 2015. № 20. С. 63–68.
5. Duan X., Guan Y., Li Y. et al. Vitamin D potentiates the inhibitory effect of microRNA-130a in hepatitis C virus replication independent of type I interferon signaling pathway // *Mediators Inflamm.* 2015. Vol. 2015. ID 508989.
6. Beard J.A., Bearden A., Striker R. Vitamin D and the antiviral state // *J. Clin. Virol.* 2011. Vol. 50. № 3. P. 194–200.
7. Kamen D.L., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity // *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2010. Vol. 88. № 5. P. 441–450.
8. Korucu E., Pur Ozyigit L., Ortakoylu M.G. et al. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015. Vol. 32. № 3. P. 222–227.
9. Jeng L., Yamshchikov A.V., Judd S.E. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis // *J. Transl. Med.* 2009. Vol. 7. ID 28.
10. Gombart A.F., Bhan I., Borregaard N. et al. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis // *Clin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 48. № 4. P. 418–424.
11. Arboleda J.F., Urcuqui-Inchima S. Vitamin D-regulated microRNAs: are they protective factors against dengue virus infection? // *Adv. Virol.* 2016. Vol. 2016. ID 1016840.
12. Matsumura T., Kato T., Sugiyama N. et al. 25-Hydroxyvitamin D3 suppresses hepatitis C virus production // *Hepatology*. 2012. Vol. 56. № 4. P. 1231–1239.
13. Huang J.F., Ko Y.M., Huang C.F. et al. 25-Hydroxyvitamin D suppresses hepatitis C virus replication and contributes to rapid virological response of treatment efficacy // *Hepatology*. 2017. Vol. 47. № 13. P. 1383–1389.
14. He L.J., Zhang H.P., Li H.J. et al. Effect of serum vitamin D levels on cellular immunity and antiviral effects in chronic hepatitis B patients // *Clin. Lab.* 2016. Vol. 62. № 10. P. 1933–1939.



РЕКЛАМА

АкваДетрим®

НАДЕЖНАЯ ОПОРА
НА КАЖДОМ ЭТАПЕ
ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ



Рег. удостоверение П №014088/01

Лекарственный препарат витамина D в готовой для усвоения¹ и удобной для дозирования² форме. Включен в Клинические рекомендации по коррекции дефицита витамина D у взрослых³.



ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ:

АО «АКРИХИН» 142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, 29. ТЕЛ. (495) 702-9503

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы / Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. М.: Торус Пресс, 2015.
2. В 1 капле АкваДетрим® содержится 500 МЕ витамина D. Флакон с капельницей. Данные ИМП.
3. Российская ассоциация эндокринологов, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика». Москва, 2015.

