

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

33 (408) 2019



Modern
GYNECOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ГИНЕКОЛОГИЯ

том №4



- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Заботимся о маме
для здоровья
малыша

VITRUM[®] Prenatal *Plus*

- ✓ Оптимальное сочетание наиболее значимых витаминов и минералов
- 🔗 Сбалансированные дозировки каждого элемента*
- 🏆 Высокое качество, проверенное временем
- 🕒 Удобный прием: 1 раз в сутки



ООО «Танеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1, Тел. +7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625.
* С учётом методических рекомендаций: «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (МР 2.3.1. 2432-08), RU.77.99.11.003.E.003856.08.17

Современная гинекология Том №4

Медицинский алфавит № 33 (408) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

www.med-alphabet.com

Издатель: издательство медицинской литературы
ООО «Альфавит», тел.: (495) 616-48-00,
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т.В. Синица

Почтовый адрес редакции: 1129515, г. Москва,
а/я 94, ООО «Альфавит»

Адрес редакции: 1129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, д. 13, стр. 1, 8 этаж, к. 56, офисы 804 А, Б

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А.С. Ермолов

Главный редактор тома №4 серии
«Современная гинекология» журнала
«Медицинский алфавит» И.В. Кузнецова

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН
Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Наталья Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.
Кузнецова Ирина Севолодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Прощенко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скородец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Шербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель проекта Современная гинекология)
И.В. Климова, klimova.medalfavit@mail.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б.Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

Редакция оставляет за собой право сокращения и стили-
стической правки текста без дополнительных согласований
с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой
зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет
ответственности за последствия, связанные с неправильным
использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печат-
ной теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций.
Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна.
За содержание рекламы ответственность несет рекламо-
датель. За достоверность сведений, изложенных в статьях,
ответственность несет автор.

Подписан в печать 12 декабря 2019 года.

Содержание

- 6 Эндотелиальная дисфункция в контексте нарушений здоровья женщин от менархе до менопаузы
И.В. Кузнецова
- 15 Комплексное исследование количества и видов насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в составе препаратов
О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Б.Ц. Зайчик, А.О. Ружижский
- 25 Взаимосвязь массы тела при рождении с риском сердечно-сосудистой патологии и возможности кардиоваскулярной профилактики
А.Б. Хурасева, И.В. Кузнецова
- 31 Доброкачественная дисплазия оставшейся контралатеральной молочной железы у больных раком молочной железы. Расширяя возможности фитопрофилактики и фитотерапии
Л.В. Покуль, О.С. Сакулцан, М.Р. Оразов, М.Г. Лебедева
- 38 Результаты открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности применения трех терапевтических схем вагинальных капсул Триожиналь для лечения вагинальной атрофии у женщин в постменопаузе
В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, Ю.П. Титченко, Т.С. Будыкина
- 44 Генетика и эпигенетика пролапса органов малого таза
Д.С. Титов, Г.Б. Дикке
- 48 Заболевания щитовидной железы в пери- и постменопаузе (обзор литературы)
Я.З. Зайдиева, А.В. Глазкова, Е.В. Кручинина
- 54 Случай успешного завершения беременности у пациентки с привычным невынашиванием беременности в анамнезе на фоне сочетанной тромбофилии
А.Г. Яшук, И.Б. Фаткуллина, А.В. Масленников, Э.А. Берг, З.Ш. Мажидова, Л.К. Валиева, А.В. Костромин
- 57 Особенности индекса жизненного стиля у больных с пограничными и доброкачественными опухолями яичников
Н.А. Чугунова, Б.А. Ясько, Л.В. Покуль
- 64 Подписка

Contents

- 6 Endothelial dysfunction in context of women's health disorders from menarche to menopause
I. V. Kuznetsova
- 15 Comprehensive study of number and types of saturated and polyunsaturated fatty acids in composition of preparations
O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, B. Ts. Zaychik, A. O. Ruzhitsky
- 25 Correlation of body weight at birth with risk of cardiovascular disease and possibility of cardiovascular prophylaxis
A. B. Khurasev, I. V. Kuznetsova
- 31 Benign dysplasia of remaining contralateral breast in patients with breast cancer. Expanding opportunities of phytoprophylaxis and phytotherapy
L. V. Pokul, O. S. Sacultsan, M. R. Orazov, M. G. Lebedeva
- 38 Results of open multi-centre comparative randomized study of efficiency and safety of application of three therapeutic schemes of vaginal capsules Triogynal for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women
V. E. Balan, E. V. Tikhomirova, Yu. P. Titchenko, T. S. Budykina
- 44 Genetics and epigenetics of pelvic organs prolapse
D. S. Titov, G. B. Dikke
- 48 Thyroid disease in peri- and postmenopause period (literature review)
Ya. Z. Zaidieva, A. V. Glazkova, E. V. Kruchinina
- 54 Case of successful completion of pregnancy in patient with recurrent miscarriage with concomitant thrombophilia in anamnesis
A. G. Yashchuk, I. B. Fatkullina, A. V. Maslennikov, E. A. Berg, Z. Sh. Mazhidova, L. K. Valieva, A. V. Kostromin
- 57 Features of lifestyle index in patients with borderline and benign ovarian tumors
N. A. Chugunova, B. A. Yasko, L. V. Pokul
- 64 Subscription

Редакционная коллегия

Главный редактор тома №4 серии «Современная гинекология»

Кузнецова Ирина Всеволодовна (г. Москва), профессор, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России

Балан Вера Ефимовна (г. Москва), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, рук. научно-поликлинического отделения ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Буюнова Светлана Николаевна (г. Москва), д.м.н., проф., врач высшей квалификационной категории по специальности «акушерство и гинекология», зав. гинекологическим отделением ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Громова Ольга Алексеевна (г. Москва), д.м.н., проф., научный руководитель института фармакоинформатики при ФИЦ «Информатика и управление» РАН, проф. кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ИвГМА», зам. директора по научной работе РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова», клинический фармаколог

Дикке Галина Борисовна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева»

Зайдиева Яна Зайдиевна (г. Москва), д.м.н., проф., рук. отдела гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Каткова Надежда Юрьевна (г. Нижний Новгород), д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Попов Александр Анатольевич (г. Москва), д.м.н., проф., зав. отделением эндоскопической хирургии ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Пустотина Ольга Анатольевна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева»

Роговская Светлана Ивановна (г. Москва), профессор, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ДПО «РМАПО», врач высшей категории

Тапильская Наталья Игоревна (г. Санкт-Петербург), д.м.н., проф., в.н.с. отдела репродуктологии НИИАГ и Репродуктологии им. Д.О. Отта, проф. кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России

Тихомиров Александр Леонидович (г. Москва), д.м.н., проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Ткаченко Людмила Владимировна (г. Волгоград), д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «ВолГМУ»

Чернуха Галина Евгеньевна (г. Москва), д.м.н., проф., рук. отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НЦАГиП имени В.И. Кулакова»

Щукина Наталья Алексеевна (г. Москва), д.м.н., проф., гл. н.с. гинекологического отделения ГБУЗ МО «МОНИИАГ»

Editorial Board

Editor-in-chief

Kuznetsova I. V., MD, DMSci, professor

Balan V. E., MD, DMSci, professor

Buyanova S. N., MD, DMSci, professor

Gromova O. A., MD, DMSci, professor

Dicke G. B., MD, DMSci, professor

Zaydieva Ya. Z., MD, DMSci, professor

Katkova N. Yu., MD, DMSci, associate professor

Popov A. A., MD, DMSci, professor

Pustotina O. A., MD, DMSci, professor

Rogovskaya S. I., MD, DMSci, professor

Tapilskaya N. I., MD, DMSci, professor

Tikhomirov A. L., MD, DMSci, professor

Tkachenko L. V., MD, DMSci, professor

Chernukha G. E., MD, DMSci, professor

Shchukina N. A., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

Статьи направляйте главному редактору серии «Современная гинекология» Кузнецовой И.В. по адресу: Red.lvk@mail.ru

О цитировании и правилах оформления списка литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1–2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5–2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи // Медицинский алфавит. Серия. — Год. — Том X, № X. — С. XX–XX.

Например: Алешанов И.С., Фомина М.Б. Критические состояния. // Медицинский алфавит. Сер. «Современная гинекология» — 2019. — Т. 1. № 3 (378). — С. 24–27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8–11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.

Уважаемые коллеги и дорогие друзья!

Рада представить вам заключительный выпуск журнала 2019 года. Как всегда, в преддверии нового года мы пытаемся анализировать пройденный путь и планировать ближайшее будущее. Не будем сетовать на то, что живем в непростое время, — оно никогда не было и не будет простым. К сожалению, наша, ставшая привычной, разобщенность и неумение выслушать друг друга добавляют трудностей не только в личную, но и профессиональную жизнь. Поэтому любые формы объединения врачей с возможностью высказаться и быть услышанным, интеграция медицинских специальностей, создание площадок для комфортного профессионального общения должны, как мне видится, стать главным направлением нашей деятельности в будущем году.

Медицинские издания являются одной из ее форм. В этом году на страницах журнала публиковались аналитические обзоры, результаты оригинальных исследований, клинические наблюдения и другие материалы, имеющие целью донести до читателей свежую научную информацию, а также новые идеи, разработки и концепции авторов. Круг наших авторов расширяется, и я хочу пригласить к сотрудничеству не только врачей-исследователей, но и клиницистов, практиков, чей неоценимый опыт, увы,



слишком часто остается известным только узкому кругу людей. Нам интересны также ваши размышления на темы взаимоотношений врачей и пациентов, философия и история медицины. Мы будем рады развернуть на страницах профессиональные дискуссии и обещаем развивать любой новый формат публикационной активности по вашим предложениям.

Давайте встретим Новый год в хорошем настроении, с надеждой на позитивные изменения во всех направлениях нашей жизни и решимостью творить их самим.

Здоровья, счастья и благополучия вам и вашим близким!

*И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.,
гл. редактор тома № 4 серии «Современная гинекология»*



ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ» 2020

Лекторы проекта:

КУЗНЕЦОВА ИРИНА ВСЕВОЛОДОВНА, д.м.н., профессор. Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

ТИХОМИРОВ АЛЕКСАНДР ЛЕОНИДОВИЧ, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, заслуженный врач РФ, лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники, президент МИОМИ

ШИХ ЕВГЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА, д.м.н., профессор, директор Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

БУРЧАКОВ ДЕНИС ИГОРЕВИЧ, врач-эндокринолог, сомнолог, доцент кафедры эндокринологии НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа»

Организаторы:   

Эксклюзивный технический организатор: 

* Предварительные даты:
РОСТОВ-НА-ДОНУ – 18 февраля
Н. НОВГОРОД – 28 февраля
ТОМСК – 19 марта
ВОЛГОГРАД – 24 марта

* Возможны изменения.

Эндотелиальная дисфункция в контексте нарушений здоровья женщин от менархе до менопаузы

И. В. Кузнецова, профессор, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1

Институт клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Endothelial dysfunction in context of women's health disorders from menarche to menopause

I. V. Kuznetsova

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Эндотелиальная функция является важнейшим компонентом обеспечения гомеостаза, позволяющим контролировать состояние сосудистого русла и обеспечение кровоснабжения органов как в физиологических условиях, так и при действии различных повреждающих факторов. Нарушение функции эндотелия связано с обширным спектром патологических состояний и заболеваний, в патогенезе которых участвует сосудистое звено. Понимание объединяющей роли эндотелиальной дисфункции в патологии разных областей медицины позволяет, во-первых, прогнозировать развитие серьезных социально-значимых болезней, таких как сердечно-сосудистые заболевания, остающиеся главной причиной смертности среди женщин. В частности, в последнее десятилетие были идентифицированы несколько специфичных для женской популяции кардиоваскулярных факторов риска, таких как гипертензивные осложнения беременности и менопаузальные вазомоторные симптомы, обусловленные, в свою очередь, эндотелиальной дисфункцией. Во-вторых, своевременное лечение эндотелиоза приостанавливает или полностью предотвращает как преходящие нарушения, связанные с эндотелиальной дисфункцией, так и их тяжелые последствия. В этой связи представляет интерес лекарственная группа гликозаминогликанов и ее представитель сулодексид.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, синдром поликистозных яичников, преэклампсия, приливы жара, гликозаминогликаны, сулодексид.

