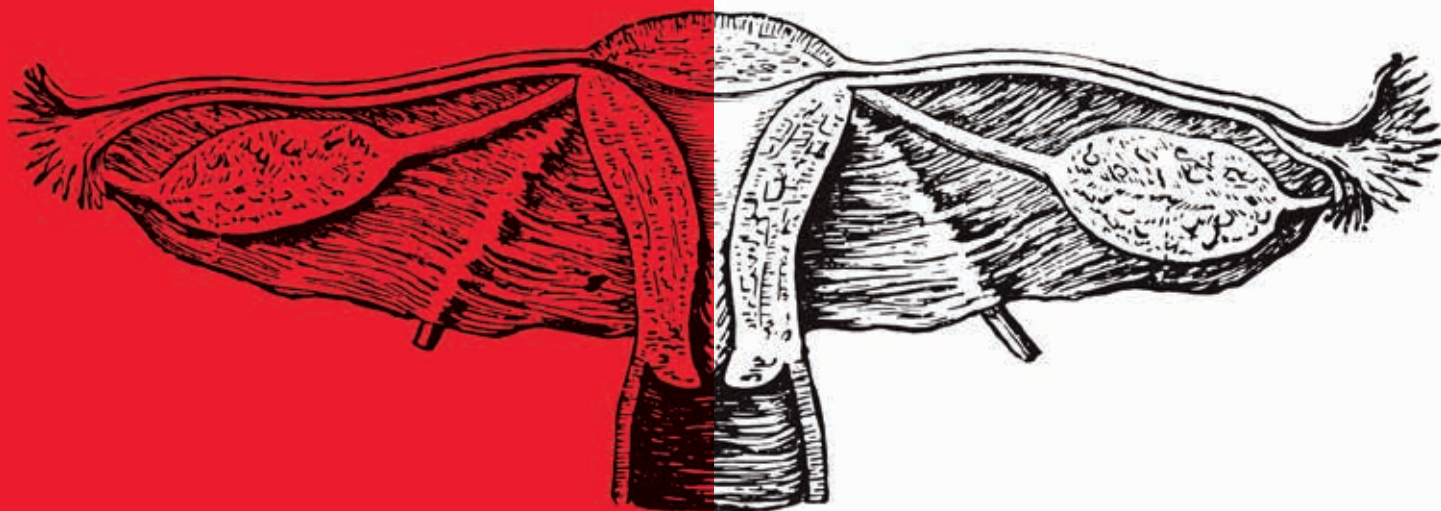


ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№ **28** **ТОМ 16**
2020



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ №3

Место инозитолов в схеме
инсулин-сенситизирующей
терапии

24

Эффективность
и безопасность
ультра- и низкодозовой
комбинированной
менопаузальной
гормональной терапии

42

Значение
дефицита железа
для здоровья женщины
и будущих поколений

50



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

Эффективная фармакотерапия. 2020.
Том 16. № 28.
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Руководитель проекта
«Акушерство и гинекология»
О. ГОРШКОВА
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2020.
Volume 16. Issue 28.
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Advertising Manager
‘Obstetrics and Gynecology’
O. GORSHKOVA
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (главный редактор),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (ответственный секретарь), д.м.н. (Москва)
Ф.Т. АГЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Б. БЕЛЯЕВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
М.Р. БОГОМИЛЬСКИЙ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.С. БОРДИН, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н. (Москва)
О.В. ВОРОБЬЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.А. ГОМБЕРГ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.А. ГОРБУНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. ГОРЕЛОВ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Л.В. ДЕМИДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.А. ЗАЙЦЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
В.В. ЗАХАРОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.Н. ЗАХАРОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Е. КАРАТЕЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)
А.В. КАРАУЛОВ, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ю.А. КАРПОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.П. КАРПОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.В. КНЯЗЕВ, д.м.н. (Москва)
В.В. КОВАЛЬЧУК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.С. КОЗЛОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.М. КОРСУНСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
И.В. КУЗНЕЦОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. ЛЕСНЯК, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
И.А. ЛОСКУТОВ, д.м.н. (Москва)
Л.В. ЛУСС, академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. МАЙЧУК, д.м.н. (Москва)
А.Б. МАЛАХОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Н. МИНУШКИН, профессор, д.м.н. (Москва)
А.М. МКРТУМЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.М. НЕНАШЕВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ПЕТУНИНА, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (Editor-in-Chief),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (Executive Editor), MD, PhD (Moscow)
Fait T. AGEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina B. BELYAYEVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Mikhail R. BOGOMILSKY, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry S. BORDIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. VOROBYOVA, MD, PhD (Moscow)
Olga V. VOROBYOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Mikhail A. GOMBERG, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera A. GORBUNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. GORELOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Lev V. DEMIDOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey A. ZAYTSEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir V. ZAKHAROV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina N. ZAKHAROVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Ye. KARATEYEV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr V. KARAULOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yury A. KARPOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena P. KARPOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg V. KNAYZEV, MD, PhD (Moscow)
Vitaly V. KOVALCHUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vladimir S. KOZLOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina M. KORSUNSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Grigory G. KRIVOBORODOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Irina V. KUZNETSOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. LESNYAK, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Igor A. LOSKUTOV, MD, PhD (Moscow)
Lyudmila V. LUSS, Prof., MD, PhD (Moscow)
Dmitry Yu. MAYCHUK, MD, PhD (Moscow)
Aleksandr B. MALAKHOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey Yu. MARTSEVICH, Prof., MD, PhD (Moscow)
Oleg N. MINUSHKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Ashot M. MKRTUMYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
David V. NEBIERIDZE, Prof., MD, PhD (Moscow)
Natalya M. NENASHEVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga Sh. OYNOTKINOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. PETUNINA, Prof., MD, PhD (Moscow)

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМЕРНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Н.Г. АСТАФЬЕВА, О.С. БОДНЯ, Л.А. ГОРЯЧКИНА,
А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, Н.И. ИЛЫНА, О.М. КУРБАЧЕВА,
В.А. РЕВЯКИНА, О.И. СИДОРОВИЧ, Е.П. ТЕРЕХОВА,
Д.С. ФОМИНА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ, В.А. МАКСИМОВ,
Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМЕРНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

N.G. ASTAFYEVA, O.S. BODNYA, L.A. GORYACHKINA,
A.V. YEMELIANOV, N.I. ILYINA, O.M. KURBACHYOVA,
V.A. REVYAKINA, O.I. SIDOROVICH, Ye.P. TEREKHOVA,
D.S. FOMINA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA, V.A. MAKSIMOV,
F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

О.А. КИСЕЛЕВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ,
О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Фотосъемка Е. ДЕЙКУН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophtalmology

O.A. KISELYOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH,
O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSEFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHERMERIS

Commissioning Editor N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Photography Ye. DEYKUN

Тираж 20 000 экз. Выходит 4 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
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.

Print run of 20 000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- Н.Ю. САКВАРЕЛИДЗЕ, С.Г. ЦАХИЛОВА, В.С. МУРАДОВА,
Н.В. ЖАРКОВ, А.С. ЗЫКОВА, В.В. НАСРЕДИНОВА
Фетоплацентарный ангиогенез при преэклампсии.
Клинико-морфологические аспекты 6

Проспективные исследования

- А.Г. БАБЛОЯН, С.Г. ЦАХИЛОВА, С.В. АПРЕСЯН,
П.П. ПИХУТ
Клиническое значение эффективности и безопасности
применения утеротоников для профилактики акушерских
кровотечений у беременных группы высокого риска 12

Обзор

- В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, Е.Р. БАРАНЦЕВИЧ, В.А. ЛИНДЕ,
Б.В. АРАКЕЛЯН, М.В. РЕЗНИК, Э.Э. САДЫХОВА,
В.А. ТАРАСЕНКОВА
К вопросу об использовании иглорефлексотерапии
при синдроме хронической тазовой боли
(обзор литературы) 18
- О.А. ПУСТОТИНА
Применение инозитолов при синдроме поликистозных
яичников 24

Клиническая практика

- И.В. КУЗНЕЦОВА, Е.А. ГАВРИЛОВА
Клинический опыт коррекции эндотелиальной дисфункции
на этапе подготовки к беременности больных синдромом
поликистозных яичников 36

Медицинский форум

- Менопауза или менооптимизм: современная концепция
активного долголетия 42
- Значение дефицита железа для здоровья женщин
и будущих поколений 50
- Смешанные вагиниты – современный взгляд
на проблему 58
- Опыт применения Сурфактанта-БЛ при пневмонии,
ассоциированной с COVID-19, в акушерстве 62
- Сурфактанты у новорожденного: что нового? 66

Contents

Clinical Studies

- N.Yu. SAKVARELIDZE, S.G. TSAKHILOVA, V.S. MURADOVA,
N.V. ZHARKOV, A.S. ZIKOVA, V.V. NASREDINOVA
Fetoplacental Angiogenesis in Preeclampsia.
Clinical and Morphological Aspects

Prospective Studies

- A.G. BABLOYAN, S.G. TSAKHILOVA, S.V. APRESYAN,
P.P. PIKHUT
Clinical Significance of Efficiency and Safety of Uterotonics
for Obstetric Bleeding Prevention in High Risk
Pregnant Women

Review

- V.F. BEZHENAR, Ye.R. BARANTSEVICH, V.A. LINDE,
B.V. ARAKELYAN, M.V. REZNIK, E.E. SADIKHOVA,
V.A. TARASENKOVA
To the Issue on the Use of Acupuncture
in Chronic Pelvic Pain Syndrome
(Literature Review)
- O.A. PUSTOTINA
Use of Inositols in Polycystic Ovary
Syndrome

Clinical Practice

- I.V. KUZNETSOVA, Ye.A. GAVRILOVA
Clinical Experience of Endothelial Dysfunction Correction
at the Stage of Preparation for Pregnancy in Patients
with Polycystic Ovary Syndrome

Medical Forum

- Menopause or Menooptimism: the Modern Concept
of Active Longevity
- The Importance of Iron Deficiency for Women's Health
and Future Generations
- Mixed Vaginitis – Modern Viewpoint
on the Problem
- Experience of Surfactant-BL Use for Pneumonia
Associated with COVID-19 in Obstetrics
- Surfactants in a Newborn: What's New?

• **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



**Журналы для врачей
различных
специальностей**

- Вестник семейной медицины
- Эффективная фармакотерапия
 - Акушерство и гинекология
 - Аллергология и иммунология
 - Гастроэнтерология
 - Дерматовенерология и дерматокосметология
 - Кардиология и ангиология
 - Неврология и психиатрия
 - Онкология и гематология
 - Педиатрия
 - Пульмонология и оториноларингология
 - Ревматология, травматология и ортопедия
 - Урология и нефрология
 - Эндокринология



**Журнал для врачей
Национальная
онкологическая
программа [2030]**



**Журнал
для организаторов
здравоохранения**

Реклама

Интернет-магазин медицинской книги
www.mbookshop.ru

¹ Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Фетоплацентарный ангиогенез при преэклампсии. Клинико-морфологические аспекты

Н.Ю. Сакварелидзе, к.м.н.¹, С.Г. Цахилова, д.м.н., проф.¹,
В.С. Мурадова, к.м.н.¹, Н.В. Жарков, к.б.н.², А.С. Зыкова¹, В.В. Насрединова¹

Адрес для переписки: Вера Викторовна Насрединова, nika.s07@list.ru

Для цитирования: Сакварелидзе Н.Ю., Цахилова С.Г., Мурадова В.С. и др. Фетоплацентарный ангиогенез при преэклампсии. Клинико-морфологические аспекты // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 28. С. 6–11.
DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-28-6-11

Цель – изучить фетоплацентарный ангиогенез у беременных с преэклампсией (ПЭ) на основании сопоставления результатов клинического обследования и морфометрического исследования последов с данной патологией.

Материал и методы. В исследование было включено 30 беременных с ПЭ, средний возраст – $29 \pm 1,4$ года. Беременные были разделены на две группы. Первую (основную) группу составила 21 беременная с ПЭ: десять пациенток находились на сроке до 34 недель гестации, 11 – на сроке 34–39 недель. Во вторую (контрольную) группу вошли девять пациенток с физиологически протекающей беременностью. Критериями включения были одноплодная беременность, наличие ПЭ по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, добровольное информированное согласие на проведение исследования. Критерии исключения: экстрагениральная патология, многоплодие, врожденные пороки развития плода. Значимых различий соматического и гинекологического статуса среди беременных обеих групп не выявлено.

Результаты. Приоритетное значение в развитии плацентарного ангиогенеза имеет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы – VEGF R1 и VEGF R2. Баланс взаимодействия VEGF и рецепторов R1 и R2 приводит к адекватной васкуляризации ворсин на ранних стадиях инвазии трофобласта в спиральные артерии матки.

Заключение. Результаты проведенного морфологического исследования позволяют предположить, что важным фактором патогенеза плацентарной недостаточности и задержки роста плода являются гемодинамические показатели по Допплеру и ангиоархитектоники плацент. В отсутствие нарушений маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики эндотелиальную дисфункцию следует рассматривать как компенсированную, при которой ожидаются благоприятные перинатальные исходы. Структурные изменения фетоплацентарного комплекса с нарушениями кровотока в маточных артериях и артерии пуповины при ПЭ расцениваются как субкомпенсированная и декомпенсированная формы плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: преэклампсия, плацентарная недостаточность, VEGF, CD 31, CD 34

Введение

Преэклампсия (ПЭ) – тяжелое осложнение беременности, которое является основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости в 5–8% случаев. ПЭ приводит к различным акушерским проблемам: плацентарной недостаточности, задержке роста плода, преждевременным родам, кровотечению в родах и послеродовом периоде [1–3]. При этом преждевременные роды наблюдаются в 11% случаев [4].

Способа, позволяющего с достаточной степенью достоверности определить степень тяжести ПЭ, а также спрогнозировать ее течение, не существует [5–7]. Научные работы последних десятилетий посвящены возможностям прогнозирования ПЭ, разработке тестов на основании многофакторного анализа клинико-анатомических данных [8–10]. Многофакторный анализ позволяет выделять группы риска ПЭ для наблюдения, лечения с целью снижения акушерских осложнений, а также благоприятных перинатальных исходов [11–18].

В основе развития ПЭ лежит нарушенная плацентация с неадекватной инвазией цитотрофобласта и неполным ремоделированием спиральных артерий, снабжающих кислородом и питательными веществами плаценту [19]. Важным компонентом системы «мать – плацента – плод» является фетоплацентарный ангиогенез. При нарушении кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе



развиваются осложнения беременности. Процесс васкуло- и ангиогенеза начинается до начала формирования плаценты и ремоделирования материнских сосудов. Важная роль в процессе фетоплацентарного ангиогенеза отводится семейству сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и его рецепторам – VEGF R1 и VEGF R2 [20].

VEGF A – один из важнейших регуляторов ангиогенеза, представлен полипептидами. Для него характерно высокое сродство к рецепторам VEGF R1 и VEGF R2 [21].

В результате нарушения фетоплацентарного ангиогенеза имеют место окислительный стресс в плаценте, выброс факторов эндотелиальной дисфункции в кровоток организма. Формирование эндотелиальной дисфункции приводит к ПЭ, задержке роста плода, его антенатальной гибели, обусловленной патологией плаценты.

В патогенезе эндотелиальной дисфункции особую роль играют нарушения созревания ворсинчатого дерева и дефект в ангиогенезе плаценты [22, 23].

Цель исследования – изучить фетоплацентарный ангиогенез у беременных с ПЭ на основании сопоставления результатов клинического обследования и морфометрического исследования последов с данной патологией.

Результаты исследования получены на основании изучения данных гемодинамических показателей фетоплацентарного комплекса с учетом морфологических особенностей плаценты.

Материал и методы

В исследование включено 30 беременных с ПЭ, средний возраст – $29 \pm 1,4$ года. Беременные были разделены на две группы. Первую (основную) группу составила 21 беременная с ПЭ: десять пациенток со сроком гестации до 34 недель, 11 – со сроком 34–39 недель. Во вторую (контрольную) группу вошли девять пациенток с физиологически протекающей беременностью. Диагноз устанавливали на основании критериев, указанных в Федеральных клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов [24].

Критериями включения были одноплодная беременность, наличие ПЭ согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, добровольное информированное согласие на проведение исследования. Критерии исключения: экстрагенитальная патология, многоплодие, врожденные пороки развития плода. Значимых различий соматического и гинекологического статуса среди беременных обеих групп не выявлено.

Все женщины прошли обследование в соответствии с приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Всем беременным проводились общеклинические исследования, специальные – ультразвуковое исследование фетоплацентарного кровотока (ФПК), доплерометрия сосудов системы «мать – плацента – плод». В динамике изучались показатели кровотока в маточных артериях, средней мозговой артерии плода и артерии пуповины. В зависимости от данных доплерометрии к первой группе обследованных беременных были отнесены плоды с задержкой развития и нарушениями ФПК, ко второй – плоды с нормальными показателями доплерометрии.

Проведены макро- и микроморфологическое исследование последов и иммуногистохимическая оценка уровня экспрессии факторов роста эндотелия сосудов VEGF A и двух рецепторов – VEGF R1 и VEGF R2, а также оценка уровня экспрессии эндотелиальных маркеров CD 31 и CD 34, участвующих в ангиогенезе. CD 34 отражает степень васкуляризации ворсин хориона и является ведущим показателем адекватности функции плаценты. С участием CD 31 происходит диапедез в очаге нарушенного ангиогенеза с развитием воспалительной реакции.

Исследование плаценты включает макроскопический анализ, определение формы долек, забор образцов ткани краевой, парацентральной и центральной зон как с материнской, так и с плодовой стороны. После стандартного гистологического исследования проведена иммуногистохимическая оценка.

При микроскопическом исследовании осуществлялась окончательная оценка зрелости ворсинчатого дерева, межворсинчатого пространства, сосудистого русла ворсин, синцитиальных почечек, а также зон инфарктов плацентарной ткани. Иммуногистохимическое исследование проводилось на парафинизированных срезах плацент толщиной 4–5 мкм с использованием стандартных протоколов и иммуногистостойнера Leica Bond Max (Leica Biosystem, Германия). В качестве антител использовали мышиные моноклональные антитела к CD 31 и CD 34 и кроличьи поликлональные антитела к VEGF R1, VEGF R2. Ядра клеток окрашивали гематоксилином.

Небольшое количество выборки обусловлено сложностью патоморфологического изучения плацент, а также использованием высокотехнологичного оборудования и высокой стоимостью иммуногистохимического анализа.

Статистическую обработку показателей выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics 25 (IBM, США) исходя из средних значений, стандартной ошибки средних, t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 . Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакетов приложений Microsoft Office XP для статистической обработки материала и программы статистической обработки материала Statistica.

Результаты и их обсуждение

Первую группу составили беременные с ПЭ ($n = 21$), у которых при доплерометрии были выявлены нарушения маточного, пуповинного кровотока с задержкой развития плода (ЗРП) 2–3-й степени.

Настоящая беременность протекала на фоне токсикоза и угрозы прерывания в ранние сроки, преждевременных родов на 30–32-й неделе гестации. Развитие ПЭ отмечалось с 30 недель. При ультразвуковом исследовании выраженное маловодие выявлено у 12 пациенток, умеренное – у восьми из 21 пациентки.

Преждевременные роды произошли у восьми пациенток. Оперативное родоразрешение имело место в девяти случаях на разных сроках гестации в связи с тяжелой ПЭ, ухудшением состояния и отсутствием роста плода

в динамике. У четырех новорожденных оценка по шкале Апгар составила 6 баллов на первой минуте жизни и 7 баллов – на пятой минуте, у восьми новорожденных – ЗРП 2–3-й степени.

У беременных первой группы с ПЭ на сроке до 34 недель и ЗРП с нарушением кровотока в маточных артериях неонатальные исходы были неблагоприятные. Восемь новорожденных из 21 были недоношенными

и требовали лечения в отделении интенсивной терапии. Все новорожденные после стабилизации состояния переведены на второй этап выхаживания. Средняя масса детей составила $1980 \pm 39,5$ г. При морфологическом исследовании последа наблюдалась неправильная форма плацент массой $284,27 \pm 5,1$ г, что ниже относительно физиологической нормы для данного срока гестации.

При микроскопическом исследовании выявлены крупные инфаркты плаценты (16 из 21), тромбозы межворсинчатого пространства суббазальных и центральных зон, а также нарушение созревания ворсинчатого дерева, что является следствием нарушения материнского кровотока с последующим формированием ЗРП. При исследовании выявлена гиперплазия терминальных ворсин, синцитиальных почек, что свидетельствовало о запуске компенсаторно-приспособительных механизмов.

При иммуногистохимическом исследовании препаратов плаценты проведен анализ особенностей структуры с учетом экспрессии VEGF. Зарегистрирована слабо положительная экспрессия в ворсинах и эндотелии сосудов трофобласта при ПЭ. Зафиксировано развитие ЗРП 3-й степени с нарушением показателей доплерометрии как в маточных артериях, так и в артериях пуповины.

Приоритетное значение в развитии плацентарного ангиогенеза имеет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы – VEGF R1 и VEGF R2. Баланс взаимодействия VEGF и рецепторов R1 и R2 приводит к адекватной васкуляризации ворсин на ранних стадиях инвазии трофобласта в спиральные артерии матки.

В условиях гипоксии при развитии ПЭ ключевым фактором является VEGF R1.

VEGF

Адекватный ангиогенез и последующая васкуляризация крайне важны для выполнения всех клеточных функций организма. Плацентация млекопитающих требует обширного ангиогенеза для установления соответствующей сосудистой сети, чтобы поставлять кислород и питательные вещества растущему плоду. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) играет решающую роль в развитии нормальной сосудистой системы плаценты. VEGF экспрессируется умеренно в эндотелии сосудов в ворсинах трофобласта, на высоком уровне в ворсинах трофобласта при физиологической беременности и слабо положительно в ворсинах трофобласта и в эндотелии сосудов трофобласта при беременности, осложненной ПЭ (рис. 1). Снижение

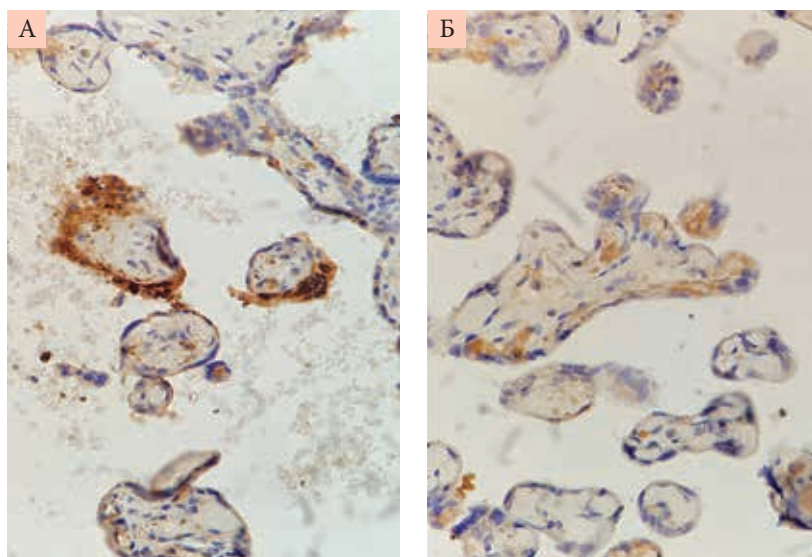


Рис. 1. VEGF экспрессируется умеренно в эндотелии сосудов в ворсинах трофобласта и на высоком уровне в ворсинах трофобласта при физиологической беременности (А) и слабо положительно в ворсинах трофобласта и в эндотелии сосудов трофобласта при беременности, осложненной ПЭ (Б)

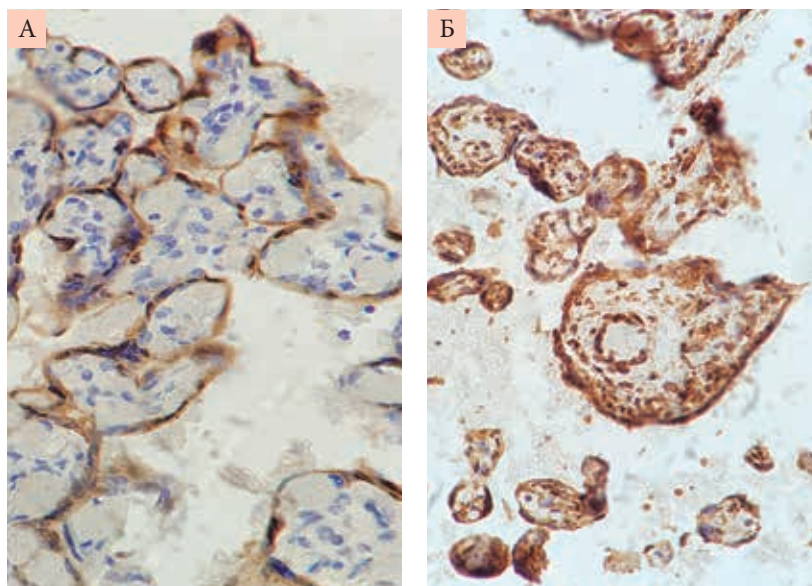


Рис. 2. VEGF R1 экспрессируется умеренно в ворсинах трофобласта при физиологической беременности (А) и на высоком уровне в ворсинах трофобласта и в эндотелии сосудов трофобласта при беременности, осложненной ПЭ (Б)

уровня VEGF и увеличение уровня его растворимого рецептора VEGF R1 (sFlt-1) (рис. 2) в крови свидетельствуют о развитии ПЭ.

VEGF R1

VEGF R1 считается ключевым фактором в возникновении ПЭ, поскольку увеличение уровня экспрессии этого рецептора вызывает изменения в трофобласте и эндотелии клеток, ингибируя пролиферацию клеток эндотелия и вазодилатацию. VEGF R1 экспрессируется умеренно в ворсинах трофобласта при физиологической беременности и на высоком уровне в ворсинах трофобласта и в эндотелии сосудов трофобласта при беременности, осложненной ПЭ (рис. 2).

VEGF R2

VEGF R2 наиболее выражено экспрессируется в клетках эндотелия сосудов. Данный рецептор обладает мощной тирозинкиназной активностью и трансдуцирует основные сигналы для ангиогенеза. VEGF R2 экспрессируется слабо положительно в ворсинах трофобласта при физиологической беременности и на высоком уровне в ворсинах трофобласта и эндотелии сосудов трофобласта при беременности, осложненной ПЭ (рис. 3).

Изменения в фосфорилировании VEGF R2 могут быть непосредственно связаны с изменениями в ангиогенезе.

Исходя из изложенного, можно предположить, что при плацентарной недостаточности имеют место снижение экспрессии VEGF и выраженные изменения в его рецепторах. Это приводит к неадекватной инвазии трофобласта и ремоделированию спиральных артерий, вследствие чего нарушается баланс между поступлением крови от матери к плаценте и развитием плацентарной гипоксии.

CD 34

Преэклампсия связана с генерализованным эндотелиальным поражением или снижением функции эндотелия. Это свидетельствует о том, что повышенный эндотелиальный апоптоз и сниженный эндотелиальный регенерирующий потенциал могут играть важную роль в патогенезе данного заболевания. Эндотелиальные клетки экспрессируют

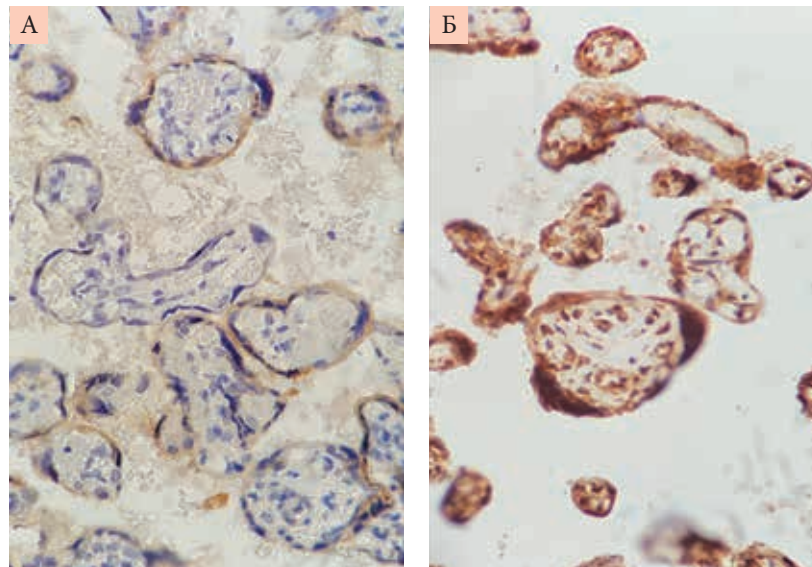


Рис. 3. VEGF R2 экспрессируется слабо положительно в ворсинах трофобласта при физиологической беременности (А) и на высоком уровне в ворсинах трофобласта и эндотелии сосудов трофобласта при беременности, осложненной ПЭ (Б)

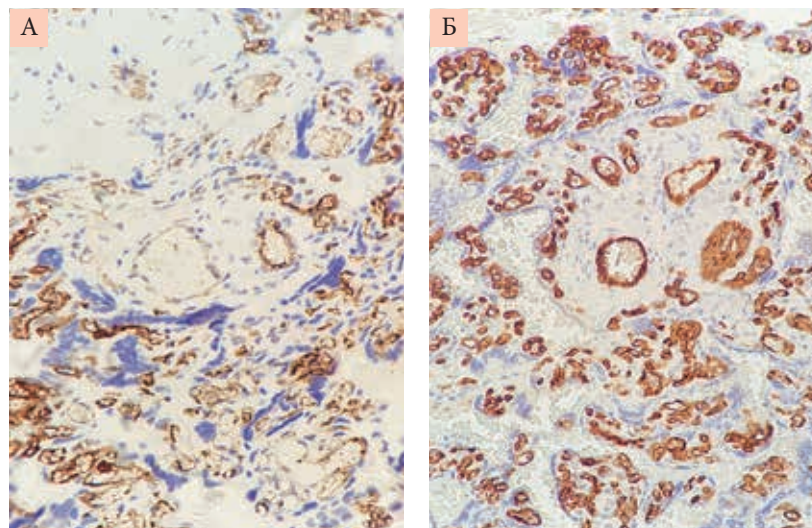


Рис. 4. CD34 экспрессируется умеренно в эндотелии сосудов в ворсинах трофобласта при физиологической беременности (А) и на высоком уровне в эндотелии сосудов ворсин при беременности, осложненной ПЭ (Б)

CD 34 так же, как и гемопоэтические стволовые клетки. Точные функции белка CD 34 до сих пор не ясны, хотя его структура наводит на мысль о роли в качестве молекулы адгезии. Маркер экспрессируется умеренно в эндотелии сосудов в терминальных и стволовых ворсинах трофобласта при физиологической беременности. Уровень экспрессии CD 34 был выше в плацентах женщин с ПЭ (рис. 4). Повышение уровня CD 34 может быть обусловлено увеличением ко-

личества стволовых клеток для восстановления эндотелиальных клеток сосудов после генерализованного повреждения и дисфункции.

CD 31

Эндотелиальные клетки позитивны при окрашивании антителами к CD 31. В ходе исследования установлено, что у пациенток с ПЭ интенсивность экспрессии маркера CD 31 снижается по сравнению с пациентками с нормальной физиологической беременностью (рис. 5). Уменьшение сте-

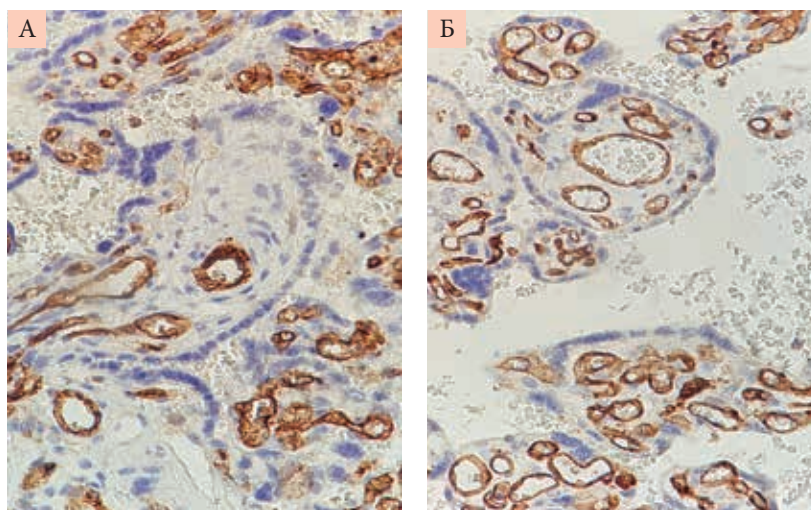


Рис. 5. CD 31 экспрессируется на высоком уровне в эндотелии сосудов в ворсинах трофобласта при физиологической беременности (А) и умеренно в эндотелии сосудов трофобласта при беременности, осложненной ПЭ (Б)

пени окрашивания может указывать на то, что CD 31-позитивные эндотелиальные клетки находятся в состоянии распада в качестве первого ответа на повреждающие или воспалительные действия.

При морфометрии иммуногистохимических препаратов плаценты с использованием антител к CD 31 и CD 34 выявлено уменьшение количества кровеносных капилляров в одной ворсине. В связи с этим уменьшаются периметр ворсин и площадь обмена материнской крови с ворсинами.

Установлено, что при ПЭ среднее количество кровеносных капилляров на одну ворсину составляет $5,3 \pm 0,3$, в то время как на одну ворсину плацент женщин контрольной группы

приходится в среднем $6,4 \pm 0,4$ кровеносного капилляра ($p < 0,05$). Кроме меньшего количества капилляров, приходящихся на одну ворсину плацент пациенток первой (основной) группы по сравнению с плацентами пациенток контрольной группы, меньше и средние значения периметра и площади капилляров: $224,5 \pm 12,2$ и $309,4 \pm 20,6$ мкм ($p < 0,05$); $145,9 \pm 11,2$ и $186,2 \pm 10,7$ мкм² ($p < 0,05$) соответственно.