15. Petta S., Camma C., Scazzone C. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2010. Vol. 51. № 4. P. 1158–1167.
16. Villar L.M., Del Campo J.A., Ranchal I. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis // *World J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 19. № 35. P. 5917–5924.
17. Garcia-Alvarez M., Pineda-Tenor D., Jimenez-Sousa M.A. et al. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: a meta-analysis // *Hepatology*. 2014. Vol. 60. № 5. P. 1541–1550.
18. Kim H.B., Myung S.K., Lee Y.J., Park B.J. Efficacy of vitamin D supplementation in combination with conventional antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infection: a meta-analysis of randomised controlled trials // *J. Hum. Nutr. Diet*. 2017. [Epub. ahead of print].
19. Telcian A.G., Zdrengeha M.T., Edwards M.R. et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro // *Antiviral. Res*. 2017. Vol. 137. P. 93–101.
20. Zdrengeha M.T., Makrinioti H., Bagacean C. et al. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections // *Rev. Med. Virol*. 2017. Vol. 27. № 1.
21. Hansdottir S., Monick M.M., Lohan N. et al. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappa B-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state // *J. Immunol*. 2010. Vol. 184. № 2. P. 965–974.
22. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data // *BMJ*. 2017. Vol. 356. ID i6583.
23. Mostafa A., Jalilvand S., Shoja Z. et al. Multiple sclerosis-associated retrovirus, Epstein-Barr virus, and vitamin D status in patients with relapsing remitting multiple sclerosis // *J. Med. Virol*. 2017. Vol. 89. № 7. P. 1309–1313.
24. Rech M.A., Fleming J.N., Moore C.L. 25-hydroxyvitamin D deficiency and opportunistic viral infections after kidney transplant // *Exp. Clin. Transplant*. 2014. Vol. 12. № 2. P. 95–100.
25. Thappa D.M., Chiramel M.J. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts // *Indian Dermatol. Online J*. 2016. Vol. 7. № 5. P. 364–370.
26. Özgu E., Yilmaz N., Baser E. et al. Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions? // *J. Exp. Ther. Oncol*. 2016. Vol. 11. № 3. P. 177–180.
27. Zimmerman R.K., Lin C.J., Raviotta J.M., Nowalk M.P. Do vitamin D levels affect antibody titers produced in response to HPV vaccine? // *Hum. Vaccin. Immunother*. 2015. Vol. 11. № 10. P. 2345–2349.
28. Shim J., Perez A., Symanski E., Nyitray A.G. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and human papillomavirus cervicovaginal infection in women in the United States // *J. Infect. Dis*. 2016. Vol. 213. № 12. P. 1886–1892.
29. Moscarelli L., Annunziata F., Mjeshtri A. et al. Successful treatment of refractory wart with a topical activated vitamin D in a renal transplant recipient // *Case Rep. Transplant*. 2011. Vol. 2011. ID 368623.
30. Wang G., Lei L., Zhao X. et al. Calcitriol inhibits cervical cancer cell proliferation through downregulation of HCCR1 expression // *Oncol. Res*. 2014. Vol. 22. № 5–6. P. 301–309.
31. González-Duarte R.J., Cázares-Ordoñez V., Romero-Córdoba S. et al. Calcitriol increases Dicer expression and modifies the microRNAs signature in SiHa cervical cancer cells // *Biochem. Cell. Biol*. 2015. Vol. 93. № 4. P. 376–384.
32. Reichrath J., Rafi L., Müller S.M. et al. Immunohistochemical analysis of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in cervical carcinoma // *Histochem. J*. 1998. Vol. 30. № 8. P. 561–567.
33. Zinser G.M., Sundberg J.P., Welsh J. Vitamin D(3) receptor ablation sensitizes skin to chemically induced tumorigenesis // *Carcinogenesis*. 2002. Vol. 23. № 12. P. 2103–2109.
34. Hosono S., Matsuo K., Kajiyama H. et al. Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women // *Eur. J. Clin. Nutr*. 2010. Vol. 64. № 4. P. 400–409.
35. Vahedpoor Z., Jamilian M., Bahmani F. et al. Effects of long-term vitamin D supplementation on regression and metabolic status of cervical intraepithelial neoplasia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Horm. Cancer*. 2017. Vol. 8. № 1. P. 58–67.

Antiviral Effects of Vitamin D as the Factor of Resistance Increase to Papilloma Infection and Malignant Diseases of the Cervix

O.A. Gromova^{1,2}, I.Yu. Torshin¹, D.Ye. Frolova², A.N. Gromov², N.P. Lapochkina²

¹ Federal Research Center 'Computer Science and Control' of Russian Academy of Sciences, Moscow

² Ivanovo State Medical Academy

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

In addition to the manifested antibacterial effect, vitamin D also has an antiviral effect. By increasing the expression of interferon-alpha, cathelicidin, defensin and antiviral microRNAs, vitamin D activates different mechanisms of innate antiviral immunity. The results of fundamental and clinical studies show the necessity to compensate vitamin D deficiency for successful therapy of viral hepatitis, respiratory infections and human papilloma virus. The antiviral effects of vitamin D are also important to increase the efficiency of the prevention and treatment of cervical tumor diseases.

Key words: vitamin D, human papilloma virus, cervical cancer, Aquadetrim



Под патронатом

Департамента здравоохранения города Москвы

Организаторы:

- НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы
- Российская ассоциация медицинской лабораторной диагностики
- Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины»
- Общероссийская общественная организация «Научно-практическое общество специалистов лабораторной медицины»
- Национальная ассоциация лабораторной, персонализированной и трансляционной медицины (НАЛПТМ)

МОСКВА | ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА МОСКВЫ | 24–25 МАЯ 2018

МЕЖДУНАРОДНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

СОВРЕМЕННАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ДОСТУПНОСТЬ, КАЧЕСТВО.

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Перспективы развития лабораторной службы города Москвы (организация работы, логистика, порядок финансирования лабораторной службы на современном этапе)
- Решение проблем по взаимодействию лабораторий различного уровня
- Материально-техническое обеспечение деятельности лабораторной службы (состояние и возможности парка аналитического и преаналитического оборудования, обеспечение заявочных компаний, контроль за рациональным использованием реактивов и расходных материалов)
- Организация деятельности лабораторной службы стационаров
- Обсуждение изменений в номенклатуре лабораторных исследований
- Перспективы и проблемы внедрения и тиражирования Централизованного лабораторного сервиса (ЦЛС) Единой медицинской информационной автоматизированной системы (ЕМИАС)
- Создание единого информационного пространства лабораторной службы города Москвы
- Действующие нормы права для информационных систем в лабораторной медицине
- Обеспечение качества лабораторных исследований: внутрилабораторный контроль качества, новые направления в системах внешней оценки качества, анализ участия лабораторий Москвы в ФСВОК
- Внедрение СМК, организация работы лабораторий в системе ISO 15189
- Обеспечение деятельности лабораторий по диагностике социально опасных инфекционных заболеваний (результаты работы, проблемы и пути их решения)
- Организация выполнения скрининговых и подтверждающих (референсных) лабораторных исследований социально значимых инфекционных заболеваний в городе Москве (результаты работы, проблемы и пути их решения)
- Опыт организации выполнения специализированных, редких дорогостоящих и высокотехнологичных лабораторных исследований в городе Москве
- Новые диагностические возможности и роль лабораторной службы в профилактике и своевременном выявлении различных заболеваний
- Взаимодействие лабораторной службы с другими медицинскими специальностями
- Составление годовых отчетных форм по деятельности лабораторной службы медицинских организаций города Москвы, итоги сдачи за 2017 г., обсуждение часто допускаемых ошибок
- Взаимодействие лабораторной службы и фонда ОМС, опыт города Москвы
- Взаиморасчеты по тарифам ОМС между медицинскими организациями разного типа (стационарных, поликлинических, бюджетных, казенных)