Summary

Endothelial function is an essential component of providing homeostasis, which allows controlling the state of the vascular bed and ensuring blood supply to organs both under physiological conditions and under the influence of various damaging factors. Endothelial dysfunction is associated with a wide range of pathological conditions and diseases, in the pathogenesis of which the vascular link is involved. Understanding the unifying role of endothelial dysfunction in the pathology of different fields of medicine allows, firstly, to predict the development of serious socially significant diseases, such as cardiovascular diseases, which remain the main cause of death among women. In particular, over the past decade, several cardiovascular risk factors specific to the female population have been identified, such as hypertensive pregnancy complications and menopausal vasomotor symptoms, which, in turn, are caused by endothelial dysfunction. Secondly, timely treatment of endotheliosis suspends or completely prevents both transient disorders associated with endothelial dysfunction and their serious consequences. In this regard, the drug group of glycosaminoglycans and its representative sulodexide are of interest.

Key words: endothelium, endothelial dysfunction, cardiovascular disease, risk factors, polycystic ovary syndrome, preeclampsia, hot flashes, glycosaminoglycans, sulodexide.

Эндотелий представляет собой внутреннюю выстилку сосудов, выполняющую ряд важнейших гомеостатических функций, включая регуляцию сосудистого тонуса и свертывания крови как в процессе обычной жизнедеятельности, так и в условиях действия вредоносных факторов окружающей среды [1, 2]. Осуществляя эти функции, эндотелиоциты синтезируют и высвобождают в просвет сосуда ряд молекул. Оксид азота (NO), простациклин (PGI₂), тканевой активатор плазминогена (t-PA), эктоАДФаза, аннексин II и тромбомодулин относятся к антитромботическим факторам, а фактор Виллебранда, ингибиторы активатора плазминогена 1 и 2 (PAI-1, PAI-2), тканевой тромбопластин, напротив, увеличивают тромbogenный потенциал. Адгезию лейкоцитов ре-

гулируют Р-селектин, Е-селектин, молекулы внутриклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM-1). За тонус сосудов отвечают эндотелин-1, эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF), NO, PGI₂, а регуляцию роста сосудов обеспечивают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), ангиостатины и другие вещества.

Тромbogenный и вазомоторный статус здорового эндотелия меняется в зависимости от сигналов, поступающих из кровотока и воспринимаемых гликокаликсом. В числе этих сигналов — молекулы коагуляционного каскада, провоспалительные и противовоспалительные цитокины, гормоны. В патологических условиях прямое повреждение эндотелия механическим действием, вирусной

инвазией, эндотоксинами и другими компонентами клеточной стенки бактерий, иммунными комплексами, свободными радикалами кислорода, атерогенными факторами (окисленными липидами), гомоцистеином и прочими токсическими веществами вызывает ответную реакцию в виде экспрессии гликопротеинов экстрацеллюлярного матрикса с прокоагулянтной активностью, угнетением синтеза NO, ростом воспалительных реакций и адгезии тромбоцитов, дисрегуляцией градиента осмотического давления и транспорта липидов [3]. Восстановление целостности и функциональной стабильности эндотелия происходит после прекращения действия вредоносного фактора. Но при неблагоприятных внешних условиях либо хронических заболеваниях, свя-

занных со стойкими нарушениями метаболизма, эндотелий подвергается постоянному воздействию негативных факторов, что создает основу для возникновения острых или персистирующих нарушений его функций с исходом в сосудистые осложнения.

Причины эндотелиальной дисфункции у женщин

Одним из важнейших внешних факторов, нарушающих функции сосудистой стенки у обоих полов, является табакокурение. Несмотря на снижение частоты курения в Европе, оно остается очень распространенным и распространяется среди женщин, подростков и социально незащищенных лиц [4, 5]. Попытки табачной индустрии продвигать вместо курения нюхательный табак также в большей степени ориентированы на подростков и женщин [6]. Но вред никотина не уменьшается с изменением способа его доставки [5], а медики пока проигрывают табачную войну: в опросе EUROASPIRE IV среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) почти половина участников оказались постоянными курильщиками, не отказавшимися от вредной привычки, несмотря на опасное сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) [7].

Описаны механизмы повреждающего действия курения на эндотелий. К ним относятся генерация свободных радикалов в лейкоцитах, адгезия активированных лейкоцитов и (или) тромбоцитов к эндотелию [8], активация адренергической системы с последующими вазоконстрикцией, снижением кровотока и ишемией тканей [9]. Важно, что даже пассивное курение связано с немедленной и пролонгированной редукцией капиллярного кровотока у здоровых лиц [10].

Другой известный фактор нарушения функции эндотелия — гипергомоцистеинемия [11]. Причины гипергомоцистеинемии связаны как с экзогенными, так и эндогенными факторами. Недостаточное потребление витаминов группы В, включая фолиевую кислоту, полиморфизмы генов ферментов цикла однокарбоновых кислот — очевидные факторы, вызывающие гипергомоцистеинемия. Менее очевидна роль эндокринного

дисбаланса, но клинические исследования показывают, что, по крайней мере, нарушения функции щитовидной железы и гипоестрогенния ассоциированы с повышением уровня гомоцистеина в плазме крови [12].

Было показано, что гомоцистеин провоцирует избыточную экспрессию индуцируемой изоформы синтазы NO (iNOS), которая связана с генерацией супероксида кислорода вместо NO и ограничением биодоступности последнего для эндотелия. Супероксид кислорода прямо повреждает эндотелий, приводя к снижению способности тромбомодулина связывать тромбин и активировать антикоагулянты протеин С и протеин S. Под действием свободных радикалов и гомоцистеина в эндотелиоцитах повышается продукция тканевого тромбопластина и снижается синтез PGI₂. Простагландин обладает высокой антиагрегационной активностью, поэтому редукция его синтеза вызывает нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза, которые выражаются в адгезии и агрегации тромбоцитов. Повреждающий эффект гомоцистеина на компоненты коагуляционного каскада возрастает пропорционально концентрации аминокислоты в плазме крови и длительности воздействия [13, 14].

Значительный вклад в возникновение эндотелиальной дисфункции, вне сомнений, вносит ожирение. Его эффекты опосредуются повышенной продукцией свободных радикалов кислорода и провоспалительных медиаторов [15]. Реализация эндотелиальной дисфункции включает тот же механизм, что и при гипергомоцистеинемии, — экспрессию iNOS под действием провоспалительных цитокинов. Аналогичный универсальный механизм опосредует эндотелиоз при инфекционном воспалении: экспрессия iNOS и сопровождающий ее окислительный стресс возникают в результате стимулов липополисахаридов бактериальной стенки. Крайняя степень выраженности инфекционного эндотелиоза представлена клинической картиной сепсиса, но следует обратить внимание на общность патогенетических механизмов формирования сосудистых осложнений столь разных по происхождению заболе-

ваний как «безобидное» ожирение и смертельно опасное нарушение гемодинамики при сепсисе.

Специфические женские причины эндотелиальной дисфункции связаны с физиологическими и патологическими особенностями репродуктивной системы. В эпидемиологических исследованиях была показана ассоциация между характеристиками менструального цикла и артериальной гипертензией. Нерегулярные менструации и олигоменорея могут считаться потенциальными маркерами риска ССЗ, включая ИБС [16], хотя эта взаимосвязь подтверждается не во всех этнических группах [17]. Возможно, данный факт объясняется отличиями распространенности ожирения в разных популяциях, поскольку олигоменорея и пролонгированный менструальный цикл были связаны с гипертензией только у женщин с избыточным весом [18]. Такие характеристики менструального цикла, как продолжительность и объем менструальной кровопотери, тоже связаны с риском ССЗ у женщин с ожирением, конкретно это относится к увеличению продолжительности менструального кровотечения и сокращению объема кровопотери [18].

Патофизиология ассоциации между характеристиками менструального цикла и гипертензией состоит во влиянии метаболических нарушений на овариальную функцию. Нарушение баланса между андрогенами и эстрогенами, изменения фолликулогенеза [19], несвоевременное падение уровня секреции эстрадиола в ановуляторных циклах [20], его недостаточная абсолютная секреция, ввиду отсутствия преовуляторного пика, могут приводить к вариабельности менструального ритма, задержкам менструаций, удлинению менструального кровотечения при уменьшении его объема [21, 22]. Интересно, что недостаточность эстрадиола на уровне высокочувствительного к женским половым гормонам эндометрия трансформируется в «неприкрытую» прогестероном относительную гиперэстрогению и повышает риск рака эндометрия. Это объясняет патофизиологию триады Бохмана, постулирующую высокий риск рака тела матки у женщин с артериальной

гипертензией, ожирением и сахарным диабетом. Но менструальная дисфункция не просто отражает наведенные ожирением нарушения строидогенеза и фолликулогенеза и обусловленные измененным метаболизмом кардиоваскулярные риски. Эстрадиол независимо положительно влияет на вазодилатирующие способности эндотелия и редуцирует окислительный стресс [23, 24], следовательно, изменения его секреции могут нарушить функции сосудистой стенки.

Таким образом, расстройства фолликулогенеза и овуляторная дисфункция, с одной стороны, приводят к нерегулярным или пролонгированным циклам и, с другой стороны, провоцируют эндотелиальную дисфункцию. В дополнение к этому, у женщин с ожирением наблюдается более высокая амплитуда колебаний уровней половых гормонов в пределах менструального цикла по сравнению с женщинами, имеющими нормальный вес [25], что может дестабилизировать эндотелий. Сочетанное действие гормонального и метаболического дисбаланса обуславливает повышение риска артериальной гипертензии и ССЗ.

Еще одной гранью непростой проблемы взаимосвязи эндокринных нарушений и эндотелиальной дисфункции являются неоднозначные эффекты гормональной терапии. С одной стороны, применение гормонов сглаживает аномально высокие колебания секреции эндогенных стероидов, уменьшает риск негативного действия гиперандрогенемии на эндотелий, что положительно отзывается на его функции. С другой стороны, прогестины, как монопрепараты и в составе комбинированных лекарственных средств, уменьшают запасы микроэлементов [26], снижают антиоксидантный статус [27] и могут провоцировать окислительный стресс [28, 29]. Указанные особенности гормональных препаратов необходимо учитывать при планировании лечения и контрацепции у женщин, входящих в группу риска по развитию эндотелиальной дисфункции.

Роль дефицита эстрогенов в патогенезе дисфункции эндотелия становится очевидной после менопаузы,

когда частота острых коронарных событий в женской популяции возрастает в четыре раза [30], причем в отсутствие предшествующей истории ИБС у 67% больных фатально заканчиваются 40% случаев инфаркта миокарда. Утрата эффектов эстрадиола, среди которых синтез мощного вазодилатора NO, рост продукции PGI_2 , редукция синтеза эндотелина-1 лежат в основе нарушения тонуса сосудов и увеличения склонности к артериальной гипертензии [31–33]. Поскольку обусловленная снижением продукции эстрогенов вазомоторная нестабильность проявляется приливами жара, тесная корреляция между признаками климактерического синдрома и артериальной гипертензией не удивляет. Клинические испытания и наблюдательные эпидемиологические исследования демонстрируют связь между приливами жара и кардиоваскулярным риском, которая позволяет считать вазомоторные симптомы фактором, прогнозирующим повышенную вероятность ССЗ и отражающим их субклинические формы [34, 35].

Помимо эндокринных нарушений, с повышенной распространенностью гипертензии связана дисменорея, причем наличие ожирения не влияет на данную ассоциацию [18]. Более того, как было показано в наблюдательных исследованиях, дисменорея увеличивала риск формирования гипертензивных осложнений беременности, включая гестационную гипертензию и преэклампсию [36].