Согласно результатам иммуногистохимического исследования, в группе с ПЭ средний уровень экспрессии CD 31 составил $1,8 \pm 0,2$ балла, CD 34 – $2,3 \pm 0,1$ балла. В контрольной группе данные показатели были выше – $2,5 \pm 0,2$ и $2,9 \pm 0,1$ балла соответственно. Сни-

жение уровня экспрессии эндотелиальных маркеров CD 31 и CD 34 в группе с ПЭ статистически достоверно ($p = 0,005$ и $p = 0,033$ соответственно). Таким образом, CD 34 экспрессируется в эндотелиальных клетках, принимает участие в ангиогенезе и характеризует степень васкуляризации ворсин и активность плаценты. CD 31 участвует в ангиогенезе и обеспечивает васкуляризацию в очаге воспалительной реакции. Указанные факторы способствуют развитию предплацентарной гипоксии.

Заключение

Результаты проведенного морфологического исследования позволяют предположить, что важным фактором патогенеза плацентарной недостаточности и задержки роста плода являются гемодинамические показатели по Допплеру и ангиоархитектоники плацент. В отсутствие нарушений маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики эндотелиальную дисфункцию следует рассматривать как компенсированную, при которой ожидаются благоприятные перинатальные исходы. Структурные изменения ФПК с нарушениями кровотока в маточных артериях и артерии пуповины при ПЭ расцениваются как субкомпенсированная и декомпенсированная формы плацентарной недостаточности.

Таким образом, ведение беременных с ПЭ и ЗРП требует особого подхода с учетом антенатальных показателей кровотока в системе «мать – плацента – плод».

Литература

1. Garovic V.D., Wagner S.J., Turner S.T. et al. Urinary podocyte excretion as a marker for preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 196. № 10. P. 1–7.
2. Hackethal V. New treatment for preeclampsia may allow for delayed delivery // Education: researched in the world: international scientific // www.medscape.com/viewarticle/851541_print.
3. Huang T., Hoffman B., Meschino W. et al. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome // Prenat. Diagn. 2010. Vol. 30. № 5. P. 471–477.
4. Aauth J.C., Ewell M.G., Levine R.J. et al. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia, 2002.
5. Акуленко Л.В., Дзансолова А.В., Мугадова З.В. Персонализированный подход к прогнозированию преэклампсии // Проблемы репродукции. 2017. Т. 23. № 2. С. 84–87.
6. Сидорова И.С. Гестоз. Учебное пособие. М.: Медицина, 2003.
7. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Мусаев З.М. Гестоз: диагностика, акушерская тактика и интенсивная терапия. М.: Информед, 2007.
8. Торчинов А.М., Кузнецов В.М., Акуленко Л.В., Сакварелидзе Н.Ю. Способ персонализированного прогнозирования развития преэклампсии на основе анамнестических, фенотипических и генотипических предикторов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17. № 1. С. 22–26.



9. Цахилова С.Г., Акуленко Л.В., Кузнецов В.М., Сакварелидзе Н.Ю. Калькулятор риска развития преэклампсии на основе аллельного полиморфизма -C2578A, +C936T гена VEGF, анамнестических и фенотипических данных // Материалы конгресса XII Международного съезда по репродуктивной медицине. С. 305–307.
10. Щеголев А.И., Ляпин В.М., Туманова У.Н., Воднева Д.Н. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии // Архив патологии. 2016. № 1. С. 13–18.
11. Кан Н.Е., Беднягин Л.А., Долгушина Н.В. и др. Клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у беременных // Акушерство и гинекология. 2016. № 6. С. 39–44.
12. Erez O., Romero R., Espinoza J. et al. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2008. Vol. 21. № 5. P. 279–287.
13. Espinoza J., Romero R., Nien J.K. et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 196. № 4. P. 1–13.
14. Gagnon A., Wilson R.D., Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Genetics Committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes // J. Obstet. Gynaecol. Canad. 2008. Vol. 30. № 10. P. 918–949.
15. Garovic V.D., Wagner S.J., Petrovic L.M. et al. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin, but not podocin, is decreased in kidney sections from women with preeclampsia // Nephrol. Dial. Transpl. 2007. Vol. 22. № 4. P. 1136–1143.
16. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals in biology and medicine // Oxford University Press, 2007. P. 225.
17. Pabinger L. Thrombophilia and its impact on pregnancy // Thromb. Res. 2009. Vol. 123. Suppl. 3. P. S16–S21.
18. Redman C.W., Sargent I.L. Latest advances in understanding preeclampsia // Science. 2005. Vol. 308. № 5728. P. 1592–1594.
19. Young B.C., Levine R.J., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia // Ann. Rev. Pathol. 2010. Vol. 5. P. 173–192.
20. Chen Y., Zhang Z. Placenta related pathogenic factors for preeclampsia // Open J. Obstet. Gynecol. 2012. Vol. 2. № 4. P. 340–345.
21. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2001. Vol. 280. № 6. P. 1358–1366.
22. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of the human placenta. New York: Springer Verlag, 1990. P. 720.
23. Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов // Акушерство и гинекология. 2010. № 6. С. 10–15.
24. Российское общество акушеров-гинекологов. Федеральные клинические рекомендации «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия». М.: ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2013. С. 85.

Fetoplacental Angiogenesis in Preeclampsia. Clinical and Morphological Aspects

N.Yu. Sakvarelidze, PhD¹, S.G. Tsakhilova, PhD, Prof.¹, V.S. Muradova, PhD¹, N.V. Zharkov, PhD², A.S. Zikova¹, V.V. Nasredinova¹

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Vera V. Nasredinova, nika.s07@list.ru

Purpose. To study placental angiogenesis in pregnant women with preeclampsia (PE), based on a comparison of the results of a clinical examination and a morphometric study of sequins with this pathology.

Material and methods. In the present work, we studied 30 pregnant women with PE, whose average age was 29 ± 1.4 years. The pregnant women were divided into two groups. Group I ($n = 21$) consisted of pregnant women with PE, among whom 10 patients were within 34 weeks of gestation, and 11 – at 34–39 weeks. Group II ($n = 9$) – control group, with physiological pregnancy. The inclusion criteria were: singleton pregnancy, the presence of preeclampsia according to the ICD-10 classification, the patient's voluntary informed consent to the study. Exclusion criteria: extragenital pathology, multiple births, congenital malformations of the fetus. There were no significant differences in somatic and gynecological status among pregnant women in the surveyed groups.

Results. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors, VEGF R1 and VEGF R2, are of priority importance in the development of placental angiogenesis. The balance of interaction between VEGF and R1 and R2 receptors leads to adequate vascularization of the villi in the early stages of trophoblast invasion into the spiral arteries of the uterus.

Conclusion. As a result of the morphological study, it can be assumed that hemodynamic parameters according to Doppler and angioarchitectonics of the placentas are an important factor in the pathogenesis of placental insufficiency and fetal growth retardation. In the absence of disturbances in uteroplacental-fetal hemodynamics, endothelial dysfunction should be considered as compensated, in which favorable perinatal outcomes are expected. Structural changes in the fetoplacental complex with impaired blood flow in the uterine arteries and umbilical cord arteries in PE are regarded as subcompensated and decompensated forms of placental insufficiency.

Key words: preeclampsia, placental insufficiency, VEGF, CD 31, CD 34

Клиническое значение эффективности и безопасности применения утеротоников для профилактики акушерских кровотечений у беременных группы высокого риска

А.Г. Баблюян, С.Г. Цахилова, д.м.н., проф., С.В. Апресян, д.м.н., проф., П.П. Пихут

Адрес для переписки: Арамаис Гагикович Баблюян, arambabloyan89@mail.ru

Для цитирования: Баблюян А.Г., Цахилова С.Г., Апресян С.В., Пихут П.П. Клиническое значение эффективности и безопасности применения утеротоников для профилактики акушерских кровотечений у беременных группы высокого риска // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 28. С. 12–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-28-12-17

Цель исследования – оптимизация методов профилактики акушерских кровотечений у беременных высокого риска при абдоминальном родоразрешении с применением утеротонических препаратов.

Материал и методы. Проанализированы результаты ведения 79 беременных с высоким риском развития акушерского кровотечения, которым было проведено родоразрешение путем операции кесарева сечения. В первой группе (35 пациенток) применяли стандартный протокол профилактики акушерских кровотечений – окситоцин, во второй (44 пациентки) – карбетоцин. Оценивали частоту перевода пациенток на выполнение так называемых больших операций (перевязку внутренней подвздошной артерии, наложение компрессионных швов на матку, надвлагалищную ампутацию матки), а также частоту проведения процедур гравитационной хирургии крови. Регистрировали побочные явления на фоне применения различных вариантов медикаментозного сопровождения оперативного родоразрешения.

Результаты. Установлено, что применение карбетоцина в качестве средства профилактики кровотечений у женщин, которым выполняется абдоминальное родоразрешение, способствует статистически значимому снижению общей частоты кровотечений после выполнения операции по сравнению с использованием окситоцина (в 1,8 раза) наряду с уменьшением объема кровотечения. При этом частота кровотечений объемом более 1500 мл уменьшается в 2,5 раза.

Использование карбетоцина для профилактики кровотечений у женщин, которым выполняется операция кесарева сечения, ассоциируется с более низкой частотой перехода на выполнение «больших» операций у данной категории пациенток в 3,1 раза по сравнению с использованием окситоцина, а также снижением относительного количества проводимых процедур гравитационной хирургии в 11,2 раза. Применение карбетоцина в качестве средства профилактики кровотечений у женщин, которым выполняется абдоминальное родоразрешение, сопровождается меньшей частотой побочных явлений по сравнению с использованием окситоцина (в 1,8 раза).

Заключение. Использование карбетоцина, являющегося одним из препаратов, действующих на миометрий, следует рассматривать как потенциально важный инструмент для улучшения исходов родов.

Ключевые слова: беременность, кесарево сечение, роды, акушерское кровотечение, карбетоцин, утеротоники

Введение

Одной из наиболее часто выполняемых операций в современном акушерстве является кесарево сечение (КС). Частота его проведения варь-

ируется в широких пределах [1, 2]. По данным зарубежных исследователей, в большинстве городов США и Европы почти каждый четвертый ребенок появляется на свет с по-

мощью этой операции. Последние десятилетия наблюдается неуклонный рост частоты применения оперативного родоразрешения. В ряде стран (Турция, Китай, Индия, Вьет-



нам, Таиланд, Южная Корея) КС выполняется почти в половине случаев по отношению к общему количеству родов. Частота проведения этого вмешательства достигает 34–46% [3, 4]. В нашей стране данный показатель составляет от 24 до 67,0% и зависит от уровня оказания медицинской помощи [2].

По данным зарубежных авторов, в последние десятилетия материнская смертность снизилась на 18%, перинатальная – на 16%, что в некоторой степени обусловлено своевременным выполнением КС.

К неблагоприятным и относительно частым осложнениям акушерских операций на матке относят патологические и массивные кровотечения [5, 6]. Одной из причин кровопотери при операции КС является интенсивное кровоснабжение и гипертрофия тканей матки при беременности, а также анатомические особенности сосудов органов малого таза [2, 4, 7, 8].

Из-за потенциальной опасности послеродовых кровотечений (ПРК) для жизни и здоровья женщины важным компонентом лечения являются утеротоники. Они применяются для стимуляции родовой деятельности, а также для профилактики и лечения ПРК. Выбор эффективного и безопасного лекарственного средства (ЛС) специалисты осуществляют на основании специфических характеристик препаратов, доз и способов их введения, а также индивидуальных особенностей пациенток [5, 6, 9]. С учетом этого в настоящее время актуален поиск оптимальных и доступных методов профилактики и остановки кровотечения во время и после выполнения операции КС. Перспективным ЛС, применяемым с этой целью, считается карбетоцин – синтетический аналог человеческого окситоцина со структурными модификациями, способствующими удлинению периода его полураспада в организме, что в свою очередь способствует увеличению длительности проявления эффекта препарата в 4–10 раз [10–13]. Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований позволяют предположить более высокую эффективность карбето-

цина, применяемого в качестве ЛС для профилактики послеродовых кровотечений, по сравнению с окситоцином, другими препаратами и их комбинациями [7, 12, 14].

В 2018 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала разработанные группой экспертов обновленные рекомендации по применению утеротоников для профилактики ПРК. Накопленная доказательная база послужила основанием для включения карбетоцина в этот документ [15]. В клинических рекомендациях «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях» (раздел «Меры по профилактике послеродового кровотечения при кесаревом сечении») представлена схема применения карбетоцина сразу после рождения ребенка в ходе операции КС. Кроме того, в документе сказано, что препарат является утеротоником и должен применяться при КС с профилактической целью, а не как утеротоник резерва [16]. Тем не менее актуальным представляется проведение дальнейших исследований сравнительной оценки безопасности и эффективности различных подходов к профилактике ПРК при оперативном родоразрешении путем выполнения операции КС.

Цель исследования – оптимизация методов профилактики акушерских кровотечений у беременных высокого риска при абдоминальном родоразрешении с применением утеротонических препаратов.

Материал и методы

Работа выполнена на базе кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова в период с сентября 2017 г. по декабрь 2020 г. Проведено проспективное рандомизированное исследование с активным контролем, направленное на оптимизацию стратегии профилактики акушерских кровотечений у пациенток высокого риска при выполнении оперативного родоразрешения путем КС. В исследование были включены 79 беременных.

Критериями включения в исследование стали:

- 1) возраст от 18 до 40 лет;
- 2) беременность;
- 3) наличие одного или нескольких показаний к проведению родоразрешения путем операции КС:
 - ✓ предлежание плаценты;
 - ✓ преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
 - ✓ рубец на матке после операции КС или миомэктомии;
 - ✓ неправильное положение – тазовое предлежание с весом плода от 3600 г или в комбинации с другими относительными показаниями; неправильное вставление головки плода;
 - ✓ угрожающий или начавшийся разрыв матки/клинически узкий таз;
 - ✓ выпадение петель пуповины;
 - ✓ крупный плод;
- 4) получение письменного добровольного информированного согласия пациентки на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- 1) возраст моложе 18 лет;
- 2) отсутствие факторов высокого риска развития послеродового кровотечения в исходе оперативного родоразрешения путем КС из числа указанных выше;
- 3) наличие одного или нескольких противопоказаний для применения окситоцина или карбетоцина:
 - ✓ анамнестические данные о реакциях гиперчувствительности к перечисленным препаратам или любым сопутствующим компонентам препаратов;
 - ✓ наличие тяжелой почечной недостаточности;
 - ✓ выраженное нарушение функции печени;
 - ✓ эпилепсия;
 - ✓ тяжелая экстрагенитальная патология;
- 4) отказ от рекомендованного оперативного родоразрешения путем операции КС или других процедур;
- 5) отказ от участия в настоящей работе и/или отказ от оформления добровольного информированного согласия в письменной форме.

Пациентки были рандомизированы на две группы. Первую группу (сравнения) составили 35 пациенток высокого риска развития акушерского кровотечения с показаниями к проведению КС. В этой группе применяли стандартный протокол профилактики акушерских кровотечений с использованием окситоцина. Во вторую (основную) группу вошли 44 пациентки с высоким риском развития акушерского кровотечения с показаниями к проведению КС. В указанной группе профилактика послеродовых кровотечений осуществлялась с использованием карбетоцина.

Средний возраст беременных составил $30,3 \pm 5,9$ года. Пациентки обеих групп были сопоставимы по клиническим характеристикам. Все беременные в пренатальном периоде прошли полное акушерско-гинекологическое обследование с проведением комплекса лабораторных и инструментальных исследований. Оценивали периоперационный риск в соответствии с применяемым протоколом ведения родов. В постнатальном периоде проводили мониторинг состояния пациенток, при необходимости – терапию осложнений родов, а также оценивали эффективность и безопасность проводимой терапии.

Родоразрешение посредством операции КС и стандартная профилактика послеродовых кровотечений выполнялись строго в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (протоколом) «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» 2014 г. Сравнительный анализ эффективности различных протоколов профилактики послеродовых кровотечений в исходе оперативного родоразрешения проводили непосредственно на основании показателей частоты развития послеродовых кровотечений и их распределения по объему кровопотери – до 1000 мл, от 1000 до 1500 мл, 1500–2100 мл и более 2100 мл.

Протокол профилактики послеродового кровотечения в исходе КС у всех рожениц предусматривал:

- 1) применение утеротоников (карбетоцин, окситоцин);
- 2) баллонную тампонаду послеродовой матки;
- 3) введение транексамовой кислоты в дозе 15 мг/мл у женщин с исходными нарушениями гемостаза;
- 4) выполнение интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов с применением системы Cell-saver.

Протокол профилактической утеротонической терапии с использованием окситоцина в первой группе был реализован непосредственно после извлечения плода и предполагал медленное внутривенное (40 капель в минуту) введение 500–1000 мл физиологического раствора, содержащего 10–20 МЕ окситоцина.

При необходимости, а также по показаниям при развитии послеродового кровотечения дозы используемых ЛС увеличивали до терапевтических: максимальная допустимая доза окситоцина составляла 60 МЕ (не более 3 л раствора, содержащего препарат).

Во второй группе вместо окситоцина применяли карбетоцин, повышающий тонус и сократительную активность миометрия. Фармакологические свойства карбетоцина позволяют ограничить общую дозу однократным внутривенным введением 1 мл раствора, содержащего 100 мкг действующего вещества, что приблизительно эквивалентно 50 МЕ окситоцина.

При неэффективности медикаментозных мероприятий на втором этапе осуществляли управляемую баллонную тампонаду матки или накладывали компрессионные швы по Bi Luinch, продолжая при этом инфузионно-трансфузионную терапию. В случае продолжающегося кровотечения на третьем этапе по показаниям проводили перевязку или эмболизацию маточных артерий.

В качестве важнейшего критерия эффективности мероприятий по профилактике и лечению кровотечений в исследуемых группах рассматривали также частоту перевода пациенток на выполнение так называемых больших опера-

ций. К ним относились перевязка внутренней подвздошной артерии, наложение компрессионных швов на матку и радикальная операция – надвлагалищная ампутация матки. В качестве еще одного критерия эффективности мероприятий по профилактике и лечению кровотечений рассматривали частоту проведения процедур гравитационной хирургии крови.

Для сравнительной оценки безопасности проводимой терапии регистрировали нежелательные (побочные) явления на фоне применения различных вариантов медикаментозного сопровождения оперативного родоразрешения.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программного обеспечения Statsoft. STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016. Межгрупповые различия по частотным показателям выполняли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Пороговое значение статистической значимости нулевой гипотезы составило 0,05.

Результаты

При анализе показаний к выполнению операции КС было установлено, что чаще в качестве таковых рассматривались преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (13 (37,1%) и 15 (34,1%) пациенток первой и второй группы соответственно) и предлежание плаценты (11,9–17,1%).

Более редкими показаниями к выполнению операции КС были аномалии родовой деятельности (14,3–18,2%), несостоятельность рубца на матке (7 (20,0%) и 8 (18,2%) пациенток), преэклампсия (11,4–14,3% случаев). Статистически значимых межгрупповых различий по этим показателям не выявлено.

Как показала оценка объема ПРК, у пациенток второй группы, которым вводили карбетоцин, объем кровотечений был в целом ниже, чем у пациенток первой группы (табл. 1). При этом в группе сравнения в одном случае зафиксировано кровотечение объемом свыше 2100 мл. Однако статистически значимых межгрупповых различий по данным показателям не выявлено.



Общая частота послеродовых кровотечений в основной группе составила 31,8% и была статистически значимо ниже ($p = 0,025$), чем в группе сравнения.

Пациенток, у которых не развились ПРК после выполнения операции КС, в основной группе, где использовали карбетоцин, было больше – 30 (68,2%) (рис. 1). Значение данного показателя было статистически значимо выше ($p = 0,016$), чем в первой группе (42,9%).

При сравнении частоты перевода пациенток на выполнение так называемых больших операций установлено, что в группе, в которой для профилактики кровотечений применяли окситоцин, на выполнение «большой» операции переведено 10 (28,6%) пациенток. В группе, в которой использовали карбетоцин, значение этого показателя было статистически значимо ниже ($p < 0,05$): на «большую» операцию были переведены только 4 (9,1%) пациентки (рис. 2).

Как видно из табл. 2, в первой группе (окситоцин) процедура гравитационной хирургии крови проводилась в 9 (25,7%) случаях, во второй группе (карбетоцин) – только в одном (2,3%), то есть статистически значимо реже ($p < 0,05$). При этом 5 (17,5%) пациенткам первой группы проведена аутогемотрансфузия, в 4 (11,4%) случаях выполнено переливание донорской крови. В то же время во второй группе аутогемотрансфузия имела место только в одном (2,3%) случае, переливание крови не проводилось.

Оценка частоты развития побочных явлений на фоне активной профилактики послеродовых кровотечений показала, что в группе сравнения чаще, чем в основной группе, наблюдались тошнота, повышение артериального давления, головная боль, жар (табл. 3). При этом значимых различий по частоте отдельных нежелательных явлений не отмечалось. Однако их общая частота в первой группе (сравнения) составила 19 (54,3%) случаев и была статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем во второй (основной) группе – 13 (29,5%) случаев.

Обсуждение результатов

Кесарево сечение является общепризнанным фактором риска ПРК. При этом в большинстве развитых стран доля оперативных родов в последние годы увеличилась до 20–30%. Несмотря на внедрение в клиническую практику новых методов лечения, аномалии родовой деятельности остаются одной из основных причин, по которым выполняется оперативное родоразрешение. Примерно каждое третье КС проводят по поводу аномалий родовой сил [2, 17–19].

В качестве одного из перспективных подходов к профилактике ПРК при выполнении операции КС рассматривается применение карбетоцина, что подтвердили результаты нашего исследования. Показано, что использование этого препарата сопровождается тенденцией к снижению частоты и объема кровотечений у беременных, которым выполняется операция КС, по сравнению с использованием стандартного протокола профилактики с помощью окситоцина.

Следует отметить, что полученные данные согласуются с представленными в литературе результатами, касающимися эффективности и безопасности применения карбетоцина при ПРК. Так, согласно результатам исследования CHAMPION, термостабильный карбетоцин в дозе 100 мкг при внутримышечном введении не уступает по эффективности окситоцину в предотвращении кровотечений в первые сутки после родов. Частота геморрагий объемом 500 мл и выше на фоне применения утеротоников составила 14,5 и 14,4% (относительный риск (ОР) 1,01; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,06), а эпизоды кровопотери объемом 1000 мл и более имели место в 1,51 и 1,45% родов в группах карбетоцина и окситоцина соответственно (ОР 1,04; 95% ДИ 0,87–1,25) [20].

В 2018 г. был проведен метаанализ результатов применения карбетоцина и окситоцина при операции КС, в который были включены данные семи клинических исследований ($n = 2012$). В группе пациенток, которым назначали карбетоцин,

Таблица 1. Частота и объем послеродовых кровотечений в зависимости от использованного метода профилактики послеродовых кровотечений

Характеристика кровотечения	1-я группа (сравнения) (n = 35), абс. (%)	2-я группа (основная) (n = 44), абс. (%)
До 1000 мл	9 (25,7)	7 (15,9)
1000–1500 мл	5 (14,2)	4 (9,1)
1500–2100 мл	5 (14,2)	3 (6,8)
Более 2100 мл	1 (2,9)	–
Всего кровотечений	20 (57,1)	14 (31,8*)

* Различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по сравнению с соответствующим показателем в 1-й группе по критерию χ^2 .

Таблица 2. Частота проведения процедур гравитационной хирургии крови в зависимости от использованного метода профилактики послеродовых кровотечений

Характеристика кровотечения	1-я группа (сравнения) (n = 35), абс. (%)	2-я группа (основная) (n = 44), абс. (%)
Гравитационная хирургия крови, всего выполнено процедур	9 (25,7)	1 (2,3*)
Аутогемотрансфузия	5 (17,5)	1 (2,3*)
Переливание донорской крови	4 (11,4)	–

* Различия статистически значимы (при $p < 0,05$) по сравнению с соответствующим показателем в 1-й группе по критерию χ^2 .

Таблица 3. Частота развития побочных явлений на фоне активной профилактики послеродовых кровотечений

Побочные явления	1-я группа (сравнения) (n = 35), абс. (%)	2-я группа (основная) (n = 44), абс. (%)
Аллергическая реакция	0 (0,0)	1 (2,3)
Зуд	1 (2,9)	0 (0,0)
Тошнота, неприятный привкус во рту	5 (14,3)	3 (6,8)
Рвота	1 (2,9)	1 (2,3)
Повышение артериального давления	3 (8,6)	2 (4,5)
Головная боль	4 (11,4)	3 (6,8)
Ощущение жара	5 (14,3)	3 (6,8)
Всего	19 (54,3)	13 (29,5)

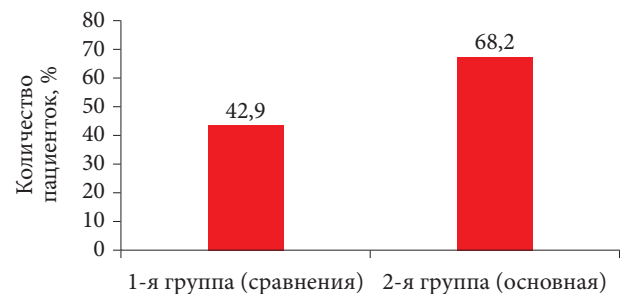


Рис. 1. Доля пациенток, у которых не развилось кровотечение, в зависимости от использованного метода профилактики послеродовых кровотечений

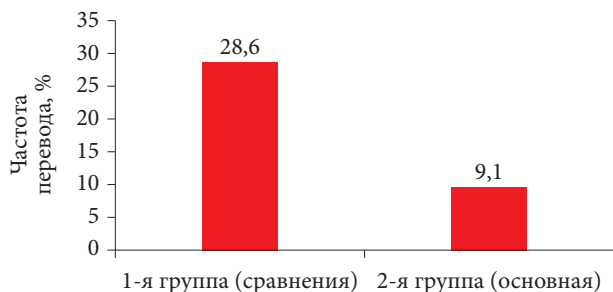


Рис. 2. Частота перевода пациенток на «большую» операцию в зависимости от использованного метода профилактики послеродовых кровотечений

закреплено значимое снижение частоты ПРК (отношение шансов (ОШ) 0,79; 95% ДИ 0,66–0,94), гемотрансфузий (ОШ 0,31; 95% ДИ 0,15–0,64), потребности во введении второго утеротоника (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,49–0,65) по сравнению с группой, в которой применяли окситоцин [21].

В рамках метаанализа В. Jin и соавт. (2016 г.) сравнивали эффективность карбетоцина и окситоцина в качестве утеротонического препарата после самопроизвольных родов и оперативного родоразрешения в восьми исследованиях. Во всех исследованиях карбетоцин вводили в стандартной дозе 100 мкг. Общая доза окситоцина варьировалась от 5 до 32,5 МЕ. В большинстве исследований, проанализированных в рамках данной работы, риск ПРК на фоне применения карбетоцина по сравнению

с окситоцином значительно не снижался (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,42–1,06). Тем не менее применение карбетоцина ассоциировалось со значительно меньшей потребностью во введении дополнительных утеротонических препаратов (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,55–0,84) и в проведении массажа матки (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,31–0,96). Комплексная оценка эффективности показала, что величина риска массивных ПРК (кровопотеря ≥ 1000 мл в третьем периоде родов) на фоне применения карбетоцина и окситоцина статистически значимо не различалась (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,39–2,15). Что касается частоты гемотрансфузий, уровень ОШ был менее 1. При этом статистически значимых различий по частоте их выполнения не выявлено [22].

В целом полученные к настоящему моменту данные свидетельствуют о том, что карбетоцин эффективен в профилактике послеродовых кровотечений. При этом следует учитывать, что для обеспечения пролонгированного эффекта необходимо длительное применение окситоцина, в то время как для карбетоцина достаточно однократного введения.

Заключение

Результаты, полученные в ходе нашего исследования, показали, что применение карбетоцина

в качестве средства профилактики кровотечений у женщин, которым выполняется абдоминальное родоразрешение, способствует статистически значимому снижению общей частоты кровотечений после операции по сравнению с использованием окситоцина (в 1,8 раза) наряду с уменьшением объема кровотечения. При этом частота кровотечений объемом более 1500 мл уменьшается в 2,5 раза.

Использование карбетоцина для профилактики кровотечений у женщин, которым выполняется операция КС, способствует более низкой частоте перехода на выполнение «больших» операций у данной категории пациенток в 3,1 раза по сравнению с использованием окситоцина, а также уменьшению относительного количества проводимых процедур гравитационной хирургии в 11,2 раза.

Применение карбетоцина в качестве средства профилактики кровотечений у женщин, которым выполняется абдоминальное родоразрешение, сопровождается меньшей частотой побочных явлений по сравнению с использованием окситоцина (в 1,8 раза).

Таким образом, использование карбетоцина – одного из препаратов, действующих на миометрий, следует рассматривать как потенциально важный инструмент для улучшения исходов родов. 🍷

Литература

- Maciejewski T., Darocha T., Kiermasz K. et al. Emergency caesarean section delivery and puerperium in a patient with severe idiopathic pulmonary arterial hypertension – a case report // *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2019. Vol. 51. № 1. P. 70–71.
- Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А., Копылова Ю.В., Джохадзе Л.С. Кесарево сечение: прошлое и будущее // *Гинекология*. 2015. Т. 17. № 3. С. 64–67.
- Nguyen-Lu N., Carvalho J.C., Farine D. et al. Carbetocin at Cesarean delivery for labour arrest: a sequential allocation trial to determine the effective dose // *Can. J. Anaesth.* 2015. Vol. 62. № 8. P. 866–874.
- Pickering K., Gallos I.D., Williams H. et al. Uterotonic drugs for the prevention of postpartum haemorrhage: a cost-effectiveness analysis // *Pharmacoecon. Open.* 2019. Vol. 3. № 2. P. 163–176.
- Шень Н.П., Кукарская И.И., Швечкова М.В. Острая массивная кровопотеря в акушерстве: есть ли перспективы сократить объем? // *Вестник интенсивной терапии*. 2013. № 2. С. 43–49.
- Rijken M.J., Asah-Opoku K. Interpretation of Caesarean section classifications // *BJOG*. 2019. Vol. 126. № 6. P. 701.
- Широков Д.М., Коростелев Ю.М., Вартанова И.В. Порядок оказания специализированной анестезиолого-реаниматологической помощи при массивных акушерских кровотечениях // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66. № 4. С. 84–89.
- Palacios-Jaraguemada M. Caesarean section in cases of placenta praevia and accrete // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2013. Vol. 27. № 2. P. 221–232.
- Hodgins S. New evidence on Carbetocin: another arrow in our quiver // *Glob. Health. Sci. Pract.* 2018. Vol. 6. № 3. P. 405–407.



10. Moy S.S., Teng B.L., Nikolova V.D. et al. Prosocial effects of an oxytocin metabolite, but not synthetic oxytocin receptor agonists, in a mouse model of autism // *Neuropharmacology*. 2018. Vol. 144. P. 301–311.
11. Gallos I.D., Williams H.M., Price M.J. et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 4. CD 011689.
12. Gallos I.D., Coomarasamy A. Carbetocin: worth the extra expense? // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2019. Vol. 61. P. 55–65.
13. Maged A.M., Waly M., Fahmy R.M. et al. Carbetocin versus rectal misoprostol for management of third stage of labor among women with low risk of postpartum hemorrhage // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020. Vol. 148. № 2. P. 238–242.
14. Sotillo L., De la Calle M., Magdaleno F., Bartha J.L. Efficacy of carbetocin for preventing postpartum bleeding after cesarean section in twin pregnancy // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2020. Vol. 33. № 2. P. 267–271.
15. WHO recommendations: uterotonics for the prevention of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization, 2018.
16. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Клинические рекомендации. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 26 марта 2019 г. № 15-4/И/2-2535.
17. Буданов П.В., Регул С.В. Современная структура и распространенность осложнений абдоминального родоразрешения // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2018. Т. 20. № 3. С. 32–34.
18. Yoon H.Y., Shafie A.A., Bujang M.A., Suharjo H.N. Cost effectiveness analysis of carbetocin during cesarean section in a high volume maternity unit // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018. Vol. 44. № 1. P. 109–116.
19. Say L., Chou D., Gemmill A. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis // *Lancet Glob. Health*. 2014. Vol. 2. № 6. P. 323–333.
20. Widmer M., Piaggio G., Nguyen T.M. et al. Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent hemorrhage after vaginal birth // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. № 8. P. 743–752.
21. Voon H.Y., Suharjo H.N., Shafie A.A., Bujang M.A. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials in cesarean deliveries // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2018. Vol. 57. № 3. P. 332–339.
22. Jin B., Du Y., Zhang F. et al. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016. Vol. 29. № 3. P. 400–407.

Clinical Significance of Efficiency and Safety of Uterotonics for Obstetric Bleeding Prevention in High Risk Pregnant Women

A.G. Babloyan, S.G. Tsakhilova, PhD, Prof., S.V. Apresyan, PhD, Prof., P.P. Pikhut

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Aramais G. Babloyan, arambabloyan89@mail.ru

Purpose. To optimize methods for the prevention of obstetric bleeding in high-risk pregnant women with abdominal delivery using the uterotonics.

Material and methods. It analyzed the results of 79 pregnant women management with a high risk of obstetric bleeding who underwent delivery by caesarean section: group 1 (n = 35) standard protocol for the prevention of obstetric bleeding (oxytocin) was used; group 2 (n = 44) – carbetocin was used to prevent bleeding.

The frequency of transferring patients to the so-called major operations (ligation of the internal iliac artery, the imposition of compression sutures on the uterus, supravaginal amputation of the uterus), as well as the frequency of gravitational blood surgery procedures were evaluated. Side effects were recorded against the background of the use of various options for drug support of surgical delivery.

Results. It was found that the use of carbetocin as a means of preventing bleeding in women undergoing abdominal delivery contributes to a statistically significant decrease in the total frequency of bleeding after surgery compared with the use of oxytocin (1.8 times), along with a decrease in the volume of bleeding, while the frequency bleeding with a volume of more than 1500 ml decreases 2.5 times.

The use of carbetocin for the prevention of bleeding in women who undergo a cesarean section contributes to a 3.1 times lower frequency of switching to performing 'major' operations in this category of patients compared to the use of oxytocin, as well as a decrease in the relative number of gravitational surgery procedures performed in 11,2 times.

The use of carbetocin as a means of preventing bleeding in women undergoing abdominal delivery is accompanied by a lower incidence of side effects compared to the use of oxytocin (1.8 times).

Conclusion. Carbetocin is one of the myometrial drugs that should be considered as a potentially important tool for improving labor outcomes.