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум»,
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
Тел.: +7 (495) 722-64-20
mail@interforum.pro

Место проведения:

г. Москва, здание Правительства Москвы,
Новый Арбат, д. 36

Онкориски в возрасте 45+. За и против гормональной терапии

Большие трети жизни современные женщины живут в условиях дефицита половых гормонов, что негативно сказывается на их физическом и эмоциональном состоянии. Обсуждению эффективности и безопасности менопаузальной гормональной терапии как метода лечения и профилактики заболеваний, вызванных возрастным дефицитом эстрогенов, было посвящено секционное заседание, организованное компанией «Эбботт».



Профессор
С.В. Юренева

Безопасность менопаузальной гормональной терапии (МГТ) имеет не меньшее значение, чем ее эффективность. По словам Светланы Владимировны ЮРЕНЕВОЙ, д.м.н., профессора, ведущего сотрудника отделения гинекологической эндокринологии НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова, многие пациентки, обращаясь за консультацией по поводу МГТ, интересуются возможными последствиями лечения и вероятностью развития у них злокачественных новообразований, в частности рака молочной железы (РМЖ). В 2002 г. определенное замешательство в медицинских кругах вызвала публикация итогов исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative – WHI), согласно которым МГТ сопровождалась повышенным риском развития тромбозов,

Эволюция менопаузальной гормональной терапии. Ранний/своевременный старт менопаузальной гормональной терапии как стратегия снижения рисков

РМЖ и рака эндометрия¹. Однако в течение последующих лет была проведена переоценка результатов WHI с учетом возраста, исходного состояния здоровья и длительности постменопаузы участниц исследования. Выяснилось, что в WHI принимали участие женщины старшего возраста (63 года в группе получавших комбинированную терапию эстрогеном + прогестагеном и 64 года в группе монотерапии эстрогенами). Вследствие чего была сформирована концепция «окна терапевтических возможностей» для МГТ, эффективность и безопасность которой, как оказалось, во многом зависят от возраста женщины и стадии репродуктивного старения. Так, первичное назначение МГТ женщинам старше 60 лет и с длительностью менопаузы более десяти лет нецелесообразно, поскольку в таком случае риски МГТ превышают ее пользу. Однако если МГТ была начата до 60 лет и/или в течение десяти лет постменопаузы, то она эффективна не только в коррекции менопаузальных симптомов, но и в профилактике расстройств, вызванных дефицитом половых гормонов (атеросклероза, остеопороза, абдоминального ожирения, сахарного диабета второго типа, некоторых когнитивных наруше-

ний)². «Когда мы начинаем реэстрогенизацию в оптимальное время, то есть в поздний период менопаузального перехода и раннюю менопаузу, мы попадаем в окно терапевтических возможностей, когда функциональная плотность эстрогеновых рецепторов обеспечивает адекватный ответ даже на минимальные дозы аналогов половых гормонов в препарате МГТ», – уточнила профессор С.В. Юренева. Концепция «окна терапевтических возможностей» получила убедительное доказательство в ряде новейших рандомизированных контролируемых исследований и в ходе углубленного анализа данных WHI, который не подтвердил связь между длительной МГТ и рисками общей, сердечно-сосудистой смертности и смертности от онкологических заболеваний. Назначение МГТ женщинам в ранней постменопаузе и/или в возрасте до 60 лет в виде как монотерапии эстрогенами (при отсутствии матки), так и комбинации «эстроген + прогестаген» снижает общую смертность женщин на 30%³. Углубленный анализ результатов WHI показал, что у женщин моложе 59 лет как на фоне комбинированной МГТ, так и на фоне монотерапии эстрогенами смертность от онкологических за-

¹ Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. 2002. Vol. 288. № 3. P. 321–333.