Риск дисфункции эндотелия существенно повышается во время беременности. Разумеется, беременность ни в коем случае нельзя причислять к факторам риска сосудистых осложнений, которые развиваются только при наличии генетической или приобретенной предрасположенности. Но физиологическая беременность является гиперкоагуляционным состоянием, связанным с ростом уровней циркулирующих прокоагулянтных факторов, снижением фибринолиза и концентраций протеиновых антикоагулянтов [37]. В этих условиях для возникновения дисфункции эндотелия достаточно небольшой дополнительной нагруз-

ки, которая была бы легко компенсирована вне гестации, или исходной неполноценности эндотелия в результате длительного предгестационного действия стрессового фактора [38]. Гормональные, метаболические и иммунные нарушения, с которыми женщина входит в беременность, становятся, таким образом, фактором риска гестационных осложнений, что мы и наблюдаем в клинической практике у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), сахарным диабетом, ожирением, заболеваниями щитовидной железы, аутоиммунной патологией.

Эндотелиальная дисфункция в патогенезе нарушений репродуктивного и общего здоровья

Акушерские осложнения эндотелиальной дисфункции связаны с нарушением ранней плацентации и последующим формированием неполноценного фетоплацентарного кровообращения. В начале беременности это может привести к самопроизвольному выкидышу, а во второй половине — стать причиной хронической плацентарной недостаточности с исходами в синдром задержки развития плода (СЗРП), рождение детей с низкой массой тела, преэклампсию, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преждевременные роды.

Эндотелиальная дисфункция является одним из важнейших механизмов, реализующих самопроизвольный выкидыш вне зависимости от его первичной причины [39]. Действительно, целостность эндотелия нарушается под действием таких этиологических факторов потери беременности, как воспаление, инфекционное или алло- и аутоиммунное, метаболический и окислительный стресс при ожирении и других нарушениях, включая гипергомоцистеинемию, эндокринные аномалии, в том числе инсулинорезистентность, недостаточность прогестерона, тиреоидную дисфункцию и гиперандрогенемию, тромбофилию [40]. Отвечая на повреждение, эндотелий повышает свой тромботический и коагулянтный потенциал, что приводит к ишемии, нарушению кровообра-

щения в формирующейся плаценте и гибели плода. Реализация такого неблагоприятного сценария зависит от многих причин, в том числе от способности эндотелия контролировать баланс между тромботическими прокоагулянтными и антикоагулянтными противотромботическими факторами, что, в свою очередь, определяется степенью его «изношенности» или, напротив, готовности противостоять вредоносному воздействию.

Осложнения второй половины беременности с еще большей уверенностью можно оценивать как результат дисфункции эндотелия, существующей с момента инвазии трофобласта [41]. Нарушение эндотелиального покрова ворсин хориона фактически означает повреждение синцитиотрофобласта. Высвобождение тромбосана A_2 , тканевого фактора, коллагена, активация фактора XII свертывания крови, инициирующего запуск внутреннего пути коагуляции в межворсинчатом пространстве, увеличивают прокоагулянтный и протромботической потенциал сосудистого русла плаценты. Одновременно снижается экспрессия важнейших естественных антикоагулянтов — протеина С, протеина S и АТ III, падает синтез PGI_2 в трофобласте, фетоплацентарном комплексе и пупочных артериях. Результатом этих процессов становится недостаточная плацентарная перфузия, и беременность, прогрессирующая в таких условиях, получает высокую вероятность осложниться развитием преэклампсии, СЗРП, ПОНРП, преждевременных родов и др. Системный характер преэклампсии и других гипертензивных осложнений беременности объясняется тем, что дисбаланс про- и антикоагулянтных факторов выходит за пределы плаценты, приводит к отложению фибрина и развитию эндотелиоза клубочков почек, а также синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Преэклампсия служит классическим примером гестационного эндотелиоза [3]. Первичное звено патофизиологического каскада, приводящего к развитию этого тяжелого осложнения, формируется на уровне клеток и включает базовые изменения

их жизнедеятельности — дисфункцию митохондрий и нарушение клеточного дыхания [42, 43]. У беременных с преэклампсией наблюдается снижение уровней PGI_2 и NO, повышение уровней эндотелина-1, клеточного фибронектина и тромбомодулина, экспрессия молекул адгезии. Увеличивается концентрация PAI-1, синтез которого во время беременности в основном осуществляется плацентой, а также PAI-2. При этом уровни PAI, тромбомодулина и фибронектина четко коррелируют с тяжестью преэклампсии.

Прогноз осложнений беременности, обусловленных эндотелиозом, существенно отягощает экстрагениальная системная патология: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, аутоиммунные заболевания, врожденные или приобретенные тромбофилии [44]. Перечисленные состояния нередко становятся самостоятельной причиной формирования гестационных осложнений или отягощают течение преэклампсии.

Очевидно, что беременность выступает в роли стрессового теста для сосудов, поэтому развитие преэклампсии, как было показано в эпидемиологических исследованиях, связано с повышенным риском гипертензии, ИБС, инсульта и преждевременной кардиоваскулярной смерти. Растет число исследований, выявляющих потенциальные факторы кардиоваскулярного риска, включая повышение артериального давления (АД), дислипидемию, избыточный вес с подтвержденной инсулинорезистентностью, микроальбуминурию и метаболический синдром в различные временные точки после родов, завершивших беременность, осложненную преэклампсией. У женщин, имевших гипертензивные осложнения во время беременности, существенно повышается вероятность развития артериальной гипертензии в периодах менопаузального перехода и постменопаузы [45]. Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) рассматривает преэклампсию как релевантный фактор кардиоваскулярного риска. Помимо преэклампсии, в формировании глобального кардиометаболического риска участвуют другие осложне-

ния беременности, ассоциированные с фетоплацентарной недостаточностью, артериальной гипертензией, гестационный диабет, то есть те заболевания, патогенез которых тесно взаимосвязан с эндотелиальной дисфункцией [46].

Показательно, что в перименопаузе и постменопаузе у женщин с гипертензивными расстройствами во время беременности чаще встречаются и чаще продолжают более года вазомоторные симптомы. Применительно к патологическому течению климакса отношение шансов (ОШ) составляет 1,62 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,00–2,63 для частоты приливов жара и ОШ = 2,05, 95%-ный ДИ 1,08–3,89 для длительного сохранения симптомов у женщин с осложненным течением беременности по сравнению с женщинами с нормотензивной беременностью [47]. Таким образом, складывается общая картина реализации эндотелиальной дисфункции в болезнь у женщин, длительно подвергающихся действию подпороговых эндогенных и экзогенных патологических стимулов, в условиях подключения дополнительного стрессового фактора в виде беременности (акушерские осложнения), менопаузального перехода (климактерический синдром) или неизбежного сосудистого старения (СС).

Оценка риска осложнений, связанных с эндотелиальной дисфункцией

Систематический и оппортунистический скрининг направлен в первую очередь на оценку 10-летнего риска лидера смертности — инфаркта миокарда и ИБС [48, 49], и только в последнее пятилетие появилась тенденция к расширению скрининга на другие сосудистые события [50–54]. Самой популярной оценочной шкалой в настоящее время является SCORE [48]. Учитывая возрастные характеристики кардиоваскулярного риска, на популяционном уровне систематический скрининг охватывает возрастной контингент от 40 до 74 лет [55] с поправкой на женский пол, когда скрининг стартует в 50 лет [48].

Раннее начало скрининга и его расширение за пределы SCORE ре-

Таблица
Факторы риска ССЗ, средства их контроля и целевые значения у женщин [48]

Курение	Отказ от использования табака в любой форме
Диета	Снижение потребления насыщенных жиров, введение в рацион цельнозерновых продуктов, овощей, фруктов и рыбы
Физическая активность	Не менее 150 минут в неделю умеренной аэробной физической нагрузки (по 30 минут 5 дней в неделю), или 75 минут интенсивной физической нагрузки (15 минут 5 дней в неделю), или сочетание обеих
Вес тела	Индекс массы тела 20–25 кг/м ² ; окружность талии менее 80 см
Артериальное давление	Ниже 140/90 мм рт. ст.
Липиды ХС ЛПНП	При очень высоком риске: < 1,8 ммоль/л или редукция ≥ 50% при исходных 1,8–3,5 ммоль/л При высоком риске: < 2,6 ммоль/л или редукция ≥ 50% при исходных 2,6–5,1 ммоль/л При умеренном и низком риске: < 3,0 ммоль/л
ХС ЛПВП Триглицериды	Целевых значений нет, но концентрация > 1,2 ммоль/л связана с низким риском ССЗ Целевых значений нет, но концентрация < 1,7 ммоль/л связана с низким риском ССЗ
Диабет	Гликированный гемоглобин менее 7%

комендуется среди лиц с семейной историей, неблагоприятной по тромботическим осложнениям в молодом возрасте, а также в популяциях, подвергающихся действию факторов риска. В число таких популяций входят женщины моложе 50 лет, в личной истории которых есть упомянутые выше клинические признаки эндотелиальной дисфункции. Оценка сосудистого риска особенно рекомендуется, если такая женщина планирует беременность или собирается принимать гормональные препараты (контрацепция или менопаузальная гормонотерапия), и не столько с целью расчета 10-летней вероятности инфаркта миокарда, сколько для предотвращения других сосудистых катастроф и выбора оптимальной тактики наблюдения и лечения. Повторный расчет риска обычно рекомендуется через 5 лет, и этот интервал сохраняется на протяжении всего периода наблюдения пациента [48].

Рассчитывая индивидуальный сердечно-сосудистый риск у женщины, следует принимать во внимание не только классические компоненты шкалы SCORE (возраст, АД, уровень холестерина), но и содержание в крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов [50].

Генетический риск ССЗ оценивается клинически. Бесспорно, определение полиморфизма генов свертывающей системы крови приносит пользу, но это дорогостоящее исследование,

в большей степени направленное на выявление риска венозной тромбоэмболии, во-первых, должно иметь четкие показания, и, во-вторых, его отрицательный результат вовсе не исключает вероятность наследования мутации, связанной с сердечно-сосудистым риском, но не вошедшей в диагностическую панель или еще не известной. Клиническая оценка риска артериального тромбоза отличается от таковой для венозного тромбоза [53, 54]. Во внимание принимаются только родственники первой линии, перенесшие инфаркт миокарда или ишемический инсульт: мужчины в возрасте до 55 лет и женщины в возрасте до 65 лет.

Профилактика эндотелиальной дисфункции и ее осложнений

Глобальная профилактика ССЗ опирается на устранение факторов, нарушающих функцию эндотелия, и коррекцию состояний, отражающих уже существующий эндотелиоз. Компоненты этого комплекса мероприятий можно экстраполировать на женщин всех возрастных категорий с учетом их репродуктивного статуса (беременность, лактация) и индивидуального риска, в расчете которого необходимо принимать во внимание гендер-специфические факторы (см. табл.).

Самым трудным этапом ведения пациента является его мотивация на исполнение предписаний врача, особенно если они требуют изменения образа жизни, и особенно если

речь идет о молодых людях, не испытывающих каких-либо неудобств от наличия повышенного кардиоваскулярного риска. Оперирование относительными числами здесь не приводит к желаемому результату, тем более что молодой возраст опускает уровень абсолютного риска, не отражая реальную угрозу здоровью. В таких случаях действенным способом становится сопоставление риска по возрастной шкале [56]. Например, 40-летняя курящая женщина с артериальной гипертензией и высоким уровнем холестерина не рискует умереть в течение 10 лет от инфаркта миокарда точно так же, как и 60-летняя некурящая женщина с нормальными показателями АД и холестерина. Вероятно, молодую пациентку не испугает информация о том, что, продолжая свой путь, через 20 лет она войдет в группу очень высокого риска, но дополнительным поводом для лечения и перемены образа жизни может послужить тот факт, что ее текущий сосудистый возраст эквивалентен 60 годам.