Key words: pregnancy, caesarean section, childbirth, obstetric bleeding, carbetocin, uterotonics

¹ Первый
Санкт-Петербургский
государственный
медицинский
университет
им. акад. И.П. Павлова

² Городская
Александровская
больница,
Санкт-Петербург

К вопросу об использовании иглорефлексотерапии при синдроме хронической тазовой боли (обзор литературы)

В.Ф. Беженарь, д.м.н., проф.¹, Е.Р. Баранцевич, д.м.н., проф.¹,
В.А. Линде, д.м.н., проф.^{1,2}, Б.В. Аракелян, д.м.н., проф.¹, М.В. Резник²,
Э.Э. Садыхова¹, В.А. Тарасенкова²

Адрес для переписки: Виталий Федорович Беженарь, bez-vitaly@yandex.ru

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Баранцевич Е.Р., Линде В.А. и др. К вопросу об использовании иглорефлексотерапии при синдроме хронической тазовой боли (обзор литературы) // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 28. С. 18–23.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-28-18-23

Синдром хронической тазовой боли у женщин представляет собой мультидисциплинарную проблему со сложным многокомпонентным патогенезом. Тазовая боль – результат конвергенции трех патологических процессов: снижения порога болевой чувствительности, возникновения стойких генераторов патологической полимодальной афферентной импульсации, нарушений эфферентной импульсации. Среди наиболее значимых изменений, иницирующих и поддерживающих хроническую тазовую боль, выделяют различные венозные нарушения, нарушения вегетативной иннервации, хронические воспалительные процессы, миофасциальные синдромы, соматизированную депрессию и конверсионные расстройства. Лечение хронической тазовой боли – трудный, длительный и недостаточно эффективный процесс. Существенную помощь в лечении данного синдрома может оказать иглорефлексотерапия.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли, венозные нарушения, воспаление, миофасциальные синдромы, иглорефлексотерапия

Под синдромом хронических тазовых болей или хронической тазовой боли (СХТБ) большинство исследователей понимают

наличие боли в области таза на протяжении не менее двух недель каждого месяца в течение шести месяцев и более [1, 2].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в классе XIV («Болезни мочеполовой системы») выделена категория N94 – «Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом»:

- N94.0. Боль в середине менструального цикла;
- N94.1. Диспареуния (исключена психогенная диспареуния, F52.6);
- N94.2. Вагинизм (исключен психогенный вагинизм, F52.5);
- N94.3. Синдром предменструального напряжения;
- N94.4. Первичная дисменорея;
- N94.5. Вторичная дисменорея;
- N94.6. Дисменорея неуточненная;
- N94.8. Другие уточненные состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом;
- N94.9. Состояния, связанные с женскими половыми органами и мен-

струальным циклом, неуточненные [3].

Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на разнородность указанных в МКБ-10 нозологических форм, синдромная ориентированность формулировок дает клиницистам возможность установления синдромального, а не нозологического диагноза, что в большинстве случаев вполне обоснованно. В таких ситуациях в медицинской документации оправдан диагноз «Хронический тазовый болевой синдром неуточненной этиологии» (N94.9), на что еще в 1990-х гг. указывали Г.А. Савицкий и соавт. [4].

Без сомнений, СХТБ является мультидисциплинарной проблемой [5, 6]. Основные специальности, в рамках которых изучается СХТБ, – акушерство/гинекология, общая хирургия, урология и неврология [7–9].

По происхождению тазовые боли в целом и хронические боли в частности можно подразделить:

- на соматические – исходящие от соматических структур, находящихся между (и включая их) париетальной брюшиной и кожей стенок таза (костей, мышц, фасций сухожилий, соединительной и жировой ткани, стенок сосудов) [10];
- висцеральные – исходящие от внутренних органов таза и брюшной полости;
- нейрогенные – возникающие вследствие механического раздражения или поражения компонентов периферической или центральной нервной системы (ЦНС);
- психогенные – обусловленные поражениями психической сферы.

Правда, выделить в качестве главного какой-либо один механизм боли у конкретной пациентки крайне сложно [11, 12].

Причиной тазовой боли при гинекологических заболеваниях может быть механическое раздражение болевых рецепторов внутренних органов и соматических структур в результате спазмов, сдавления, растяжения, изменения кровоснабжения (ишемия, венозный застой), фи-

зико-химическое раздражение биологически активными веществами – продуктами воспаления или поврежденных тканей: калием, гистамином, серотонином, простагландинами и т.д. [13, 14].

Акушеры-гинекологи в качестве первопричины СХТБ рассматривают спаечные процессы, наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) и эндометриоз брюшины, или париетальный эндометриоз (ПЭ) [15, 16]. К причинам второго ряда относятся аденомиоз, миома матки, хронические воспалительные процессы и т.д. При этом еще совсем недавно частой причиной СХТБ считали обострение хронического аднексита по второму типу [17]. Интересно, что изменения на уровне таза в вегетативной нервной, сосудистой и других системах, приводящие к СХТБ, по сути рассматриваются одни и те же.

По мнению Г.Б. Безнощенко и соавт. [18], тазовая боль возникает в результате конвергенции трех патологических процессов: снижения порога болевой чувствительности; возникновения стойких генераторов патологической полимодальной афферентной импульсации; нарушений эфферентной импульсации. В итоге происходит разбалансировка влияния медиаторов на клеточном уровне, сопровождающаяся повышением уровня простагландинов, что неизбежно подавляет активность прогестерона. Именно этим авторы объясняют ассоциированность тазовой боли с нарушениями гормонального гомеостаза, нередко приводящими к гиперпластическим процессам. Формирование патогенетических механизмов болевого синдрома в области малого таза обусловлено изменениями функционального состояния ЦНС, вегетативно-сегментарными расстройствами, ухудшением микроциркуляции в матке, ее придатках, нарушением трофических процессов в органах малого таза, гормональным дисбалансом. Разнообразие комбинаций перечисленных аспектов

проблемы обуславливает трудности диагностики истинных причин СХТБ и, как следствие, неудовлетворительные результаты длительной и малоэффективной терапии.

Среди наиболее значимых изменений, инициирующих и поддерживающих СХТБ, представители практически всех специальностей выделяют различные венозные нарушения [19–21] и нарушения вегетативной иннервации [22, 23]. Показано, что в репродуктивном возрасте у пациенток с СХТБ часто диагностируют варикозную болезнь вен малого таза (ВБ ВМТ). Распространенность ВБ ВМТ достигает 15% в общей популяции женщин репродуктивного возраста [19]. При этом основным клиническим проявлением данного процесса считается СХТБ. Вместе с тем полиморфизм и неспецифичность клинических проявлений ВБ ВМТ обуславливают грубые диагностические ошибки, имеющие зачастую самые печальные последствия, а именно от 12 до 16% неоправданных гистерэктомий. Развитие болевого синдрома при варикозном расширении ВМТ, по мнению А.О. Исламовой [19], связано с рядом факторов. Наиболее значимыми являются дилатация вен и сплетений малого таза, снижение венозного кровотока, полнокровие и венозный застой в органах малого таза. В. Berghmans объясняет развитие СХТБ некомпетентностью тазовых вен и синдромом тазового застоя [20]. При этом автор отмечает, что имеющих на сегодняшний день данных недостаточно для однозначного вывода, что именно ВБ ВМТ вызывает хроническую тазовую боль у женщин, не страдающих никакой другой патологией. В то же время другие исследователи фактически ставят знак равенства между синдромом тазового застоя и возникновением хронической тазовой боли как следствия некомпетентных (расширенных и рефлюксирующих) тазовых вен, особенно во второй половине репродуктивного периода [21].

Значимым фактором, поддерживающим СХТБ, является микробное и/или асептическое воспаление в очагах поражения в малом тазу [24–26]. Причем хронический эндометрит вне обострения часто сопровождается значительными нарушениями как артериального, так и венозного кровотока матки. Венозный застой, по всей видимости, приводит к развитию тканевой гипоксии и затрудняет репаративные процессы в эндометрии [24]. При этом причиной тазовых болей могут быть ухудшение микроциркуляции в матке на фоне венозного застоя, нарушение трофических процессов в органах малого таза, изменения функционального состояния ЦНС и вегетативно-сегментарные расстройства.

СХТБ может быть следствием перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Раздражителями специфических ноцицепторов при этом являются аллогенные субстанции: биогенные амины, ионы, гидроперекиси и др. Кроме того, существуют биологически активные вещества, которые самостоятельно не вызывают боль, но сенсибилизируют ноцицепторы. Цитокиновая сеть в женских половых органах управляется преимущественно стероидными гормонами яичников. Посредством цитокинов половые гормоны влияют на активность местного иммунного ответа. Модуляция цитокиновой оси зависит от инфекции, генетического полиморфизма цитокиновых генов, стресса, питания и других факторов, вносящих вклад в количественные различия в величине и профиле цитокинового ответа у разных пациенток [25]. Таким образом, в основе генерации тазовой боли при ВЗОМТ лежит тесное взаимодействие между периферическими провоспалительными факторами, ЦНС и эндокринно-гуморальными нарушениями. При этом стресс, тревога, депрессия способству-

ют снижению болевого порога и обуславливают хронизацию тазовой боли у женщин.

В последние десятилетия большое значение уделяют миофасциальным синдромам [27]. Причем находят миофасциальные триггерные точки, например, у пациенток с СХТБ на фоне НГЭ [28].

Миофасциальная боль – негенерализованная, неспецифическая мышечная боль, обусловленная дисфункцией миофасциальных тканей и возникновением в мышце фокусов повышенной раздражимости, так называемых миофасциальных триггерных точек [27]. Болезненные неспецифические уплотнения мышечной ткани, являющиеся источником различных хронических болей, известны более 200 лет. За это время использовалось множество терминов, так или иначе обозначающих их: мышечный ревматизм, миофасцит, миозит, миалгия и т.д. В случае СХТБ, пожалуй, самый сложный аспект диагностики – определение «виновной» мышечно-связочной структуры. Врач должен иметь четкое представление об анатомических особенностях таза, локализации триггерных зон и паттернов отраженной боли, иметь навыки пальпации мышц и связок (в том числе посредством ректального и/или вагинального доступа) [29]. При этом миофасциальные триггерные точки находят у женщин с СХТБ независимо от причины его возникновения. При СХТБ на фоне НГЭ или ПЭ их могут обнаружить даже после оперативного лечения основного заболевания [28]. Сказанное относится и к гормональной терапии, направленной на инактивацию очагов гетеротопий, поскольку она не влияет непосредственно на боль как следствие миофасциальной дисфункции, и миофасциальные триггерные точки могут продолжать генерировать боль после курса лечения [30].

Кроме того, важную роль в возникновении и поддержании СХТБ отводят психосоматическим аспектам, в частности сома-

тизированной депрессии и/или конверсионным расстройствам [31–33].

Как известно, СХТБ у женщин нередко сопровождается выраженными психоэмоциональными нарушениями. Признаки депрессивного состояния отмечаются у подавляющего большинства пациенток с данным синдромом [31]. Так, под маской соматического заболевания может скрываться соматизированная (маскированная, ласвированная, скрытая) депрессия, при которой в клинической картине доминируют разнообразные соматические и вегетативные расстройства, в частности болевой синдром, а собственно аффективные депрессивные нарушения (снижение настроения, замедление ассоциативных процессов, гипобулия), будучи маловыраженными, отходят на задний план [9]. Маской соматического страдания могут быть и так называемые конверсионные расстройства, представляющие собой разнообразные функциональные сенсорные и моторные нарушения, проявляющиеся как выражение эмоционального конфликта. Конверсия развивается в тесной связи с психологическими проблемами, выраженными переживаниями, стрессом и всегда основана на бессознательных и непреднамеренных психических механизмах избегания внутренних психологических конфликтов и/или получения существенной выгоды в результате болезни. Будучи результатом проекции неосознаваемых представлений в сферу «внешней» телесности у пациенток, имеющих определенные личностные особенности, они проявляются подобно соматическим заболеваниям и/или синдромам.

В США каждая седьмая женщина страдает СХТБ, причина которого примерно в 50% случаев остается невыясненной [12]. Как правило, в большинстве случаев выделить единственный этиологический фактор СХТБ не представляется возможным. В таких ситуациях

лечение представляет собой трудный, длительный, требующий привлечения большого количества врачей разных специальностей процесс [30]. Зачастую конкретной этиологии СХТБ выявить не удается [11]. У большинства пациенток выявляется хотя бы одно ассоциированное состояние, такое как синдром раздраженного кишечника, интерстициальный цистит (женский уретральный синдром), эндометриоз или спайки в полости таза [29]. Например, НГЭ или ПЭ нередко сочетается с интерстициальным циститом [34].

В Европе особое внимание СХТБ уделяют урологи. Не случайно Европейской ассоциацией урологов разработаны рекомендации по диагностике и лечению хронической тазовой боли [35]. В них, в частности, сказано, что целью лечения СХТБ является максимальное улучшение качества жизни пациенток с акцентом на их максимальное участие в процессе лечения. Лечение хронической боли в области таза имеет ограниченные доказательства и часто направлено на уменьшение степени выраженности симптомов. Любое выявленное заболевание необходимо лечить, хотя даже целевое лечение не всегда способствует уменьшению боли.

Проблема сочетанной гинекологической и урологической патологии, ее роли в развитии СХТБ актуальна и требует дальнейшего изучения этиологических факторов и патогенеза заболевания. Однако исследования, проводимые в этой области, немногочисленны и фрагментарны [18].

В лечении больных СХТБ используют практически весь арсенал фармакологических препаратов – от синтетических прогестинов и нестероидных противовоспалительных средств до физиотерапии и антидепрессантов [6, 36–38]. Рассматривается возможность эмболизации сосудов малого таза [39] и использования ботулотоксина [40]. Предложены варианты оперативного лечения [41]. При этом эффективность любой терапии остается спорной [11], что за-

ставляет некоторых исследователей постулировать непрерывный пожизненный характер лечения СХТБ [12].

Согласно консенсусным рекомендациям по лечению хронической тазовой боли, одним из альтернативных методов лечения СХТБ является иглорефлексотерапия (ИРТ), или, согласно англоязычным источникам, акупунктура [42]. Последние 20 лет ИРТ активно используют при лечении болевых синдромов в гинекологии [43, 44], в частности при НГЭ и ПЭ [45–47]. Кроме классической ИРТ применяют электропунктуру, аурикулоakupунктуру, су-джок-терапию, влагалищную ИРТ и т.д. [48, 49].

Использование ИРТ в акушерстве и гинекологии – направление, представляющее большой научный и практический интерес. При этом исследования эффективности ИРТ находятся в стадии накопления фактического материала [43]. Проблема интеграции ИРТ в гинекологическую практику заключается в том, что для современного европейского врача непривычна традиционная китайская философия, на базе которой формировалась система ИРТ (в китайской транскрипции – чжень-цзю-терапия: чжень – иглоукалывание, цзю – прогревание, или, точнее, прижигание точки акупунктуры (ТА)). Кроме того, ИРТ имеет выраженную антропоцентрическую составляющую. Это приводит к тому, что любая схема лечения или акупунктурный рецепт может рассматриваться лишь как ориентир, причем весьма относительный. Все остальное – прерогатива врача, имеющего дело с конкретной пациенткой.

Одним из неоспоримых и важнейших преимуществ ИРТ является ее регулирующий характер, когда в организм практически не вводятся дополнительные факторы (если не считать укола иглы или прогревания кожной проекции ТА), а лечебный эффект объясняется только происходящими в самом организме направленными изменениями.

Таким образом, исключаются побочное действие, алергизация и другие отрицательные составляющие фармакотерапии.

Несмотря на то что работ, посвященных изучению ИРТ при СХТБ, мало и исследования нередко носят пилотный характер без групп сравнения с неполной рандомизацией, имеются кокрейновский обзор и другие немногочисленные методически обоснованные исследования ИРТ, показывающие ее эффективность при тазовых болях у женщин [42]. Так, М. Armour и соавт. [46] при тазовых болях, ассоциированных с НГЭ, активно используют классическую ИРТ. Авторы показали, что иглоукалывание уменьшает воспаление и эффективно снижает интенсивность боли. Данный эффект ИРТ при СХТБ на фоне НГЭ подтверждают и другие исследователи [47]. Н.А. Жаркин [48] продемонстрировал эффективность влагалищной ИРТ при НГЭ и ВЗОМТ. Y. Cheng и соавт. [49] отмечали высокую эффективность ИРТ при СХТБ, ассоциированном с хроническими ВЗОМТ. Авторы выяснили, что на фоне ИРТ нормализуются показатели микроциркуляции, метаболизма и иммунитета, купируются проявления неврологической и миофасциальной дисфункции при отсутствии побочных эффектов и высоком уровне безопасности метода. О.Т. Chong и соавт. [50], проанализировав результаты рандомизированных исследований, пришли к выводу, что электропунктура с использованием классических канальных ТА является эффективным методом лечения СХТБ независимо от причины его возникновения. Таким образом, активное использование ИРТ при СХТБ призвано повысить эффективность лечения вне зависимости от причины возникновения СХТБ. Однако вопросы интеграции ИРТ в комплексное лечение СХТБ независимо от особенностей его патогенеза требуют дальнейшего всестороннего изучения. 🍎

Литература

1. Gunter J. Neurobiology of chronic pelvic pain // *Chronic Pelvic Pain*, ed. P. Vercellini. London, UK: Blackwell Publishing, 2011. P. 1–6.
2. Кузнецова И.В. Хроническая тазовая боль – женская проблема // *Гинекология*. 2017. № 3. С. 62–67.
3. Ахтамова Н.А., Закирова Н.И., Мусинжанова П.С. и др. Синдром хронической тазовой боли – современный взгляд на проблему (обзор литературы) // *Достижения науки и образования*. 2019. № 12 (53). С. 91–95.
4. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Щеглова И.Ю., Попов П.А. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической практике. СПб.: АЛЕС, 1995.
5. Линде В.А., Рымашевский А.Н., Коган М.И. Хронические тазовые боли у женщин. СПб.: Гиппократ, 2012.
6. Wozniak S. Chronic pelvic pain // *Ann. Agric. Environ. Med.* 2016. Vol. 23. № 2. P. 223–226.
7. Ханмурзаева С.Б., Абусуева Б.А., Ханмурзаева Н.Б. Особенности клинической картины синдрома хронической тазовой боли у женщин разного возраста // *Медицинский алфавит*. 2019. Т. 4. № 39. С. 46–47.
8. Яроцкая Е.Л. Тазовые боли в гинекологии: современные подходы к обследованию, лечению и реабилитации больных // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016. № 2 (12). С. 82–94.
9. Крючкова М.Н., Солдаткин В.А. Синдром хронической тазовой боли: психопатологические аспекты // *Вестник урологии*. 2017. № 1. С. 52–63.
10. Gyang A., Hartman M., Lamvu G. Musculoskeletal causes of chronic pelvic pain: what a gynecologist should know // *Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 121. № 3. P. 645–650.
11. Speer L.M., Mushkbar S., Erbele T. Chronic pelvic pain in women // *Am. Fam. Physician*. 2016. Vol. 93. № 5. P. 380–387.
12. Dydyk A.M., Gupta N. Chronic pelvic pain. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
13. Яроцкая Е.Л. Тазовые боли у женщин: вопросы диагностики и лечения // *Consilium Medicum*. 2016. Т. 18. № 6. С. 82–86.
14. Шульцеева Ю.О. Хроническая тазовая боль у женщин // *РМЖ*. 2011. № 6. С. 1232.
15. Triolo O., Laganà A.S., Sturlese E. Chronic pelvic pain in endometriosis: an overview // *J. Clin. Med. Res.* 2013. Vol. 5. № 3. P. 153–163.
16. Бачурина С.М., Гус А.И., Хамошина М.Б. и др. Тазовая боль, ассоциированная с бесплодием у женщин: пути решения проблемы // *Сибирский медицинский журнал*. 2011. № 6. С. 252–255.
17. Бодяжина В.И. Хронические неспецифические воспалительные заболевания женских половых органов. М.: Медицина, 1978.
18. Безнощенко Г.Б., Москоленко Н.В., Кравченко Е.Н. и др. Хроническая боль при сочетанной патологии тазовых органов у женщин // *Таврический медико-биологический вестник*. 2017. № 2–2. С. 7–12.
19. Исламова А.О. Хроническая тазовая боль у женщин с тазовым варикозом в практике врача-гинеколога // *Здоровье женщины*. 2016. № 2. С. 53–55.
20. Berghmans B. Physiotherapy for pelvic pain and female sexual dysfunction: an untapped resource // *Int. Urogynecol. J.* 2018. Vol. 29. № 5. P. 631–638.
21. Jurga-Karwacka A., Karwacki G.M., Schoetzau A. et al. A forgotten disease: pelvic congestion syndrome as a cause of chronic lower abdominal pain // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. № 4. P. e0213834.
22. Chelimsky G., Simpson P., McCabe N. et al. Autonomic testing in women with chronic pelvic pain // *J. Urol.* 2016. Vol. 196. № 2. P. 429–434.
23. Абусуева Б.А., Ханмурзаева С.Б., Камчатнов П.Р. Клинические особенности синдрома хронической тазовой боли у женщин различных возрастных групп // *Медицинский алфавит*. 2016. Т. 4. № 26. С. 26–30.
24. Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Юпатов Е.Ю. Хронический эндометрит и тазовая боль // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2012. № 3. С. 23–27.
25. Грек Л.П. Иммунологические и нейроэндокринные аспекты хронической тазовой боли у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза // *Sciences of Europe*. 2018. № 27–2 (27). С. 22–27.
26. Кузнецова Д.Е., Прокопенко С.В., Макаренко Т.А. Особенности вегетативного статуса и качество жизни женщин с наружным генитальным эндометриозом и синдромом хронической тазовой боли // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019. № 4. С. 5–12.
27. Хроническая тазовая боль / под ред. А.Н. Беловой, В.Н. Крупнина. М.: Антидор, 2007.
28. Stratton P., Khachikyan I., Sinaii N. et al. Association of chronic pelvic pain and endometriosis with signs of sensitization and myofascial pain // *Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 125. № 3. P. 719–728.
29. Есин Р.Г., Федоренко А.И., Горбеев Е.А. Хроническая неспецифическая тазовая боль у женщин: мультидисциплинарная проблема // *Медицинский альманах*. 2017. № 5 (50). С. 97–101.
30. Aredo J.V., Heyrana K.J., Karp B.I. et al. Relating chronic pelvic pain and endometriosis to signs of sensitization and myofascial pain and dysfunction // *Semin. Reprod. Med.* 2017. Vol. 35. № 1. P. 88–97.
31. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Игнашов Ю.А. Особенности симптоматики и психоэмоционального статуса у женщин с синдромом хронической тазовой боли // *Урологические ведомости*. 2015. № 3. С. 16–19.
32. Potts M.J., Payne C.K. Urologic chronic pelvic pain // *J. Pain*. 2012. Vol. 153. № 4. P. 755–758.
33. Piontek K., Ketels G., Albrecht R. et al. Somatic and psychosocial determinants of symptom severity and quality of life in male and female patients with chronic pelvic pain syndrome // *J. Psychosom. Res.* 2019. Vol. 120. P. 1–7.

34. Tirlapur S.A., Kuhrt K., Chaliha C. et al. The 'evil twin syndrome' in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis // *Int. J. Surg.* 2013. Vol. 11. № 3. P. 233–237.
35. Engeler D., Baranowski A.P., Borovicka J. et al. European Association of Urology. Guidelines on chronic pelvic pain // uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-GuidelinesChronic-Pelvic-Pain-2015.pdf.
36. Кузнецова И.В., Евсюкова Л.В. Нестероидные противовоспалительные средства в терапии женской тазовой боли // *Медицинский совет*. 2019. № 7. С. 27–33.
37. Оразов М.Р., Демяшкин Г.А., Хамошина М.Б. и др. Патогенез тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе: варианты лечения // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017. № 3 (17). С. 117–125.
38. Мусольяныч Р.А., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Данилова Н.Р. Клиническая эффективность различной медикаментозной терапии рецидивов синдрома хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015. № 6. С. 89–93.
39. Champagneria R., Shah L., Moss J. et al. The relationship between pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain in women: systematic reviews of diagnosis and treatment effectiveness // *Health Technol. Assess.* 2016. Vol. 20. № 5. P. 1–108.
40. Chen C.L., Meng E. Can botulinum toxin play a role in treatment of chronic pelvic pain syndrome in female patients? – Clinical and animal evidence // *Toxins (Basel)*. 2020. Vol. 12. № 2. P. 110.
41. Дубоссарская З.М., Грек Л.П. Патогенетическое обоснование лечебной тактики у пациенток с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки и синдромом хронической тазовой боли // *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2018. Приложение. С. 34–36.
42. Jarrell J.F., Vilos G.A., Allaire C. et al. No. 164 – Consensus Guidelines for the Management of Chronic Pelvic Pain // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2018. Vol. 40. № 11. P. e747–e787.
43. Линде В.А. Чжень-цзю терапия в акушерстве и гинекологии. СПб.: Гиппократ, 2004.
44. Wayne P.M., Kerr C.E., Schnyer R.N. et al. Japanese-style acupuncture for endometriosis-related pelvic pain in adolescents and young women: results of a randomized sham-controlled trial // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2008. Vol. 21. № 5. P. 247–257.
45. Радецкая Л.Е., Дейкало Н.С. Эндометриоз: современные принципы диагностики и лечения (обзор литературы). Часть 1. Терапия // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2019. Т. 18. № 6. С. 16–22.
46. Armour M., Smith C.A., Schabrun S. et al. Manual acupuncture plus usual care versus usual care alone in the treatment of endometriosis-related chronic pelvic pain: study protocol for a randomised controlled feasibility study // *Pilot Feasibility Stud.* 2017. Vol. 4. ID 10.
47. Payne J.A. Acupuncture for endometriosis: a case study // *Med. Acupunct.* 2019. Vol. 31. № 6. P. 392–394.
48. Жаркин Н.А. Вагинальная рефлексотерапия гинекологических заболеваний. Волгоград: ВолГМУ, 2014.
49. Cheng Y., Yuan Y., Jin Y. et al. Acupuncture for chronic pelvic inflammatory disease: a systematic review protocol // *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97. № 13. P. e0225.
50. Chong O.T., Critchley H.O., Horne A.W. et al. Chronic pelvic pain in women: an embedded qualitative study to evaluate the perceived benefits of the meridian balance method electro-acupuncture treatment, health consultation and National Health Service standard care // *Br. J. Pain.* 2019. Vol. 13. № 4. P. 244–255.

To the Issue on the Use of Acupuncture in Chronic Pelvic Pain Syndrome (Literature Review)

V.F. Bezhenar, PhD, Prof.¹, Ye.R. Barantsevich, PhD, Prof.¹, V.A. Linde, PhD, Prof.^{1,2}, B.V. Arakelyan, PhD, Prof.¹, M.V. Reznik², E.E. Sadikhova¹, V.A. Tarasenkova²

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² Alexandrovskaya City Hospital, St. Petersburg

Contact person: Vitaly F. Bezhenar, bez-vitaly@yandex.ru

Chronic pelvic pain syndrome in women is the multidisciplinary problem with the complex multicomponent pathogenesis. Pelvic pain is the result of the convergence of three pathological processes: reducing the threshold of pain sensitivity, the emergence of persistent generators of pathological polymodal afferent impulses, violations of efferent impulses. Among the most significant changes that initiate and maintain chronic pelvic pain, there are such as: various venous disorders, violations of vegetative innervation, chronic inflammatory processes, myofascial syndromes, somatic depression and conversion disorders. Treatment of chronic pelvic pain is difficult, long-term and insufficiently effective process. Acupuncture can provide significant assistance in the treatment of this syndrome.

Key words: chronic pelvic pain syndrome, venous disorders, inflammation, myofascial syndromes, acupuncture

Применение инозитолов при синдроме поликистозных яичников

О.А. Пустотина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Анатольевна Пустотина, pustotina@gmail.com

Для цитирования: Пустотина О.А. Применение инозитолов при синдроме поликистозных яичников // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 28. С. 24–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-28-24-34

В статье приведены ключевые данные о физиологии инозитолов в организме, их патогенетической роли в развитии синдрома поликистозных яичников и возможностях мио-инозитола и D-хиро-инозитола в восстановлении функции яичников, метаболических параметров и преодолении бесплодия.

Ключевые слова: мио-инозитол, D-хиро-инозитол, инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников

В последние годы возрос интерес научного сообщества к проблеме применения инозитолов при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). После публикации первого международного консенсуса о роли инозитолов в акушерстве и гинекологии в 2015 г. [1, 2] произошел значительный прогресс в экспериментальных и клинических исследованиях биохимической и физиологической активности основных стереоизомеров инозитола, мио-инозитола (МИ) и D-хиро-инозитола (ДХИ), и их терапевтических возможностей не только в акушерско-гинекологической практике (в частности, при бесплодии), но и в эндокринологии. Достигнутые результаты были обобщены международной группой экспертов The Expert Group on Inositol под руководством Fabio Facchinetti и опубликованы в статье «Мнение экспертов об инозитолах в лечении синдрома поликистозных яичников и инсулинонезависимого сахарного диабета: дополнительная помощь в репродукции человека и за ее пределами» [3].

Физиологическая роль инозитолов в организме

Инозитолы встречаются в природе в виде девяти стереоизомеров, среди

которых наиболее распространенными считаются МИ и ДХИ. Они входят в состав фитиновой кислоты (фитатов), в большом количестве содержащейся в семенах злаковых, бобовых и масличных культур [4]. Долгое время считалось, что фитаты – антинутриенты, уменьшающие всасывание в желудочно-кишечном тракте поступающих вместе с ними некоторых минералов, белков, жиров и углеводов. Не случайно злаковые продукты питания часто подвергаются специальной обработке (ферментации или замачиванию) для устранения фитатов. Однако в последние годы позиция ученых изменилась. Доказано, что современная диета с низким содержанием клетчатки и необработанных отрубей – одна из причин критического дефицита инозитола в организме и ассоциируется с развитием злокачественных новообразований и метаболических заболеваний, таких как СПКЯ, сахарный диабет и метаболический синдром [5]. Недостаток инозитолов, входящих в состав фосфолипидов всех клеточных мембран и являющихся одними из основных органических осмолитов, нарушает целостность структуры и объема клеток [6, 7]. Кроме поступления с продуктами

питания инозитолы могут самостоятельно синтезироваться в почках (около 4 г/сут), печени, яичках, молочной железе и мозге [8, 9]. Клеточным предшественником МИ считается глюкозо-6-фосфат, который сначала изомеризуется в инозитол-3-фосфат (Ins3P) ферментом инозитол-синтазой [10], а затем дефосфорилируется с помощью инозитолмонофосфатазы-1 (IMPA-1) в свободный МИ [11]. Из МИ при участии специфического фермента NAD-NADH-зависимой эпимеразы в организме образуется второй изомер инозитола – ДХИ [12]. Процесс эпимеризации МИ в ДХИ строго контролируется инсулином и зависит от метаболической активности органа или ткани [13]. Так, соотношение МИ/ДХИ в физиологических условиях в плазме крови составляет 40:1 [14], тогда как в фолликулярной жидкости – 100:1 [15].

Внутри клеток изомеры инозитола присутствуют как в свободной форме – МИ и ДХИ, так и в виде инозитол-фосфогликанов (ИФГ) – МИ-ИФГ и ДХИ-ИФГ, которые образуются также под влиянием инсулина. Взаимодействуя со своими рецепторами на мембране клеток, инсулин активирует гидролиз содержащихся в ней фосфатидилинозитолов (PIP, PIP₂) до инозитол-бисфосфатов (InsP₂) и инозитол-трисфосфатов (InsP₃), вовлекая ИФГ в реализацию своих сигналов. После этого они дефосфорилируются с помощью фермента IMPA-1, и снова образуется свободный МИ [16]. МИ-ИФГ и ДХИ-ИФГ – вторичные мессенджеры инсулина в клетке, опосредующие его различные эффекты [7, 17–19]. Так, МИ-содер-

жащие фосфогликоны активируют транспортер GLUT4 в клеточной мембране и стимулируют клеточное поглощение глюкозы [20], поэтому МИ в большом количестве содержится в органах с высоким энергетическим потреблением, таких как мозг, сердце и яичники [10, 15, 19]. В жировой ткани МИ повышает чувствительность адипоцитов к инсулину [21] и реализует его антилиполитическое действие, ингибируя аденилатциклазу и высвобождение свободных жирных кислот [22]. В адипоцитах он также влияет на экспрессию гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисомы (PPAR-гамма) и являющихся, исходя из современных представлений, основными регуляторами адипогенеза, метаболизма глюкозы и липидного обмена [23]. При высоких концентрациях глюкозы в крови МИ способен блокировать всасывание глюкозы в двенадцатиперстной кишке, снижая уровень гликемии [24].

ДХИ-содержащие фосфогликоны в отличие от МИ-ИФГ стимулируют гликолиз и способствуют накоплению глюкозы в клетках. Не случайно концентрация ДХИ высока в тканях, депонирующих гликоген (печень, жировая ткань, мышцы), и низка там, где активно используется глюкоза [25]. Фосфогликоны ДХИ также индуцируют гликолиз, активируя пируватдегидрогеназу для включения глюкозы в цикл Кребса с образованием аденозинтрифосфорной кислоты [26]. Под влиянием ДХИ за счет снижения липидного обмена и поглощения свободных жирных кислот в гепатоцитах подавляется печеночный глюконеогенез. В результате повышается чувствительность тканей к инсулину [27]. Кроме того, инозитолы участвуют в секреции инсулина в поджелудочной железе. Выработка инсулина резко возрастает после приема пищи в результате стимуляции глюкозой бета-клеток поджелудочной железы. Глюкоза, поступающая в бета-клетки, окисляется в цикле Кребса, образуя аденозинтрифосфат. Это стимулирует ток кальция в клетку и активацию фосфолипаз, расщепляющих мембранные фосфолипиды с образованием в том

числе ИФГ. МИ-ИФГ стимулируют выделение поступившего в эндоплазматический ретикулум внутриклеточного кальция – катализатора высвобождения инсулина из клеток поджелудочной железы. Инсулин в свою очередь транспортирует глюкозу к мембранам клеток и запускает внутриклеточный механизм метаболизма глюкозы через своих посредников МИ и ДХИ [28]. В зависимости от потребности органа или ткани метаболизм глюкозы смещается в сторону либо синтеза гликогена с помощью ДХИ-ИФГ, либо катаболизма глюкозы с помощью МИ-ИФГ.