² Юренева С.В. Оптимизация рисков МГТ: монотерапия трансдермальными эстрогенами или в комбинации с микронизированным прогестероном. Преимущества в отношении венозной тромбоземболии и рака молочной железы // Акушерство и гинекология. 2015. № 5. С. 19–25.

³ The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society / North American Menopause Society // Menopause. 2012. Vol. 19. № 3. P. 257–271.

Секционное заседание компании «Эбботт»

болеванний была ниже, чем в группе плацебо⁴. Необходимо отметить, что риск развития РМЖ может зависеть от прогестерона. Так, по данным французского⁵ и финского⁶ когортных исследований, преимуществом в этом отношении обладают дидрогестерон и прогестерон.

Один из главных принципов успешной МГТ – использовать минимально оптимальную дозу гормональных препаратов. Согласно российским клиническим рекомендациям (2016), низко- и ультранизкодозированные пероральные эстрогены столь же эффективны, но имеют более благоприятный профиль безопасности в сравнении с препаратами в стандартных дозах⁷. Даже ультранизкие дозы эстрадиола 0,5 мг в комбинации с дидрогестероном 2,5 мг положительно влияют на эластичность сосудистой стенки⁸. Доказано, что доза эстрадиола 0,5 мг, которая входит в состав ультранизкодозированных препаратов, достаточна для эффективной коррекции среднетяжелых и тяжелых приливов. В сравнительном плацебоконтролируемом исследовании оценивалась

эффективность непрерывной терапии комбинированными препаратами МГТ, содержащими эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг (Фемостон® мини) и эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг (Фемостон® конти), в отношении вазомоторных симптомов. Согласно полученным результатам, оба эстроген-гестагенных препарата – Фемостон® мини и Фемостон® конти – позволили значительно уменьшить количество умеренных и тяжелых приливов в сравнении с плацебо⁹. Установлено, что низкие дозы комбинированных эстроген-гестагенных препаратов благоприятно влияют на минеральную плотность костной ткани и являются наиболее эффективными средствами профилактики менопаузального остеопороза. Терапия препаратами Фемостон® 1 и Фемостон® 2, которые содержат соответственно низкую (1 мг) и стандартную (2 мг) дозу 17-бета-эстрадиола в комбинации с 10 мг дидрогестерона, в циклическом режиме в течение двух лет более эффективно предупреждает потерю костной массы по сравнению с плацебо¹⁰.

Ранее считалось, что благоприятное влияние МГТ на костный метаболизм прекращается после отмены терапии. Однако, по данным длительных наблюдений, положительное действие МГТ сохранялось в течение двух лет после ее отмены¹¹. Есть данные, что риск переломов не повышался через пять¹² и даже 15¹³ лет после отмены МГТ.

Профессор С.В. Юреньева предложила следующий алгоритм назначения МГТ. В период менопаузального перехода – циклический режим МГТ с использованием комбинированного эстроген-гестагенного препарата Фемостон® в низкодозированной (1 мг эстрадиола) и стандартной (2 мг эстрадиола) форме. В постменопаузе – непрерывная МГТ препаратами Фемостон® конти или Фемостон® мини. В заключение докладчик еще раз подчеркнула, что упущенное время начала гормональной терапии – это безвозвратно упущенные возможности. Только своевременно назначенная МГТ позволяет снизить частоту менопаузальных симптомов, улучшить качество жизни и предупредить развитие болезней, ассоциированных с постменопаузой.

Менопаузальная гормональная терапия – риск рака молочной железы и избыточная масса тела. Что опаснее?

Как отметила Анна Эдуардовна ПРОТАСОВА, д.м.н., профессор кафедры онкологии СПбГУ и кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, профессор ка-

федры акушерства и гинекологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, наступление менопаузы часто влечет за собой быструю прибавку массы тела с формированием абдоминального

ожирения, развитием инсулинорезистентности, дислипидемии и/или артериальной гипертензии. Совокупность этих нарушений составляет менопаузальный метаболический синд-

⁴ Manson J.E., Aragaki A.K., Rossouw J.E. et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative Randomized Trials // JAMA. 2017. Vol. 318. № 10. P. 927–938.

⁵ Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 107. № 1. P. 103–111.

⁶ Lyytinen H., Pukkala E., Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy // Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 113. № 1. P. 65–73.

⁷ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации МЗ РФ. М., 2016.

⁸ Matsui S., Yasui T., Tani A. et al. Effect of ultra-low-dose estradiol and dydrogesterone on arterial stiffness in postmenopausal women // Climacteric. 2014. Vol. 17. № 2. P. 191–196.

⁹ Stevenson J.C., Durand G., Kahler E., Pertyński T. Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study // Maturitas. 2010. Vol. 67. № 3. P. 227–232.

¹⁰ Lees B., Stevenson J.C. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone // Osteoporos. Int. 2001. Vol. 12. № 4. P. 251–258.