Риски, связанные с курением, дозозависимы, но нижнего предела дозы, отражающего «безопасное» курение, не существует [57]. Даже нерегулярное курение менее пяти сигарет в день может ускорить атеросклеротический процесс, а сформировавшаяся бляшка не подвергается обратному развитию, поэтому повышенный риск ССЗ сохраняется и после прекращения курения. Отказ от любого вида курения возможен с помощью никотинзаместительной терапии [58, 59], является

стратегической задачей сохранения здоровья и уменьшения рисков заболеваний, ассоциированных с дисфункцией эндотелия [60]. Это относится не только к ССЗ, но и к осложнениям беременности: прекращение курения до беременности или на ее ранних сроках достоверно редуцирует риск преждевременных родов [61].

Модификация диеты предполагает изменение соотношения макронутриентов в питании. Здесь более важным компонентом являются не ограничительные меры, а увеличение потребления овощей и фруктов. Доказательную базу эффективности в улучшении липидного профиля, снижении уровней триглицеридов, контроле гипергликемии имеют яблоки, авокадо, цитрусовые, чернослив и различные ягоды [62, 63]. Более того, диета с использованием перечисленных продуктов редуцировала систолическое АД на 2,7 мм рт. ст., индекс массы тела (ИМТ) — на 0,36 кг/м², гликированный гемоглобин — на 0,20%, фактор некроза опухоли – альфа (TNF-α) — на 0,99 пг/мл с достоверными отличиями по сравнению с контрольной диетой [64].

Физические нагрузки являются важной составной частью программы профилактики сосудистого старения далеко не потому, что помогают контролировать вес. Эффекты физических упражнений умеренной интенсивности связаны с улучшением контроля АД, гликемии и других метаболических показателей, причем основой положительного действия физической активности является улучшение функции эндотелия [65]. Это позволяет рекомендовать физические упражнения не только для профилактики ССЗ, но и в рамках ведения больных с состоявшимся заболеванием даже при наличии сердечной недостаточности [66]. Дополнительные преимущества пациенты получают от сочетания дозированных физических нагрузок и рациональной диеты [67].

Положительное действие физических нагрузок продемонстрировано среди женщин с СПКЯ. Аналогично ССЗ, характеристики СПКЯ улучшаются при совместном использовании умеренных физических нагрузок

и диеты [68]. Важно отметить, что позитивные изменения метаболизма у больных СПКЯ ассоциируются с улучшением эндотелиальной функции, но вместе с тем редукция уровней маркеров дисфункции эндотелия происходит вне зависимости от динамики метаболических параметров, что подтверждает концепцию о самостоятельном влиянии физических упражнений на сосудистое здоровье [69].

Необходимость контроля АД, классического фактора риска ССЗ, не вызывает сомнений. Это особенно актуально для женщин, поскольку, по сравнению с мужчинами, повышение АД у них сильнее ассоциировано с негативными исходами. В первую очередь речь идет об инсульте, и надо отметить, что соотношение инсульта и инфаркта в женской популяции существенно выше, чем в мужской [70]. Вопрос о целевых значениях АД постоянно обсуждается. Результаты исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) показали, что у пациентов без сахарного диабета контроль систолического АД (САД) в пределах до 120 мм рт. ст. в большей степени снижает риск фатальных и тяжелых нефатальных сердечно-сосудистых эксцессов, чем поддержание САД до уровня 140 мм рт. ст. [71]. В данном исследовании были недостаточно представлены ослабленные пожилые люди, у которых жесткий контроль АД может провоцировать различные осложнения, поэтому в европейских клинических рекомендациях сохраняются целевые значения АД 140/90 мм рт. ст. [48].

Однако, возвращаясь к гинекологическому контингенту пациентов, представленному в основном молодыми женщинами, целевые значения САД следует снижать, учитывая большую подверженность женщин действию данного фактора риска по сравнению с мужчинами. Надо учитывать также склонность женщин к формированию резистентной гипертензии, которая встречается примерно у 10% пациентов и связана с высоким сердечно-сосудистым риском, а также другие факторы неудач контроля АД, характерные для женской популяции: синдром белого халата, низкая приверженность к терапии, самостоятельный прием

средств с потенциальным сосудопресорным эффектом и не в последнюю очередь вазомоторная нестабильность, обусловленная гормональной перестройкой [72–74].

Обсуждается целесообразность индивидуализации целевых значений, на которых следует поддерживать АД. Теоретически следует добиваться уровня АД, при котором наступит регрессия асимптомного органного повреждения, но до сих пор не был проведен анализ маркеров, которые могли бы использоваться для оценки данного процесса [75]. Возможно, маркеры эндотелиальной дисфункции могут быть полезными в этом контексте.

Учитывая положительное действие эстрогенов на функции эндотелия, гормональную терапию можно считать одним из методов кардиоваскулярной профилактики. В первую очередь это относится к женщинам с преждевременной недостаточностью яичников, у которых риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности существенно повышен [76]. У женщин с естественной менопаузой профилактическая роль менопаузальной гормональной терапии (МГТ) не столь однозначна. По результатам наблюдательных и рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, МГТ оказывает протективный эффект в отношении ССЗ у женщин без симптомного атеросклероза при условии раннего назначения в период до 10 лет после менопаузы и в возрасте до 60–65 лет [77–80].

Следует признать, что возраст — далеко не единственный фактор, определяющий степень сосудистого старения. В индивидуальных случаях принятию правильного решения о назначении МГТ помогает подсчет риска по шкале SCORE. Например, вопрос о гормональной терапии может быть решен положительно для пациентки 64 лет с САД 135 мм рт. ст. и уровнем холестерина менее 6 ммоль/л. С другой стороны, применение МГТ курящей женщиной 55 лет с САД 140 мм рт. ст. и уровнем холестерина 7 ммоль/л будет гораздо более опасным и по крайней мере потребует сопровождения, направленного на нормализацию эндотелиальной функции.

Целенаправленная медикаментозная регуляция функции эндотелия

Осложнений, связанных с эндотелиозом, можно избежать, назначая препараты, нормализующие функции звеньев гемостаза и эндотелия. Особое место в этом ряду занимают гликозаминогликаны — вещества, синтезируемые в эндотелии, которые поддерживают отрицательный заряд сосудистой стенки, ее селективную проницаемость, регулируют водный обмен, почечную фильтрацию, защищают эндотелий от повреждения и действия токсических веществ, восстанавливают поврежденный эндотелий, контролируют свертываемость крови с помощью стимуляции выделения t-PA, липолитического фермента и активации процессов фибринолиза.

Гликозаминогликаны в фармации представлены несколькими лекарственными средствами. Первым в медицинской практике начали применять нефракционированный гепарин (НФГ), но его использование было связано с развитием опасного побочного эффекта — тромбоцитопении, а длительный прием способствовал развитию остеопороза и истощению АТ III с повышением риска гиперкоагуляции и тромбоза.

Следующим шагом было получение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) путем деполимеризации НФГ. Применение НМГ в гинекологической практике ограничено профилактикой тромботических осложнений в послеоперационном периоде и программах ЭКО. Высокий антикоагулянтный потенциал НМГ наряду с отсутствием тератогенного и эмбриотоксического эффектов (молекулы НМГ достаточно велики, чтобы не проникать через плаценту) обеспечивает возможность их использования во время беременности.

По сравнению с НФГ, НМГ реже вызывают гепарининдуцированную тромбоцитопению, имеют высокую биодоступность, быстро всасываются при подкожном введении, длительно действуют, обладают более предсказуемым антикоагулянтным эффектом. Зарегистрированные НМГ (в РФ доступны далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия,

бемипарин натрия, парнапарин натрия) применяются для профилактики тромбозомболических осложнений, в том числе у беременных женщин; выбор конкретного препарата должен базироваться на его доказательной базе [81]. Менее убедительными и часто противоречивыми выглядят свидетельства в пользу применения НМГ с целью снижения риска акушерских и перинатальных осложнений, обусловленных эндотелиальной дисфункцией [82–84].

Гликозаминогликаны представляет еще одно лекарственное средство натурального происхождения, которое отличается от гепаринов более выраженным действием на эндотелий — сулодексид (Вессел Дуэ Ф®) [85]. Высокоочищенный гликозаминогликан сулодексид содержит 80 % быстродвижущей гепариноподобной фракции с высокой аффинностью к АТ III и 20 % дерматана сульфата с аффинностью к кофактору гепарина II, что обуславливает его значительное отличие от НМГ.

Гепариноподобная фракция посредством антитромбина III слабее, по сравнению с НМГ, взаимодействует с фактором IIa, но сильнее и дольше ингибирует фактор Ха и, следовательно, обеспечивает высокий профиль безопасности. Фракция дерматана сульфата благодаря высокой степени связывания с кофактором гепарина II ингибирует фибрин-ассоциированный тромбин, обеспечивая локальное антикоагулянтное действие в зоне формирующегося тромба, что является преимуществом по сравнению с системным действием гепаринов и позволяет достигать выраженного антитромботического эффекта при низком риске развития кровотечения. Механизм действия сулодексида связан также со стимуляцией синтеза и секреции PGI₂, снижением уровня фибриногена в плазме крови, повышением концентрации t-PA и снижением содержания PAI-1. Выраженная фибринолитическая активность сулодексида обусловлена сочетанием ингибирующего действия на PAI-1 с широким спектром биологической активности и комплексным влиянием на различные звенья системы гемостаза [86]. Лекарственное средство

способствует восстановлению функции и тромборезистентного потенциала эндотелия и стенок микрососудов, воздействует на реологические свойства крови (снижение вязкости), усиливает экспрессию фермента липопротеин-липазы, снижая тем самым уровень липидов в крови. Высокая степень тропности к эндотелию сосудов (90 % сулодексида абсорбируется именно там) обеспечивает выраженный вазопротективный эффект. При использовании Вессел Дуэ Ф® было отмечено значительное снижение повышенной агрегационной функции тромбоцитов, снижение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции — фактора Виллебранда, интерлейкинов (IL) -1b, -6 и -8, матриксных металлопротеиназ (ММП) -2 и -9, циркулирующих эндотелиоцитов. Препарат применяется в качестве компонента комплексной терапии при различной кардиоваскулярной патологии или высоком риске ее развития [87], а также нарушениях гемостаза у пациенток с тромбофилией и антифосфолипидным синдромом, в том числе для профилактики и лечения фетоплацентарной недостаточности и ее осложнений.

Особенностью и преимуществом сулодексида перед НМГ и антиагрегантами является его выраженное действие на эндотелий [88]. Сосудистая протекция осуществляется независимо от антитромботических влияний с помощью восстановления поврежденного гликокаликса и внутриклеточного матрикса, а также антипролиферативного, противовоспалительного, антиоксидантного, антипротеолитического и антиишемического действий [87]. Эффекты сулодексида включают также повышение отрицательного заряда и антиагрегационной активности эндотелиальных клеток, увеличение их резистентности к воздействию гомоцистеина, цитокинов и лейкоцитарных протеаз, ингибированию адгезии тромбоцитов и лейкоцитов в случае повреждения эндотелия [89, 90]. Положительное влияние сулодексида на гликокаликс считается одним из механизмов ангиопротекции у больных сахарным диабетом [91–93]. Имеются данные об антиоксидантном действии препарата [94].

Режим применения препарата также выгодно отличается от НФГ и НМГ: сулодексид обладает высокой биодоступностью и эффективен при приеме внутрь, характеризуется более длительным периодом полувыведения и меньшим риском кровотечения. В ряде работ было показано отсутствие тератогенного эффекта препарата, что позволяет использовать его во время беременности.

Высокая клиническая эффективность сулодексида в коррекции дисфункции эндотелия и профилактики тромбозов делает его перспективным средством для более широкого использования в гинекологической и акушерской практике. Отсутствие прямых показаний в области гинекологии компенсируется возможностью использования препарата при наличии заболеваний, ассоциированных с ангиопатией, или при высоком риске их развития (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и др.), аутоиммунной патологии, тромбофилии и связанных с ними осложнений. Возможность использования Вессел Дуэ Ф® во время беременности поддерживается инструкцией по использованию препарата у больных гестационным диабетом, гипертензией беременных, преэклампсией, привычным самопроизвольным выкидышем, а также при наличии СЗРП.