В дополнение к указанным эффектам оба стереоизомера играют специфическую роль на уровне яичников. МИ является вторичным мессенджером фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и непосредственно участвует в фолликуло- и оогенезе [29]. Он регулирует пролиферацию и созревание гранулезных клеток в яичниках [30, 31], опосредует ФСГ-индуцированную выработку антимюллера гормона (АМГ), модулируя чувствительность фолликулов к ФСГ [32], поддерживает структуру и объем фолликулов [17], играет ключевую роль в развитии зрелых ооцитов, в том числе за счет вовлечения внутриклеточного кальция [33, 34], а также ускоряет транспорт ооцитов в маточной трубе [35]. Вследствие высокой востребованности МИ репродуктивными органами женщины концентрация МИ в фолликулярной жидкости значительно выше, чем в сыворотке крови [15], и служит потенциальным маркером качества ооцитов.

ФСГ кроме опосредованного инозитолом влияния напрямую стимулирует ароматазу, или эстрогенсинтазу, в тека-клетках яичников, индуцируя стероидогенез и конвертацию андрогенов в эстрогены [18, 36]. В отличие от ФСГ другой стереоизомер инозитола – ДХИ-ИФГ дозозависимо уменьшает экспрессию гена ароматазы, а следовательно, преобразование тестостерона в эстроген, причем не только в яичниках, но и в жировой ткани, плаценте, мозге, яичках, костях [36, 37], вызывая системное повышение

уровня тестостерона и одновременное снижение концентрации эстрогена. Кроме того, ДХИ-ИФГ, действуя в яичниках как вторичный мессенджер инсулина, стимулирует (по кривой «доза – эффект») биосинтез тестостерона тека-клетками [38]. Количество ДХИ в фолликулярной жидкости в физиологических условиях не превышает 1% всех инозитолов и строго контролируется инсулин-зависимой эпимеразой, конвертирующей МИ в ДХИ [12, 15].

Роль инозитолов в патогенезе СПКЯ

СПКЯ – синдром овариальной дисфункции, характеризующийся нарушением менструального цикла, мультифолликулярными яичниками и клиническими проявлениями гиперандрогенизма (акне, гирсутизм, алопеция) и/или гиперандрогенией. Заболевание сопряжено с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, такими как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, жировой гепатоз, обструктивного апноэ во сне, а также нарушениями настроения (депрессия, тревожность) и пищевого поведения (переедание). В общей популяции СПКЯ регистрируется у 5–10% женщин и более чем у 30% женщин с бесплодием [39].

Согласно Роттердамским критериям, диагноз СПКЯ устанавливается по двум из следующих критериев: олиго- или ановуляция, клинический или биохимический гиперандрогенизм и мультифолликулярные (поликистозные) яичники (≥ 20 фолликулов в яичнике и/или объем яичника ≥ 10 мл³). При этом другие причины гиперандрогенизма и нарушений менструального цикла исключаются [40]. Между тем накопленные на сегодняшний день данные показывают, что гиперандрогенизм и поликистозные яичники не относятся к постоянным и обязательным критериям СПКЯ. К тому же морфологические изменения в яичниках не являются кистами. В настоящее время одним из основных патогенетических факторов развития заболевания считается гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [41] и обсуждается возможность замены термина СПКЯ

термином «метаболический репродуктивный синдром» [42].

С секрецией инсулина напрямую ассоциируется воздействие ФСГ на ткань яичников [41]. Так, высокий уровень инсулина снижает чувствительность гранулезных клеток и ооцитов к действию ФСГ, тем самым ингибируя фолликулогенез и созревание ооцитов. Через рецепторы в гипоталамусе и гипофизе он вызывает повышение лютеинизирующего гормона (ЛГ) и нарушение соотношения ФСГ/ЛГ. Инсулин также стимулирует пролиферацию тека-клеток яичников, в которых происходят стероидогенез и синтез андрогенов, и подавляет активность ароматазы, конвертирующей андрогены в эстрогены, соответственно повышает уровень тестостерона. Кроме того, гиперинсулинемия активирует продукцию андрогенов надпочечниками и ингибирует образование глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в печени, увеличивая фракцию свободных андрогенов. Как следствие, усиливаются симптомы гиперандрогенизма [43–46].

Все эффекты инсулина опосредованы его внутриклеточными мессенджерами МИ и ДХИ. МИ также обеспечивает влияние ФСГ на клетки яичника, а ДХИ участвует в стероидогенезе. Таким образом, оба изомера вовлечены в патогенез СПКЯ.

В ряде исследований [47, 48] наглядно продемонстрированы дефекты тканевой доступности или изменения метаболизма ИФГ у женщин с СПКЯ, сопровождающиеся выраженным дефицитом МИ и опосредованным с ним снижением образования ДХИ. Возникающий недостаток инозитолов усугубляется повышенным клиренсом ДХИ с мочой, характерным для пациентов с СПКЯ [47, 49].

По данным систематического обзора N. Galasis и соавт. [50], снижение уровня ДХИ-ИФГ у женщин с СПКЯ напрямую коррелирует с развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, а введение ДХИ улучшает гормональные, антропометрические и метаболические параметры, повышая чувствительность к инсулину и положительно влияя на функцию яичников. К де-

фициту инозитолов также может приводить недостаточное потребление пищи, богатой фитиновой кислотой – основным источником природных инозитолов, в том числе в результате ее широко распространенной обработки по устранению фитатов [5].

Доказано, что применение добавок МИ и ДХИ увеличивает внутриклеточное высвобождение фосфолипидов инозитола (МИ-ИФГ и ДХИ-ИФГ), что сопровождается снижением уровня инсулина и индекса НОМА в крови [7, 51, 52]. Восстановление чувствительности тканей к инсулину на фоне применения инозитолов является ключевым звеном в улучшении гормональных, антропометрических и метаболических показателей при заболеваниях, обусловленных инсулинорезистентностью, таких как СПКЯ, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа [1, 3, 53].

Соотношение МИ и ДХИ в яичниках при СПКЯ

Как стало известно в последние годы, яичники в отличие от других органов и тканей (мышцы, печень, жировая ткань) не могут быть инсулинорезистентными и всегда сохраняют нормальную чувствительность к инсулину даже при наличии системной инсулинорезистентности. На постоянную стимуляцию переизбытком инсулина они отвечают резко возрастающей активностью эпимеразы в тека-клетках, превращающей МИ в ДХИ, вызывая повышение концентрации ДХИ и соответствующее снижение МИ. В результате дисбаланс инозитолов в фолликулярной жидкости у больных СПКЯ идет в противоположном направлении, наблюдаемом в инсулинорезистентных клетках, и характеризуется специфическим истощением МИ и перегрузкой ДХИ со снижением соотношения МИ/ДХИ до 0,2:1 [12, 15, 54]. Это явление было названо парадоксом яичников [55] и в настоящее время рассматривается как основная причина нарушения функции яичников у женщин с СПКЯ.

Выраженный дефицит МИ вызывает снижение ФСГ-сигнализации в клетках гранулезы яичников, по-

давление фолликулогенеза и созревания яйцеклеток [15, 56]. Еще больше резистентность фолликулов к ФСГ усиливает возрастающая продукция АМГ [57]. Как известно, АМГ в большом количестве вырабатывается в преантральных и небольших антральных (до 8 мм) фолликулах, их преждевременное созревание блокируется за счет подавления чувствительности к ФСГ. В зрелых антральных фолликулах концентрация АМГ резко снижается, увеличивается продукция эстрогенов и происходит ФСГ-индуцируемый рост доминантного фолликула [58, 59]. Характерное строение яичников при СПКЯ с большим количеством незрелых фолликулов, не чувствительных к действию ФСГ, объясняет повышение сыровоточного уровня АМГ [60], расцениваемое как один из маркеров заболевания [61]. Яичники женщин с СПКЯ отличаются от яичников здоровых женщин и гипертрофированным толстым слоем тека-клеток, вырабатывающих большое количество андрогенов [62]. Гиперандрогения является следствием как снижения стимулирующего влияния ФСГ на активность ароматазы, конвертирующей андрогены в эстроген, так и дополнительного блокирования ее функции высокими концентрациями ДХИ, обнаруживаемыми в фолликулярной жидкости у женщин с СПКЯ [15, 37, 63]. Кроме того, ДХИ-ИФГ как вторичный мессенджер инсулина непосредственно стимулирует (по кривой «доза – эффект») биосинтез тестостерона тека-клетками, который более чем в четыре раза превышает показатель у здоровых женщин [38]. В результате производство тестостерона возрастает, а уровень эстрогена снижается.

Таким образом, избыток ДХИ неблагоприятен и может ассоциироваться со снижением качества ооцитов и blastocysts, наблюдаемым при высоких концентрациях ДХИ в фолликулах яичников [37, 63, 64]. В недавнем исследовании K. Ravanos и соавт. [63] впервые показано, что увеличение содержания ДХИ в фолликулярной жидкости выше соотношения МИ/ДХИ 70:1 дозозависимо снижает качество blastocysts. При этом высокие концентрации МИ

в фолликулярной жидкости, наоборот, ассоциируются со зрелостью фолликула и могут быть потенциальными маркерами хорошего качества ооцитов и бластоцист [1, 52]. Систематический обзор и мета-анализ десяти рандомизированных клинических исследований (РКИ) ($n = 573$) [65] показал, что в отличие от пациентов контрольной группы у пациентов основной группы, принимающих МИ, существенно улучшается индекс НОМА ($p = 0,0005$) и повышается уровень эстрадиола ($p = 0,03$). Дополнительный прием добавок МИ в течение 3–6 месяцев достоверно улучшает функцию яичников, восстанавливает овуляторный менструальный цикл, снижает биомаркеры оксидативного стресса, а также нормализует гормональные и метаболические показатели у женщин с СПКЯ [66]. Лечение МИ в протоколах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) связано со снижением суммарной дозы и длительности назначаемых рекомбинантных гонадотропинов, сокращением времени индукции овуляции, необходимой для развития фолликулов [67, 68], и увеличением частоты клинических беременностей [69].

Сравнительный анализ клинических эффектов МИ с метформином у женщин с СПКЯ показывает сопоставимое влияние на такие параметры гомеостаза, как уровень инсулина натощак, индекс НОМА, тестостерон, андростендион, ГСПГ и индекс массы тела (ИМТ) [70]. В недавнем РКИ [71] с помощью МИ достигнут более высокий эффект в отношении гликемического и липидного профиля у женщин с СПКЯ. На фоне применения МИ также улучшается психическое здоровье женщин, в течение 12 недель значительно улучшаются показатели шкалы депрессии Бека, опросника общего здоровья (GHQ-28), а также шкалы депрессии, тревоги и стресса (DASS) [72]. При этом МИ в отличие от метформина не вызывает каких-либо побочных эффектов [70, 73]. При синергичном влиянии МИ и метформина по сравнению с одним метформином у женщин с бесплодием и СПКЯ значительно улучшаются индекс НОМА, харак-

теристика менструального цикла (длительность менструального цикла и менструального кровотечения) и показатель живорождений, в том числе в циклах стимуляции овуляции кломифена цитратом [74]. Применение МИ в течение всей беременности у женщин с инсулинорезистентностью не сопровождается негативным влиянием на течение и исход беременности. При этом достоверно снижается риск развития гестационного диабета [75, 76]. Показано, что использование метформина у беременных с СПКЯ ассоциируется с избыточным весом детей в возрасте до четырех лет [77]. Общая клиническая безопасность пищевых добавок МИ подтверждена Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [78].

Лечение 2 г МИ в день в течение трех месяцев имеет преимущество перед применением комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [79] в отношении степени уменьшения объема яичников, количества антральных фолликулов, сывороточного уровня общего тестостерона и АМГ. Кроме того, только в группе МИ значительно снизились уровни глюкозы, липопротеинов низкой плотности, ДГАС, общего холестерина и пролактина. Сочетанный прием 4 г МИ и КОК женщинами с СПКЯ также продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с одними КОК в лечении клинического и биохимического гиперандрогенизма [80]. Вместе с тем эффективность монотерапии инозитолами в лечении фенотипических эффектов гиперандрогении, таких как гирсутизм, пока контраверсионна [80–82].

В целом анализ клинических эффектов инозитолов у женщин с СПКЯ и бесплодием в десяти плацебо-контролируемых РКИ [83] показал значительное улучшение гормонального профиля, гликемических параметров, а также увеличение частоты овуляторных (отношение шансов (ОШ) 2,3; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,1–4,7) и регулярных (ОШ 6,8; 95% ДИ 2,8–16,6) менструальных циклов.

Согласно международному консенсусу 2015 г., использование обоих стереоизомеров инозитола МИ и ДХИ в программах вспомогательных репродуктивных технологий улучшает качество ооцитов и эмбрионов, снижает суммарную дозу ФСГ и продолжительность стимуляции в протоколах ЭКО и может быть рекомендовано в качестве адъювантной терапии при бесплодии у женщин с СПКЯ [2]. Однако, что касается применения МИ в комбинации с ДХИ в сравнении с монотерапией ДХИ, результаты всестороннего обзора [84] применения инозитолов пациентками с СПКЯ в целях улучшения функции яичников, фертильности, метаболических и гормональных параметров, участвующих в репродуктивной функции, весьма неоднородны. В частности, в одном из исследований V. Unfer и соавт. [85] сравнивали эффекты МИ и ДХИ в циклах ЭКО. Установлено, что, несмотря на отсутствие различий в общем количестве ооцитов, полученных в результате стимуляции в обеих группах, число зрелых ооцитов было значительно выше в группе женщин, получавших добавки МИ, по сравнению с теми, кто принимал ДХИ. Кроме того, в группе, пациентки которой получали МИ, наблюдалось увеличение среднего числа эмбрионов высшего качества и общего числа беременностей по сравнению с группой, принимавшей ДХИ.

R. Isabella и E. Raffone [86] показали, что качество ооцитов и эмбрионов при гормональной стимуляции яичников прогрессивно ухудшается с увеличением дозы ДХИ. В то же время комбинированная терапия МИ и ДХИ, основанная на физиологическом плазматическом соотношении 40:1, в отличие от монотерапии ДХИ способствует повышению качества яйцеклеток и эмбрионов, а также частоты наступления беременности в протоколе стимуляции яичников у женщин с СПКЯ [87].

Применение МИ и ДХИ в соотношении 40:1 у женщин с СПКЯ

Яичники у женщин с СПКЯ характеризуются не только снижением общего количества инозитолов,

но и нарушением баланса между его основными изомерами – МИ и ДХИ. Индуцированная инсулином чрезмерная эпимеризация МИ в ДХИ истощает запасы МИ и приводит к переизбытку ДХИ, снижая соотношение МИ/ДХИ в фолликулярной жидкости до 0,2:1. Для нормального функционирования яичников у женщин с СПКЯ необходимо восстановить физиологические уровни обоих стереоизомеров инозитола [52, 18].

A. Bevilacqua и соавт. [81] в эксперименте на мышах впервые доказали, что при СПКЯ при различном соотношении МИ/ДХИ (5:1; 20:1; 40:1; 80:1) эффективность неодинакова. Самок-мышей подвергали непрерывному воздействию света в течение десяти недель для формирования андрогенного фенотипа яичников с выраженной гипертрофией слоя тека-клеток. Последующее ежедневное лечение мышей МИ/ДХИ в молярном соотношении 40:1 привело к быстрому и почти полному исчезновению гистологических признаков и клинических симптомов СПКЯ. Напротив, другие коэффициенты МИ/ДХИ были менее эффективными, а высокое содержание ДХИ даже имело негативные последствия. Полученные данные полностью подтвердились в клиническом исследовании M. Nordio и соавт. [88], в котором сравнивали эффективность различных соотношений МИ/ДХИ у женщин с СПКЯ. Было сформировано семь групп по восемь женщин в каждой. Пациентки каждой группы получали МИ/ДХИ в соотношениях 0:1; 1:3,5; 2,5:1; 5:1; 20:1; 40:1; 80:1 (2 г инозитолов два раза в сутки) в течение трех месяцев. Из всех протестированных составов соотношение 40:1 наиболее эффективно способствовало нормализации сывороточного уровня ЛГ, эстрадиола, прогестерона и ГСПГ. Кроме того, у 62,5% женщин восстановилась овуляция. Соотношения МИ/ДХИ 5:1, 20:1 и 80:1 индуцировали овуляцию только у 12,5, 37,5 и 50% пациенток соответственно, а при более высоких концентрациях ДХИ овуляция вообще не наступала. При этом влияние на индекс НОМА во всех группах было одинаковым.

В другом исследовании [89] на фоне применения 550 мг МИ и 13,8 мг ДХИ в день в течение шести месяцев у 46 женщин с СПКЯ и ожирением ($ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$) достоверно улучшились эндокринный и метаболический профили относительно базовых значений. После комбинированной терапии значительно снизились индекс НОМА, уровень инсулина натощак, концентрация ЛГ и свободного тестостерона. При этом содержание 17-бета-эстрадиола и ГСПГ в крови возросло. С улучшением гормонального статуса восстановилась овуляция.

Аналогичные результаты были получены и в других клинических исследованиях [84]. В одном из них у пациенток с ожирением и СПКЯ [82], находившихся на разгрузочной диете (1200 ккал/сут) и получавших дополнительно комплекс МИ/ДХИ в соотношении 40:1 в суточной дозе 1100 мг МИ и 27,5 мг ДХИ с 400 мкг фолиевой кислоты, которая соответствует одной таблетке зарегистрированного в РФ препарата Активфорт-Гино, в течение шести месяцев значительно снизился вес и полностью восстановился регулярный менструальный цикл. Для сравнения: на фоне применения только МИ (2 г МИ и 200 мкг фолиевой кислоты два раза в день) или исключительно разгрузочной диеты регулярные менструации возобновились у 80 и 57,2% женщин соответственно.

Метаанализ девяти РКИ [90] с участием 247 женщин с СПКЯ, получавших добавки МИ или МИ с ДХИ в соотношении 40:1, и 249 женщин без лечения показал, что уже через 12 недель приема инозитолов значительно снижаются уровень инсулина натощак ($p = 0,009$) и индекс НОМА ($p = 0,041$), а через 24 недели приема МИ – уровень ГСПГ ($p = 0,026$). Исследователи считают целесообразным назначение МИ для улучшения метаболического профиля пациенткам с СПКЯ и рекомендуют избегать эксклюзивных добавок ДХИ, ссылаясь на то, что высокие дозы ДХИ вредны для яичников и созревания яйцеклеток. При этом ДХИ не может быть преобразован в МИ и усугубляет его дефицит. Сохранение физиологического баланса

между концентрациями МИ и ДХИ в фолликулярной жидкости является важным фактором в преодолении бесплодия у женщин с СПКЯ [19]. Тем не менее, как показывают результаты клинических исследований, применение добавок МИ неэффективно у 30–40% женщин с СПКЯ, что может быть обусловлено нарушением его абсорбции в кишечнике или резистентностью к терапии [65, 73]. Одной из причин снижения абсорбции МИ может быть конкуренция с ДХИ за единый транспортер, осуществляющий транспорт инозитолов через кишечный барьер и имеющий большее сродство к ДХИ, чем к МИ [91]. Поэтому комбинированное введение ДХИ с МИ в соотношении, превышающем физиологическое соотношение двух стереоизомеров в плазме крови, ингибирует абсорбцию МИ и приводит к более низкой концентрации в плазме по сравнению с введением одного МИ [92]. Снижение абсорбции МИ может быть также обусловлено ожирением и хроническими заболеваниями кишечника, в том числе дисбиозом. Существенное увеличение транспорта МИ выявлено при использовании с альфа-лактальбумином, сывороточным транспортным белком ионов металлов (кальция, железа и др.) и витамином D [93]. При добавлении альфа-лактальбумина к МИ у инозитол-резистентных женщин с СПКЯ, получавших в предыдущие три месяца 2 г МИ в день, через три месяца лечения значительно повышается сывороточный уровень МИ, улучшается гормональный и липидный профиль, у 86% восстанавливается овуляторный менструальный цикл [94].

Данные исследования продемонстрировали новые перспективы в преодолении неэффективности терапии инозитолами, нередко обусловленной плохой кишечной абсорбцией.

Бесплодие у мужчин

В опубликованном экспертном заключении 2020 г. [3] также было показано положительное влияние инозитолов на свойства эякулята и в преодолении бесплодия у мужчин. Как известно, оксидативный стресс отрицательно влияет на ми-

Актиферт®

zaberemenet.com

- **Актиферт-Гино:** единственная в России комбинация мио-инозитола и d-хиро-инозитола в соотношении 40:1, которая рекомендована как наиболее эффективная для восстановления овуляции при СПКЯ и нормализации свободного тестостерона, прогестерона, эстрогена и соотношения ЛГ/ФСГ¹

- **Актиферт-Андро:** первое в России сочетание мио-инозитола, N-ацетилцистеина, селена, цинка, карнитина, фолиевой кислоты и витамина Е для улучшения мужской фертильности. Применяется при астено-, олиго- и тератозооспермии²

- **Актиферт-Гель:** уникальный гель с мио-инозитолом для улучшения качества цервикальной слизи и коэффициента разжижения спермы во влагалище для повышения подвижности сперматозоидов³

1. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Jun;23(12):5512-5521.
2. Effect of Myoinositol and Antioxidants on Sperm Quality in Men with Metabolic Syndrome. Int J Endocrinol. 2016;2016:1674950.
3. Treating Woman with Myo-Inositol Vaginal Suppositories Improves Partner's Sperm Motility and Fertility. Int J Endocrinol. 2016; 2016: 7621942.

УЛУЧШАЕТ
ФЕРТИЛЬНОСТЬ
У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

На правах рекламы

кросреду яичка и в конечном итоге нарушает сперматогенез, повреждает ДНК, снижает подвижность и изменяет морфологию сперматозоидов [95]. Многие аспекты оксидативного стресса обусловлены повреждением митохондрий, энергетический потенциал которых регулируется инозитолами [96, 97]. Эксперименты *in vitro* показали [98, 99], что инкубация сперматозоидов от пациентов с олигоастенотератоспермией в среде с МИ восстанавливает структуру митохондрий, увеличивает митохондриальный мембранный потенциал, а также разрушает аморфный волокнистый материал, покрывающий сперматозоиды, уменьшая вязкость семенной жидкости и повышая подвижность сперматозоидов. Таким образом, МИ оказывает благотворное влияние на морфологию и моторику сперматозоидов, способность к оплодотворению и качество эмбрионов [99]. Результаты клинических исследований также подтвердили полученные экспериментальные эффекты МИ [100–102].

Снижением подвижности и нарушением морфологии сперматозоидов часто обусловлено бесплодие у мужчин с метаболическим синдромом, сходным по патогенезу с СПКЯ [103]. Лечение таких пациентов 1 г МИ, 30 мг L-карнитина, L-аргинина и витамина Е, 55 мкг селена и 200 мкг фолиевой кислоты дважды в день в течение трех месяцев не только повышает уровень тестостерона и чувствительность к инсулину, но и значительно улучшает характеристики эякулята (концентрация сперматозоидов, морфология и подвижность) [100].

В одном из исследований [104] показано улучшение общей подвижности сперматозоидов в посткоитальном цервикальном тесте при использовании женщинами вагинальных суппозиториях с МИ в период перiovуляции, что повышает вероятность наступления беременности и при этом не влияет на структурные и биохимические свойства цервикальной слизи.

В России также доступен интимный гель с МИ для поддержания оплодотворяющей способности сперматозоидов (Актиферт-Гель)

и комплекс для повышения мужской фертильности с МИ, карнитином, аргинином, цистеином, селеном, цинком, витамином Е и фолиевой кислотой Актиферт-Андро.

Основные выводы The Expert Group on Inositol – 2020

Мио-инозитол и D-хиро-инозитол являются наиболее важными стереоизомерами инозитола. МИ может превращаться в ДХИ с помощью специфической эпимеразы под контролем инсулина, и их соответствующие концентрации зависят от потребности ткани.

Физиологическое соотношение МИ/ДХИ составляет 40:1 в плазме и 100:1 в яичнике.

МИ и ДХИ выполняют различные функции в организме, в некоторых случаях оказывая противоположные эффекты (высокие концентрации ДХИ в фолликулярной жидкости снижают качество blastocysts, тогда как роль МИ благоприятна).

МИ и ДХИ – сенситизаторы инсулина: МИ участвует в клеточном поглощении глюкозы, ДХИ – в синтезе гликогена. Кроме того, ДХИ влияет на стероидогенез, по кривой «доза – эффект» уменьшая экспрессию гена ароматазы, а следовательно, преобразование тестостерона в эстроген. МИ в яичнике является одним из вторичных мессенджеров ФСГ.

Доказана эффективность МИ или в сочетании с ДХИ в физиологическом соотношении 40:1 при лечении СПКЯ.

Установлено, что комбинация МИ и альфа-лактальбумина увеличивает кишечную абсорбцию и терапевтические эффекты МИ.

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США включило МИ в перечень общепризнанных безопасных соединений.

Заключение

Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают важную роль недостатка МИ и ДХИ – основных стереоизомеров инозитола в патогенезе заболеваний, обусловленных инсулинорезистентностью, в том числе СПКЯ. Кроме поступления с пищей они синтезируются в поч-

ках, печени, яичках, молочной железе и мозге. Инозитолы входят в состав фосфолипидов всех клеточных мембран и являются одними из основных органических осмолитов. Синтез МИ и его последующая трансформация в ДХИ зависят от потребности ткани и строго контролируются инсулином. В плазме крови соотношение МИ/ДХИ составляет 40:1, тогда как в фолликулярной жидкости – 100:1. Оба стереоизомера являются сенситизаторами инсулина и реализуют его различные эффекты: МИ участвует в клеточном поглощении глюкозы, ДХИ – в синтезе гликогена. Кроме того, ДХИ влияет на стероидогенез, а МИ относится к одним из вторичных мессенджеров ФСГ в яичнике. МИ через фактор транскрипции PPAR-гамма в адипоцитах участвует в регуляции углеводного обмена.

Яичники у женщин с СПКЯ характеризуются не только снижением содержания общего уровня инозитолов, но и нарушением баланса между его основными изомерами – МИ и ДХИ. Индуцированная инсулином чрезмерная эпимеризация МИ в ДХИ истощает запасы МИ и приводит к переизбытку ДХИ, снижая соотношение МИ/ДХИ в фолликулярной жидкости до 0,2:1.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что МИ или МИ с ДХИ в пропорции 40:1, соответствующей физиологическому содержанию в плазме крови, целесообразно применять при метаболических, гормональных и репродуктивных нарушениях у женщин с СПКЯ. Оптимальной терапевтической схемой, клинически апробированной у женщин с СПКЯ, признана комбинация МИ и ДХИ в соотношении 40:1 с общим суточным потреблением инозитолов от 1 до 4 г в течение трех или шести месяцев. Несмотря на необходимость проведения дальнейших более масштабных исследований в этом направлении, уже на данном этапе очевидно, что инозитолы могут занять достойное место среди инсулин-сенситизирующих препаратов благодаря эффективности и отсутствию побочных эффектов. 📌

Литература

1. *Facchinetti F, Bizzarri M., Benvenaga S. et al.* Results from the international consensus conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in obstetrics and gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015. Vol. 195. P. 72–76.
2. *Bevilacqua A., Carlomagno G., Gerli S. et al.* Results from the international consensus conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in obstetrics and gynecology – assisted reproduction technology // *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 31. № 6. P. 441–446.
3. *Facchinetti F, Appetecchia M., Aragona C. et al.* Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: a further help for human reproduction and beyond // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020. Vol. 16. № 3. P. 255–274.
4. *Parthasarathy R., Eisenberg F.Jr.* The inositol phospholipids: a stereochemical view of biological activity // *Biochem. J.* 1986. Vol. 235. № 2. P. 313–322.
5. *Dinicola S., Minini M., Unfer V. et al.* Nutritional and acquired deficiencies in inositol bioavailability. Correlations with metabolic disorders // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. № 10. P. 2187.
6. *Yancey P.H.* Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses // *J. Exp. Biol.* 2005. Vol. 208. № 15. P. 2819–2830.
7. *Michell R.H.* Do inositol supplements enhance phosphatidylinositol supply and thus support endoplasmic reticulum function? // *Br. J. Nutr.* 2018.
8. *Beemster P., Groenen P., Steegers-Theunissen R.* Involvement of inositol in reproduction // *Nutr. Rev.* 2002. Vol. 60. № 3. P. 80–87.
9. *Clements R.S.Jr., Diethelm A.G.* The metabolism of myo-inositol by the human kidney // *J. Lab. Clin. Med. Eng.* 1979. Vol. 93. № 2. P. 210–219.
10. *Wong Y.H., Kalmbach S.J., Hartman B.K. et al.* Immunohistochemical staining and enzyme activity measurements show myo-inositol-1-phosphate synthase to be localized in the vasculature of brain // *J. Neurochem.* 1987. Vol. 48. № 5. P. 1434–1442.
11. *Loewus M.W., Loewus F.A., Brillinger G.U. et al.* Stereochemistry of the myo-inositol-1-phosphate synthase reaction // *J. Biol. Chem.* 1980. Vol. 255. № 24. P. 11710–11712.
12. *Heimark D., McAllister J., Larner J.* Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls // *Endocr. J.* 2014. Vol. 61. № 2. P. 111–117.
13. *Monastra G., Unfer V., Harrath A.H. et al.* Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients // *Gynecol. Endocrinol.* 2017. Vol. 33. № 1. P. 1–9.
14. *Facchinetti F., Dante G., Neri I.* The ratio of MI to DCI and its impact in the treatment of polycystic ovary syndrome: experimental and literature evidences // *Front. Gynecol. Endocrinol.* 2016. Vol. 3. P. 103–109.
15. *Unfer V., Carlomagno G., Papaleo E. et al.* Hyperinsulinemia alters myo-inositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS // *Reprod. Sci.* 2014. Vol. 21. № 7. P. 854–858.
16. *Bevilacqua A., Bizzarri M.* Inositols in insulin signaling and glucose metabolism // *Int. J. Endocrinol.* 2018.
17. *Bizzarri M., Fuso A., Dinicola S. et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016. Vol. 12. № 10. P. 1181–1196.
18. *Lagana A.S., Garzon S., Casarin J. et al.* Inositol in polycystic ovary syndrome: restoring fertility through a pathophysiology-based approach // *Trends Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 29. № 11. P. 768–780.
19. *Nestler J.E., Unfer V.* Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success // *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 31. № 7. P. 501–505.
20. *Ijuin T., Takenawa T.* Regulation of insulin signaling and glucose transporter 4 (GLUT4) exocytosis by phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) phosphatase, skeletal muscle, and kidney enriched inositol polyphosphate phosphatase (SKIP) // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287. P. 6991–6999.
21. *Kim J.N., Han S.N., Kim H.K.* Phytic acid and myo-inositol support adipocyte differentiation and improve insulin sensitivity in 3T3-L1 cells // *Nutr. Res.* 2014. Vol. 34. № 8. P. 723–731.
22. *Croze M.L., Soulage C.O.* Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases // *Biochimie.* 2013. Vol. 95. № 10. P. 1811–1827.
23. *Lagana A.S., Vitale S.G., Nigro A. et al.* Pleiotropic Actions of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) in dysregulated metabolic homeostasis, inflammation and cancer: current evidence and future perspectives // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. № 7. P. 999.
24. *Chukwuma C.I., Ibrahim M.A., Islam M.S.* Myo-inositol inhibits intestinal glucose absorption and promotes muscle glucose uptake: a dual approach study // *J. Physiol. Biochem.* 2016. Vol. 72. № 4. P. 791–801.
25. *Pak Y., Huang L.C., Lilley K.J. et al.* In vivo conversion of [3H]myo-inositol to [3H]chiroinositol in rat tissues // *J. Biol. Chem.* 1992. Vol. 267. № 24. P. 16904–16910.
26. *Larner J.* D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance // *Int. J. Exp. Diabetes Res.* 2002. Vol. 3. P. 47–60.