¹¹ Papadakis G., Hans D., Gonzalez-Rodriguez E. et al. The benefit of menopausal hormone therapy on bone density and microarchitecture persists after its withdrawal // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101. № 12. P. 5004–5011.

¹² Watts N.B., Cauley J.A., Jackson R.D. et al. No increase in fractures after stopping hormone therapy: results from the women's health initiative // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 102. № 1. P. 302–308.

¹³ Bagger Y.Z., Tankó L.B., Alexandersen P. et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study // Bone. 2004. Vol. 34. № 4. P. 728–735.

II Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до менопаузы»



Профессор
А.А. Протасова

ром, который встречается примерно у 40% женщин постменопаузального периода¹⁴.

Избыточный вес и ожирение – одна из основных проблем здоровья женщин в середине жизни. В первые три года менопаузы 80% женщин ежегодно прибавляют в среднем 2,3 кг, а через восемь лет – более 5 кг. Избыточная масса тела становится причиной не только психологических расстройств, низкой самооценки, депрессии и сексуальной дисфункции, но и самых негативных последствий для физического здоровья. Высокий индекс массы тела – основной фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, скелетно-мышечных расстройств. У женщин с ожирением риск умереть от рака возрастает на 62% по сравнению с женщинами аналогичного возраста без ожирения. Женщины с избыточной массой тела и ожирением заболевают раком эндометрия в шесть раз чаще, раком шейки матки – в три раза, раком почки – в пять раз, раком желчного пузыря, поджелудочной железы и пищевода – в два раза чаще¹⁵. В 2015 г. ожирение

и гиподинамия признаны глобальными факторами риска развития злокачественных опухолей¹⁶.

В ноябре 2017 г. были опубликованы результаты исследования по оценке риска развития интервального РМЖ у более 2 тыс. пациенток. Худший прогноз имели женщины с избыточной массой тела¹⁷.

Ожирение – фактор риска развития наиболее агрессивного типа РМЖ – триплет-негативного (встречается в 15–20% случаев). Эта форма рака не экспрессирует рецепторы стероидных гормонов и не отвечает на гормональную терапию. Согласно крупномасштабному исследованию с участием более 61 тыс. пациентов, при снижении массы тела на 5% и более риск развития РМЖ после многофакторного анализа уменьшился на 12%, а при снижении массы тела на 15% – на 37%. Увеличение массы тела на 5% не ассоциировалось с повышением риска развития РМЖ, но более чем в 50% случаев коррелировало с риском развития триплет-негативной опухоли¹⁸.

Как известно, существует наследственная предрасположенность к развитию РМЖ. Носительство мутации генов BRCA 1/BRCA 2 в большей степени, чем другие факторы, увеличивает риск развития РМЖ. Исследование по принципу «случай – контроль», в котором приняли участие 1073 женщины с мутацией генов BRCA 1/BRCA 2, показало, что снижение массы тела в возрасте 18–30 лет на 10 и более фунтов (от 4,5 кг) ассоциировалось со снижением риска развития РМЖ в возрасте 30–40 лет¹⁹. Для объяснения связи между раковыми опухолями и ожирением было предложено несколько теорий. Жировая ткань синтезирует избыточное

количество гормона эстрогена, его высокий уровень коррелирует с риском развития РМЖ, рака эндометрия и некоторых других опухолей. Повышенный у пациентов с ожирением уровень инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 в крови (гиперинсулинемия и инсулинорезистентность) может способствовать росту некоторых опухолей. Жировые клетки продуцируют гормоны адипокины, которые могут стимулировать или ингибировать рост клеток. Жировые клетки также могут оказывать прямое и не прямое воздействие на другие регуляторы роста опухолей, включая так называемую мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) и AMP-активированные протеинкиназы. Повышать риск раковых опухолей может и хроническое воспаление, которое имеет место у пациентов с ожирением.

Как можно предупредить набор веса в менопаузе и снизить вероятность негативных последствий ожирения? Один из методов, наряду с повышением физической активности и соблюдением диеты, – применение МГТ. Восполнение дефицита эстрогенов позволяет противостоять системным изменениям, обусловленным ожирением. Показано, что МГТ значительно снижает долю абдоминального ожирения (способствует наращиванию мышечной массы тела, уменьшению окружности талии, абдоминального жира). У женщин с ожирением, не принимающих препараты МГТ, риск возникновения РМЖ в пять раз выше, чем у женщин с нормальной массой тела, принимающих МГТ. Профессор А.А. Протасова отметила, что МГТ не влияет на риск развития РМЖ у женщин с наследственным фактором риска при условии про-

¹⁴ Протасова А.А., Юреньева С.В., Вандеева Е.Н. Менопаузальная гормональная терапия и факторы риска развития рака молочной железы // Гинекология. 2017. № 3. С. 23–29.