Важно отметить, что развитие перечисленных осложнений свидетельствует о наличии у женщины ранней эндотелиальной дисфункции, и (или) латентного сосудистого заболевания (микрососудистых или гемостатических нарушений), и (или) метаболического расстройства. То же самое можно сказать о СПКЯ и других гинекологических заболеваниях, ассоциированных с кардиометаболическим риском [46]. Следовательно, расширение применения сулодексида (Вессел Дуэ Ф®) как терапии первой линии гестационных осложнений и средства ангиопротекции в группах высокого кардиометаболического риска, обусловленного эндотелиальной дисфункцией и тромбофилической предрасположенностью, может стать основой профилактики кардиоваскулярной заболеваемости в целом.

Список литературы

- Sandoz A, van Zanten JJ, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The endothelium and its role in regulating vascular tone. *Open Cardiovasc Med J* 2010; 4: 302–313.
- van Hinsbergh VW. Endothelium — role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 93–106.
- Gandley RE, Althouse A, Jayabalan A, et al. Low Soluble Syndecan-1 Precedes Preeclampsia. *PlosOne* 2016; 11 (6): e0157608.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, Group ES. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121–137.
- Wikstrom AK, Cnattingius S, Galanti MR, Kieler H, Stephansson O. Effect of Swedish snuff (snus) on preterm birth. *BJOG* 2010; 117 (8): 1005–1010.
- Curry LE, Pederson LL, Stryker JE. The Changing marketing of smokeless tobacco in magazine advertisements. *Nicotine Tob Res* 2011; 13 (7): 540–547.
- Kotseva K, Wood D, DeBacquer D, et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 636–648.
- Talukder MA, Johnson WM, Varadharaj S, et al. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300: H388–H396.
- Sorensen LT, Jorgensen S, Petersen LJ, et al. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *J Surg Res* 2009; 152: 224–230.
- Henriksson P, Lu Q, Diczfalussy U, et al. Immediate effect of passive smoking on microcirculatory flow. *Microcirculation* 2014; 21: 587–592.
- Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J* 2015; 14: 6.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid* 2011; 21 (10): 1081–1125.
- Ройтман Е. В., Андрианова М. Ю., Колесникова И. М. Вопросы выбора антитромботических препаратов. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014; 4: 18–22.
- Murphy MM, Fernandez-Ballart. *Adv Clin Chem* 2011; 53: 105–137.
- Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol* 2017; 960: 345–379.
- Gast GC, Grobbee DE, Smit HA, Bueno-de-Mesquita HB, Samsioe GN, van der Schouw YT. Menstrual cycle characteristics and risk of coronary heart disease and type 2 diabetes. *Fertil Steril* 2010; 94 (6): 2379–2381.
- Xu B, Chen Y, Xiong J, Lu N, Tan X. Association of Female Reproductive Factors with Hypertension, Diabetes and LQTC in Chinese Women. *Sci Rep* 2017; 7: 42803.
- Xu H, Li P, Barrow TM, et al. Obesity as an effect modifier of the association between menstrual abnormalities and hypertension in young adult women: Results from Project ELEFANT. *PLoS ONE* 2018; 13 (11): e0207929.
- Mumford SL, Steiner AZ, Pollack AZ, et al. The utility of menstrual cycle length as an indicator of cumulative hormonal exposure. *J Clinical Endocrinol Metab* 2012; 97 (10): E1871–E1879.
- Maybin JA, Critchley HO. Steroid regulation of menstrual bleeding and endometrial repair. *Rev Endocr Metab Dis* 2012; 13 (4): 253–263.
- Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update* 2015; 21 (6): 748–761.
- Hambridge HL, Mumford SL, Mattison DR, et al. The influence of sporadic anovulation on hormone levels in ovulatory cycles. *Hum Reprod* 2013; 28 (6): 1687–1694.
- Charkoudian N, Hart ECJ, Barnes JN, Joyner MJ. Autonomic control of body temperature and blood pressure: influences of female sex hormones. *Clin Auton Res* 2017; 27 (3): 149–155.
- Schisterman EF, Gaskins AJ, Mumford SL, et al. Influence of endogenous reproductive hormones on F2-isoprostane levels in premenopausal women: the BioCycle Study. *Am J Epidemiol* 2010; 172 (4): 430–439.
- Yeung EH, Zhang C, Albert PS, Mumford SL, et al. Adiposity and sex hormones across the menstrual cycle: the BioCycle Study. *Int J Obes* 2013; 37 (2): 237–243.
- Akinloye O, Adebayo TO, Oguntibeju OO, Oparinde D P, Ogunyemi EO. Effects of contraceptives on serum trace elements, calcium and phosphorus levels. *West Ind Med J* 2011; 60 (3): 308–315.
- Zal F, Mostafavi-Pour Z, Amini F, Heidari A. Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives. *Contraception* 2012; 86 (1): 62–66.
- De Groote D, Perrier d'Hauterive S, Pintiaux A, Baiteau B, et al. Effects of oral contraception with ethinylestradiol and drospirenone on oxidative stress in women 18–35 years old. *Contraception* 2009; 80 (2): 187–193.
- Kayisli UA, Basar M, Guzeloglu-Kayisli O, et al. Long-acting progestin-only contraceptives impair endometrial vasculature by inhibiting uterine vascular smooth muscle cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112 (16): 5153–5158.
- Perk J, De BG, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635–1701.
- Duckles SP, Miller VM. Hormonal modulation of endothelial NO production. *Pflugs Arch Eur J Physiol* 2010; 459: 841–851.
- Levin ER. Membrane oestrogen receptor alpha signalling to cell functions. *J Physiol* 2009; 587: 5019–5023.
- Karim R, Stanczyk FZ, Hodis HN, Cushman M, Lobo RA, Hwang J, Mack WJ. Associations between Markers of Inflammation and Physiological and Pharmacological Levels of Circulating Sex Hormones in Postmenopausal Women. *Menopause* 2010; 17 (4): 785–790.
- Huang AJ, Sawaya GF, Vittinghoff E, Lin F, Grady D. Hot flushes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause* 2018; 25 (11): 1286–1290.
- Thurston R, Kuller L, Edmundowicz D, Matthews K. Hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17 (2): 256–261.
- Fruscalzo A, Bertozzi S, Londero AP, et al. Menstrual abnormalities and predisposition to pregnancy-related hypertensive disorders: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26 (6): 445–450.
- Мамаев А. Н. Практическая гемостазиология: руководство для врачей. М., 2014; 233 с.
- Медяникова И. В. Гемостазиологический контроль при беременности. *Клиницист* 2014; 1: 47–52.
- Ордиянц И. М., Макаева Д. А., Олусова Д., Алиева Э. А., Гашенко А. А. Цитоморфометрическое прогнозирование невынашивания ранней беременности. *Мать и дитя в Кузбассе* 2012; 1: 83–87.
- Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 015/050, December 2013). *Geburtsh Frauenheilk* 2015; 75: 1117–1129.
- 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; 62 (4): 353–356.

42. Myatt L, Muralimanoharan S, Maloyan A. Effect of preeclampsia on placental function: influence of sexual dimorphism, microRNA's and mitochondria. *Adv Exp Med Biol* 2014; 814: 133–146.
43. Shi Z, Long W, Zhao C, et al. Comparative proteomics analysis suggests that placental mitochondria are involved in the development of pre-eclampsia. *PLoS One* 2013; 8 (5): e64351.
44. Макаров О.В., Волкова Е.В., Винокурова И.Н., Джохадзе Л.С. Лечение артериальной гипертензии у беременных. *Проблемы репродукции* 2011; 6: 87–92.
45. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219.
46. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women-2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (11): 1243–1262.
47. Drost JT, van der Schouw YT, Herber-Gast GC, Maas AH. More vasomotor symptoms in menopause among women with a history of hypertensive pregnancy diseases compared with women with normotensive pregnancies. *Menopause* 2013; 20 (10): 1006–1011.
48. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
49. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
50. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 2446–2453.
51. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (25 Pt B): 2935–2959.
52. Board JBS. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart* 2014; 100 (Suppl 2): ii–i67.
53. Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 536–543.
54. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, Salomaa V, Ripatti S. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2261–2266.
55. Channan P, Simmons RK, Khaw KT, Wareham NJ, Griffin SJ. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ* 2010; 340: c1693.
56. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, De Bacquer D, McGorrian C, Dudina A, Graham I. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart* 2012; 98: 941–946.
57. Centers for Disease Control and Prevention. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioural Basis for Smoking-attributable Disease 2010. A Report of the Surgeon General. www.surgeongeneral.gov/library/tobacco-smoke/index.html
58. Woolf KJ, Zabad MN, Post JM, McNitt S, Williams GC, Bisognano JD. Effect of nicotine replacement therapy on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2012; 110: 968–970.
59. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD000146.
60. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation* 2010; 121: 750–758.
61. McCowan LME, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b1081.
62. Ravn-Haren G, Dragsted LO, Buch-Andersen T, et al. Intake of whole apples or clear apple juice has contrasting effects on plasma lipids in healthy volunteers. *Eur J Nutr* 2013; 52: 1875–1889.
63. Park E, Edirisinghe I, Burton-Freeman B. Avocado fruit on postprandial markers of cardio-metabolic risk: A randomized controlled dose response trial in overweight and obese men and women. *Nutrients* 2018; 10: 1287.
64. Huang H, Chen G, Liao D, Zhu Y, Xue X. Effects of berries consumption on cardiovascular risk factors: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2016; 6: 233625.
65. Tian D, Meng J. Exercise for Prevention and Relief of Cardiovascular Disease: Prognoses, Mechanisms, and Approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 3756750.
66. Thijssen DHJ, Benda NMM, Kerstens TP, Seeger JPH, van Dijk APJ, Hopman MTE. 12-Week Exercise Training, Independent of the Type of Exercise, Attenuates Endothelial Ischaemia-Reperfusion Injury in Heart Failure Patients. *Front Physiol* 2019; 10: 264.
67. Stupin M, Kibel A, Stupin A, et al. The Physiological Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids (n-3 PUFAs) Intake and Exercise on Hemorheology, Microvascular Function, and Physical Performance in Health and Cardiovascular Diseases: Is There an Interaction of Exercise and Dietary n-3 PUFA Intake? *Front Physiol* 2019; 10: 1129.
68. Kite C, Lahart IM, Afzal I, Broom DR, Randeve H, Kyrou I, Brown JE. Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2019; 8: 51.
69. Kirk RJ, Madden LA, Peart DJ, Aye MM, Atkin SL, Vince RV. Circulating Endothelial Microparticles Reduce in Concentration Following an Exercise Programme in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 200.
70. Kinoshita M, Yokote K, Arai H, et al. Committee for Epidemiology and Clinical Management of Atherosclerosis. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25 (9): 846–884.
71. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
72. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011; 57: 397–405.
73. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125: 1635–1642.
74. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23: 112–119.
75. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31: 1925–1938.
76. Sullivan ShD, Sarrel PhM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril* 2016; 106 (7): 1588–1599.
77. Кузнецова И.В., Мычка В.Б., Кириллова М.Ю. и др. Заместительная гормональная терапия как средство первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний? Эффективная фармакотерапия. *Эндокринология* 2012; 5: 12–19.
78. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109–150.
79. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone and estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric* 2016; 19 (4): 349–356.
80. Nudy M, Chichilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the 'timing hypothesis' of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *IJC Heart & Vasculture* 2019; 22: 123–131.
81. Морозов К.М., Колбин А.С., Галанкин Т.А. Сетевой мета-анализ эффективности применения парнапарина для профилактики венозных тромбозомболических осложнений при хирургических вмешательствах. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2018; 1: 31–39.
82. De Vries JJ, van Pampus MG, Hague WM, et al. Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT. *J Thromb Haemost* 2012; 10 (1): 64–72.
83. Kingdom JC, Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancy? *Blood* 2011; 118 (18): 4780–4788.
84. Martinelli I, Ruggerenti P, Cetin I, et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood* 2012; 119 (14): 3269–3275.
85. Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol* 2014; 33 (3): 229–235.
86. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther* 2013; 8: 49–65.
87. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases. *Int Angiol.* 2014; 33 (3): 263–274.
88. Masola V, Zaza G, Onisto M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol.* 2014; 33 (3): 243–254.
89. Karthikeyan VJ, Lip GY. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011; 1 (3): 1100–1108.
90. LaMarca B. Endothelial dysfunction: an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia. *Minerva Ginecol* 2012; 64 (4): 309–320.
91. Li T, Liu X, Zhao Z, et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget* 2017; 8 (53): 91350–91361.
92. Eskens BJM, Vink H, VanTeefelen. Improvement of Insulin Resistance in Diet-Induced Obese Mice by Sulodexide, an Endothelial Glycocalyx Mimetic. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 2 (2): 1027.
93. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL, et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53 (12): 2646–2655.
94. Gabryel B, Jarzabek K, Machnik G, et al. Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc Res* 2015; 103: 26–35.