27. *Gaspers L.D., Pierobon N., Thomas A.P.* Intercellular calcium waves integrate hormonal control of glucose output in the intact liver // *J. Physiol.* 2019. Vol. 597. № 11. P. 2867–2885.
28. *Condorelli R.A., Calogero A.E., Di Mauro M. et al.* PCOS and diabetes mellitus: from insulin resistance to altered beta pancreatic function, a link in evolution // *Gynecol. Endocrinol.* 2017. Vol. 33. № 9. P. 665–667.
29. *Milewska E.M., Czyzyk A., Meczekalski B. et al.* Inositol and human reproduction. From cellular metabolism to clinical use // *Gynecol. Endocrinol.* 2016. Vol. 32. № 9. P. 690–695.
30. *Breen S.M., Andric N., Ping T. et al.* Ovulation involves the luteinizing hormone-dependent activation of G(q/11) in granulosa cells // *Mol. Endocrinol.* 2013. Vol. 27. № 9. P. 1483–1491.
31. *Chiu T.T., Rogers M.S., Britton-Jones C. et al.* Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. № 2. P. 408–416.
32. *Taieb J., Grynberg M., Pierre A. et al.* FSH and its second messenger cAMP stimulate the transcription of human anti-Mullerian hormone in cultured granulosa cells // *Mol. Endocrinol.* 2011. Vol. 25. № 4. P. 645–655.
33. *Matsuda M., Tsutsumi K., Kanematsu T. et al.* Involvement of phospholipase C-related inactive protein in the mouse reproductive system through the regulation of gonadotropin levels // *Biol. Reprod.* 2009. Vol. 81. № 4. P. 681–689.
34. *Goud P.T., Goud A.P., Van Oostveldt P., Dhont M.* Presence and dynamic redistribution of type I inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in human oocytes and embryos during in-vitro maturation, fertilization and early cleavage divisions // *Mol. Hum. Reprod.* 1999. Vol. 5. № 5. P. 441–451.
35. *Orihuela P.A., Parada-Bustamante A., Zuniga L.M., Croxatto H.B.* Inositol triphosphate participates in an oestradiol nongenomic signalling pathway involved in accelerated oviductal transport in cycling rats // *J. Endocrinol.* 2006. Vol. 188. № 3. P. 579–588.
36. *Stocco C.* Tissue physiology and pathology of aromatase // *Steroids.* 2012. Vol. 77. № 1–2. P. 27–35.
37. *Sacchi S., Marinaro F., Tondelli D. et al.* Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2016. Vol. 14. № 1. P. 52.
38. *Nestler J.E., Jakubowicz D.J., de Vargas A.F. et al.* Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. № 6. P. 2001–2005.
39. *Teede H.J., Misso M.L., Michael F. et al.* Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* 2018. Vol. 110. № 3. P. 364–379.
40. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. № 1. P. 41–47.
41. *De Leo V., Musacchio M.C., Cappelli V. et al.* Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update // *Reprod. Biol. Endocrin.* 2016. Vol. 14. № 1. P. 38.
42. NIH. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) – Resources // prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/resources.aspx.
43. *La Marca A., Egbe T.O., Morgante G. et al.* Metformin treatment reduces ovarian cytochrome P-450c17 response to human chorionic gonadotrophin in women with insulin resistance-related polycystic PCOS // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. № 1. P. 21–23.
44. *Bremer A.A., Miller W.L.* The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism of hyperandrogenemia and insulin resistance // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. № 5. P. 1039–1048.
45. *De Leo V., La Marca A., Petraglia F.* Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome // *Endocr. Rev.* 2003. Vol. 24. № 5. P. 633–667.
46. *Qiao J., Feng H.L.* Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. № 1. P. 17–33.
47. *Baillargeon J.P., Diamanti-Kandarakis E., Ostlund R.E.Jr. et al.* Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 2. P. 300–305.
48. *Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P. et al.* Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome // *Endocr. Pract.* 2002. Vol. 8. № 6. P. 417–423.
49. *Baillargeon J.P., Nestler J.E., Ostlund R.E. et al.* Greek hyperinsulinemic women, with or without polycystic ovary syndrome, display altered inositols metabolism // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23. № 6. P. 1439–1446.
50. *Galazis N., Galazi M., Atiomo W.* D-Chiro-inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review // *Gynecol. Endocrinol.* 2011. Vol. 27. № 4. P. 256–262.
51. *Cheang K.I., Baillargeon J.P., Essah P.A. et al.* Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome // *Metab. Clin. Exp.* 2008. Vol. 57. № 10. P. 1390–1397.
52. *Unfer V., Carlomagno G., Dante G., Facchinetti F.* Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. № 7. P. 509–515.
53. *Muscogiuri G., Palomba S., Lagana A.S., Orio F.* Inositols in the treatment of insulin-mediated diseases // *Int. J. Endocrinol.* 2016.
54. *Arya B.K., Haq A.U., Chaudhury K.* Oocyte quality reflected by follicular fluid analysis in polycystic ovary syndrome (PCOS): a hypothesis based on intermediates of energy metabolism // *Med. Hypotheses.* 2012. Vol. 78. № 4. P. 475–478.
55. *Carlomagno G., Unfer V., Roseff S.* The D-chiro-inositol paradox in the ovary // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. № 8. P. 2515–2516.

56. Unfer V., Orru B., Monastra G. Inositols: from physiology to rational therapy in gynecological clinical practice // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016. Vol. 12. № 10. P. 1129–1131.
57. Dinicola S., Chiu T.T., Unfer V. et al. The rationale of the myo-inositol and D-chiro-inositol combined treatment for polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Pharmacol.* 2014. Vol. 54. № 10. P. 1079–1092.
58. Jeppesen J.V., Anderson R.A., Kelsey T.W. et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection // *Mol. Hum. Reprod.* 2013. Vol. 19. № 8. P. 519–527.
59. Visser J.A., Themmen A.P.N. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005. Vol. 234. № 1–2. P. 81–86.
60. Homburg R., Ray A., Bhude P. et al. The relationship of serum antimüllerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. № 4. P. 1077–1083.
61. Iliodromiti S., Kelsey T.W., Anderson R.A., Nelson S.M. Can anti-müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. № 8. P. 3332–3340.
62. Gilling-Smith C., Willis D.S., Beard R.W. et al. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol. 79. № 4. P. 1158–1165.
63. Ravanos K., Monastra G., Pavlidou T. et al. Can high levels of D-chiro-inositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality? // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 21. № 23. P. 5491–5498.
64. Lagana A.S., Unfer V. D-chiro-inositol's action as aromatase inhibitor: rationale and potential clinical targets // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23. № 24. P. 10575–10576.
65. Zeng L., Yang K. Effectiveness of myoinositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Endocrine.* 2018. Vol. 59. № 1. P. 30–38.
66. Kamenov Z., Kolarov G., Gateva A. et al. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance // *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 31. № 2. P. 131–135.
67. Lagana A.S., Vitagliano A., Noventa M. et al. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018. Vol. 298. № 4. P. 675–684.
68. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P. et al. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. № 5. P. 1750–1754.
69. Emekci Ozay Ö., Ozay A.C., Cagliyan E. et al. Myo-inositol administration positively effects ovulation induction and intrauterine insemination in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled, randomized trial // *Gynecol. Endocrinol.* 2017. Vol. 33. № 7. P. 524–528.
70. Facchinetti F., Orru B., Grandi G. et al. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials // *Gynecol. Endocrinol.* 2019. Vol. 35. № 3. P. 198–206.
71. Shokrpour M., Foroozanfar F., Afshar Ebrahimi F. et al. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial // *Gynecol. Endocrinol.* 2019. Vol. 35. № 5. P. 406–411.
72. Jamilian H., Jamilian M., Foroozanfar F. et al. Comparison of myo-inositol and metformin on mental health parameters and biomarkers of oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2018. Vol. 39. № 4. P. 307–314.
73. Raffone E., Rizzo P., Benedetto V. Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women // *Gynecol. Endocrinol.* 2010. Vol. 26. № 4. P. 275–280.
74. Agrawal A., Mahey R., Kachhawa G. et al. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial // *Gynecol. Endocrinol.* 2019. Vol. 35. № 6. P. 511–514.
75. Vitagliano A., Saccone G., Cosmi E. et al. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019. Vol. 299. № 1. P. 55–68.
76. Crawford T.J., Crowther C.A., Alsweiler J. et al. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 17. № 12. CD011507.
77. Hanem L.G.E., Stridsklev S., Juliusson P.B. et al. Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age: follow-up of two RCTs // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 103. № 4. P. 1612–1621.
78. FDA. Opinion: Inositol 2017. Available from: <https://wayback.archive-it.org/7993/20171031060718/https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/ucm260436.ht>.
79. Ozay A.C., Emekci Ozay O., Okyay R.E. et al. Different effects of myoinositol plus folic acid versus combined oral treatment on androgen levels in PCOS women // *Int. J. Endocrinol.* 2016.
80. Minozzi M., Costantino D., Guaraldi C. et al. The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* 2011. Vol. 27. № 11. P. 920–924.
81. Bevilacqua A., Dragotto J., Giuliani A. et al. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model // *J. Cell. Physiol.* 2019. Vol. 234. № 6. P. 9387–9398.

82. *Le Donne M., Metro D., Alibrandi A. et al.* Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23. № 5. P. 2293–2301.
83. *Pundir J., Psaroudakis D., Savnur P. et al.* Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials // *BJOG.* 2018. Vol. 125. № 3. P. 299–308.
84. *Gateva A., Unfer V., Kamenov Z.* The use of inositol(s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a comprehensive review // *Gynecol. Endocrinol.* 2018. Vol. 34. № 7. P. 545–550.
85. *Unfer V., Carlomagno G., Rizzo P. et al.* Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 15. № 4. P. 452–457.
86. *Isabella R., Raffone E.* CONCERN: Does ovary need D-chiro-inositol? // *J. Ovarian Res.* 2012. Vol. 5. № 1. P. 14.
87. *Colazingari S.T.M., Najjar R., Bevilacqua A.* Treatment of hyperandrogenism by myo-inositol: results from a randomized controlled trial // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 11. P. 1405.
88. *Nordio M., Basciani S., Camajani E.* The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23. № 12. P. 5512–5521.
89. *Benelli E., Del Ghianda S., Di Cosmo C. et al.* A combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women // *Int. J. Endocrinol.* 2016.
90. *Unfer V., Facchinetti F., Orru B. et al.* Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Endocr. Connect.* 2017. Vol. 6. № 8. P. 647–658.
91. *Schneider S.* Inositol transport proteins // *FEBS Lett.* 2015. Vol. 589. № 10. P. 1049–1058.
92. *Garzon S., Lagana A.S., Monastra G.* Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiro-inositol or by glucose transporter inhibitors // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2019. Vol. 5. № 9. P. 697–703.
93. *Monastra G., Sambuy Y., Ferruzza S. et al.* Alpha-lactalbumin effect on myo-inositol intestinal absorption: *in vivo* and *in vitro* // *Curr. Drug Deliv.* 2018. Vol. 15. № 9. P. 1305–1311.
94. *Montanino Oliva M., Buonomo G., Calcagno M., Unfer V.* Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women // *J. Ovarian. Res.* 2018. Vol. 11. № 1. P. 38.
95. *Omu A.E.* Sperm parameters: paradigmatic index of good health and longevity // *Med. Princ. Pract.* 2013. Vol. 22. Suppl. 1. P. 30–42.
96. *Condorelli R.A., La Vignera S., Mongioi L.M. et al.* Myo-inositol as a male fertility molecule: speed them up! // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 21. № 2. Suppl. P. 30–35.
97. *Cryns K., Shamir A., Van Acker N. et al.* IMPA1 is essential for embryonic development and lithium-like pilocarpine sensitivity // *Neuropsychopharmacology.* 2008. Vol. 33. № 3. P. 674–684.
98. *Colone M., Marelli G., Unfer V. et al.* Inositol activity in oligoasthenoteratospermia – an *in vitro* study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010. Vol. 14. № 10. P. 891–896.
99. *Condorelli R.A., La Vignera S., Bellanca S. et al.* Myoinositol: does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility? // *Urology.* 2012. Vol. 79. № 6. P. 1290–1295.
100. *Montanino Oliva M., Minutolo E., Lippa A. et al.* Effect of myoinositol and antioxidants on sperm quality in men with metabolic syndrome // *Int. J. Endocrinol.* 2016.
101. *Calogero A.E., Gullo G., La Vignera S. et al.* Myoinositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study // *Andrology.* 2015. Vol. 3. № 3. P. 491–495.
102. *Dinkova A., Martinov D., Konova E.* Efficacy of myo-inositol in the clinical management of patients with asthenozoospermia // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 21. № 2. Suppl. P. 62–65.
103. *Lotti F., Corona G., Degli Innocenti S. et al.* Seminal, ultrasound and psychobiological parameters correlate with metabolic syndrome in male members of infertile couples // *Andrology.* 2013. Vol. 1. № 2. P. 229–239.
104. *Montanino Oliva M., Poverini R., Lisi R. et al.* Treating woman with myo-inositol vaginal suppositories improves partner's sperm motility and fertility // *Int. J. Endocrinol.* 2016.

Use of Inositols in Polycystic Ovary Syndrome

O.A. Pustotina, PhD, Prof.

F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint-Petersburg

Contact person: Olga A. Pustotina, pustotina@gmail.com

The article presents key data on the physiology of inositols in the body, their pathogenetic role in the development of polycystic ovary syndrome, and the possibilities of myo-inositol and D-chiro-inositol in the restoration of ovarian function, metabolic parameters, and overcoming of infertility.

Key words: myo-inositol, D-chiro-inositol, insulin resistance, polycystic ovary syndrome

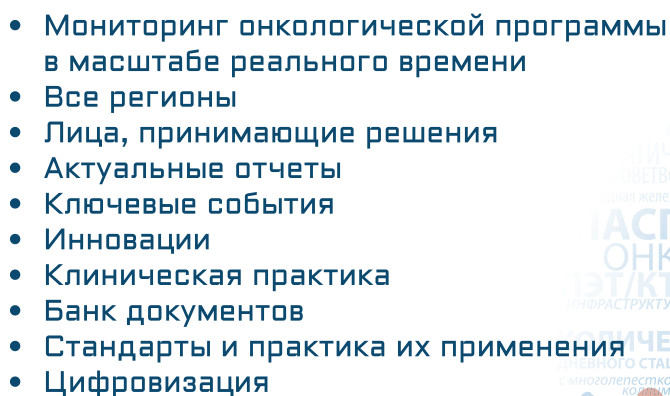


NOP2030.RU

СОБИРАЕМ
ДЕЛИМСЯ ИНФОРМАЦИЕЙ
АНАЛИЗИРУЕМ

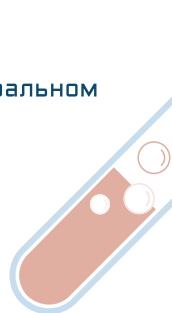


ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПОРТАЛ



Онлайн-освещение онкологической службы на федеральном и региональных уровнях на период 2018-2030 гг. в едином контуре цифровизации здравоохранения:

- руководителям онкологической службы
- организаторам здравоохранения
- врачам онкологам, радиологам, химиотерапевтам
- компаниям, представляющим препараты и оборудование для онкологии



news@nop2030.ru

Клинический опыт коррекции эндотелиальной дисфункции на этапе подготовки к беременности больных синдромом поликистозных яичников

И.В. Кузнецова, д.м.н., проф.¹, Е.А. Гаврилова²

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В., Гаврилова Е.А. Клинический опыт коррекции эндотелиальной дисфункции на этапе подготовки к беременности больных синдромом поликистозных яичников // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 28. С. 36–40.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-28-36-40

В статье представлены данные литературы, демонстрирующие наличие эндотелиальной дисфункции у больных синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и объясняющие ее происхождение. Аргументирована целесообразность медикаментозной коррекции дисфункции эндотелия у пациенток, планирующих беременность. Представлен клинический опыт применения сулодексида у больных СПКЯ с осложненным течением беременности в анамнезе.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, эндотелиальная дисфункция, осложнения беременности, прегонципционная подготовка, сулодексид

Патогенез эндотелиальной дисфункции

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – одно из наиболее распространенных полигенных эндокринных расстройств репродуктивной системы. Распространенность заболевания варьируется от 6 до 20% [1, 2].

Диагноз СПКЯ предполагает наличие симптомов минимум двух из трех кластеров: олиго/ановуляция, гиперандрогенизм, поликистозная морфология яичников – при исключении других заболеваний, связанных с гиперандрогенизмом и(или) ановуляцией [1]. На основании различных сочетаний диагностических критериев выделяют четыре фенотипа СПКЯ: классический фенотип А (гиперандрогенизм, олиго/ановуляция и поликистозная морфология яич-

ников), ановуляторный фенотип В (гиперандрогенизм и ановуляция), овуляторный фенотип С (гиперандрогенизм и поликистозная морфология яичников) и неандрогенный фенотип D (олиго/ановуляция и поликистозная морфология яичников).

Помимо эндокринных нарушений для пациенток с СПКЯ характерно наличие множественных метаболических аберраций, которые определяют риск сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории больных. Самый неблагоприятный метаболический профиль встречается у пациенток с фенотипами А и В [3]. Повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных СПКЯ обусловлено эндотелиальной дисфункцией [4], возникающей в результате дли-

тельной персистенции факторов, влияющих на состояние сосудистой стенки.

Эндотелий отвечает за множество функций сосудистой стенки и проявляет активность за счет синтеза и секреции ряда медиаторов, регулируя вазоконстрикторные/вазодилаторные, тромбогенные/антитромбогенные и другие свойства сосудов. В нормальных условиях антикоагулянтная и антитромботическая активность эндотелия преобладает над прокоагулянтной. Под действием повреждающих факторов функции эндотелия нарушаются, что сопровождается изменением сосудистого тонуса, проницаемости, увеличением прокоагулянтной, проагрегантной, антифибринолитической и провоспалительной активности.

К факторам, оказывающим повреждающее влияние на эндотелий, относятся механические травмы, вирусы, липополисахаридные фрагменты бактерий, иммунные комплексы, провоспалительные цитокины, активные формы кислорода, эндо- и экзотоксины, липопротеины низкой плотности, гомоцистеин и др. При эндокринных заболеваниях, в том числе СПКЯ, в качестве факторов эндотелиальной дисфункции выступают гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия,



дислипидемия, гипоестрогения и гиперандрогения.

Развитие эндотелиальной дисфункции у больных ожирением может происходить независимо от наличия метаболических аберраций – ее патогенез обеспечивает гиперпродукция активных форм кислорода (АФК) и провоспалительных цитокинов [5]. АФК обладают высокой повреждающей способностью, провоцируя развитие окислительного стресса [6]. У пациентов с ожирением уровень АФК повышен, что коррелирует с микрососудистой эндотелиальной дисфункцией [7]. Сниженная биодоступность оксида азота (NO) на фоне ожирения, возникающая из-за дефицита регулятора эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) кавеолина 1 либо усиленной экспрессии eNOS, нарушает физиологический баланс между NO и супероксидом кислорода, приводя к повреждению клеток эндотелия, снижению связывания тромбина и активации антикоагулянтных факторов, повышению адгезии и агрегации тромбоцитов [8, 9].

В патогенезе эндотелиальной дисфункции рассматривается независимое участие адипокинов, таких как лептин, адипонектин, резистин, ретинол-связывающий белок 4 и висфатин. У пациенток с СПКЯ отмечается увеличение секретируемого адипоцитами висфатина, которое прямо коррелирует со снижением эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии [10]. Пациентки с СПКЯ также отличаются повышенной экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста и матриксной металлопротеиназы 9, которые также связывают с увеличением риска эндотелиальной дисфункции [11].

В ряде исследований продемонстрировано повышение таких маркеров эндотелиальной дисфункции, как асимметричный диметиларгинин (ADMA), ингибитор активатора плазминогена 1 (PAI-1), молекулы адгезии sVCAM-1 и sICAM-1, у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой [12–14]. Уровни перечисленных маркеров часто коррелируют с метаболиче-

скими компонентами заболевания. Например, концентрация ADMA напрямую связана с уровнями триглицеридов, инсулина и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Наличие ожирения отягощает нарушения, регистрируются более высокие уровни ADMA и PAI-1, связь с повышенным HOMA-IR и уровнями инсулина у больных СПКЯ.

Биохимическим маркером эндотелиальной дисфункции при СПКЯ служит повышение в плазме крови уровней эндотелина 1 (ЭТ-1) – мощного вазоконстриктора, вырабатываемого поврежденным эндотелием [15]. Секретируемый через базолатеральный компартмент эндотелиальных клеток ЭТ-1 оказывает сосудосуживающий эффект на гладкомышечные стенки сосудов, действуя через два типа рецепторов – ET_A и ET_B . Экспрессия ET_B обнаружена также в эндотелии, где рецептор опосредует вазодилатацию путем взаимодействия с оксидом азота (NO) и простаглиндином.

В условиях нормальной функции эндотелия ЭТ-1 стимулирует секрецию NO через ET_B -рецепторы [16]. Высокие уровни ЭТ-1 способствуют быстрому насыщению ET_B -рецепторов в эндотелиоцитах, и избыток медиатора действует на рецепторы гладкомышечных клеток, индуцируя вазоконстрикцию. Существуют гендерные различия экспрессии ET_B : для мужчин характерна преимущественная экспрессия на гладкомышечных клетках сосудистой стенки, для женщин – в эндотелии. В результате у мужчин данный тип рецепторов опосредует вазоконстрикцию, у женщин – вазодилатацию. Повышенный уровень андрогенов у пациенток с СПКЯ способствует реализации эффектов ЭТ-1 по мужскому типу, приводя к вазоконстрикции. Подавление андрогенной продукции улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию у пациенток с СПКЯ [17].

Связь эндотелиальной дисфункции с гиперандрогенией прослеживается и в других аспектах. В исследовании с участием 83 женщин выявлены повышение

уровней ADMA у пациенток с гиперандрогенизмом и прямая корреляция этого маркера эндотелиальной дисфункции с уровнями свободного тестостерона.

На основании ряда исследований свободный тестостерон признан независимым предиктором эндотелиальной дисфункции у женщин [10]. Важно, что именно больные СПКЯ оказываются особо уязвимы в связи с возможным негативным влиянием избытка андрогенов на сосуды: инсулинорезистентность и гиперинсулинемия усугубляют ситуацию ввиду увеличения синтеза тестостерона яичниками и снижения секреции глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) [18–20].

Дополнительным фактором риска эндотелиальной дисфункции у больных СПКЯ служит снижение продукции эстрадиола. У женщин с сохраненной овуляцией максимальная эндотелий-зависимая вазодилатация наблюдается в поздней фолликулярной и средней лютеиновой фазах, которые отличаются ростом эстрогенной секреции [21, 22]. Нерегулярные менструальные циклы, нарушения фолликулогенеза и ановуляция, характерные для СПКЯ, сопряжены со снижением секреции эстрадиола, что негативно влияет на функцию эндотелия. У женщин с избыточной массой тела и ожирением независимо от овариальной дисфункции отмечается более высокая амплитуда колебаний уровней половых гормонов, что также может дестабилизировать эндотелий [23]. Наконец, наблюдаемое при СПКЯ изменение соотношения между эстрадиолом и эстроном, вероятно, является фактором, влияющим на нарушения функциональной активности эндотелиоцитов. Однако эффекты повышенного уровня эстронов в отношении эндотелия недостаточно изучены [24].

У молодых женщин нарушения функции эндотелия обычно носят компенсированный характер и крайне редко проявляются клинически. Но в условиях дополнительной нагрузки на эндотелий они могут манифестировать со-

судистыми осложнениями. Яркий пример такой дополнительной нагрузки – беременность.

При физиологической беременности наблюдается закономерное увеличение коагуляционного потенциала, которое проявляется ростом уровней прокоагулянтных факторов на фоне снижения фибринолитической и антикоагулянтной активности крови [25]. Эндотелий, испытывающий постоянный стресс, может не справиться с дополнительной прокоагулянтной нагрузкой и сформировать такие клинически значимые осложнения беременности, как привычный выкидыш, синдром задержки роста плода, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды. Ранние доклинические потери беременности, которые часто трактуются как бесплодие, неудачи экстракорпорального оплодотворения и осложнения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в виде синдрома гиперстимуляции яичников, также связывают с эндотелиальной дисфункцией.

Важно понимать, что эндотелиальная дисфункция определяет риск снижения фертильности и акушерских осложнений на начальных этапах беременности – в период имплантации и ранней плацентации. В неблагоприятных сосудистых условиях инвазия трофобласта не сопровождается полноценной перестройкой спиральных артерий эндометрия, в результате чего они становятся чувствительными к гемодинамическим изменениям в организме матери. Дисфункция эндотелия на уровне ворсин хориона приводит к нарушению целостности щеточной каймы и избыточной секреции тромбоксана A_2 , активации XII-фактора свертывания крови, что инициирует внутренний путь коагуляции в межворсинчатом пространстве. На фоне нарушений плацентарной перфузии отмечается редукция синтеза трофобластом и фетоплацентарным комплексом простаглицина, протеина С, протеина S и анти-тромбина III. Как следствие – от-

ложение фибрина, развитие эндотелиоза почечных клубочков, гипертензии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [26].

Логично предположить, что у пациенток с СПКЯ эндотелиальная дисфункция определяет риск гестационных осложнений и, вероятно, ухудшает исходы программ ВРТ, увеличивает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников, а также вносит вклад в снижение фертильности. Исходя из этого представляется актуальным проведение прекоцепционной коррекции эндотелиальной дисфункции у данного контингента больных.

Прекоцепционная коррекция эндотелиальной дисфункции

Средств, предназначенных для выполнения этой задачи, к сожалению, немного. Целенаправленным действием на эндотелий обладает препарат класса гликозаминогликанов группы гепаран-сульфатов сулодексид. В состав сулодексида входят два гликозаминогликана – быстродвижущаяся гепариноподобная фракция и дерматан сульфат, характеризующиеся высокой степенью тропности к эндотелию сосудов, аффинностью к анти-тромбину III и кофактору гепарина II [27].

Механизм антитромботического действия сулодексида заключается в ингибировании активности факторов Ха и Па, а также ингибировании адгезии тромбоцитов. Препарат уменьшает синтез фибриногена и стимулирует фибринолитическую активность за счет повышения секреции тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибирования секреции PAI-1. Ангиопротективное действие обусловлено восстановлением целостности и функциональной активности эндотелиальных клеток, повышением толщины базальной мембраны эндотелия, усилением синтеза простаглицина. Лекарственное средство характеризуется гипополипидемическим эффектом благодаря усилению экспрессии фермента липопротеинлипазы, что способствует снижению уровня липидов в крови. Сулодексид

благоприятно влияет на восстановление функции сосудистой стенки, тромборезистентного потенциала эндотелия, воздействует на реологические свойства крови путем уменьшения ее вязкости. Высокий профиль безопасности сулодексида и накопленный опыт его применения с целью улучшения функции эндотелия у различных категорий больных [28, 29] позволяют рекомендовать препарат для использования в рамках прегравидарной подготовки у женщин группы риска.

Первый клинический опыт применения сулодексида у больных СПКЯ на этапе прегравидарной подготовки

В настоящее время под нашим наблюдением находятся девять пациенток в возрасте 26–36 лет (средний возраст – $28,7 \pm 2,4$ года) с установленным диагнозом СПКЯ. Критериями включения пациенток в исследование служили:

- установленный диагноз СПКЯ;
- осложненное течение беременности в прошлом;
- планирование беременности.

Из исследования исключались пациентки с наличием очевидных причин невынашивания беременности, в том числе антифосфолипидным синдромом и полиморфизмом генов свертывающей системы крови, ассоциированным с высоким тромботическим риском.

Диагноз СПКЯ устанавливали на основании наличия не менее двух из трех кластеров (хроническая олиго/ановуляция, гиперандрогенизм, поликистозная морфология яичников) после исключения других причин гиперандрогенизма и ановуляции. На этапе скрининга с целью отбора пациенток с высоким риском эндотелиальной дисфункции проводилось комплексное клиничко-лабораторное обследование: анализ анамнестических данных, общий физикальный осмотр, исследование показателей углеводного, жирового обмена и определение гормонального профиля крови.

Все девять пациенток представили медицинские документы, подтверждавшие осложнения



в течении беременности, потенциально связанные с эндотелиальной дисфункцией. У пяти женщин в анамнезе отмечалось по одной беременности, у четырех – две беременности. Из 13 беременностей восемь (61,5%) завершились самопроизвольным выкидышем в первом триместре. Две беременности (15%) завершились преждевременными родами, течение трех осложнилось синдромом задержки развития плода, двух – преэклампсией.

В ходе обследования у всех пациенток установлены СПКЯ-фенотипы А и В, ассоциированные с гиперандрогенизмом и ановуляцией. Следует отметить, что именно эти фенотипы отличаются неблагоприятным профилем метаболического риска [3]. Нарушения углеводного и липидного обмена являются факторами риска развития эндотелиальной дисфункции. Индекс массы тела соответствовал идеальным значениям у пяти (55,5%) пациенток, избыточная масса тела (25–29,9 кг/м²) имела место у трех (33,3%) женщин. У одной пациентки выявлено морбидное ожирение. Инсулинорезистентность, установленная косвенно, на основании подсчета индекса HOMA-IR, отмечалась у пяти (55,5%) женщин. Только одна из них имела нормальную массу тела. Дислипидемия зафиксирована у семи (77,8%) пациенток, в том числе у всех пациенток

с нормальной массой тела. Таким образом, у всех включенных в исследование пациенток выявлены метаболические факторы риска эндотелиальной дисфункции.

С целью коррекции предполагаемой субклинической эндотелиальной дисфункции и предупреждения осложнений гестации все пациентки в период прегравидарной подготовки помимо традиционных мероприятий, включая использование витаминно-минеральных комплексов, получали препарат сулодексид (Вессел® Дуэ Ф) 250 ЛЕ дважды в сутки в течение месяца до и месяц на фоне стимуляции яичников.

Две пациентки не завершили планируемый двухмесячный курс ввиду наступления беременности в течение первого месяца приема препарата, по факту биохимического подтверждения беременности сулодексид был отменен. У четырех женщин беременность наступила на фоне стимуляции яичников кломифена цитратом, у одной – при использовании рекомбинантного фоллитропина. Две пациентки с дополнительными факторами бесплодия (1 – трубный фактор, 1 – мужской фактор) участвовали в программах ВРТ.

Одна беременность, полученная в результате ВРТ, прервалась на раннем сроке (биохимическая беременность). Течение беременности в пяти (55,5%) случаях осложнилось угрозой самопроиз-

вольного выкидыша, которая была преодолена с помощью повышения суточной дозы прогестagens. Три беременности завершились своевременно самопроизвольными родами, без осложнений. У пяти женщин беременности прогрессируют, отклонений в их течении во втором триместре не зафиксировано.

Предварительные данные демонстрируют вероятную пользу от применения сулодексида у больных СПКЯ с высоким риском гестационных осложнений. Обоснованием для прекоцепционной коррекции эндотелиальной дисфункции могут служить фенотипические особенности СПКЯ (сочетание гиперандрогенизма и ановуляции) и наличие дополнительных метаболических компонентов, в совокупности повышающие риск эндотелиоза [8, 24].

Сулодексид демонстрирует высокую клиническую эффективность в коррекции эндотелиальной дисфункции и профилактике сосудистых осложнений гестации. Хорошая переносимость и безопасность препарата позволяют назначать его в целях амбулаторного лечения без дополнительного контроля параметров гемостаза.

Продолжение исследований по применению сулодексида поможет определить его место в прекоцепционной подготовке больных с высоким риском эндотелиальной дисфункции. ❧

Литература

1. Clark N.M., Podolski A.J., Brooks E.D. et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome phenotypes using updated criteria for polycystic ovarian morphology: an assessment of over 100 consecutive women self-reporting features of polycystic ovary syndrome // *Reprod. Sci.* 2014. Vol. 21. № 8. P. 1034–1043.
2. Asgharnia M., Mirblook F., Soltani M.A. The prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in high school students in Rasht in 2009 according to NIH criteria // *Int. J. Fertil. Steril.* 2011. Vol. 4. № 4. P. 156–159.
3. Gharakhani M., Neghab N., Marzie F. Is reducing ovarian volume in polycystic ovarian syndrome patients after administration of metformin associated with improving cardiovascular risk factors // *Int. J. Fertil. Steril.* 2011. Vol. 5. № 2. P. 90–95.
4. Wild R.A., Carmina E., Diamanti-Kandarakis E. et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 5. P. 2038–2049.
5. Engin A. Endothelial dysfunction in obesity // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. Vol. 960. P. 345–379.
6. La Favour J.D., Dubis G.S., Yan H. et al. Microvascular endothelial dysfunction in sedentary, obese humans is mediated by NADPH oxidase: influence of exercise training // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016. Vol. 36. № 12. P. 2412–2420.
7. Godo S., Shimokawa H. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis // *Free Radic. Biol. Med.* 2017. Vol. 109. P. 4–10.

8. Godo S., Sawada A., Saito H. *et al.* Disruption of physiological balance between nitric oxide and endothelium-dependent hyperpolarization impairs cardiovascular homeostasis in mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016. Vol. 36. P. 97–107.
9. Murphy M.M., Fernandez-Ballart J.D. Homocysteine in pregnancy // *Adv. Clin. Chem.* 2011. Vol. 53. P. 105–137.
10. Pepene C.E. Evidence for visfatin as an independent predictor of endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2012. Vol. 76. № 1. P. 119–125.
11. Dambala K., Paschou S.A., Michopoulos A. *et al.* Biomarkers of endothelial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome // *Angiology*. 2019. Vol. 70. № 9. P. 797–801.
12. Moran L.J., Cameron J.D., Strauss B.J., Teede H.J. Vascular function in the diagnostic categories of polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* 2011. Vol. 26. № 8. P. 2192–2199.
13. Mohamadin A.M., Habib F.A., Al-Saggaf A.A. Cardiovascular disease markers in women with polycystic ovary syndrome with emphasis on asymmetric dimethylarginine and homocysteine // *Ann. Saudi Med.* 2010. Vol. 30. № 4. P. 278–283.
14. Teede H.J., Meyer C., Hutchison S.K. *et al.* Endothelial function and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: the effects of medical therapy // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. № 1. P. 184–191.
15. Turk J. Endothelial dysfunction and insulin resistance in young women with polycystic ovarian syndrome // *Med. Sci.* 2014. Vol. 44. № 5. P. 787–791.
16. Bourque S.L., Davidge S.T., Adams M.A. The interaction between endothelin-1 and nitric oxide in the vasculature: new perspectives // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. Vol. 300. № 6. P. R1288–R1295.
17. Usselman C.W., Yarovsky T.O., Steele F.E. *et al.* Androgens drive microvascular endothelial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome: role of the endothelin B receptor // *J. Physiol.* 2019. Vol. 597. № 11. P. 2853–2865.
18. Alemzadeh R., Kichler J., Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome // *Eur. J. Endocrinol.* 2010. Vol. 162. № 6. P. 1093–1099.
19. Freeman R., Pollack R., Rosenbloom E. Assessing impaired glucose tolerance and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome with a muffin test: an alternative to the glucose tolerance test // *Endocr. Pract.* 2010. Vol. 16. № 5. P. 810–817.
20. Farrell K., Antoni M.H. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94. № 5. P. 1565–1574.
21. Charkoudian N., Hart E.C.J., Barnes J.N., Joyner M.J. Autonomic control of body temperature and blood pressure: influences of female sex hormones // *Clin. Auton. Res.* 2017. Vol. 27. № 3. P. 149–155.
22. Schisterman E.F., Gaskins A.J., Mumford S.L. *et al.* Influence of endogenous reproductive hormones on F2-isoprostane levels in premenopausal women: the BioCycle Study // *Am. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 172. № 4. P. 430–439.
23. Yeung E.H., Zhang C., Albert P.S. *et al.* Adiposity and sex hormones across the menstrual cycle: the BioCycle Study // *Int. J. Obes.* 2013. Vol. 37. № 2. P. 237–243.
24. Dube R. Does endothelial dysfunction correlate with endocrinal abnormalities in patients with polycystic ovary syndrome? // *Avicenna J. Med.* 2016. Vol. 6. № 4. P. 91–102.
25. Мамаев А.Н. Практическая гемостазиология. Руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2014.
26. Heimrath J., Paprocka M., Czekanski A. *et al.* Pregnancy-induced hypertension is accompanied by decreased number of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2014. Vol. 62. № 4. P. 353–356.
27. Hoppensteadt D.A., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide // *Int. Angiol.* 2014. Vol. 33. № 3. P. 229–235.
28. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment // *Drug Des. Devel. Ther.* 2013. Vol. 8. P. 49–65.
29. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases // *Int. Angiol.* 2014. Vol. 33. № 3. P. 263–274.