¹⁵ Esposito K., Chiodini P., Colao A. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. № 11. P. 2402–2411.

¹⁶ Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // CA Cancer J. Clin. 2015. Vol. 65. № 2. P. 87–108.

¹⁷ Large breast cancers in women attending regular screening: risk factors and implications for prognosis // www.press.rsna.org/pressrelease/2017_resources/1979/abstract.pdf.

¹⁸ SABCS 2017: postmenopausal women who lose weight may have reduced breast cancer risk // www.ascopost.com/News/58337.

¹⁹ Kotsopoulos J., Olopado O.I., Ghadirian P. et al. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Breast Cancer Res. 2005. Vol. 7. № 5. P. R833–843.

Секционное заседание компании «Эбботт»

ведения дополнительных методов селективного скрининга. Так, назначение МГТ женщинам с верифицированной мутацией BRCA 1 безопасно – относительный риск составляет 0,8. Такой компонент метаболического синдрома, как нарушение липидного обмена – еще один фактор риска возникновения РМЖ. Сами по себе липопротеиды высокой плотности не влияют на канцерогенез. Снижение их концентрации при метаболическом синдроме тесно связано с повышением уровня холестерина в составе липопротеидов низкой плотности. Накапливающийся в составе этой фракции липопротеидов окисленный холестерин вызывает хроническое воспаление в тканях, что приводит к активации факторов роста и в результате увеличивает вероятность канцерогенеза²⁰. Сегодня хорошо изучено влияние МГТ на липидный спектр. Более выраженным влиянием на липидный спектр крови характеризуются оральные эстрогены, так как при первичном прохождении через печень кривая концентрации гормонов в четыре-пять раз выше, чем при

парентеральном пути введения, за счет влияния на гепатоциты²¹. По данным исследований с использованием комбинации эстрадиола и дидрогестерона независимо от режима и дозы (циклический Фемостон® 2, Фемостон® 1 или монофазный Фемостон® конти, Фемостон® мини), прием препарата положительно влиял на все параметры липидного профиля крови (повышение уровня липопротеидов высокой плотности, снижение уровня липопротеидов низкой плотности и общего холестерина)²². Важными факторами риска развития доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы являются такие компоненты метаболического синдрома, как инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. По некоторым данным, гиперинсулинемия увеличивает риск РМЖ в 11 раз. МГТ положительно действует на углеводный обмен, способствуя выраженному снижению базальных уровней инсулина и инсулинорезистентности (в среднем на 51 и 30% соответственно)²³. Изучалось влияние комбинации эстрадиол/дидрогесте-

рон (Фемостон®) на метаболизм углеводов. Было показано, что терапия препаратом Фемостон® способствовала обратному развитию вызванных менопаузой изменений секреции и элиминации инсулина²². Ранее считалось, что МГТ может повышать риск развития РМЖ. Однако сейчас общее возможное повышение риска развития РМЖ, связанное с МГТ, оценивается в менее чем 0,1% в год или менее 1,0 случая на 1 тыс. женщин на год использования. Этот уровень схож или ниже риска развития РМЖ, связанного с такими факторами образа жизни, как недостаточная физическая активность, ожирение и употребление алкоголя. Более того, сейчас МГТ отводится одна из основных ролей в снижении глобальных факторов риска развития онкологических заболеваний, в том числе РМЖ. МГТ не оказывает негативного влияния на массу тела и, наоборот, помогает бороться с избыточной массой тела и абдоминальным ожирением и может способствовать первичной профилактике риска развития ряда злокачественных опухолей.

Возможности коррекции менопаузальных расстройств у больных раком молочной железы

По оценкам, вазомоторные симптомы у женщин с РМЖ отмечаются чаще и в более тяжелой степени, чем при естественной менопаузе. В том числе это обусловлено тем, что многие пациентки в качестве адъювантного лечения получают тамоксифен – селективный модулятор рецепторов эстрогенов. Такая терапия примерно в 80% случаев приводит к возникновению приливов, треть из которых женщины оценивают как выраженные или тяжелые.

Второй доклад профессор С.В. Юрнева сфокусировала на возможностях негормональных лекарственных средств с антивазомоторным эффектом в купировании менопаузальных симптомов у женщин с РМЖ. «Антивазомоторный эффект этих препаратов доказан в целом ряде рандомизированных клинических исследований. Однако в нашей стране у большинства из них такое показание, как лечение вазомоторных симптомов, не зарегистрировано», – уточнила докладчик. Например, ги-

потензивный альфа-2-адреномиметик клонидин в форме пластыря (0,1 мг/сут один раз в неделю) купировал климактерические симптомы лучше, чем селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС) и плацебо²⁴. В России такая форма клонидина отсутствует, как и показание к применению этого препарата при вазомоторных симптомах. Следующие два противоэпилептических препарата с антивазомоторным эффектом широко используют неврологи и психиатры. Речь идет

²⁰ Рабинович Э.З. Метаболический синдром – состояние высокого риска рака молочной железы // www.prozdoroviespb.ru/content/articles/569.