Для цитирования. Кузнецова И.В. Эндотелиальная дисфункция в контексте нарушений здоровья женщин от менархе до менопаузы// Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 4. — 33 (408). — С. 6–14.



Комплексное исследование количества и видов насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в составе препаратов

О. А. Громова, д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель^{1,2}

И. Ю. Торшин, к.х.н., с.н.с.^{1,2}

Б. Ц. Зайчик, к.т.н., с.н.с.³

А. О. Рузицкий, н.с.³

¹Институт фармакоинформатики ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“» Российской академии наук, г. Москва

²Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», г. Москва

³Институт биохимии имени А. Н. Баха ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Фундаментальные основы биотехнологии“» Российской академии наук, г. Москва

Comprehensive study of number and types of saturated and polyunsaturated fatty acids in composition of preparations

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, B. Ts. Zaychik, A. O. Ruzhitsky

Federal Research Centre 'The Informatics and Management', Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov; Federal Research Centre 'The Fundamentals of Biotechnology', Moscow, Russia

Резюме

При назначении витаминно-минерального комплекса или препарата, содержащего докозагексаеновую кислоту (ДГК), беременной, кормящей матери и ребенку, ожидается получение эффекта именно от дотации этой полиненасыщенной жирной кислоты (омега-3 ПНЖК). В случае же когда препарат содержит дополнительные примеси, величина и характер эффекта могут отличаться от ожидаемых. В настоящей работе мы провели комплексное исследование состава 11 препаратов омега-3 ПНЖК с хроматографическим определением более 40 метаболитов жирных кислот и других соединений. Полученные данные по составу экстрактов анализировались с использованием современных методов интеллектуального анализа. В результате получены количественные маркеры, позволяющие отделять препараты на основе стандартизованных омега-3 ПНЖК от менее стандартизованных на основе хроматографического анализа жирнокислотного состава препаратов: маркер «ЭПК + ДГК», маркер «ω6 + ω11» и коэффициент стандартизации, оценивающий соответствие измеренных уровней омега-3 ПНЖК содержанию, заявляемому производителем. На основе полученных данных были выделены высокостандартизованные (Элевит Кормление, Омакор), средне- и низко стандартизованные препараты. Рекомендуется учитывать эти данные при назначении и выборе витаминных комплексов кормящим женщинам, отдавая предпочтение высокостандартизованным.

Ключевые слова: стандартизация, омега-3 ПНЖК, нутрициальная поддержка, метрический анализ данных.

Summary

When prescribing a vitamin-mineral complex or a drug containing docosahexaenoic acid (DHA) to a pregnant, lactating mother and child, it is expected to receive the effect from the subsidy of this polyunsaturated fatty acid (omega-3 PUFA). In the case when the preparation contains additional impurities, the magnitude and nature of the effect may differ from the expected ones. In this work, we conducted a comprehensive study of the composition of 11 omega-3 PUFA preparations with chromatographic determination of more than 40 metabolites of fatty acids and other compounds. The obtained data on the composition of the extracts were analyzed using modern methods of intellectual analysis. As a result, quantitative markers were obtained that made it possible to separate preparations based on standardized omega-3 PUFAs from less standardized ones based on chromatographic analysis of the fatty acid composition of the preparations: marker 'EPA + DHA', marker 'ω6 + ω11' and standardization coefficient evaluating the conformity of measured levels of omega-3 PUFAs to manufacturer declared. Based on the data obtained, highly standardized (Elevit Feeding, Omacor), medium and low standardized preparations were selected. It is recommended to take these data into account when prescribing and choosing vitamin complexes for nursing women, preferring highly standardized ones.

Key words: standardization, omega-3 PUFA, nutritional support, metric data analysis.

Введение

Фундаментальные основы фармакологического действия омега-3 ПНЖК у беременных и кормящих хорошо изучены. Известно, что к моменту родов у женщин развивается относительный дефицит ДГК в эритроцитах (крайняя степень истощения по ДГК эритроцитов приводит к послеродовой депрессии) вследствие активного перемещения ДГК для строительства нервной системы и органа зрения у плода [1, 2]. Такие омега-3 ПНЖК, как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) образуют важнейшие противовоспалительные медиаторы — эйкозаноиды и докозаноиды, в том числе

нейропротектины, резолвины и маресины. Эйкозаноиды и докозаноиды, синтезируемые из ЭПК и ДГК в каскаде арахидоновой кислоты, имеют ключевое значение для осуществления физиологического окончания воспаления — так называемого разрешения воспаления (англ. 'resolution of inflammation'), в том числе препятствуют избыточной продукции лейкотриенов и развитию многочисленных аллергических патологий (атопический дерматит, астма, пищевая аллергия и др.). Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и препараты на основе омега-3 ПНЖК, приготовляемые из экстрактов жира рыб, эффективны

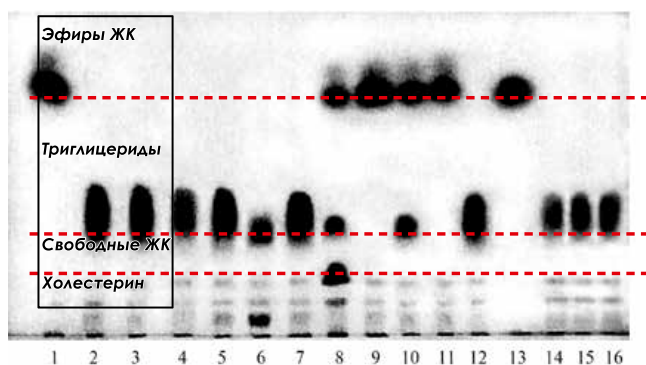


Рисунок 1. Хроматографический анализ некоторых препаратов омега-3 ПНЖК (данные работы, Васьковский, 2010): 1 — Ateroblock; 2 — Doppelherz aktiv omega-3; 3 — Nutrasource omega-3; 4 — Omeganol; 5 — Омега-3 фортекс; 6 — Омега-3 форте плюс; 7 — Tandemax; 8 — заведомые вещества (снизу вверх: холестерин, свободная ЖК, триглицериды, эфиры ЖК); 9 — Викинг омега-3 форте; 10 — Омегатрин; 11 — Vitrum Cardio omega-3; 12 — Океанол; 13 — Омакор; 14 — рыбий жир; 15 — Уник омега-3; 16 — Янтарная капля.

не только в кардиологии [3], для профилактики инсульта, но и для нутрициальной поддержки беременности и кормящей женщины [4, 5].

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) — важный фактор быстрого восстановления женщины после родов, при этом ЭПК достоверно ассоциировано с восстановлением нормального веса после беременности, а ДГК — с профилактикой неврологических, аллергических и офтальмологических патологий. Потребность в омега-3 ПНЖК еще более повышается во время первых 6 месяцев лактации, а также у женщин из групп риска (заболевания, ассоциированные с хроническими воспалительными процессами). Результаты обследования группы россиянок репродуктивного возраста (20–45 лет; $n = 895$, в том числе 107 беременных) с использованием опросников диеты показали, что среднее суточное потребление составило $0,021 \pm 0,102$ г в сутки для ЭПК и $0,052 \pm 0,140$ г в сутки для ДГК при суточной потребности в ЭПК + ДГК более 0,5 г в сутки. Более низкая обеспеченность женщин ЭПК и ДГК была ассоциирована со снижением адаптационного резерва сердечно-сосудистой системы ($P = 0,04$), хроническим бронхитом ($P = 0,04$), депрессией ($P = 0,035$), предрасположенностью к аутоиммунным процессам ($P = 0,031$) [1].

Принимая во внимание крайне низкую обеспеченность россиянок омега-3 ПНЖК, необходимо использование препаратов омега-3 для компенсации нутрициального дефицита. Эффективность препаратов омега-3 ПНЖК в существенной мере зависит от стандартизации содержания экстрактов по ЭПК, ДГК и другим видам жирных кислот. К сожалению, среди врачей все еще встречается терминологическая путаница, при которой все препараты омега-3 ПНЖК называются с использованием такого термина 300–500-летней давности, как «рыбий жир». Данный термин весьма условен и не соответствует реалиям современной фармакологии омега-3 ПНЖК.

Во-первых, препараты, содержащие омега-3 ПНЖК, могут изготавливаться вообще без использования экстрактов жира рыб (с использованием, например, экстрактов жира морских млекопитающих, экстрактов водорослей, синтетических форм омега-3 ПНЖК и др) [2].

Во-вторых, само использование термина «жир» не совсем грамотно биохимически, так как жирами называются сложные эфиры жирных кислот с глицерином. При реальном приготовлении препаратов омега-3 ПНЖК из экстрактов жира рыб зачастую проводится частичное омыление жиров исходного экстракта с удалением глицерина с последующей этерификацией полученной смеси жирных кислот метиловым, этиловым и другими короткоцепочечными одноатомными спиртами. Полученная таким образом смесь никоим образом не является жиром в научном значении этого слова.

В-третьих, и самое главное, препараты омега-3 ПНЖК, из какой бы природной субстанции они не готовились, могут проходить существенную стандартизацию по составу. Например, эфиры жирных кислот в составе препарата Омакор содержат более 90% омега-3 ПНЖК (по результатам настоящего исследования более 97%). Конечно же настолько стандартизированный по жирнокислотному составу экстракт, содержащий не более 14 индивидуальных веществ, является фармацевтическим препаратом с высокой степенью очистки, а никак не рыбьим жиром [6, 7]. Например, в работе [8] было проведено качественное исследование состава некоторых из препаратов омега-3 ПНЖК, представленных на российском рынке. По данным тонкослойной хроматографии, основная часть исследованных препаратов относилась к двум группам:

Таблица 1
Краткая информация об исследованных препаратах омега-3 ПНЖК

Препарат	Омега-3, мг	ЭПК, мг	ДГК, мг
Доппельгерц Актив Омега 3	300	144	96
Рыбий жир — Тева	Рыбий жир 500 мг	Неизвестно	Неизвестно
Омегатрин	397,8	Неизвестно	Неизвестно
Омега-3 концентрат 60%	600	330	220
9 месяцев. ОмегаМама	Рыбий жир MEG-3® — 500 мг, из них омега-3 150 мг	23	105
Фемибон Натакер II	200	0	200
Омеганол	32	Неизвестно	Неизвестно
Омакор	900, из них полиненасыщенных жирных кислот этиловые эфиры 100 мг	460	380
ДГК капс	500	60	400
Двойная омега — 3700 мг ЭПК и ДГК	700	360	240
Элевит Кормление	200	0	200

Таблица 2
Соединения, найденные в исследованных образцах в результате проведения хроматографического анализа