Clinical Experience of Endothelial Dysfunction Correction at the Stage of Preparation for Pregnancy in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

I.V. Kuznetsova, PhD, Prof.¹, Ye.A. Gavrilova²

¹ Higher Medical School

² N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine

Contact person: Irina V. Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

The article presents literature data demonstrating the presence of endothelial dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and explaining its origin. The expediency of endothelial dysfunction medical correction in patients planning pregnancy is reasoned. Provided the clinical experience of sulodexide use in patients with PCOS with the complicated pregnancy history.

Key words: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenemia, endothelial dysfunction, pregnancy complications, pre-conception preparation, sulodexide

РАССВЕТ НОВОЙ ЖИЗНИ



- Восстанавливает функциональную целостность эндотелия¹
- Не обладает антикоагулянтным эффектом при пероральном применении¹
- Позволяет снизить частоту развития гестационных осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией²⁻⁴

Рег.номер П N012490/01

Для получения подробной информации ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ВЕССЕЛ ДУЭ Ф.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Вессел Дуэ Ф, рег. номер П N012490/01. 2. Федоренко А.В., Дикке Г.Б. Плацентарная недостаточность у беременных с гестационной артериальной гипертензией и патогенетический подход к ее профилактике. Фарматека. 2015. 3. Dola L.L., Henyk N.I. Optimization of management tactics of women with fetal loss syndrome against the background of Thrombophilia. The Pharma Innovation Journal. 2017; 6(2): 172–173. 4. Мозговая Е.В., Печерина Л.В. Эффективность сулодексида в комплексной профилактике гестоза у беременных с сахарным диабетом типа 1. Фарматека. 2006; 3: 128–133.

ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

ООО «Альфасигма Рус», 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22/2, корпус 1, 4 этаж, пом. VII, комн. 1.
Тел./факс (495) 225-36-26, www.alfasigma.com.ru

РЕКЛАМА

Менопауза или менооптимизм: современная концепция активного долголетия

У подавляющего большинства женщин период менопаузального перехода и ранняя постменопауза сопровождаются выраженным климактерическим синдромом. Рассмотрению аспектов менопаузы, возможностей своевременно назначенной менопаузальной гормональной терапии, направленной на купирование климактерических симптомов, повышение качества жизни и снижение риска развития болезней старения, был посвящен круглый стол, организованный в рамках XXI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя».



Профессор, д.м.н.
С.В. Юренева

Ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор Светлана Владимировна ЮРЕНЕВА сфокусировала свое выступление на объединенном анализе исследований эффективности и безопасности ультра- и низкодозовой комбинированной менопаузальной гормональной терапии (МГТ) (Фемостон® мини и Фемостон® конти) у женщин в постменопаузе, а также на результатах исследова-

МГТ и альтернативная терапия климактерического синдрома: как применить результаты клинических исследований в реальной клинической практике

ния Pineamin-HRT и их значимости в реальной клинической практике.

Как известно, у россиянок возраст наступления менопаузы составляет 49–51 год. Около 75% женщин в возрасте 45–55 лет предъявляют жалобы на приливы, причем в 28,5% случаев средней и тяжелой степени. Как правило, вазомоторные симптомы (приливы, потливость, озноб) чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в ранней постменопаузе. Безусловно, вазомоторные симптомы продолжительностью в среднем 7,4 года существенно снижают качество жизни женщин.

В пери- и постменопаузе вазомоторные симптомы ассоциируются с нарушением сна, раздражительностью, неспособностью концентрировать внимание, плохим самочувствием. Кроме того, вазомоторные симптомы являются ранними предвестниками риска сердечно-сосудистых событий,

остеопоротических переломов, снижения когнитивных функций. Сегодня МГТ считается наиболее эффективным и безальтернативным терапевтическим методом уменьшения выраженности вазомоторных симптомов и профилактики тяжелых хронических заболеваний^{1–4}.

МГТ назначается строго по показаниям. Основные из них – вазомоторные симптомы с изменением настроения/нарушением сна, профилактика остеопороза у женщин с повышенным риском остеопоротических переломов, генитоуринарный синдром, сексуальная дисфункция, преждевременная и ранняя менопауза, в том числе из-за двусторонней овариэктомии, низкое качество жизни, обусловленное климактерием, включая артралгию и мышечную боль⁵.

Среди абсолютных противопоказаний для назначения МГТ прежде всего выделяют рак молочной железы (РМЖ) и эндометрия, тяже-

¹ The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // Menopause. 2017. Vol. 24. № 7. P. 728–753.

² Thurston R.C., Sutton-Tyrrell K., Everson-Rose S.A. et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study // Circulation. 2008. Vol. 118. № 12. P. 1234–1240.

³ Crandall C.J., Aragaki A., Cauley J.A. et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. № 2. P. 524–534.

⁴ Maki P.M. Verbal memory and menopause // Maturitas. 2015. Vol. 82. № 3. P. 288–290.

⁵ Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М., 2016.

люю дисфункцию печени и порфирию, а также менингиому, которая является абсолютным противопоказанием для назначения гестагенов. При назначении МГТ помимо абсолютных противопоказаний следует учитывать и ряд относительных: миому матки/эндометриоз, мигрень, венозный тромбоз и эмболию, семейную гипертриглицеридемию, желчнокаменную болезнь, эпилепсию.

Безопасность МГТ имеет не меньшее значение, чем ее эффективность, поэтому женщины в постменопаузе должны использовать минимально оптимальную дозу гормональных препаратов. Согласно отечественным клиническим рекомендациям (2016 г.), дозу препарата необходимо титровать до самой низкой эффективной дозы, поскольку низко- и ультранизкодозовые пероральные эстрогены так же эффективны, как стандартные дозы МГТ, но характеризуются более благоприятным профилем безопасности.

Профессор С.В. Юренева уточнила, что женщинам в переходном периоде и перименопаузе с аменореей от шести и более месяцев назначается циклический режим комбинированной терапии эстроген-гестагенными препаратами в низкодозовой и стандартной форме: эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 10 мг (Фемостон® 1) с возможным последующим переходом на эстрадиол 2 мг/дидрогестерон 10 мг (Фемостон® 2).

При длительности постменопаузы 12 месяцев и более терапию эстроген-гестагенными препаратами назначают в непрерывном

режиме без менструальноподобного кровотечения: эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг (Фемостон® конти) или эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг (Фемостон® мини). В случае гистерэктомии проводят монотерапию эстрогенами в непрерывном режиме⁶.

Эффективность и безопасность МГТ препаратами Фемостон® конти и Фемостон® мини изучали в ряде исследований. Так, в многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании участвовали 313 женщин в постменопаузе с тяжелым климактерическим синдромом. Они были рандомизированы на три группы. Пациентки первой группы получали Фемостон® мини (эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг), пациентки второй – Фемостон® конти (эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг). В третьей группе назначали плацебо (три цикла) с последующим переходом на Фемостон® мини. Длительность терапии составила 52 недели⁷.

Согласно полученным данным, на фоне применения обоих эстроген-гестагенных препаратов значительно снизилось количество умеренных и тяжелых приливов. Прием препарата Фемостон® мини ассоциировался с высокой частотой аменореи и хорошим профилем переносимости: среднее количество дней с кровотечениями в группе Фемостона мини было в два раза меньше, чем в группе Фемостона конти.

В открытом многоцентровом исследовании оценивали безопасность непрерывной терапии препаратом Фемостон®

мини в отношении эндометрия у 446 женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом и интактной маткой. Длительность терапии составила 52 недели⁸. Результаты исследования продемонстрировали эффективность и хороший профиль безопасности ультранизкодозового препарата Фемостон® мини: общая частота аменореи составила 68%, у 14% пациенток имели место один-два случая кровяных выделений. Только у одной женщины отмечалась простая гиперплазия эндометрия.

Полученные данные позволили сделать вывод, что непрерывный прием препарата Фемостон® мини эффективно защищает эндометрий у женщин в постменопаузе с благоприятным показателем частоты аменореи.

В 2020 г. был опубликован объединенный анализ регистрационных исследований по оценке эффективности и безопасности препарата Фемостон® мини⁹. Оценка проводилась с учетом возраста пациенток (от 45 до 55 лет и от 55 лет и старше), длительности менопаузы (от > 12 месяцев до < 60 месяцев и от ≥ 60 месяцев), индекса массы тела (ИМТ) (< 25, от 25 до < 30, ≥ 30 кг/м²).

Объединенный анализ показал преимущество непрерывного приема препарата Фемостон® мини: зафиксирована статистически значимая разница в эффективности снижения приливов по сравнению с плацебо во всех исследуемых подгруппах. Наилучший ответ на ультранизкодозовую терапию препаратом Фемостон® мини продемонстрировали жен-

⁶ Sturdee D.W., Pines A., International Menopause Society Writing Group, Archer D.F. et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // Climacteric. 2011. Vol. 14. № 3. P. 302–320.

⁷ 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.

⁸ Bergeron C., Nogales F.F., Rechberger T. et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5mg 17beta-oestradiol and 2.5mg dydrogesterone: protection of the endometrium and amenorrhoea rate // Maturitas. 2010. Vol. 66. № 2. P. 201–205.

⁹ Tsiligiannis S., Wick-Urban B.C., van der Stam J., Stevenson J.C. Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17β-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone in subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms // Maturitas. 2020. Vol. 139. P. 20–26.

щины старше 55 лет с длительно-стью постменопаузы более пяти лет с нормальной и избыточной массой тела.

Согласно метаанализу общей выборки для оценки безопасности, терапия ультранизкими дозами эстрадиола/дидрогестерона хорошо переносилась во всех подгруппах, не выявлено ни одного случая РМЖ по данным маммографии, зарегистрирован один случай простой гиперплазии эндометрия. Минимальное число дней с кровотечениями отмечалось у женщин с продолжительностью менопаузы более пяти лет.

Таким образом, результаты мета-анализов подтвердили эффективность и благоприятный профиль безопасности ультранизкодозовой терапии препаратом Фемостон® мини в разных терапевтических группах.

Сотрудники отделения гинекологической эндокринологии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова провели исследование, результаты которого, по мнению докладчика, могут помочь практическим врачам при ведении пациенток с климактерическим синдромом. В открытом проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании комбинированной терапии, включавшей комплекс низкомолекулярных полипептидных фракций (PPG-пептиды) и низкодозовый эстроген-гестагенный препарат Фемостон® конти, участвовали 35 пациенток возрасте 45–59 лет с ИМТ $\leq 30,0$ кг/м², естественной менопаузой не менее 12 месяцев¹⁰. У всех пациенток имела место менопауза с тяжелыми проявлениями климактерического синдрома (> 20 баллов по шкале Грина). Пациентки были рандомизированы на две группы. В первой группе назначали монотерапию препаратом Фемостон® конти (эстра-

диол 1 мг/дидрогестерон 5 мг), во второй – терапию препаратом Фемостон® конти в комбинации с PPG-пептидами 10 мг. Длительность лечения составила 12 недель.

Оценка степени тяжести климактерического синдрома по шкале Грина к концу лечения продемонстрировала достоверное снижение тяжести климактерического синдрома в обеих группах, но более выраженное в группе комбинированной терапии (-75 и -67% соответственно). Оценка по шкале MRS, которая используется при head-to-head-исследовании, показала более значимое различие между группами в уменьшении выраженности климактерического синдрома – в группе комбинированной терапии – на 73%, в группе монотерапии – на 59% (p = 0,038).

К 12-й неделе лечения в обеих группах зафиксировано достоверное снижение тяжести приливов (п. 19, 20 по шкале Грина) и нарушений сна (п. 3 по шкале Грина). На фоне комбинированной терапии у большинства пациенток снижалась выраженность климактерических симптомов.

Полученные результаты позволили сделать вывод, что на фоне низкодозовой комбинированной МГТ + PPG можно достичь более значимого клинического эффекта без повышения дозы МГТ.

Резюмируя сказанное, профессор С.В. Юренева перечислила основные результаты объединенных исследований ультра- и низкодозовой эстроген-гестагенной МГТ у женщин в постменопаузе, которые следует учитывать в клинической практике:

- женщины старше 55 лет с длительно-стью менопаузы более пяти лет демонстрируют лучший ответ на ультранизкодозовую МГТ эстрадиолом 0,5 мг/дидрогестероном 2,5 мг;

- ультранизкодозовая МГТ (эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг) эффективна у женщин с нормальной и избыточной массой тела;
- непрерывный прием эстрадиола 0,5 мг/дидрогестерона 2,5 мг защищает эндометрий у женщин в постменопаузе с благоприятной частотой аменореи;
- минимальное число дней с кровотечениями наблюдается при длительности постменопаузы более пяти лет;
- использование низкодозовой комбинированной терапии «эстрадиол 1 мг/дидрогестерон 5 мг + PPG-пептиды» позволяет достичь более значимого клинического эффекта без повышения дозы МГТ.

Возможности использования результатов исследования PPG-HRT в клинической практике профессор С.В. Юренева проиллюстрировала на примерах.

Клиническая ситуация 1. МГТ начинается с использования ультранизкодозового препарата Фемостон® мини. Если через два-три месяца симптомы уменьшились, но не исчезли, без повышения дозы эстрадиола терапию можно дополнить курсом PPG-пептидов для достижения необходимого терапевтического эффекта.

Клиническая ситуация 2. МГТ начинается с применения низкодозового препарата Фемостон® конти. Если через два-три месяца симптомы уменьшились, но не исчезли, можно, не прекращая МГТ и не меняя дозу эстрадиола, провести дополнительное лечение PPG-пептидами для достижения терапевтической цели.

«Надеюсь, что это поможет нам быть более гибкими в лечении пациенток с климактерическим синдромом и использовать минимальные дозы гормонального препарата с высокой эффективностью и максимальной безопасностью», – резюмировала профессор С.В. Юренева.

¹⁰ Юренева С.В., Иванец Т.Ю., Ермакова Е.И., Аверкова В.Г. Результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического исследования применения комбинированной терапии, включающей препарат Пинеамин, у женщин в постменопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. Т. 20. № 2. С. 86–94.

Здоровье и качество жизни в постменопаузе

Как отметила Наталия Михайловна ПОДЗОЛКОВА, д.м.н., профессор, ведущая кафедрой акушерства и гинекологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, прогрессивное увеличение ожидаемой продолжительности жизни женщин (в России она составляет около 77,8 года) делает крайне актуальной проблему сохранения их здоровья и обеспечения высокого качества жизни.

По оценкам, российских женщин в возрасте 50–60 лет часто беспокоят стоматологические проблемы, заболевания дыхательных путей, менопаузальные симптомы, болезни сердечно-сосудистой системы, остеоартриты, снижение либидо. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), именно сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти женщин в мире.

Установлено, что с возрастом существенно увеличивается риск развития сердечно-сосудистых событий: почти у 72% российских женщин в возрасте 55–64 лет он высокий или очень высокий¹¹. Россия возглавляет первые десять стран с самым высоким уровнем смертности от заболеваний сердца, инсульта, высокого артериального давления на 100 тыс. населения среди мужчин и женщин в возрасте 35–74 лет^{12, 13}. Согласно данным ВОЗ, вклад в преждевременную смертность в России вносят

такие факторы, как артериальное давление, гиперхолестеринемия, курение, недостаток в пищевом рационе фруктов и овощей, избыточная масса тела, алкоголь и гиподинамия.

В исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации)¹⁴, опубликованном в 2014 г., продемонстрирована линейная зависимость между возрастом женщины и избыточной массой тела. Если в возрасте 25–34 лет только 12,4% женщин имеют ИМТ $\geq 30,0$ кг/м², то в возрасте 55–64 лет их доля достигает 46,9%. Причем в нашей стране распространенность ожирения среди женщин значительно выше, чем среди мужчин.

Препятствует ли МГТ развитию ожирения? В 2019 г. был проведен метаанализ по оценке изменения массы тела у женщин после менопаузы, включавший 11 исследований с участием 2472 женщин, находившихся в перименопаузе, а затем и в постменопаузе¹⁵. У женщин, применявших МГТ, отмечалось значительное снижение накопления абдоминального жира (-3,65%; 95%-ный доверительный интервал -5,91--1,38; $p = 0,0016$). Исследователи пришли к выводу, что МГТ потенциально может иметь значение в профилактике абдоминального типа ожирения у женщин в постменопаузе.

Наследственная предрасположенность, избыточный вес или ожирение, возраст, малоподвиж-



Профессор, д.м.н.
Н.М. Подзолкова

ный образ жизни, преобладание в питании рафинированных углеводов и жиров, урбанизация рассматриваются как генетические и эпигенетические факторы риска развития нарушений углеводного обмена. Данные эпидемиологических исследований показывают, что распространенность гипергликемии (уровень глюкозы > 7 ммоль/л) достигает более высоких показателей у женщин в возрасте 55–64 лет, когда уже имеет место клиническая манифестация сахарного диабета (СД) 2-го типа¹⁴.

Инсулинорезистентность служит таким же значимым предиктором сердечно-сосудистого риска, как и курение¹⁵. Инсулинорезистентность лежит в основе патофизиологических аспектов тромбообразования и атеросклеротических изменений у больных с нарушением углеводного обмена¹⁶.

Проведенные рандомизированные исследования демонстрируют эффективность МГТ в снижении уровня глюкозы и профилак-

¹¹ Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016. Т. 15. № 4. С. 29–37.

¹² Данные Росстата за 2014 г. // www.gks.ru.

¹³ Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics – 2015 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2015. Vol. 131. № 4. P. e29–322.

¹⁴ Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 6. С. 4–11.

¹⁵ Ambikairajah A., Walsh E., Tabatabaei-Jafari H., Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2019. Vol. 221. № 5. P. 393–409.e50.

¹⁶ Feinglos M.N., Bethel M.A. Type 2 diabetes mellitus. An evidence-based approach to practical management. Springer, 2008.

ке риска развития СД 2-го типа. Метаанализ 107 исследований показал, что у женщин без диабета МГТ снижает риск заболевания диабетом на 30%, а у женщин с диабетом – уровень глюкозы натощак на 15%¹⁷.

В ряде масштабных долгосрочных исследований (HERS, WHI, NHS) отмечалось уменьшение риска развития диабета у женщин, получавших МГТ¹⁸.

В обновленных рекомендациях по менопаузе и сахарному диабету (2018 г.) указано, что МГТ положительно влияет на гликемический профиль у женщин как без диабета, так и с СД 2-го типа. Своевременно начатая МГТ способна отсрочить развитие сахарного диабета. Из доступных и исследованных гестагенов в составе пероральной МГТ у женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе или СД 2-го типа предпочтительны прогестерон и дидрогестерон¹⁹. Особое значение в увеличении риска ССЗ имеет повышенный уровень общего холестерина, ко-

торый, по данным исследования ЭССЕ-РФ, наблюдается у 74,5% женщин в возрасте 55–64 лет¹⁴. Как известно, эстрогены позитивно влияют на липидный профиль. Они снижают концентрацию общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, липопротеина, который признан независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых событий, и повышают концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Безусловно, гестаген в составе МГТ не должен нивелировать положительные эффекты пероральной эстрогенной терапии, поэтому необходимо выбирать высокоселективный гестаген с учетом профиля безопасности. Таким гестагеном является дидрогестерон.

W. Hänggi и соавт. оценивали влияние МГТ на концентрацию липопротеина и индекс атерогенности. Показано, что пероральная МГТ дидрогестероном снижает концентрацию липопротеина на 30%, а индекс атерогенности – на 20%²⁰.

Не случайно в новых рекомендациях по менопаузе и дислипидемии (2020 г.) предпочтение отдается метаболически нейтральным гестагенам – дидрогестерону или прогестерону²¹.

Адекватное назначение МГТ в ранней постменопаузе и выбор оптимального режима дозирования в каждом конкретном случае не только позитивно влияют на показатели липидного обмена, но и снижают риск развития ССЗ. Профессор Н.М. Подзолкова завершила выступление фразой из статьи D.B. Ehrental и J.M. Catov²²: «Для большинства женщин в возрасте 18–64 года посещение гинеколога является первым и единственным шагом на пути установления контакта с врачами. Как ни парадоксально, на плечи врачей именно этой специальности ложится основная ответственность по раннему выявлению сердечно-сосудистых факторов риска и собственно сердечно-сосудистых заболеваний».

Международный подход к назначению и дальнейшему управлению менопаузальной гормональной терапией

Серж РОЗЕНБЕРГ (Serge ROSENBERG), профессор, заведующий отделением акушерства и гинекологии клиники Сан-Пьер, глава клиники менопаузы и остеопороза в Свободном университете Брюсселя, экс-президент Европейского об-

щества по менопаузе и андропauзе (EMAS), член Бельгийской ассоциации по менопаузе, акцентировал внимание специалистов на основных принципах назначения МГТ и целесообразности раннего начала менопаузальной гормонотерапии.

Более трети жизни современной женщины проходит в условиях дефицита половых гормонов. Ассоциированные с климаксом расстройства способствуют развитию ряда патологических состояний, прежде всего ССЗ, рака, остеопороза.

По оценкам, свыше 50% женщин в постменопаузе имеют легкие (24,6%), умеренные (17,6%) или тяжелые (8,1%) вазомоторные симптомы²³. Большинство женщин

¹⁷ Salpeter S.R., Walsh J.M.E., Ormiston T.M. et al. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women // *Diabetes Obes. Metab.* 2006. Vol. 8. № 5. P. 538–554.

¹⁸ Mauvais-Jarvis F., Manson J.A.E., Stevenson J.C., Fonseca V.A. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: evidence, mechanisms, and clinical implications // *Endocr. Rev.* 2017. Vol. 38. № 3. P. 173–188.

¹⁹ Slopian R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide // *Maturitas.* 2018. Vol. 117. P. 6–10.

²⁰ Hänggi W., Lippuner K., Riesen W. et al. Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997. Vol. 104. № 6. P. 708–717.

²¹ Anagnostis P., Bitzer J., Cano A. et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide // *Maturitas.* 2020. Vol. 135. P. 82–88.

²² Ehrental D.B., Catov J.M. Importance of engaging obstetrician/gynecologists in cardiovascular disease prevention // *Curr. Opin. Cardiol.* 2013. Vol. 28. № 5. P. 547–553.

²³ Dibonaventura M.D., Chandran A., Hsu M.-A., Bushmakina A. Burden of vasomotor symptoms in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom // *Int. J. Womens Health.* 2013. Vol. 5. P. 261–269.

с умеренными и тяжелыми вазомоторными симптомами являются кандидатами на назначение МГТ, однако лишь 25% женщин обращаются за медицинской помощью. Считается, что МГТ безопасна для здоровых женщин с симптомами, у которых постменопауза длится менее десяти лет, и для женщин моложе 60 лет, не имеющих противопоказаний к назначению МГТ.

Показаниями к назначению МГТ также являются лабильность настроения/депрессия, боль в суставах, вульвовагинальная атрофия (менопаузальный генитоуринарный синдром), профилактика и лечение остеопороза. Профессор С. Розенберг констатировал, что сегодня все большее распространение получают принципы оказания клинической помощи женщинам в постменопаузе, сформулированные еще в 1990-е гг.

Эстрогенный компонент в составе МГТ предотвращает потерю костной массы, связанную с менопаузой. В исследовании WHI (Women's Health Initiative) на фоне применения МГТ отмечалось снижение числа переломов²⁴. На основании данных об эффективности и безопасности МГТ ведущие европейские эксперты в области остеопороза признали МГТ методом профилактики и лечения остеопороза у женщин в постменопаузе моложе 60 лет²⁵.

Существует гипотеза «окна возможностей» – все зависит от возраста женщины и стадии репродуктивного старения. Своевременно начатая МГТ (во время менопаузального перехода или ранней менопаузы, когда у женщины еще здоровые артерии) способна предотвратить

развитие атеросклероза. Подтверждение тому – результаты исследования I. Lambrinoudaki и соавт.²⁶, в котором установлена обратная зависимость между концентрацией антимюллерова гормона и субклиническим атеросклерозом и уровнем общего холестерина у женщин.

Углубленный анализ данных WHI показал, что у женщин в возрасте до 60 лет в ранней постменопаузе на фоне комбинированной МГТ и терапии эстрогенами снижаются смертность от любой причины (- 5,0 и -5,5 случая на 1000 пациенток за более чем пятилетний период применения МГТ), риск сахарного диабета (- 5,5 и -13,0 случая), а также всех видов рака (-0,5 и -4,0 случая)²⁴. По мнению профессора С. Розенберга, в условиях клинической практики для оценки факторов риска у женщины в постменопаузе можно использовать интернет-калькулятор, в который следует ввести необходимые данные о пациентке. Докладчик проиллюстрировал сказанное на примерах оценки десятилетнего риска возникновения ССЗ у взрослых с помощью калькулятора (по данным Американской коллегии кардиологов (ACC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА) за 2013 г.).

Пример 1. Женщина европеоидной расы, 53 года, общий уровень холестерина – 200 мг/дл, холестерина ЛПВП – 55 мг/дл, систолическое артериальное давление – 130 мм рт. ст., не курит, диабета нет. Результат: очень низкий десятилетний риск развития ССЗ. Назначение МГТ для такой пациентки безопасно и эффективно.

Пример 2. Женщина европеоидной расы, 63 года, высокий уровень общего холестерина – 320 мг/дл, низкий уровень холестерина ЛПВП – 25 мг/дл, систолическое артериальное давление – 160 мм рт. ст., курит, страдает диабетом. Результат: женщина имеет высокий десятилетний риск развития ССЗ (один шанс из двух). Безусловно, такой пациентке не стоит назначать гормонотерапию.

Как известно, МГТ может увеличивать риск венозной тромбоэмболии. В исследовании WHI на фоне применения комбинированной МГТ абсолютный риск составил 5,5 случая на 1000 пациенток за более чем пятилетний период применения МГТ, а на фоне терапии эстрогеном – 2,5 случая на 1000 пациенток за аналогичный период²⁴. Поэтому, по словам докладчика, наличие в семейном анамнезе венозной тромбоэмболии считается противопоказанием к назначению МГТ.

Предполагается, что любое увеличение риска развития РМЖ на фоне МГТ незначительно. Исследование WHI показало некоторое увеличение риска РМЖ при использовании комбинированной МГТ – три случая на 1000 женщин за более чем пятилетний период применения МГТ. У женщин, которые свыше пяти лет получали только эстрогены, наблюдалось снижение риска: -2,5 случая на 1000 пациенток²⁴.

Проанализировав полученные результаты, ученые заинтересовались ролью прогестерона и его влиянием на РМЖ. Новые данные показали, что профиль риска таких прогестеронов, как прогестерон и дидрогестерон,

²⁴ Manson J.A.E., Kaunitz A.M. Menopause management – getting clinical care back on track // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. P. 803–806.

²⁵ Rozenberg S., Al-Daghri N., Aubertin-Leheudre M. et al. Is there a role for menopausal hormone therapy in the management of postmenopausal osteoporosis? // Osteoporosis Int. 2020.

²⁶ Lambrinoudaki I., Stergiotis S., Chatzivasileiou P. et al. Anti-müllerian hormone concentrations are inversely associated with subclinical atherosclerosis in premenopausal women // Angiology. 2020. Vol. 71. № 6. P. 552–558.

может существенно отличаться от профиля риска синтетических прогестагенов. В связи с этим комбинация эстрадиола и дидрогестерона была признана наиболее безопасной.

Перед назначением МГТ пациенток необходимо ознакомить с ожидаемыми преимуществами и рисками. Если пятилетний риск РМЖ (по данным NCI (Национальный институт онкологии) и исследования IBIS) низкий – менее 1,67%, МГТ можно назначать. О промежуточном пятилетнем риске (1,67–5%) пациентка должна быть проинформирована перед назначением МГТ. При высоком пятилетнем риске РМЖ (> 5%) назначать МГТ не рекомендуется²⁷.

В переходном периоде менопаузы или ранней постменопаузе (перименопаузе) МГТ целесообразно начинать с циклического или последовательного комбинированного режима. Он подразумевает ежедневный непрерывный прием 1 или 2 мг эстрадиола в комбинации с циклическим приемом прогестерона или дидрогестерона перорально в течение последних 12–14 дней каждого календарного месяца.

Большинство женщин со временем хотят перейти на непрерывный комбинированный режим, чтобы избежать менструального кровотечения. Непрерывная эстроген-гестагенная МГТ вызывает аменорею, а применение одной таблетки, содержащей эстрадиол 0,5 или 1 мг, в комбинации с дидрогестероном 5 мг один раз в сутки повышает приверженность терапии.

После начала непрерывной комбинированной МГТ в течение первых шести месяцев может наблюдаться вагинальное кровотечение, что вполне допустимо. В случае более продолительно-

го периода кровотечений должны быть проведены ультразвуковое исследование и биопсия эндометрия, чтобы исключить патологический процесс.

Женщинам с хирургической менопаузой после гистерэктомии в отсутствие эндометриоза показана монотерапия эстрогеном. Тем, у кого менопауза наступает после двусторонней овариэктомии, в первые два-три года после операции может потребоваться более высокая доза эстрогена. Таким пациенткам назначают гормонотерапию эстрадиолом 2 мг/сут. Назначать пероральные контрацептивы вместо МГТ не следует, поскольку на фоне их приема частота развития инфаркта миокарда и тромботического инсульта возрастает в два раза²⁸.

Рекомендуемая продолжительность использования МГТ – в течение пяти лет и до достижения женщиной 60-летнего возраста. Однако у многих женщин вазомоторные симптомы могут продолжаться на протяжении 10–20 лет. В этом случае необходимо обсудить с пациенткой возможность применения негормональных вариантов. Кроме того, можно увеличить период использования гормональной терапии. Эксперты ведущих зарубежных сообществ солидарны в том, что применение МГТ строго индивидуально и не подлежит отмене исключительно из-за возраста пациентки при условии, что польза превышает риск. Рекомендуются наиболее безопасные прогестагены, такие как дидрогестерон или прогестерон, в самых низких дозах.

Как показывает клинический опыт, в случае резкой отмены МГТ вазомоторные симптомы могут вернуться. Во избежание этого не следует отменять препа-

рат, достаточно постепенно снижать его дозу.

Завершая выступление, профессор С. Розенберг констатировал, что менопауза – это возможность компенсировать факторы риска. Для большинства женщин с вазомоторными симптомами в постменопаузе польза от лечения превышает риск. Начинать МГТ следует с циклического (последовательного комбинированного) режима сразу после наступления менопаузы. Впоследствии целесообразно перейти на непрерывный прием комбинированной эстроген-гестагенной терапии с использованием наиболее безопасного прогестагена.

Заключение

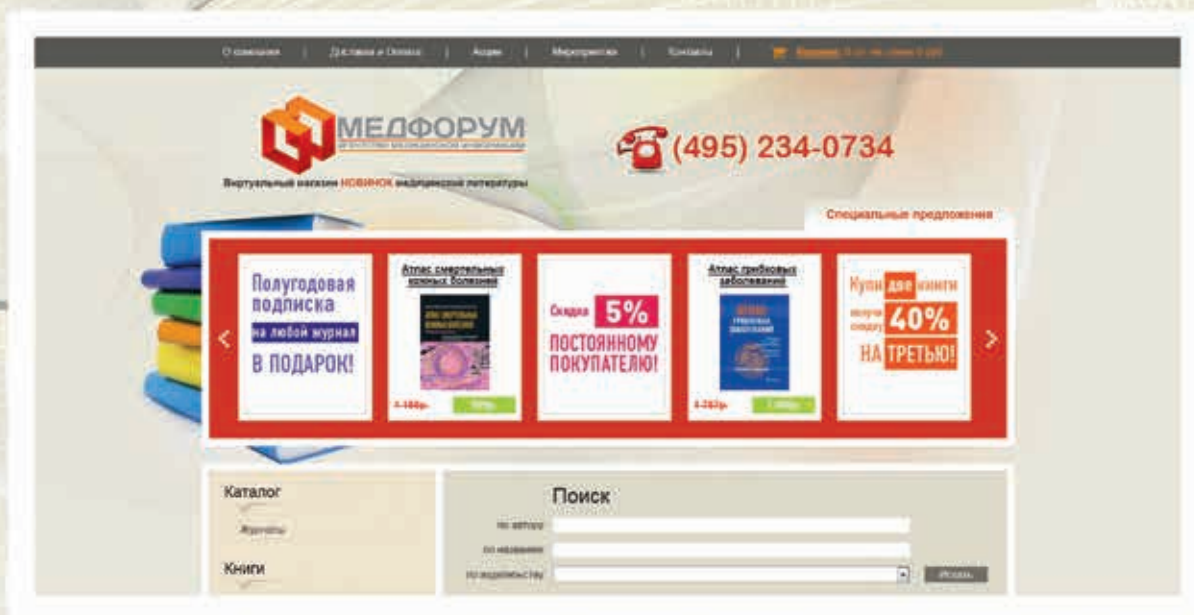
Развернувшая после выступления экспертов дискуссия продемонстрировала высокую заинтересованность участников круглого стола в затронутых проблемах. Подводя итог, эксперты отметили, что ведение женщин в такой сложный период жизни, как климактерий, должно быть направлено не только на поддержание качества их жизни, но и на создание основы активного долголетия. Наряду с общеизвестными принципами здорового образа жизни использование адекватной МГТ с учетом индивидуальных характеристик женщины поможет сохранить качество жизни и сегодня, и в отдаленной перспективе.

Линейка препаратов Фемостон® расширяет возможности врача при выборе наиболее подходящей тактики лечения при умеренных/тяжелых приливах и позволяет разработать программу лечения в постменопаузе. ◀

²⁷ Stuenkel C.A., Davis S.R., Gompel A. et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. № 11. P. 3975–4011.

²⁸ Freaney P.M., Khan S.S., Lloyd-Jones D.M., Stone N. The role of sex-specific risk factors in the risk assessment of atherosclerotic cardiovascular disease for primary prevention in women // J. Curr. Atheroscler. Rep. 202. Vol. 22. Article number 46.

Интернет-магазин медицинской книги www.mbookshop.ru



~ Только НОВИНКИ ~

~ Книги ЛУЧШИХ медицинских издательств ~

~ Ежедневное обновление ~

~ Без регистрации ~

~ ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ подход к расчету доставки ~

~ Подарки и СКИДКИ покупателям ~

~ Приятный интерфейс и УДОБНЫЙ поиск ~

Реклама

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!