²¹ Сметник В.П., Дьяконова А.А. Сравнительная оценка эффективности трансдермальной и пероральной ЗГТ в отношении липидного спектра крови // Проблемы репродукции. 2001. № 3. С. 67–70.

²² Sturdee D.W., Pines A., International Menopause Society Writing Group et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric*. 2011. Vol. 14. № 3. P. 302–320.

²³ Татарчук Т.Ф., Вороненко Н.Ю., Хоминская З.Б. и др. Доброкачественные заболевания молочных желез при метаболическом синдроме // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XXI междунар. науч.-практ. конф. Новосибирск: СибАК, 2013.

²⁴ Boekhout A.H., Vincent A.D., Dolesio O.B. et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Oncol*. 2011. Vol. 29. № 29. P. 3862–3868.

об аналогах гамма-аминомасляной кислоты – габапентине и прегабалине. Габапентин в дозе 600–900 мг/сут способен не только купировать приливы, но и справляться с тяжелой ночной потливостью. Учитывая, что препарат отличается выраженным седативным эффектом, пациенткам с РМЖ предлагается назначать габапентин 300–600 мг на ночь однократно. Прегабалин в еще меньшей дозе (150–300 мг/сут) эффективно купирует приливы и ночную потливость, его тоже рекомендуется принимать на ночь²⁵. Однако официально такое показание, как лечение вазомоторных симптомов, в России для этих препаратов отсутствует.

Если при ночных приливах и потливости используется габапентин, то при превалировании дневных симптомов применяются антидепрессанты из группы СИОЗС и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), которые, усиливая действие серотонина на центральную нервную систему, эффективно уменьшают вазомоторную нестабильность у женщин в период менопаузы. Лечение начинают с минимальных доз с дальнейшей титрацией под контролем переносимости. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США на основании результатов исследований одобрило пароксетин в дозе 7,5 мг на ночь для лечения умеренных и тяжелых приливов. В нашей стране пароксетин не имеет такого показания. Однако следует учитывать, что СИОЗС/СИОЗСН предпочтительнее назначать при лечении ингибиторами ароматазы, агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов, а также пациенткам, не получающим адъювантную терапию²⁶.

Альтернативная терапия представлена фитоэстрогенами (изофлавоны, красный клевер). Однако они противопоказаны при гормонозависимом РМЖ, поскольку в той или иной степени связываются с эстрогеновыми рецепторами. Кроме

того, не доказана их эффективность при лечении тяжелых и среднетяжелых вазомоторных симптомов. Для купирования приливов легкой и средней степени тяжести может использоваться экстракт цимицифуги кистевидной (*Cimicifugae racemosa*). Он не связывается с эстрогеновыми рецепторами, может ингибировать рост опухолевых клеток, особенно экспрессирующих HER2 (*in vivo*), не повышает маммографическую плотность, не влияет на толщину эндометрия и метаболизм тамоксифена. Как и экстракт цимицифуги, очищенный экстракт цитоплазмы пыльцы эффективно купирует нетяжелые вазомоторные симптомы. Среди преимуществ экстракта фитоцитоплазмы – отсутствие влияния на фолликулостимулирующий гормон, фитоэстрогенной активности и стимуляции пролиферации опухолевых клеток через эстрогеновые рецепторы. Этот экстракт можно применять на фоне терапии тамоксифеном. В последнее время особые надежды

в лечении менопаузальных симптомов разной степени тяжести при РМЖ возлагают на препараты, которые влияют на KNDy-нейроны – главные регуляторы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Предварительные результаты исследования фазы II антагониста NK3-рецептора демонстрируют его хорошую эффективность в отношении купирования приливов, сопоставимую с таковой МГТ.

Резюмируя вышесказанное, профессор С.В. Юренина констатировала, что коррекция вазомоторных симптомов у больных РМЖ может проводиться такими негормональными средствами, как антидепрессанты, противоэпилептические, гипотензивные препараты (у всех такое показание, как лечение вазомоторных симптомов, в России не зарегистрировано) и препараты растительного происхождения. При выборе терапии необходимо учитывать лекарственное взаимодействие и избегать назначения препаратов, способных ухудшить течение и прогноз РМЖ.