Соединение (англ.)	Соединение	ПНЖК	MW
11-Eicosenoic acid, methyl ester	11-эйкозеновая к-та, метиловый эфир	Омега-9	325
11-Eicosenoic acid, propyl ester	11-эйкозеновая к-та, пропиловый эфир	Омега-9	353
13-Docosenoic acid, methyl ester	13-докозеновая к-та, метиловый эфир	Омега-9	353
13-Docosenoic acid, propyl ester	13-докозеновая к-та, пропиловый эфир	Омега-9	381
13-methyl Tetradecanoic acid, methyl ester	13-метилтетрадекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	256
4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoic acid, butyl ester	4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир	ДГК	384
4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoic acid, methyl ester	4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, метиловый эфир	ДГК	342
5,11,14,17-Eicosatetraenoic acid, methyl ester	5,11,14,17-эйкозатетраеновая к-та, метиловый эфир	ЭТК	318
5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid, ethyl ester	5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, этиловый эфир	ЭПК	330
5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid, methyl ester	5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, метиловый эфир	ЭПК	316
5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid, propyl ester	5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, пропиловый эфир	ЭПК	344
6,9,12,15-Hexadecatetraenoic acid, methyl ester	6,9,12,15-гексадекатетраеновая к-та, метиловый эфир	Омега-3	262
6,9,12,15-Octadecatetraenoic acid, butyl ester	6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, бутиловый эфир	Омега-3	332
6,9,12,15-Octadecatetraenoic acid, ethyl ester	6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, этиловый эфир	Омега-3	304
6,9,12,15-Octadecatetraenoic acid, methyl ester	6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, метиловый эфир	Омега-3	290
6,9,12-Hexadecatrienoic acid, methyl ester	6,9,12-гексадекатриеновая к-та, метиловый эфир	Омега-3	264
6-Octadecenoic acid, ethyl ester	6-октадеценовая к-та, этиловый эфир	Омега-11	310
6-Octadecenoic acid, methyl ester	6-октадеценовая к-та, метиловый эфир	Омега-11	296
7,10,13,16,19-Docosahexaenoic acid, butyl ester	7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир	ДГК	384
7,10,13,16,19-Docosapentaenoic acid, methyl ester	7,10,13,16,19-докозапентаеновая к-та метиловый эфир	ДПК	342
7-methyl-6-Hexadecenoic acid, methyl ester	7-метил-6-гексадеценовая к-та	Омега-9	282
9,12-Octadecadienoic acid, ethyl ester	Линолевая к-та, этиловый эфир	Омега-6	308
9,12-Octadecadienoic acid, methyl ester	Линолевая к-та, метиловый эфир	Омега-6	294
9-Hexadecenoic acid, ethyl ester	Пальмитолеиновая к-та, этиловый эфир	Омега-7	282
9-Hexadecenoic acid, methyl ester	Пальмитолеиновая к-та, метиловый эфир	Омега-7	268
9-Octadecenoic acid, ethyl ester	Олеиновая к-та, этиловый эфир	Омега-9	310
9-Octadecenoic acid, methyl ester	Олеиновая к-та, метиловый эфир	Омега-9	296
Decanoic acid, methyl ester	Декановая к-та, метиловый эфир	Нас.	186
Dodecanoic acid, methyl ester	Додекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	214
Eicosanoic acid, methyl ester	Эйкозановая к-та, метиловый эфир	Нас.	327
Eicosanoic acid, propyl ester	Эйкозановая к-та, пропиловый эфир	Нас.	355
Heptadecanoic acid, methyl ester	Мargarinовая к-та, метиловый эфир	Нас.	284
Hexadecanoic acid, ethyl ester	Мargarinовая к-та, этиловый эфир	Нас.	298
Hexadecanoic acid, methyl ester	Пальмитиновая к-та, метиловый эфир	Нас.	270
Methyl nicotinate	Метилникотинат	–	137
Octadecanoic acid, ethyl ester	Стеариновая к-та, этиловый эфир	Нас.	312
Octadecanoic acid, methyl ester	Стеариновая к-та, метиловый эфир	Нас.	298
Octanoic acid, methyl ester	Каприловая к-та, метиловый эфир	Нас.	158
Pantolactone	Пантолактон	–	130
Pentadecanoic acid, methyl ester	Пентадекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	256
Tetradecanoic acid, ethyl ester	Миристиновая к-та, этиловый эфир	Нас.	257
Tetradecanoic acid, methyl ester	Миристиновая к-та, метиловый эфир	Нас.	243
Tetradecanoic acid, methyl ester	Миристиновая к-та, метиловый эфир	Нас.	243
Tridecanoic acid, 12-methyl-, methyl ester	12-метил-тридекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	242
Tridecanoic acid, 12-methyl-, methyl ester	12-метил-тридекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	242
Tridecanoic acid, methyl ester	Тридекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	228

Примечание: MW — молекулярная масса (г/моль); Нас.— насыщенная жирная кислота.

основным компонентом препаратов 1, 9, 11 и 13 на рис. 1 являются эфиры ЖК, а препаратов 2–4, 12, 14 (рыбьего жира), 15 и 16 — триглицериды (рис. 1).

В настоящей работе мы представляем результаты количественного хроматографического анализа 11 образцов омега-3 ПНЖК, полученных на основе экстрактов жира рыб. Полученные данные по составу экстрактов анализировались с использованием современных методов интеллектуального анализа данных (тополого-метрический подход

к распознаванию [9–11], метод метрических сгущений [12], многомерное шкалирование и метод принципиальных компонент с расшифровкой осей [13]).

Материалы и методы

Препараты, исследованные в настоящей работе, перечислены в табл. 1. Отметим, что все исследованные препараты изготавливались на основе жира тех или иных сортов рыбы в качестве исходного сырья.

Хроматографическое определение жирнокислотного состава

Образцы растворяли в гексане и подвергали солянокислому гидролизу в присутствии метанола (Methanolic-HCl (3N) Supelco) в плотно закупоренных флаконах при 90 °C в течение часа. Полученные таким образом метиловые эфиры жирных кислот анализировали на хроматографе Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra при следующих условиях. Газ-носитель — гелий, линейная скорость 35,6 см/с (0,9 мл/мин.), деление потока — 4 : 1. Колонка капиллярная MDN-5 (Supelco), длина 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм. Параметры хроматографа: в режиме градиента температур, детектор 200 °C, интерфейс 205 °C, режим измерения от 45 до 450 m/z. Качественный состав полученных смесей определялся с использованием библиотеки масс-спектров NIST11.

В результате проведения настоящей серии экспериментов каждый препарат описывался вектором из 44 позиций, в каждой из которых представлена площадь пика, соответствующая тому или иному соединению. Соединения, установленные в ходе настоящего исследования, перечислены в табл. 2.

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия Хи-квадрат, Т-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни и теста Стьюдента в электронных таблицах Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы к интеллектуальному анализу данных, основанные на методе метрических сгущений. Использован подход, основанный на фундаментальной концепции «метрики» (в математике метрика — функция измерения расстояния между точками, которая удовлетворяет аксиоме треугольника). Точками в данном случае являются изученные параметры пациентов. Набор точек с заданной метрикой называется *метрической конфигурацией*. Измеряя попарные расстояния между этими точками, становится возможным установление *метрических сгущений* (кластеров близко лежащих точек) и затем построение *метрических карт* (проекций метрических конфигураций на плоскость), которые являются наглядными диаграммами, отражающими весь массив исследованных корреляций изучаемых параметров.

Ниже приведены краткое описание алгоритма поиска метрических сгущений на основе ρ -сетей, выбор вершин ρ -сети, построение метрической конфигурации как матрицы попарных расстояний и процедур поиска собственно метрических сгущений.

Пусть X — таблица описаний исследуемых объектов, в настоящем случае — препаратов омега-3 ПНЖК. Каждый из препаратов описывается набором числовых признаков (44 компонента жирнокислотного состава,

перечисленные в табл. 2). Будем считать, что каждому из N препаратов соответствует 44-мерный вектор в пространстве соответствующей размерности, так что таблица $X = \{x_1, \dots, x_N\}$ соответствует множеству из N точек. Задана метрика $\rho_{ij} = \rho(x_i, x_j)$, определенная на всех парах точек из X . *Метрическим сгущением* называется множество близких, в смысле заданной метрики, точек, образующих компактные области.

Полученные в работах [9–13] результаты позволили разработать семейство новейших алгоритмов поиска сгущений (или так называемых алгоритмов кластеризации), которые основаны на восстановлении множества по компонентам его проекции на оси метрической конфигурации. Параметрами произвольного алгоритма из этой группы являются способ вычисления значений метрики ρ_{ij} и распределение σ . Алгоритмы могут отличаться друг от друга используемым определением обобщенной плотности η , способом построения непрерывных представлений i -спектров $\{\gamma_i^\sigma(r)\}$ (осуществляемым причем с точностью до σ), способом выбора окрестности точки при анализе сгущений, способом выбора границ сгущений (или, наоборот, разрежений), критериями оценки качества набора сгущений и др.

В целом алгоритм данного семейства строится следующим образом. На первом шаге алгоритма, при заданном распределении σ -изоморфизма, для каждой i -й точки ρ -конфигурации α вычисляются i -спектры $\{F_i(r) = \gamma_i(r)\}$, их непрерывные представления $\{F_i^\sigma(r) = \gamma_i^\sigma(r)\}$ и профили обобщенной плотности $\{\eta_i(r) = F_i(r) = f_i(r)\}$. *I-спектром* называется функция $\{\gamma_i(r)\}$, которой соответствует подстановка $\gamma_i = ((\rho_{ij_1}, |\hat{O}_i(\alpha, \rho_{ij_1})| / N), \rho_{ij_1} \leq \rho_{ij_2} \leq \dots \leq \rho_{ij_N})$, где $\hat{O}_i(\alpha, x) = \{j \in \alpha \mid \rho_{ij} \leq x\}$ — замкнутая сферическая x -окрестность i -й точки в α .

На втором шаге для каждой точки находится соответствующее множество $\tilde{S}_j$ — множество множеств S_{ik} , в которые входит j -я точка α , $\tilde{S}_j = \{S_{ik} \mid j \in S_{ik}\}$. Множества S_{ik} определяются как $S_{ik} = \{s_{ikm} = j \mid \rho_{ij} \in \pi_{ik}, m = 1..n_{ik}, j = 1..N\}$, где $n_{ik} = |S_{ik}|$, а множества $\{\pi_{ik}\}$ представляют собой множества интервалов, локализирующих пики обобщенной плотности $\eta_i(r)$ на i -й оси. Множества $p_i = \{\pi_{ik}\} = \{[lb(r_k, \kappa_{i,min}) \dots rb(r_k, \kappa_{i,max})] \mid r_k \in \kappa_{i,max}\}$, $k = 1..|\kappa_{i,max}|$ вычисляются с использованием функции выделения элемента множества κ , ближайшего к r слева, $lb(r, \kappa) = a \in \kappa, a < r \mid \forall b \in \kappa, b < r : r - b > r - a$, функции выделения элемента множества κ , ближайшего к r справа, $rb(r, \kappa) = a \in \kappa, a > r \mid \forall b \in \kappa, b > r : b - r > a - r$. Множества $\kappa_{i,min}$ и $\kappa_{i,max}$ вычисляются на основании определенных на первом этапе профилей обобщенной плотности $\{\eta_i(r) = F_i(r) = f_i(r)\}$, $\kappa_{i,min} = \{r \in R \mid (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) > 0)\}$, а множество координат всех максимумов обобщенной плотности — как $\kappa_{i,max} = \{r \in R \mid (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) < 0)\}$.