Значение дефицита железа для здоровья женщин и будущих поколений

На симпозиуме, состоявшемся в рамках XXI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя», ведущие российские эксперты – гематологи, акушеры-гинекологи и терапевты обсудили значение дефицита железа для здоровья женщины и будущих поколений. Специалисты затронули проблемы железодефицита в акушерско-гинекологической практике, рассмотрели основные группы риска развития анемии, новые возможности диагностики и лечения дефицита железа.



Профессор, д.м.н.
Н.И. Стуклов

Группы риска развития железодефицитной анемии: новые возможности диагностики и лечения

Как отметил д.м.н., профессор, руководитель курса гематологии кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского факультета Российского университета дружбы народов Николай Игоревич СТУКЛОВ, между недостатком железа, здоровьем женщины и будущих поколений существует прямая связь. Железодефицитной анемией (ЖДА) страдают в первую очередь дети и женщины – наиболее социально значимые слои населения. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), анемия диагностируется при уровне гемоглобина в крови

у небеременных менее 120 г/л, у беременных – менее 110 г/л.

По данным эпидемиологических исследований, распространенность анемии в развитых и развивающихся странах различна. В развитых странах анемия диагностируется у 7% детей в возрасте 5–12 лет и 11% женщин, в развивающихся – у 46 и 47% соответственно^{1,2}. Высокая распространенность железодефицита в развивающихся странах может быть обусловлена не только отсутствием полноценного питания, но и большим количеством детей в семье, низким уровнем медицинского обслуживания.

В американском исследовании оценивали содержание ферритина и коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ) в зависимости от пола и возраста. Показано, что даже у здоровых женщин без признаков анемии имеет место недостаток железа. При этом надо отметить, что в США анемия наблюдается менее чем у 10% населения. Кроме того, в стране действует программа профилактики дефицита железа во время беременности³. Распространенность анемии в России остается на достаточно высоком уровне. По данным докладчи-

ка, анемия регистрируется у 38% женщин, госпитализированных в гинекологический стационар для обследования и установления диагноза. По данным других отечественных авторов, анемия выявляется у 35,8% женщин при наблюдении во время беременности, а частота анемии в популяции беременных варьируется от 27,8 до 48,3%. Таким образом, высокая частота дефицита железа (70–100%) среди указанной категории населения обуславливает необходимость его профилактики. Дефицит железа приводит к увеличению материнской и младенческой смертности, снижению либидо и репродуктивной функции, работоспособности и производительности труда, качества жизни, росту инфекционной заболеваемости матерей и детей.

Суточная потребность в железе у женщины репродуктивного возраста в 2,5 раза выше, чем у взрослого здорового мужчины. У беременной этот показатель еще выше: суточная потребность в железе в шесть раз превышает таковую у здорового мужчины. Не случайно в основе ведения беременной лежит адекватная профилактика дефицита железа⁴.

¹ Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков / под ред. А.Г. Румянцев, И.Н. Захаровой. М., 2015.

² UNICEF United Nations University WHO Iron deficiency anemia assessment prevention and control. A guide for programme managers. Geneva World Health Organization, 2001 (WHO/NHD/01:3).

³ Zacharski L.R., Ornstein D.L., Woloshin S., Schwartz L.M. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data // Am. Heart J. 2000. Vol. 140. № 1. P. 98–104.

⁴ Beard J.L. Iron requirements in adolescent females // J. Nutr. 2000. Vol. 130. Suppl. 2S. P. 440S–442S.



Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

Выделяют три стадии дефицита железа⁵. Предлатентная характеризуется отсутствием лабораторных признаков дефицита железа. Однако на этой стадии может повышаться абсорбция трехвалентного железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). На латентной стадии сокращаются запасы железа в организме (по данным лабораторных исследований). Последняя стадия – ЖДА. Среди общеанемических симптомов отмечаются слабость, бледность кожи, повышенная утомляемость, шум в ушах, снижение умственной деятельности, сердечная недостаточность. В отсутствие лечения состояние пациентов с ЖДА ухудшается, резко снижается иммунитет. В ходе диагностических процедур выявляют сидеропенический синдром, характеризующийся извращением вкуса и обоняния, выраженной мышечной слабостью, атрофией мышц, дистрофией кожи (выпадение волос, ломкость ногтей), ангулярным стоматитом, глосситом, субфебрилитетом, дисфагией, дисменореей, аменореей, бесплодием. Доказано, что у ребенка, мать которого во время беременности страдала дефицитом железа, высока вероятность нарушений умственного и психического развития.

Профессор Н.И. Стуков подчеркнул, что отсутствие адекватной профилактики железодефицита в нашей стране может привести к росту умственных и психических отклонений в следующем поколении.

Параметры состояний с дефицитом железа объединяет один общий критерий – дефицит железа в организме. ЖДА диагностируют, если уровень ферритина сыворотки ниже 30 мкг/л. Об НТЖ говорят, если данный показатель менее 20%. Высокий риск развития дефицита железа выявляется у па-

циентов с обильной кровопотерей, недостаточным потреблением железа, предшествующей ЖДА. У мужчин ЖДА обычно развивается на фоне тяжелой патологии ЖКТ, сопровождаемой кровотечением. К наиболее частым причинам развития ЖДА у женщин относят хроническую обильную кровопотерю при менструациях и заболеваниях репродуктивной системы, повышение потребности в железе (подростковый возраст, беременность, лактация). Кроме того, к развитию ЖДА могут приводить нарушения поступления (вегетарианство, алкоголизм), всасывания (атрофический гастрит, воспалительные заболевания кишечника, прием препаратов и др.) и транспорта железа⁵.

Важно понимать, что диагноз ЖДА пожизненный. Пациенты с диагностированной на основании результатов лабораторных исследований ЖДА входят в группу риска рецидива ЖДА и должны находиться под постоянным наблюдением специалиста.

Профилактические мероприятия проводятся у лиц с предрасположенностью к развитию ЖДА, а также на стадии предлатентного дефицита железа.

При ЖДА препаратами выбора являются те, которые содержат двухвалентное железо. Степень абсорбции двухвалентных солей железа в несколько раз выше, чем трехвалентных. Препараты, содержащие трехвалентное железо, требуют более длительного применения. Кроме того, препараты для лечения ЖДА должны содержать аскорбиновую кислоту, увеличивающую всасывание железа на 30%. Максимальной разовой дозой считается 100 мг элементарного железа, при которой всасывается до 14 мг микроэлемента. Препараты с замедленным высвобождением позволяют увеличить

всасывание и снизить побочные эффекты. Наиболее удобны для применения пероральные препараты пролонгированного действия, в частности Сорбифер Дурулес, содержащий 100 мг элементарного железа и аскорбиновую кислоту. Благодаря особой технологии производства после приема препарата Сорбифер Дурулес происходит замедленное высвобождение активного вещества, что обеспечивает его постепенное всасывание и помогает снижать повреждения слизистой оболочки ЖКТ.

Особое внимание следует уделять вторичной профилактике дефицита. Она заключается в регулярных профилактических осмотрах с целью раннего выявления анемии. Согласно федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЖДА (2015 г.), прием препаратов железа с профилактической целью предназначен для лиц из группы риска. Скрининг для выявления анемии проводят у всех небеременных каждые 5–10 лет в течение детородного возраста. Ежегодному скринингу подлежат женщины с факторами риска развития ЖДА. Завершая выступление, докладчик акцентировал внимание аудитории на резолюции экспертного совета «Актуальные вопросы диагностики и лечения железодефицита в клинической практике» (2020 г.). Под председательством главного внештатного терапевта Минздрава России, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора О.М. Драпкиной и президента Российского научного медицинского общества, академика РАН, д.м.н., профессора А.И. Мартынова в составе совета работали эксперты из 15 научно-исследовательских и образовательных учреждений регионов России⁶.

⁵ Стуков Н.И. Железодефицитная анемия в практике гинеколога. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения // Акушерство и гинекология. 2016. № 7. С. 99–104.

⁶ Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 8. № 4. С. 28–36.

Эксперты представили алгоритм выявления ЖДА и латентного дефицита железа, призванный помочь врачам в установлении и анализе причин дефицита железа. Диагностический алгоритм состоит из нескольких этапов.

Первый этап – оценка жалоб, сбор анамнеза для выявления факторов риска дефицита железа по наличию группы риска и/или симптомов, оценка внешнего вида пациента, состояния органов и систем.

Второй этап – общий анализ крови и оценка его результатов (проводятся ежегодно). Анемия диагностируется при уровне гемоглобина менее 110 г/л у беременных, менее 120 г/л у небеременных и менее 130 г/л у мужчин, а также

в случае выявления микроцитоза и гипохромии эритроцитов (MCV (объем эритроцитов в крови) менее 80 фл, MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) менее 28 пг).

Третий этап – лабораторное подтверждение дефицита железа (ферритин сыворотки). У женщин фертильного возраста при наличии факторов риска дефицита железа при концентрации гемоглобина менее 120 г/л (110 г/л у беременных), MCV менее 80 или 80–100 (микроцитарная или нормоцитарная анемия), MCH менее 28 или 28–32 (гипохромная или нормохромная анемия) и уровне ферритина сыворотки крови менее 30 мкг/л диагностируется ЖДА.

В отсутствие анемии, при наличии микроцитоза и гипохромии эритроцитов и/или уровне ферритина сыворотки менее 15 мкг/л устанавливается диагноз латентного дефицита железа.

Четвертый этап предполагает нозологическую диагностику. Выявление причины ЖДА должно быть обязательным условием установления соответствующего диагноза. Таким образом, выявление ЖДА или латентного дефицита железа требует назначения препаратов железа в зависимости от тяжести анемии и причин, вызвавших данную патологию. Необходимо проводить профилактические мероприятия, направленные на предотвращение рецидива дефицита железа, а также устранение факторов риска его развития.



Профессор, д.м.н.
И.И. Баранов

Пути решения проблемы железодефицита в акушерско-гинекологической практике

по сравнению с той, которая скрыта под водой. Так, скрытый латентный и предлатентный дефицит железа у беременных формируется в 92% случаев и трудно поддается диагностированию⁷.

По данным ВОЗ, в мире выраженный дефицит железа имеет каждая третья женщина репродуктивного возраста и каждая вторая беременная⁸. По данным Минздрава России за 2015–2019 гг., в стране частота анемии достигла 30–35% (к числу завершивших беременность).

Анемия – социальное заболевание. Действительно, в странах с неразвитой экономикой распространенность ЖДА значительно выше, чем в развитых странах. Однако значение имеют социальные и климатические условия, пищевые традиции.

На сегодняшний день доказано всестороннее влияние железодефицита на здоровье женщины

и ребенка, течение беременности. С дефицитом железа у беременной могут быть связаны преэклампсия, плацентарная недостаточность, преждевременные роды, гипогалактия в послеродовом периоде. Отдаленные последствия железодефицита во время беременности проявляются нарушением моторики, когнитивной и психической функции, поведенческого развития у ребенка.

Среди причин дефицита витаминов и микроэлементов у беременных можно отметить наступление беременности на фоне полигиповитаминоза и микроэлементоза, увеличение потребности в большинстве нутриентов, качественно и количественно несбалансированное питание, наличие факторов риска анемии, осложнения беременности⁹.

По данным Института питания РАН, у беременных часто отмечается дефицит магния, железа, йода,

⁷ Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Анемии беременных. Принципы современной терапии // Медицинский совет. 2015. № 20. С. 58–63.

⁸ The Global Prevalence of Anaemia in 2011. Geneva World Health Organization, 2015.

⁹ Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. М., 2006.

Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

кальция, цинка и хрома. С увеличением срока гестации возрастает потребление витаминов и микроэлементов. Увеличение потребления железа в первом триместре беременности составляет 16%, во втором – 59%, в третьем – 67%.

Плод получает железо от матери за счет активного транспорта через плаценту преимущественно в последние четыре недели беременности. У новорожденных, чьи матери страдали ЖДА, уровень ферритина, транспортного железа и коэффициент НТЖ значительно снижены. Корреляционная взаимосвязь между феррокинетическими параметрами у плода и концентрацией гемоглобина и сывороточного ферритина у матери указывает на то, что плод привлекает необходимое ему железо в количестве, пропорциональном его содержанию у матери.

При дефиците железа у матери в неонатальном периоде у плода чаще диагностируются внутри-

утробная гипоксия и гипотрофия. Кроме того, частота асфиксии новорожденных выше, чаще выявляются признаки внутриутробного инфицирования. У младенцев, родившихся от матерей с ЖДА, в период новорожденности наблюдаются значительная потеря массы тела и более медленное ее восстановление. Имеются данные о снижении уровня психомоторного развития у детей с ЖДА первых лет жизни. При этом нормализация уровня железа у таких детей приводит к положительному эффекту.

Профессор И.И. Баранов подчеркнул, что терапия ЖДА при беременности должна быть патогенетической и основываться на точном знании природы заболевания. Наряду с коррекцией дефицита железа необходимо также ликвидировать дефицит ряда микроэлементов, витаминов, белка, нормализовать гемодинамику, системные, обменные и органические нарушения, а также

провести профилактику и лечение сопутствующих осложнений гестационного процесса. Безусловно, ведение беременной с ЖДА требует междисциплинарного подхода, консультаций ряда специалистов. Основные принципы лечения ЖДА у беременных сводятся к следующему:

- ✓ невозможность купирования ЖДА диетой, состоящей из богатых железом продуктов;
- ✓ лечение препаратами железа;
- ✓ отказ от проведения гемотрансфузий в отсутствие жизненных показаний;
- ✓ преимущественное использование железа для перорального приема;
- ✓ длительное лечение, продолжение приема препаратов после нормализации содержания гемоглобина и эритроцитов.

В настоящее время разработан алгоритм скрининга, диагностики и лечения ЖДА у женщин репродуктивного возраста (рисунок).



Алгоритм скрининга, диагностики и лечения ЖДА у женщин репродуктивного возраста

Профилактический прием препаратов железа беременными позволяет снизить риск развития анемии на момент родоразрешения, а также риск послеродовых инфекций у матери и частоту рождения маловесных новорожденных, повысить уровень гемоглобина у матери в предродовой период.

Исследовательский холдинг ROMIR подготовил для компании «Эгис» исследование проблемы латентного дефицита железа в России в рамках проекта Super Iron – «Актуальные вопросы диагностики и лечения дефицита железа в клинической практике». Первая часть исследования представляла собой опрос терапевтов и акушеров-гинекологов из Москвы и Воронежа. Цель – изучить проблему установления диагноза и лечения латентного дефицита железа в России, выявить факторы, сдерживающие диагностику, и повысить важность диагностики латентного дефицита железа.

По словам большинства врачей, из-за отсутствия специфических симптомов женщины обращаются за помощью, когда ЖДА уже возникла. В рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС) фактически невозможно диагностировать латентный дефицит железа, если только женщина сама не придет к специалисту с результатами анализа крови. Кроме того, врачи не владеют необходимым объемом знаний о латентном дефиците железа.

Исследователи пришли к заключению, что диагностику латентного дефицита железа осложняет отсутствие симптомов, ресурсов для диагностики в системе ОМС, достаточного знания врачей о проблеме, а также стандартов лечения.

По мнению врачей, женщины положительно относятся к платной диагностике латентного дефицита железа, но редко пользуются этой услугой, поскольку списывают имеющиеся симптомы

на усталость. При ЖДА диагностики в системе ОМС занимает около одного-двух месяцев. Чтобы ускорить процесс, женщины готовы сдавать анализы платно. Необходимо направлять пациенток в лабораторию для сдачи анализов для выявления дефицита железа.

В ходе исследования врачи предложили ряд инициатив и мероприятий для повышения знаний о диагностике латентного дефицита железа:

- пилотные проекты по обеспечению потока на платную диагностику (врачи предоставляют адрес платной лаборатории, расположенной поблизости);
- национальные проекты включения показателей ферритина и сывороточного железа в диспансеризацию женщин репродуктивного возраста;
- специальные национальные программы «Будущая мама», предусматривающие диагностику латентного дефицита железа;
- специальные материалы для врачей по повышению осведомленности женщин о проблеме латентного дефицита железа и его диагностике;
- специальные мероприятия для врачей, посвященные именно проблеме латентного дефицита железа, а не ЖДА;
- информация о латентном дефиците железа с адресами платных лабораторий в спортзалах, бизнес-центрах, столовых, магазинах;
- общественный резонанс проблемы латентного дефицита железа.

В отношении проблемы диагностики железодефицитных состояний следует отметить один важный тренд: и у терапевтов, и у гинекологов отсутствует прямое распоряжение назначать лечение женщинам с ЖДА, тем более в отсутствие симптомов. И пациенты, и врачи фактически пропускают состояние латентного дефицита железа. Женщины репродуктивного возраста

без хронических заболеваний могут быть диагностированы только гематологом. Врачи отмечают, что установление диагноза латентного дефицита железа и его причин требует времени. По мнению терапевтов, бюджетная система здравоохранения не ориентирована на своевременную диагностику и лечение железодефицитных состояний. Как считают гинекологи, сегодня в клинической практике дефицит железа рассматривается только как симптом, сопутствующий гинекологической патологии. Согласно статистическим данным, в Москве лишь 5% женщин за год сдали анализ на ферритин. В Воронеже такой анализ по страховке ОМС невозможен.

Врачи по-разному относятся к проблеме выявления и лечения латентного дефицита железа. Их условно можно разделить на три категории: заинтересованные, имеющие средний интерес к проблеме и безразличные.

Выявлены факторы, сдерживающие диагностику латентного дефицита железа. Схема диагностики и лечения при симптомах железодефицитных состояний имеет характерные черты: пока врач устанавливает причины ЖДА, женщине назначаются препараты железа. Однако диагностика занимает много времени, и в большинстве случаев пациенты, не дождавшись результатов, начинают самолечение. Диагноза латентного дефицита железа как основного не устанавливают, а диагноз ЖДА могут зафиксировать только гематологи.

Как показали результаты исследования, терапевты и гинекологи назначают примерно одинаковый набор препаратов железа. У каждого врача есть любимые препараты с накопленным положительным опытом применения и положительными отзывами пациентов. Терапевты часто предлагают пациентам несколько препаратов на выбор, при этом



Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

наиболее назначаемым является Сорбифер Дурулес¹⁰. Об этом свидетельствуют результаты исследования PrIndex «Мониторинг назначения врачей», проведенного Ipsos Comcon в IV квартале 2019 г. в крупнейших городах России.

Все инициативы сводятся к централизации решений проблемы диагностики латентного дефицита железа. Прежде всего врачи предлагают включить анализ на ферритин в диспансеризацию женщин репродуктивного возраста.

Во второй части исследования анализировали мнение пациентов о проблеме установления диагноза и лечения латентного дефицита железа. С пациентами в возрасте 20–40 лет с ЖДА и латентным дефицитом железа из Москвы и Воронежа проводили часовые или полуторачасовые интервью. В ходе опроса выявлены инсайты и неудовлетворенные потребности пациентов, связанные с симптомами дефицита железа и ЖДА. Проанализированы требования пациентов к информационным источникам о проблемах дефицита железа.

Анализ данных исследования с участием пациентов продемонстрировал, что большинство из них не осознают серьезность проблемы дефицита железа, не осведомлены о ней, как, например, о пользе витамина В, кальция, фолатов при планировании беременности. Женщины понимают серьезность проблемы, только когда сталкиваются с клинически выраженной анемией. Из критических симптомов, которые способны подтолкнуть женщину к сдаче анализов для диагностики скрытых железодефицитных состояний, можно назвать обильные менструации, миомы и эндометриоз. Но часто женщины идут к специалистам, которые не занимаются проблемой дефицита железа.

Терапевты обычно не занимаются лечением железодефицитных состояний и перенаправляют пациентов к гематологу. Как уже отмечалось, продолжительное время поиска причин (2–4 месяца) заставляет женщин сдавать анализы платно и заниматься самолечением. Женщины принимают препараты железа до купирования симптомов (три-четыре недели), поскольку не хотят «пичкать себя» таблетками. Из препаратов предпочитают не таблетки, а БАД, витамины. Они легче усваиваются, легче переносятся. «Все остальное – химия», – типичный ответ женщин.

Пациенты, имеющие негативный опыт взаимодействия с врачами, предпочитают пользоваться информацией из доступных источников и лечиться самостоятельно. Как только симптомы исчезают и самочувствие налаживается, многие женщины прекращают прием препаратов.

Итак, женщинам не хватает профессиональных консультаций специалистов, интернет-ресурса о женском здоровье, быстрой диагностики и общественного резонанса проблемы латентного дефицита железа. Как правило, информацию о железодефицитных состояниях пациенты получают от врачей, фармацевтов, на форумах, из статей. Необходим единый информационный ресурс с проверенной актуальной информацией и решениями по алгоритму поведения при обнаружении симптомов дефицита железа.

Вернувшись к рассмотрению резолюции экспертного совета «Актуальные вопросы диагностики и лечения дефицита железа в клинической практике», докладчик подчеркнул, что женщины репродуктивного возраста – особый контингент. Поэтому в дополнение к экспресс-диагностике дефицита железа (анализ на сывороточный ферритин) при наличии выявленных факторов риска

необходимо ввести массовый скрининг клинически бессимптомных женщин с широким охватом населения (75–80%) в рамках ежегодной профилактической программы. Необходимо внести изменения в приказ Минздрава России от 13 марта 2019 г. № 124н, дополнив перечень анализов общим анализом крови, определением уровня ферритина сывотки крови и С-реактивного белка. И только на третьем этапе диагностических мероприятий следует проводить дообследование для выявления причины дефицита железа.

Практические рекомендации совета экспертов содержат перечень мероприятий для актуализации темы латентного дефицита железа в России. Рекомендуется в первую очередь выполнять эпидемиологические исследования по оценке распространенности латентного дефицита железа в России, создать национальную исследовательскую программу лабораторной диагностики железодефицитных состояний и федеральный регистр пациентов (терапевтических, гинекологических, кардиологических и др.). Кроме того, надо подготовить клинические рекомендации и действительные алгоритмы диагностики дефицита железа для врачей общей практики, акушеров-гинекологов, педиатров. Важно совершенствовать профессиональные навыки в рамках образовательных программ повышения квалификации врачей.

Совет экспертов счел необходимым обратиться в Минздрав России с инициативой о продолжении работы по совершенствованию нормативных документов, посвященных проблемам латентного дефицита железа и ЖДА. По мнению экспертов, следует обеспечить, исходя из назначений врачей общей практики, возможность бесплатного определения уровня ферритина

¹⁰ По данным компании IQVIA MAT, август 2020 г., в категории «Железосодержащие препараты» в руб. и уп.

сыворотки для широкого круга пациентов.

Подводя итог, профессор И.И. Баранов подчеркнул, что сегодня

можно помочь будущим поколениям вырасти здоровыми. Своевременная диагностика и коррекция дефицита железа у женщин

репродуктивного возраста является неоценимым вкладом в реализацию этой долгосрочной программы.



Профессор, д.м.н.
О.М. Драпкина

По словам директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины», главного внештатного специалиста по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора Оксаны Михайловны ДРАПКИНОЙ, диагностика и лечение дефицита железа являются междисциплинарной проблемой. Однако пациенты с анемией сначала оказываются на приеме у терапевта, поэтому перед медицинской общественностью стоит важная задача по разработке четких рекомендаций в отношении ранней диагностики железодефицитных состояний для врачей первичного звена. При этом приходится констатировать: диагностика осложняется тем, что латентный дефицит железа часто протекает бессимптомно и проявляется слабостью, снижением работоспособности, постоянной усталостью. Нередко у пациентов симптомы не ассоциируются с недостатком железа, и они не спешат за медицинской помощью к специалисту. Как следствие – дальнейшее снижение железа в организме и развитие ЖДА. Как уже отмечалось, в этом году состоялось заседание совета экспертов по актуальным вопросам

Проблема железодефицита в России: что нового

диагностики и лечения дефицита железа в России. Перед экспертами стояла задача разработать алгоритм выявления ЖДА и латентного дефицита железа. Участники сессии работали по специально разработанной программе, в результате чего был подготовлен итоговый документ, учитывающий мнения экспертов и предложения для применения в реальной клинической практике. Прежде всего подготовлены рекомендации по скринингу определенных групп населения с целью выявления латентного дефицита железа и профилактики развития ЖДА. Таким образом, сформулированы основные принципы диагностики и лечения железодефицитных состояний для использования в практическом здравоохранении. По словам профессора О.М. Драпкиной, появился новый инструмент для терапевта. В дальнейшем, после междисциплинарных обсуждений и дополнений, планируется распространить алгоритм по диагностике и лече-

нию латентного дефицита железа и ЖДА среди врачей первичного звена. Алгоритм должен помочь им в выявлении и анализе причин дефицита железа у пациентов.

Дефицит железа – важная социально значимая проблема. Имеются многочисленные данные о неблагоприятном влиянии дефицита железа на репродуктивное здоровье женщины и увеличение риска неблагоприятных исходов для ребенка. Поэтому необходимо продолжать поднимать вопросы и вести дискуссии о методах профилактики и лечения железодефицитных состояний на семинарах и конференциях, на междисциплинарном уровне решать проблемы здоровья женщин и будущих поколений в нашей стране.

В заключение профессор О.М. Драпкина отметила, что создание современных рекомендаций с учетом этиологии и патогенеза дефицита железа позволит значительно повысить качество и эффективность оказания медицинской помощи при дефиците железа.

Заключение

Железо – незаменимый компонент, необходимый для окислительно-восстановительного гомеостаза в организме человека. Препараты для лечения ЖДА должны содержать не только железо, но и аскорбиновую кислоту, увеличивающую его всасывание на 30%.

В состав препарата Сорбифер Дурулес входит 320 мг сульфата железа, соответствующего 100 мг двухвалентного железа, и 60 мг аскорбиновой кислоты. Препарат обладает пролонгированным действием, хорошо переносится

пациентами. Благодаря медленному выделению ионов железа не образуется высокая концентрация железа, что позволяет снизить вероятность поражения слизистой оболочки ЖКТ.

Сорбифер Дурулес отличается хорошим терапевтическим эффектом и широко используется для лечения железодефицитных состояний. Препарат предназначен для профилактики и лечения ЖДА, состояний, сопровождающихся дефицитом железа, профилактики дефицита железа при беременности и лактации. 



Держи баланс

Для профилактики и лечения
железодефицитной анемии

Сорбифер Дурулес:
препарат выбора¹ для
лечения и профилактики
ЖДА* благодаря быстрому
восстановлению
гемоглобина² и наличию
аскорбиновой кислоты³

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Сорбифер Дурулес

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Сорбифер Дурулес. РЕГ. УД. П. N011414/01. **ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Железа сульфат + [Аскорбиновая кислота].
Фармакотерапевтическая группа: железа препарат + витамин. **КОД АТХ:** B03AA07. **ПОКАЗАНИЯ:** Железодефицитная анемия, профилактика и лечение. Состояния, сопровождающиеся дефицитом железа. Профилактика дефицита железа при беременности, лактации и у доноров крови. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ. Патологические процессы, сопровождающиеся повышенным отложением железа (например, гемохроматоз, hemosiderosis). Регулярно проводимые переливания крови. Другие виды анемии, не связанные с дефицитом железа (апластическая, гемолитическая анемия, талассемия, мегалобластная анемия) или обусловленные нарушением утилизации железа (сидерохрестическая анемия, анемия, вызванная отравлением свинцом). Стеноз пищевода, кишечная непроходимость и/или обструктивные изменения ЖКТ. Совместное применение с парентеральными препаратами железа. **Состояния, связанные с аскорбиновой кислотой:** гипероксалурия, оксалатные камни в почках. Тромбофлебит, склонность к тромбозам. Детский возраст до 12 лет (из-за отсутствия клинических данных). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника (энтерит, дивертикулит, язвенный колит, болезнь Крона). Пожилой возраст пациента (в связи с отсутствием адекватных клинических данных). Заболевания печени, почек (в связи с отсутствием адекватных клинических данных), острые инфекционно-воспалительные процессы (см. раздел «Особые указания»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** Таблетки для приема внутрь. Таблетку нельзя делить, разжевывать, держать во рту или рассасывать. Таблетку следует проглотить целиком и запить водой. Таблетки можно принимать до еды или во время еды, в зависимости от индивидуальной переносимости ЖКТ. Нельзя принимать таблетки в положении лежа. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** пароксизмальная ночная гемоглобинурия, эритропоэтическая порфирия или поздняя кожная порфирия. **Нарушения со стороны иммунной системы:** гиперчувствительность, крапивница, анафилаксия. **Нарушения со стороны нервной системы:** головная боль, головокружение, слабость, раздражительность. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** отек гортани, боль в горле. **Нарушения со стороны ЖКТ:** тошнота, боль в животе, понос, диарея, изменения стула, диспепсия, рвота, гастрит, язвенное поражение пищевода, стеноз пищевода, метеоризм, окрашивание зубов (при неправильном использовании таблеток), язвы в полости рта. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** кожная сыпь, зуд. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** при применении в высоких дозах – гипероксалурия и формирование оксалатных почечных камней. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** ощущение жара.



Реклама

SRL_ADV_09/2020 РЕКЛАМА

* ЖДА – железодефицитная анемия.

1. По результатам исследования RIFindex «Мониторинг назначений врачей», проведенного ООО «Ипсос Комкон» в 4 квартале 2019 года в крупнейших городах России.
2. Дворецкий Л.И. Сравнительная Эффективность Железосодержащих Препаратов у больных Железодефицитной анемией. Клиницист № 1'2007.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Сорбифер Дурулес: World Health Organization. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva. WHO (2001). (http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf), last accessed Sept 9, 2015

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС»

121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8. Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Смешанные вагиниты – современный взгляд на проблему

На симпозиуме, организованном в рамках XXI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя», ведущие эксперты в области акушерства, гинекологии и перинатологии рассказали о роли прегравидарной подготовки в снижении частоты осложнений беременности, осложнений в родах и у новорожденных, а также о преимуществе двухэтапного метода терапии вульвовагинального кандидоза с интравагинальным применением лактобактерий LCR перед одноэтапным методом.



Профессор, д.м.н.
Н.В. Мингалева

Прегравидарная подготовка: что мы недооцениваем

По словам д.м.н., профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Кубанского государственного медицинского университета Наталии Вячеславовны МИНГАЛЕВОЙ, прегравидарная подготовка предусматривает оценку состояния здоровья будущих родителей, подготовку организма каждого родителя к зачатию и готовность женщины к беременности. Как известно, бактериальный вагиноз является причиной прерывания беременности и преждевременных родов. Поэтому данная патология должна быть выявлена на этапе планирования беременности. Это позволит провести своевременное лечение и восстановить вагинальный микробиоценоз. Шейка матки – пограничный орган между полостью матки и бактери-

ально обсемененным влагалищем. Факторы местного иммунитета репродуктивного тракта на уровне влагалища и шейки матки сдерживают размножение микроорганизмов и препятствуют их проникновению во внутренние тазовые половые репродуктивные органы. Во время беременности в шейке матки развиваются застойные явления, вызывающие отек. Как следствие – шейка матки увеличивается и размягчается. У 19% беременных утолщается базальный слой. В ряде случаев наблюдается усиленная складчатость цервикального канала, появляются новые крипты, слизистая оболочка цервикального канала гипертрофируется за счет увеличения размеров цилиндрических клеток и усиления в них процессов выделения слизи. Это способствует активации инфекционных агентов половых путей, в том числе вирусов. У 64,3% беременных диагностируют изменения шейки матки. В большинстве случаев (90%) имеют место цервициты. У 82,5% беременных они сочетаются с воспалительными заболеваниями нижних отделов половой системы бактериальной и вирусной этиологии.

Беременность ассоциируется с неблагоприятным стимулирующим влиянием на гиперпластические процессы шейки матки, персистенцией условно патогенной и патогенной микрофлоры, грибов, ви-

русов. На фоне этого повышается риск развития воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), инфицирования оболочек плода и околоплодных вод (хориоамнионит), преждевременных родов, эндометрита в послеродовом периоде, осложнений у новорожденных. При заболеваниях нижнего отдела половых путей у беременных (81,4%) выявляются микст-инфекции, в биотопе влагалища преобладают грибы рода *Candida* (94%). Возбудители неспецифичного воспаления обнаруживаются в 41% случаев. Нормоценоз встречается только у 17,5% беременных.

Таким образом, именно на этапе планирования беременности должны проводиться тщательные обследования, адекватная санация, поскольку в период гестации некоторые диагностические и лечебные мероприятия противопоказаны.

В клиническом протоколе MAPC 2020 г. «Прегравидарная подготовка» подчеркивается важность двухэтапной тактики лечения для предупреждения рецидивов вульвовагинального кандидоза (ВВК). Сначала необходимо купировать симптомы и добиться эрадикации патогена, затем продолжить курс терапии для предотвращения избыточного роста *Candida spp.* и увеличения пула лактобактерий.



Сателлитный симпозиум компании «Безен»

В клинических рекомендациях Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин» (2019 г.), международных руководствах IUSTI и Всемирной организации здравоохранения отмечается, что беременность, возникающая на фоне дисбиозов и вагинитов, часто протекает с осложнениями. Увеличивается риск инфицирования *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* и вирусами, ВЗОМТ, хориоамнионита и акушерских осложнений.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин, 2019 г. предусматривают два этапа лечения. Наиболее эффективными на первом этапе считаются поликомпонентные препараты, позволяющие быстро купировать бактериальный вагиноз и воспаление шейки матки. К таким препаратам относится комбинация орнидазола, неомицина, эконазола и преднизолона (препарат Эльжина®).

Орнидазол – противопаразитарное средство с противомикробным действием, эффективное в отношении *T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*G. intestinalis*), некоторых анаэробных бактерий, таких как *Bacteroides* spp. и *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., и анаэробных кокков *Peptostreptococcus* spp. Неомицин действует на неспецифическую флору, эффективен против грам-отрицательной микрофлоры и некоторых грамположительных кокков. Преднизолон (преднизолон натрия фосфата) – дегидрированный аналог гидрокортизона, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие, быстро устраняет зуд, жжение, отек, снижает нежелательные явления, возникающие на фоне применения местных антибактериальных средств, и, как следствие,

повышает приверженность больных лечению. Эконазол оказывает местное противогрибковое и антибактериальное действие.