Заключение

Ключ к успешной МГТ – тщательный отбор пациенток. Для того чтобы получить максимальный эффект при минимуме нежелательных последствий, необходимо учитывать возраст и исходное состояние здоровья женщины, а также длительность постменопаузы, тип препарата, дозу действующего вещества, путь введения. Согласно данным исследований, наиболее подходящий возраст для начала МГТ – менопаузальный переход и ранняя постменопауза. Старт МГТ в это время позволит не только скорректировать климактерические синдромы, но и предотвратить развитие поздних обменных нарушений. В ходе симпозиума были рассмотрены преимущества такого препарата МГТ, как Фемостон®. В его состав входят только аналоги натуральных

женских половых гормонов – эстрадиол и метаболитически нейтральный дидрогестерон, обладающий наиболее благоприятным спектром действия в отношении сердечно-сосудистой системы и наименьшим риском развития метаболитических нарушений и рака органов репродуктивной системы.

Фемостон® выпускается в нескольких дозировках, что позволяет индивидуализировать выбор МГТ в зависимости от периода климактерия, а также дает возможность раннего начала и длительной терапии для обеспечения максимально благоприятных эффектов МГТ. В периоде менопаузального перехода применяют циклический режим МГТ с использованием препарата Фемостон® 1 и Фемостон® 2. В постменопаузе назначается непрерывная МГТ препаратами Фемостон® конти или Фемостон® мини. ☺

²⁵ Eden J. Endocrine dilemma: managing menopausal symptoms after breast cancer // Eur. J. Endocrinol. 2016. Vol. 174. № 3. P. R71–77.

²⁶ Baber R.J., Panay N., Fenton A. et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19. № 2. P. 109–150.

Санкт-Петербург
Park Inn by Radisson Прибалтийская
5 – 8 ИЮЛЯ 2018

IV ПЕТЕРБУРГСКИЙ МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ



4000 УЧАСТНИКОВ ИЗ РОССИИ И ЗАРУБЕЖЬЯ | 90 ИНОСТРАННЫХ ЭКСПЕРТОВ
БОЛЕЕ 700 ДОКЛАДОВ | 55 ТЕМАТИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ | ПРЕКУРСЫ ПО УЗИ-ДИАГНОСТИКЕ
МАСТЕР-КЛАССЫ И СПЕЦИАЛЬНЫЕ СЕССИИ | ОНЛАЙН-ТРАНСЛЯЦИИ ИЗ ОПЕРАЦИОННЫХ

БОЛЕЕ 50 ТЕМАТИЧЕСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ

- Прямые включения из операционных в рамках проекта «Живая хирургия»
- Онкомаммология – д.м.н. Криворотько Петр Владимирович
- Абдоминальная онкология – д.м.н. Карачун Алексей Михайлович
- Онкогинекология – д.м.н. Берлев Игорь Викторович
- Торакальная онкология – д.м.н. Левченко Евгений Владимирович
- Опухоли головы и шеи – к.м.н. Раджабова Замира Ахмедовна

- Курс мультимодальной визуализации молочной железы



**МЕРОПРИЯТИЕ ПЛАНИРУЕТСЯ К АККРЕДИТАЦИИ
В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ**



WWW.FORUM-ONCO.RU

Реклама

Тел. +7 (812) 439-95-55, доб. 4215, факс (812) 596-89-47, e-mail: info@forum-onco.ru



Организаторы:



**ДЕПАРТАМЕНТ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ**

Московское
научное общество
анестезиологов
и реаниматологов



Конгресс-оператор:
ООО «КСТ Интерфорум»,
г. Москва,
ул. Профсоюзная, д. 57
Телефон/факс:
+7 (495) 722-64-20,
+7 (495) 518-26-70
Электронная почта:
mail@interforum.pro

МОСКВА



26–27 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА

III МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

«Междисциплинарный подход
в анестезиологии и реаниматологии»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

1. Отчет главного внештатного специалиста Департамента здравоохранения города Москвы по анестезиологии и реаниматологии Д.Н. Проценко
2. Создание службы боли в многопрофильных НПО
3. Роль анестезиолога и реаниматолога:
 - в акушерстве и гинекологии;
 - при острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях;
 - при тяжелой черепно-мозговой и сочетанной травме;
 - у детей и взрослых;
 - у больных пожилого и старческого возраста
4. Предоперационная терапия боли
5. Стандарты и медицинские услуги в анестезиологии, интенсивной терапии и неотложной медицине
6. Вопросы деонтологии и непрерывное медицинское образование

Место проведения:

конгресс-центр ЦМТ
(г. Москва, Краснопресненская наб.,
д. 12, подъезд № 4, метро «Улица 1905 года»)

www.ar-mos.com



XXII ФОРУМ «НАЦИОНАЛЬНЫЕ ДНИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ РОССИИ»

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
**«КОНСОЛИДАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ
МЕДИЦИНЫ И КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ»**

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
«ИНТЕРЛАБДИАГНОСТИКА – 2018»

19 – 21 сентября 2018 г.
Москва, Даниловский Event Hall
(Москва, ул. Дубининская, д. 71, стр. 5)

www.ndlm.ru

Реклама