Не следует забывать, что эффективность лечения максимально снижается, если не восстановить флору влагалища после приема противомикробных препаратов. Терапия бактериального вагиноза, ВВК и смешанных вагинальных инфекций должна проводиться в два этапа. Согласно рекомендациям РОАГ, после противомикробной терапии назначают препараты, содержащие лактобактерии, в частности Лактожиналь®. При бактериальном вагинозе препарат применяют по одной капсуле два раза в сутки в течение семи дней, при ВВК – по одной капсуле на ночь в течение 21 дня. Совет экспертов IUSTI рекомендует на втором этапе при смешанных вагинальных инфекциях принимать пробиотик Лактожиналь® по одной капсуле два раза в сутки в течение семи дней.

Эффект препарата Лактожиналь® достигается благодаря инновационному сочетанию пребиотика – лактозы моногидрата (питательной среды для лактобактерий LCR), пробиотика – штамма лактобактерий LCR (образуют защитную биопленку, нормализуют pH влагалища, активны против патогенов), постбиотика – секретируемых лактобактериями LCR метаболитов. Лактожиналь® способствует нормализации pH и микрофлоры влагалища после противомикробной терапии, восстановлению местного иммунитета, снижению рецидивов ВВК.

Вагинальный трибиотик Лактожиналь® быстро действует в очаге заболевания без кишечного прохождения, является лекарственным препаратом, рассчитан на семидневный курс при бактериальном вагинозе. Лактожиналь® разрешен на любом сроке беременности и в период лактации.

Докладчик привела данные международного многоцентрового от-

крытого исследования РЕВОЛАКТ 2017 г., согласно которым лактобактерии LCR снижают риск рецидивов ВВК в два раза (с 30 до 16,2%). Уже через 28 часов грибы рода *Candida* полностью элиминируются.

В инструкции к препарату Лактожиналь® от 20 апреля 2020 г. появилась альтернативная схема назначения препарата при бактериальном вагинозе – одновременно с антибиотиками на протяжении 14 дней по одной капсуле в день. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* выявлен феномен потенцирования действия антибиотиков метаболитами пробиотического штамма LCR. Результаты клинического исследования показали эффективность препарата Лактожиналь® в комбинации с антибактериальным препаратом при бактериальном вагинозе. Это огромный прорыв, особенно на этапе прегравидарной подготовки, ведь от комплаенса напрямую зависит эффективность терапии. По данным анкетирования пациенток смотрового кабинета, врачебные рекомендации в полном объеме выполняют лишь 35,5%, частично – 48,5%, только после консультации с другими специалистами – 16%. Чем удобнее курс терапии, тем выше комплаенс и соответственно общая эффективность лечения.

Профессор Н.В. Мингалева представила клинический случай, наглядно проиллюстрировавший важность прегравидарной подготовки и лечения гинекологической патологии до наступления беременности. Пациентке 28 лет с воспалением и реактивными цитологическими изменениями в мазке были назначены препараты Эльжина® на ночь (курс – девять дней), Лактожиналь® утром с первого дня (14 дней). После курса терапии флора влагалища восстановилась, были созданы условия для проведения адекватной кольпоскопии и дальнейшей диагностики.



Профессор, д.м.н.
А.Л. Тихомиров

Актуальная терапия вагинитов смешанной этиологии

Как показывают результаты последних исследований, в трети случаев причиной патологических выделений из половых путей женщин является смешанная инфекция. Александр Леонидович ТИХОМИРОВ, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, подчеркнул, что на 33-м Европейском конгрессе Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI), состоявшемся 5–7 сентября 2019 г., советом экспертов была принята резолюция, согласно которой при смешанных рецидивирующих вагинитах, вызванных полимикробными ассоциациями, рационально использовать концепцию физиологического подхода, основанную на локальном воздействии комбинированных вагинальных препаратов.

Несмотря на высокую эффективность комбинированных противомикробных препаратов, одноэтапная терапия может вызывать дисбиотические состояния, супрессию индигенной флоры влагалища. Впоследствии не исключена колонизация поливирулентными, условно патогенными и патогенными микроорганизмами, которая повлечет за собой рецидивы бактериального вагиноза и ВВК, развитие ВЗОМТ

и инфицирование вирусом папилломы человека. Не случайно экспертный совет IUSTI рекомендует двухэтапный метод терапии бактериального вагиноза: первый этап – антибактериальный, второй – пробиотический (восстановление микробиоценоза влагалища). На втором этапе назначают пробиотические препараты для интравагинального введения – *Lactobacillus casei rhamnosus* (LCR) – Лактожиналь®. Новая эра сочетанной терапии бактериального вагиноза и смешанных вагинитов предполагает одновременное применение противомикробного средства и трибиотика. По мнению эксперта, Лактожиналь® принимают утром по одной влагалищной капсуле (14 дней), Эльжина® – на ночь по одной влагалищной таблетке (6–9 дней). Такая схема эффективна, поскольку LCR вырабатывают молочную кислоту в шесть раз сильнее, чем обычные лактобактерии, способствуют нормализации pH уже в течение первых суток применения.

Иная ситуация с лечением грибково-трихомонадно-бактериальных вагинитов. Причиной рецидивов является персистенция грибов во влагалище. В 2/3 наблюдений при рецидивах высеваются те же виды грибов, что предполагает рецидивирование, а не реинфекцию, особенно когда возбудителями являются *C. glabrata* и *C. parapsilosis*. *C. albicans* и *C. non-albicans* высокочувствительны к эконазолу, содержащемуся в лекарственном препарате Эльжина®, но для снижения риска рецидивирования рекомендуется второй этап – прием препарата Лактожиналь® в течение 21 дня.

Профессор А.Л. Тихомиров подробно рассмотрел проблему рецидивизирующего ВВК. Поддерживающая шестимесячная терапия с антимикотиками с целью профилактики рецидивов позволяет

снизить частоту развития ВВК, но не гарантирует полного отсутствия эпизодов ВВК в будущем. Лактобактерии LCR нормализуют естественную лактофлору и pH, конкурируют с грибами рода *Candida* за рецепторы эпителиоцитов, образуют биопленки собственных лактобактерий, вырабатывают молочную кислоту и супернатанты. Исследование *in vitro* 2019 г., проведенное под руководством профессора А.М. Савичевой, показало, что пробиотический штамм LCR устойчив к антимикотическим препаратам, эффективным в отношении *C. albicans* и *C. parapsilosis*.

В 2018 г. было проведено многоцентровое открытое неинтервенционное исследование под руководством И.Б. Манухина с участием 800 женщин. 600 пациенток получали Лактожиналь® (лактобактерии LCR) по одной капсуле в сутки в течение 21 дня для профилактики острой формы ВВК после местной или системной терапии противогрибковыми препаратами, 200 пациенток – курс системной и/или местной терапии противогрибковыми препаратами без последующего назначения препарата Лактожиналь®. Показаны семикратное снижение частоты развития рецидивов на фоне применения препарата Лактожиналь®, его хорошая переносимость и высокая приверженность пациенток лечению. Таким образом, преимущество двухэтапного метода терапии ВВК с интравагинальным применением лактобактерий LCR перед одноэтапным методом очевидно.

Если не проводить поддерживающую терапию при ВВК, рецидив возникает у каждой второй женщины в течение первых трех месяцев. Совместное и последовательное применение антимикробных и пробиотических препаратов повышает эффективность терапии генитальных инфекций. 🍷

Трибиотик* для нормализации вагинальной микрофлоры¹

- Помогает снизить риск рецидивов БВ и ВВК^{2,3}
- Является антагонистом возбудителей БВ и ВВК^{4,5}
- Способствует восстановлению местного иммунитета и pH^{1,4}

Теперь
с первого дня
противомикробной
терапии БВ**



Реклама

Узнайте больше на www.lactozinal.ru



Сделано во Франции

* Трибиотик – сочетание свойств пребиотика (лактоза), пробиотика (*L. casei rhamnosus*), постбиотика (секретируемые *L. casei rhamnosus* вещества).

** Восстановление нормальной микрофлоры влагалища при терапии бактериального вагиноза с первого дня антибактериальной терапии

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лактожиналь® (изм. от 20.04.2020); 2. Манухин И. Б. Акушерство и гинекология № 12/2018. С. 104–112; 3. Провоторова Т. В. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014; №4. С. 87–94; 4. Савичева А. М., Рыбина Е. В. Акушерство и гинекология. 2014; №7; С. 79-83; 5. Coudeyras S. et al. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2008. Vol. 2008, Article ID 549640, 5 pages.

ООО «Безен Хелскеа РУС». Россия, 123557, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13. Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.безен.рф

НАСТОЯЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ЯВЛЯЕТСЯ НАУЧНОЙ И ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Опыт применения Сурфактанта-БЛ при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, в акушерстве

В настоящее время лечение инфекции COVID-19 у беременных и кормящих матерей является актуальной проблемой мирового здравоохранения. Особую тревогу вызывают случаи тяжелого течения коронавирусной инфекции с поражением легких у пациенток акушерского профиля. Не случайно пристальный интерес участников Форума анестезиологов и реаниматологов России вызвало выступление Марины Владимировны ШВЕЧКОВОЙ, к.м.н., руководителя анестезиолого-реанимационной службы Тюменского перинатального центра, посвященное опыту эффективного использования ингаляционной терапии Сурфактантом-БЛ в комплексном лечении COVID-19-ассоциированной пневмонии у беременных и родильниц.



К.м.н.
М.В. Швечкова

Как отметила М.В. Швечкова, сегодня в Перинатальном центре г. Тюмени накоплен значительный опыт использования экзогенных сурфактантов при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) у пациентов акушерского профиля. За период с 2006 по 2020 г. терапия отечественным препаратом Сурфактант-БЛ применялась в комплексном лечении более 60 пациентов с ОРДС, развившимся на фоне пневмонии, острых респираторных вирусных инфекций и гриппа (34,1%), массивной кровопотери и синдрома массивных гемотранс-

фузий (24,4%), тяжелой пре-эклампсии/эклампсии (24,4%), сепсиса (7,3%), аспирационного пневмонита (4,9%).

Критериями назначения терапии Сурфактантом-БЛ были некупируемые расстройства газообмена, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ >10 см вод. ст.) и необходимостью применения фракции кислорода (O_2) в дыхательной смеси выше 50%. При самостоятельном дыхании Сурфактант-БЛ вводили ингаляционно с помощью небулайзера, когда уже имелись признаки дыхательной недостаточности, но была возможность избежать ИВЛ (одышка более 25 в минуту, снижение индекса оксигенации ≤ 300 мм рт. ст., снижение сатурации < 95%).

Основной успех сурфактант-терапии непосредственно зависел от сроков ее проведения. Максимальная эффективность отмечалась при раннем начале терапии. При введении Сурфактанта-БЛ в течение 24–36 часов от начала появления признаков дыхательной недостаточности имела место

отчетливая динамика изменений показателей оксигенации, газообмена и снижения параметров ИВЛ. При раннем введении препарата Сурфактант-БЛ средняя продолжительность ИВЛ, равно как и сроки нахождения в отделении интенсивной терапии, была значительно ниже.

Пандемия COVID-19 внесла коррективы в работу акушерской реанимационной службы. На фоне роста заболеваемости коронавирусной инфекцией с сентября 2020 г. увеличилась заболеваемость беременных и родильниц. На текущий момент в инфекционном госпитале Перинатального центра получили лечение 274 пациентки, из них более 60% с пневмонией. Без сомнения, сегодня беременные оказались в группе повышенного риска тяжелого течения COVID-19.

Центром по контролю и профилактике заболеваний США было опубликовано исследование с участием почти 91,5 тыс. женщин репродуктивного возраста, из которых свыше 8000 – беременные¹. Согласно результатам исследования, беременные имели на 50% больше шансов попасть в отделе-

¹ Ellington S., Strid P., Tong V.T. et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status – United States, January 22 – June 7, 2020 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2020. Vol. 69. № 25. P. 769–775.

Сателлитный симпозиум компании «Натива»

ние интенсивной терапии и на 70% чаще нуждались в подключении к аппаратам ИВЛ, чем небеременные сверстницы.

По данным Агентства общественного здравоохранения Швеции, беременные или только что родившие женщины почти в шесть раз чаще попадают в отделение интенсивной терапии².

По оценкам американских ученых, беременность способствует более тяжелому течению COVID-19 из-за физиологических изменений в иммунной и сердечно-легочной системах. Кроме того, у беременных с COVID-19 не исключено внезапное развитие критического состояния на фоне относительно стабильного течения заболевания³.

Показано, что наиболее тяжелое течение заболевания наблюдается у женщин с гестационным сроком 28–32 недели. На этом сроке гестации чаще развивается пневмония (76,4%), существенно выше степень поражения легких (по результатам компьютерной томографии (КТ) 3–4 – 24,4%).

На базе Перинатального центра г. Тюмени было проведено исследование эффективности ингаляционной терапии препаратом Сурфактант-БЛ в комплексном лечении пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у 38 пациенток на сроке беременности от 22 до 36 недель. У 13 из них родоразрешение имело место на этапе интенсивной терапии по акушерским показаниям или в связи с ухудшением состояния плода. Большинство пациенток исходно были здоровы, только у шести из них отмечалась сопутствующая патология.

Пациенток разделили на две группы. 16 пациенток первой группы получали стандартную кислородную терапию, 22 пациенткам

второй группы потребовалось проведение неинвазивной вентиляции легких. Комплексное лечение включало антибактериальную и противовирусную терапию, введение человеческого иммуноглобулина и антиковидной плазмы, ингибиторов интерлейкина, плазмаферез и др.

Степень поражения легких на КТ была более выражена у пациенток второй группы по сравнению с пациентками первой группы (2,9 против 2,5). Во второй группе также были более выражены признаки дыхательной недостаточности (частота дыхательных движений (ЧДД) в минуту – $28,9 \pm 3,2$ против $24,5 \pm 3,2$).

Все пациентки получали ингаляционную терапию препаратом Сурфактант-БЛ. Показаниями для назначения сурфактант-терапии считалось увеличение числа дыхательных движений более 25 в минуту, снижение сатурации (SpO_2) $\leq 92\%$, потребность в респираторной поддержке с подачей O_2 . Сурфактант-БЛ вводили по 75 мг два раза в сутки через небулайзер. Длительность сурфактант-терапии составила от двух до пяти суток. Двум пациенткам потребовался повторный курс в течение двух дней. Критерием отмены стало отсутствие прогрессирования дыхательной недостаточности.

Через пять суток лечения в обеих группах отмечались уменьшение одышки, повышение уровня сатурации крови, уменьшение уровня С-реактивного белка и лактата. У большинства пациенток обеих групп отсутствовало прогрессирование дыхательной недостаточности.

Включение Сурфактанта-БЛ в комплексное лечение позволило 37 пациенткам избежать перевода на инвазивную ИВЛ.

Лишь в одном случае имел место подобный перевод. У всех пациенток отсутствовала вторичная инфекция. Через десять дней контрольная КТ показала наличие положительной динамики в виде уменьшения площади поражения у 22 пациенток, отсутствие динамики – у десяти и отрицательную динамику – у шести пациенток. Отрицательная динамика по КТ, вероятно,



Клинический случай 1

² Collin J., Byström E., Carnahan A.S., Ahrne M. Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2020. Vol. 99. № 7. P. 819–822.

³ Vallejo V., Ilagan J.G. A postpartum death due to coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States // Obstet. Gynecol. 2020. [Epub ahead of print].



Клинический случай 2

произошла еще до начала ингаляционной терапии или на первых ее этапах.

Целесообразность применения ингаляционной терапии Сурфактантом-БЛ при тяжелых формах COVID-19 у беременных и рожениц докладчик также продемонстрировала на двух клинических примерах.

Клинический случай 1. Беременная с гестационным сроком 38–39 недель поступила в Перинатальный центр г. Тюмени 15 июля 2020 г. с началом родовой деятельности на пятые сутки заболевания в состоянии средней степени тяжести (температура – 37,7 °C, SpO₂ – 96%, ЧДД – 22 в минуту). Сопутствующая патология отсутствовала. Спустя

четыре дня (19 июля) у пациентки зафиксирована отрицательная динамика: увеличилась ЧДД до 30 в минуту, уровень SpO₂ снизился до 91%, температура поднялась до 39,2 °C, поражение легких на КТ – 72%. Пациентка была переведена в реанимационное отделение.

Поскольку респираторная поддержка кислородом оказалась неэффективной, больную перевели на неинвазивную ИВЛ с последующим проведением пятидневного курса ингаляционной терапии Сурфактантом-БЛ. На седьмые сутки пребывания пациентки в отделении она была переведена на стандартную кислородотерапию. Однако на 11-е сутки контрольная КТ показала высокий уровень поражения легких – 92%, при этом четко сохранялась кислородная зависимость.

Было принято решение о проведении второго курса сурфактант-терапии. Уже на третьи сутки от ее начала удалось отменить респираторную поддержку с подачей O₂. Пациентка была переведена в общее отделение с уровнем поражения легких на КТ – 80%. После выписки через месяц контрольная КТ показала отсутствие легочного поражения (0%) и инфильтративных изменений в легких.

Клинический случай 2. Беременная со сроком гестации 32 недели госпитализирована 4 октября 2020 г. с началом родовой деятельности на шестые сутки заболевания (температура – 38,5 °C, SpO₂ – 90%, ЧДД – 28 в минуту) без сопутствующей патологии. На следующий день (5 октября) появилась резко отрицательная динамика: ЧДД – 35–40 в минуту, SpO₂ – 72%, поражение легких на КТ – 56%. Уже на второй день

пребывания пациентки в отделении реанимации возникла необходимость в применении ИВЛ с ПДКВ. Одновременно с этим больной в течение пяти дней проводилась ингаляционная терапия Сурфактантом-БЛ. Комплексный подход способствовал улучшению состояния и возможности перехода на шестые сутки на неинвазивную ИВЛ, а еще через трое суток – на стандартную кислородотерапию с последующим переводом в общее отделение.

Основные эффекты сурфактант-терапии обусловлены предотвращением дальнейшего повреждения альвеолоцитов второго типа с последующим ателектазированием альвеол и восполнением недостатка эндогенного сурфактанта, вырабатываемого альвеолоцитами второго типа, которые содержат рецепторы ангиотензинпревращающего фермента, являющиеся мишенью для COVID-19. При этом снижаются гиперпроницаемость альвеоларно-капиллярной мембраны и образование гиалиновых мембран, при появлении которых существенно ухудшается прогноз течения заболевания. Кроме того, экзогенный сурфактант уменьшает степень воспалительных изменений за счет активации функции макрофагов и сорбции на своей поверхности бактерий и вирусов^{4,5}.

Завершая выступление, М.В. Шевцова подчеркнула, что включение Сурфактанта-БЛ в комплексное лечение пациентов акушерского профиля с тяжелой пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, способствует улучшению газообмена, сокращению частоты перевода на инвазивную вентиляцию легких и предотвращению летальности. 🌸

⁴ Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1998. Т. 126. № 10. С. 456–458.

⁵ Bautin A., Khubulava G., Kozlov I. et al. Surfactant therapy for patients with ARDS after cardiac surgery // J. Liposome Res. 2006. Vol. 16. № 3. P. 265–272.

СУРФАКТАНТ-БЛ

НЕЗАМЕНИМАЯ ПОМОЩЬ ЛЕГКИМ



Единственный в мире отечественный препарат легочного сурфактанта с зарегистрированными показаниями к применению в комплексной терапии и профилактике ОРДС у взрослых,

развившегося вследствие прямого или непрямого повреждения легких, в том числе вирусной инфекции

БИОСУРФ®

ООО «Биосурф»
197758 Россия, г. Санкт-Петербург,
пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70
Эл. почта: info@biosurf.ru
Руководитель разработки: д.м.н., проф.
Розенберг Олег Александрович
Тел./факс: +7 (812) 596-87-87
Эл. почта: rozenberg@biosurf.ru

NATIVA

ООО «Натива»
143402 Россия, Московская обл.,
г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13
Тел./факс: +7 (495) 644-00-59,
+7 (495) 502-16-43
Сайт: www.nativa.pro
Эл. почта: info@nativa.pro

Реклама

Входит в перечень ЖНВЛП
Регистрационное удостоверение Р N003383/01-230710

Сурфактанты у новорожденного: что нового?

Респираторный дистресс-синдром (РДС), в патогенезе которого лежит дефицит сурфактанта, является частым и тяжелым заболеванием раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных. В связи с этим особый интерес представляет доклад Андрея Юрьевича РЫНДИНА, к.м.н., старшего научного сотрудника отделения реанимации и интенсивной терапии им. А.Г. Антонова ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, посвященный актуальным вопросам использования заместительной сурфактантной терапии на примере Сурфактанта-БЛ для стабилизации респираторной функции при РДС и врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных.

Заместительная сурфактантная терапия считается одним из основных методов лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных, однако оптимальный выбор препарата, сроки его введения, дозы, а также особенности проведения сурфактантной терапии у новорожденных различного гестационного возраста остаются предметом обсуждения.

Препараты сурфактанта подразделяются на синтетические и натуральные. Последние получают из измельченной легочной ткани свиней или телят. На сегодняшний день в России разрешено использовать в рекомендуемых дозах четыре препарата животного происхождения: свиной сурфактант – порактант альфа (Куросурф) 100–200 мг/кг и три бычьих – берактант (Сюрванта) 100 мг/кг, бовактант (Альвеофакт) 50 мг/кг и отечественный Сурфактант-БЛ 75 мг/кг.

В неонатальной практике широкое распространение получил Сурфактант-БЛ – препарат природного происхождения, включающий комплекс веществ из смеси фосфолипидов и сурфактант-ассоциированных белков.

Активное использование Сурфактанта-БЛ в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова началось

в 2000 г. Только за шесть лет (2000–2006 гг.) Сурфактант-БЛ был применен с лечебной целью более чем у 180 детей, рожденных на различных сроках гестации (26–34 недели) с РДС и врожденной пневмонией. Внедрение заместительной сурфактантной терапии позволило существенно повысить выживаемость недоношенных.

Препарат применяли в первые сутки жизни в дозе 75 мг/кг у детей с первичным диагнозом РДС, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Повторные дозы вводились при необходимости через 12 часов в случае продолжающейся ИВЛ с $\text{FiO}_2 > 0,4$ и $\text{MAP} > 7$ см. Сурфактант-БЛ (флакон 75 мл) разводили в 3,0 мл изотонического раствора хлорида натрия для инъекций и вводили эндотрахеально через боковое отверстие адаптера интубационной трубки с помощью шприцевого дозатора, капельно (микроструйно) в течение 30–60 минут. Максимальное число введений препарата – трехкратно.

Выживаемость маловесных новорожденных на фоне терапии Сурфактантом-БЛ была высокой и в среднем составила 82,3% при РДС и 89% при врожденной пневмонии. Кроме того, применение у детей высокочастот-

ной осцилляторной вентиляции в комплексе с Сурфактантом-БЛ способствовало снижению продолжительности ИВЛ с токсической концентрацией кислорода ($> 60\%$), более быстрому достижению нетоксической концентрации ($< 40\%$) и нормализации вентиляционно-перфузионных отношений.

Внедрение в 2005 г. в НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова метода спонтанного дыхания с постоянным положительным давлением в дыхательных путях с переменным потоком через канюлю (пСРАР) позволило сократить продолжительность использования у недоношенных новорожденных ИВЛ и сурфактантной терапии с заместительной целью.

С учетом этих тенденций и сохраняющегося при этом риска развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) была разработана методика отсроченного ингаляционного применения Сурфактанта-БЛ для профилактики БЛД у новорожденных, длительное время находившихся на ИВЛ или пСРАР. Установлено, что терапия Сурфактантом-БЛ способствовала улучшению оксигенации: после проведенной терапии ис-

Сателлитный симпозиум компании «Натива»

чезала зависимость от кислорода и не прослеживались признаки БЛД в дальнейшем.

Таким образом, Сурфактант-БЛ занял достойное место в комплексном лечении РДС и врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных.

Безусловно, сурфактантная терапия является ключевым методом лечения РДС у новорожденных. Не случайно сурфактанты природного происхождения указаны во всех ведущих клинических руководствах. В обновленных Европейских рекомендациях по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (2019 г.) подчеркивается, что важнейшая роль в стабилизации респираторной функции при РДС принадлежит терапии препаратами экзогенного сурфактанта только животного происхождения (IA).

Стандартной признается политика раннего терапевтического введения сурфактанта в первые часы жизни новорожденного. В родовой зале сурфактант вводится всем детям с ЭНМТ, чьи матери не получали профилактики РДС, или при гестационном возрасте менее 30 недель, потребовавшим интубации трахеи в родильном зале, наиболее эффективно – до 15–20-й минуты жизни (IA).

После введения сурфактанта может быть продолжена эндотрахеальная ИВЛ либо проведена экстубация с переходом на неинвазивную респираторную поддержку. Речь идет о технологии Intubation-Surfactant-Extubation (интубация – сурфактант – экстубация), которая

позволяет ввести сурфактант без последующей ИВЛ.

Технология LISA (Less Invasive Surfactant Administration – малоинвазивное введение сурфактанта) лучше с точки зрения уменьшения потребности в эндотрахеальной ИВЛ и комбинированных исходов «смерть – БЛД» (2B). Таким образом, авторы рекомендаций признают малоинвазивное введение сурфактанта предпочтительным у детей на СРАР.

Как известно, новое – это хорошо забытое старое. Сделав краткий экскурс в историю вопроса, докладчик отметил, что еще в 2000–2005 гг. проводились исследования альтернативного введения сурфактанта новорожденным с РДС. В 2000 г. в исследовании E. Berggren и соавт.¹ было осуществлено ингаляционное введение порактанта альфа новорожденным с РДС в период использования nCPAP. Но эффекта не наблюдалось. В 2004 г. J. Brimacombe и соавт. описали два случая введения сурфактанта через LMA², а J. Kattwinkel и соавт. – случай назофарингеального введения сурфактанта Infasurf при рождении³.

Метод назофарингеального введения сурфактанта Infasurf во время родов без интубации трахеи был интересен, но не получил продолжения. Хотя, согласно полученным результатам, большинство недоношенных после введения сурфактанта сразу начинали дышать. У пяти из 15 родившихся с помощью стандартного родоразрешения и двух из восьми появившихся на свет с помощью

кесарева сечения возникла потребность в ИВЛ. У четырех новорожденных развился РДС, но только у одного он был подтвержден при выполнении рентгенографии.

В 2005 г. D. Trevisanuto и соавт. оценивали эффективность ларингеальной маски для введения натурального сурфактанта десяти новорожденным с РДС, массой тела менее 800 г и гестационным возрастом менее 35 недель⁴. Пациенты получали терапию сурфактантом 100 мг/кг. Двое из десяти получили две дозы сурфактанта, еще двум потребовалась ИВЛ, у одного ребенка развился пневмоторакс.

В 2017 г. было проведено рандомизированное контролируемое исследование, результаты которого позволили сделать вывод, что введение сурфактанта с помощью ларингеальной маски снижает частоту интубации и механической вентиляции легких⁵.

В ряде исследований оценивали эффективность ингаляционного введения сурфактанта детям во время проведения nCPAP. Как уже отмечалось, в исследовании E. Berggren и соавт.¹ эффекта не наблюдалось. Однако, по мнению исследователей, на отсутствие эффекта могли повлиять различия в методиках введения, поскольку единого протокола не было. Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации аэрозольного введения сурфактанта новорожденным.

В многоцентровом исследовании N.N. Finer и соавт. (2006 г.) недоношенным новорожденным, находившимся на оксигенотерапии

¹ Berggren E., Liljedahl M., Winbladh B. et al. Pilot study of nebulized surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome // Acta Paediatr. 2000. Vol. 89. № 4. P. 460–464.

² Brimacombe J., Gandini D., Keller C. The laryngeal mask airway for administration of surfactant in two neonates with respiratory distress syndrome // Paediatr. Anaesth. 2004. Vol. 14. № 2. P. 188–190.

³ Kattwinkel J., Robinson M., Bloom B.T. et al. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube // J. Perinatol. 2004. Vol. 24. № 6. P. 360–365.

⁴ Trevisanuto D., Grazzina N., Ferrarese P. et al. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome // Biol. Neonate. 2005. Vol. 87. № 4. P. 217–220.

⁵ Roberts K.D., Brown R., Lampland A.L. et al. Laryngeal mask airway for surfactant administration in neonates: a randomized, controlled trial // J. Pediatr. 2018. Vol. 193. P. 40–46.e1.

XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя»

с помощью nCPAP с переменным потоком с целью профилактики РДС, вводили синтетический сурфактант Aergosurf через небулайзер. Согласно полученным данным, все 17 пациентов выжили, семерым потребовалась ИВЛ, шестеро из семи получили Aergosurf эндотрахеально. К 28-му дню БЛД развилась у 11,7% новорожденных.

Установлены показания для поздней терапии сурфактантом формирующейся БЛД. Основанием послужили результаты исследований, свидетельствующие о том, что терапия сурфактантом оправдана при длительной (более недели) респираторной терапии (ИВЛ, CPAP) у детей с ЭНМТ и очень низкой массой тела (ОНМТ)⁶. У большинства младенцев, которые находились на ИВЛ в течение недели или более, развился дефицит сурфактанта и белков сурфактанта В и С, что сопровождалось дыхательной недостаточностью.

В 2011 г. была разработана методика поздней заместительной терапии Сурфактантом-БЛ. Ее суть в том, что новорожденному с ОНМТ и ЭНМТ, находящемуся на инвазивной или неинвазивной ИВЛ в течение семи суток, вводят через небулайзер легочный сурфактант сеансами по 10–15 минут в разовой дозе 53–75 мг/кг ежедневно или с суточным интервалом в течение 1–5 дней.

Сурфактант-БЛ через небулайзер с генератором аэрозоля OnQ Aergoneb Pro вводят новорожденным, находящимся на неинвазивной ИВЛ (Biphasic/DuoPAP) в режиме nCPAP, через назальные канюли с восьмого дня респираторной терапии, ежедневно или с суточным промежутком, сеансами по 10–15 минут в зависимости от объема вводимой эмульсии сурфактанта, в разовой дозе 53–75 мг/кг. Максимально – пять сеансов.

Целесообразность применения небулайзера Aergoneb обусловле-

на тем, что апертурная пластина вибрирует со скоростью свыше 130 Гц. Это стимулирует отведение действовать подобно микропомпе и проталкивать капли жидкости через отверстия одинакового размера. В результате аэрозоль поступает с низкой скоростью, оптимальной для альвеолярного осаждения. OnQ-аэрозоли используются полностью, при этом лекарство не нагревается и его молекулярная целостность сохраняется.

Результаты применения поздней заместительной терапии Сурфактантом-БЛ новорожденным с пролонгированной nCPAP (более двух недель) показали, что из семи детей шестеро получили при рождении Куросурф (методом INSURE), одному ребенку проведена терапия Сурфактантом-БЛ после клипирования открытого артериального протока. Только у двух пациентов к 36-му дню жизни отмечались признаки БЛД легкой степени.

Специалисты отделения реанимации и интенсивной терапии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова участвовали в протоколе клинической апробации применения методик малоинвазивного применения сурфактанта и позднего ингаляционного введения сурфактанта с целью профилактики БЛД у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении.

В исследование включались пациенты с ОНМТ и ЭНМТ с дыхательными расстройствами и показаниями для сурфактантной терапии при рождении, а также продолжающейся дыхательной терапии на второй неделе жизни. Полученные в ходе клинической апробации данные позволили сделать вывод, что применение малоинвазивного введения сурфактанта с целью профилактики БЛД у новорожденных с ОНМТ

и ЭНМТ при рождении имеет клинико-экономическую эффективность.

Завершая выступление, А.В. Рындин акцентировал внимание коллег на результатах круглого стола по актуальным вопросам использования препарата Сурфактант-БЛ в клинической практике, состоявшегося 18 сентября 2020 г. В ходе мероприятия обсуждались такие вопросы, как повышение качества потребительских свойств препарата, включение в клинические рекомендации обновленных данных о применении Сурфактанта-БЛ при РДС новорожденных, инициация обучающих программ по использованию Сурфактанта-БЛ в рамках повышения квалификации специалистов. В обсуждении приняли участие соучредители и представители компании-производителя ООО «Биосурф» и ООО «Натива» – фармацевтической компании по продвижению и продажам препарата Сурфактант-БЛ, специалисты-эксперты из российских регионов, главные внештатные неонатологи Москвы и Московской области, ключевые специалисты в области неонатальной реанимации и интенсивной терапии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова.

В трех презентациях был представлен опыт применения Сурфактанта-БЛ у новорожденных как при РДС, так и при БЛД. «Участники круглого стола пришли к единодушному мнению, что препарат Сурфактант-БЛ необходим и востребован специалистами-неонатологами. В дальнейшем важно особое внимание уделять вопросам усовершенствования его свойств. Речь, в частности, идет об увеличении концентрации фосфолипидов, изменении особенностей хранения, а также выпуске препарата в форме готовой эмульсии», – резюмировал докладчик. 🍷

⁶ Merrill J.D., Ballard R.A., Cnaan A. et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants // *Pediatr. Res.* 2004. Vol. 56. № 6. P. 918–926.



Журнал для врачей различных специальностей «Эффективная фармакотерапия»

- ✓ Акушерство и гинекология
- ✓ Аллергология и иммунология
- ✓ Гастроэнтерология
- ✓ Дерматовенерология и дерматокосметология
- ✓ Кардиология и ангиология
- ✓ Неврология и психиатрия
- ✓ Онкология и гематология
- ✓ Педиатрия
- ✓ Пульмонология и оториноларингология
- ✓ Ревматология, травматология и ортопедия
- ✓ Урология и нефрология
- ✓ Эндокринология

Реклама



Журнал для врачей
«Национальная
онкологическая
программа 2030»



Журнал для организаторов
здравоохранения
Hi + Med.
**Высокие технологии
в медицине**

Фемостон®
Дидрогестерон + Эстрадиол

БЕРЕЖНАЯ ПОДДЕРЖКА ЖЕНЩИНЫ НА КАЖДОМ ЭТАПЕ МЕНОПАУЗЫ^{1,2}

[illegible][illegible][illegible]

1. Геворкян М. А. и соавт. «Опыт применения гормонотерапии при климактерических расстройствах», Фарматека, 2006, №2 (117). 2. Schneider C et al. Risk of cardiovascular outcomes in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations, Climacteric 2009;12:445-453.

125171, Москва, Ленинградское ш., д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис». Тел.: +7 (495) 258 42 80, факс: +7 (495) 258 42 81
www.abbott-russia.ru

RUS2161485 от 17.09.2020 г. Реклама

t