На третьем шаге на основании множества $\{\tilde{S}_j\}$ находится множество $X_\alpha = \{\chi_j = |\tilde{S}_j| / N\}$, каждый элемент которого является оценкой того, насколько часто j -я точка входит в пики плотности (и потенциально входит в сгущение). Строится упорядоченное множество $\hat{1}^X X_\alpha$, в котором точки α расположены по убыванию значений оценок $|\tilde{S}_j| / N$. Одновременно для каждой точки в списке

$\hat{V}_\alpha$ определяется система β -окрестностей $\hat{O}_\beta(j, r)$ и находится соответствующее зерно $\hat{O}_\beta(j, 0)$. Альтернативно возможно вычислить значения $V_\alpha = \{\frac{1}{N} \sum \lambda_i(j), i=1 \dots N\}$, где $\lambda_i(j)$ оценивает выполнимость условия вхождения j -ой точки в максимум обобщенной плотности i -й оси, $\lambda_i(j) = (\exists r \in \kappa_{i, \max} | \sigma(|r - \rho_{ij}|) < 1)$ и провести упорядочение точек и зерен по списку $\hat{V}_\alpha$. Далее на основании упорядоченного списка зерен и окрестностей $\hat{O}_\beta(j, r)$ строится дерево возможных (ξ, γ) -разбиений [14] точек α , и на основании тех или иных критериев оценки качества набора сгущений проводится анализ дерева возможных (ξ, γ) -разбиений. Пример реализации такого алгоритма нахождения сгущений посредством итеративной процедуры более подробно описан в работах [15].

Многомерное шкалирование, необходимое для визуализации получаемых результатов, и метод принципиальных компонент с расшифровкой осей основаны на построении *метрических карт*. Карта метрической конфигурации или просто метрическая карта является наглядной диаграммой, отражающей весь массив исследованных корреляций. С математической точки зрения, метрическая карта представляет собой проекцию метрической конфигурации на плоскость. Эта проекция осуществляется на основе определенной ранее матрицы D расстояний точек ρ -сети до остальных точек X . Посредством гомоморфного преобразования метрическая конфигурация (X, ρ) , описанная матрицей D , проецируется в декартово пространство R^n размерности n . Подпространство $R^3 \subseteq R^n$, построенное на двух главных вершинах ρ -сети, содержит искомую проекцию исследуемой метрической конфигурации на плоскость.

Результаты

В результате проведения экспериментов были получены хроматограммы для каждого из 11 препаратов, перечисленных в табл. 1 (табл. 3). Каждый из пиков на хроматограмме был идентифицирован по библиотеке масс-спектров NIST11; площадь пика отображает процентное содержание соответствующего соединения в исследованном образце.

Даже простой визуальный анализ полученных хроматограмм показывает, что есть некоторая группа препаратов с широким диапазоном пиков (например, Fish oil-Teva и др.) и есть препараты с более узким диапазоном пиков (Элевит Кормление и др.), что соответствует более высокому качеству состава.

По составу (наличие этиловых, пропиловых бутиловых эфиров жирных кислот) (табл. 2) 11 образцов можно условно разделить на два типа: 1) естественные жиры, которые, судя по жирнокислотному составу, аналогичны рыбьему жиру (например, хроматограмма образца № 2 Fish oil-Teva), и 2) синтетические жиры, содержащие в большом количестве не липиды, а эфиры жирных кислот, ведь этиловые, пропиловые и бутиловые эфиры жирных кислот имеют явно искусственное происхождение (например, хроматограмма образца № 8 Омакор, рис. 2).

Таблица 3
Примеры хроматограмм исследованных соединений

Образцы	Хроматограмма
Омега-3 Доппельгерц Актив	

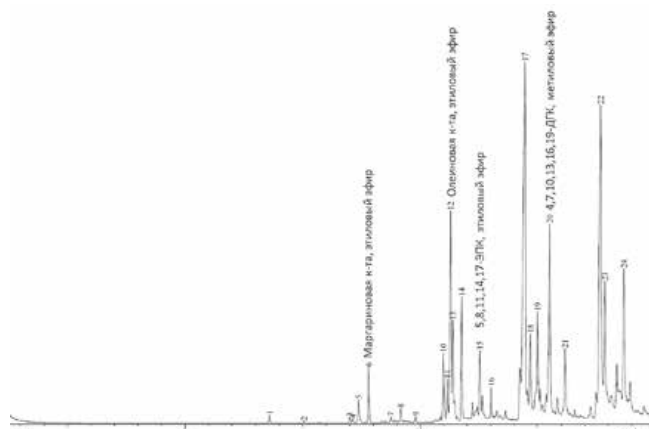


Рисунок 2. Расшифровка хроматограммы препарата омега-3 ПНЖК (на примере образца № 8 Омакор). Пики: 1 — миристиновая к-та, метиловый эфир; 2 — 6,9,12,15-гексадекатетраеновая к-та, метиловый эфир; 3 — пальмитолеиновая к-та, метиловый эфир; 4 — пальмитиновая к-та, метиловый эфир; 5 — пальмитолеиновая к-та, этиловый эфир; 6 — маргаритиновая к-та, этиловый эфир; 7 — линолевая к-та, метиловый эфир; 8 — олеиновая к-та, метиловый эфир; 9 — стеариновая к-та, метиловый эфир; 10 — 6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, этиловый эфир; 11 — линолевая к-та, этиловый эфир; 12 — олеиновая к-та, этиловый эфир; 13 — стеариновая к-та, этиловый эфир; 14 — 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, метиловый эфир; 15 — 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, этиловый эфир; 16 — 6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, бутиловый эфир; 17 — 11-эйкозеновая к-та, пропиловый эфир; 18 — эйкозановая к-та, пропиловый эфир; 19 — 5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, пропиловый эфир; 20 — 4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, метиловый эфир; 21 — 4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир; 22 — 7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир; 23 — 13-докозеновая к-та, пропиловый эфир.

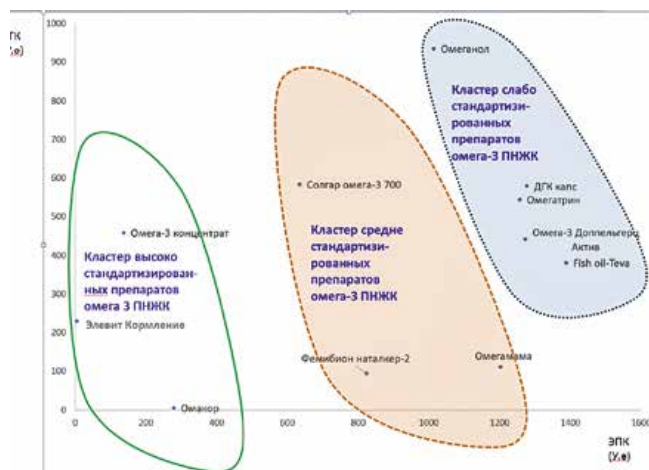


Рисунок 3. Метрическая карта жирнокислотного состава исследованных препаратов. Оси X (ЭПК) и Y (ДГК) отражают (в условных единицах) главные компоненты состава, которые расшифровываются далее в тексте настоящей статьи.

Следует отметить, что концентрации каждого из молекулярных компонентов, перечисленных в табл. 2, коррелируют друг с другом в исследованных препаратах омега-3 ПНЖК. Данные корреляции настолько выражены, что возможно прогнозировать концентрации любой из молекул в табл. 2 посредством тополого-метрического подхода к распознаванию при условии, если известны концентрации определенных «компонентов-предикторов» (табл. 3). Аккуратность получаемых таким образом прогнозов была достаточно высока: коэффициент корреляции между прогнозируемыми и измеренными концентрациями составил, в среднем, $r = 0,77 \pm 0,22$. Отметим, что среди предикторов перечислены концентрации различных форм

Таблица 3
Информативные предикторы, на основании концентраций которых можно прогнозировать концентрации всех остальных компонентов

Рейтинг	Предиктор
100%	Эйкозановая к-та, метиловый эфир нас.
99%	4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир ДГК
80%	13-докозеновая к-та, метиловый эфир омега-9
70%	6,9,12,15-гексадекатетраеновая к-та, метиловый эфир омега-3
70%	5,11,14,17-эйкозатетраеновая к-та, метиловый эфир ЭТК
53%	7,10,13,16,19-докозапентаеновая к-та метиловый эфир ДПК
50%	Линолевая к-та, этиловый эфир омега-6
50%	11-эйкозеновая к-та, пропиловый эфир омега-9
47%	5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, метиловый эфир ЭПК
43%	6,9,12-гексадекатриеновая к-та, метиловый эфир омега-3
43%	7-метил-6-гексадеценовая к-та омега-9
40%	11-эйкозеновая к-та, метиловый эфир омега-9
23%	4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, метиловый эфир ДГК

Примечание: рейтинг предиктора соответствует проценту молекулярных компонентов экстрактов, для прогнозирования концентраций которых данный предиктор необходим.

ДГК, ЭПК, омега-6 линолевая кислота и омега-9 жирные кислоты. Некоторые из перечисленных предикторов оказались важны для получения информативных маркеров стандартизации экстрактов омега-3 ПНЖК (см. далее).

Возвращаясь к анализу жирнокислотного состава исследованных препаратов, в результате проведения хроматографического анализа каждый препарат был представлен вектором из 44 позиций, соответствующих веществам в табл. 2. С использованием метрики Колмогорова-Смирнова в приложении к этим 44-мерным векторам мы рассчитали «расстояния» между препаратами, исследовали наличие кластеров и представили полученные результаты на метрической карте (рис. 3).

Чем ближе точки проекций препаратов к отметке «0», соответствующей полному отсутствию примесей, тем выше соблюдение стандарта качества по ЭПК и ДГК. Удаление от «0» означает нарастание присутствия в составе других жирных кислот. Как видно из данных, представленных на рис. 3, максимально нестандартизированными препаратами являются Омеганол и Fish oil-Teva, представляющие собой не концентраты определенных видов омега-3 ПНЖК, а рыбий жир с широкой палитрой различных жирных кислот. БАД Омега-3 Допельгерц, например, содержит не только ДГК и ЭПК, но до 30–35 % других видов омега-3 ПНЖК.

Метрическая карта представляет собой проекцию матрицы попарных расстояний между всеми препаратами на плоскость рисунка. Более близкие точки на карте соответствуют препаратам, более близким по жирнокислотному составу. Методом анализа метрических сгущений установлено наличие единственного кластера, соответствующего препаратам со слабой, средней и высокой стандартизацией состава.

В результате проведения анализа метрических сгущений мы выделили кластер препаратов на основе рыбьего жира, без стандартизации по ДГК (рис. 3, табл. 1). Стандартизация состава разными производителями омега-3 ПНЖК проводится по-разному, поэтому точки, соответствующие остальным препаратам, расположены в различных направлениях от кластера слабостандартизированных препаратов.



НОВИНКА

ЭЛЕВИТ®



Элевит® планирование и первый триместр заботится о правильном формировании органов и систем ребенка



Единственный¹ комплекс для беременных, содержащий 400 мкг фолатов² в форме «чистого» метафолина со 100%* усвоением.



Уникальная¹ полная формула³, в которую согласно самым современным рекомендациям, включены йод, железо и витамин D.

1. По результатам исследования, проведенного ЗАО ДСМ групп, по состоянию на август 2017.

2. 400 мкг метафолина — это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т. к. согласно инструкции его 451 мкг.

3. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.

* В отличие от фолиевой кислоты, не требует предварительной активации, поэтому не зависит от полиморфизмов гена MTHFR.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Элевит®



Индивидуальный подход к каждой женщине и забота о рождении здорового ребенка

Для женщин без осложненного анамнеза

Планирование и 1 триместр	2-3 триместры беременности	Кормление
 Элевит® планирование и первый триместр: • правильное формирование плода; • полная¹ формула с 400³ мкг метафолина, йодом и железом.	 Элевит® Пронаталь^{**}: • правильное развитие ребенка; • оптимальная формула с фолиевой кислотой, витамином Д и железом.	 Элевит® Кормление^{***}: • единственный² ВМК для кормления, усилен йодом, железом и омега-3.

Для женщин с осложненным анамнезом

алиментарные ограничения, персональный или семейный анамнез ВПР, ожирение и сахарный диабет, курение, заболевание щитовидной железы

Планирование и 1, 2, 3 триместры беременности	Кормление
 Элевит® Пронаталь^{**}: • с первых дней и на протяжении всей беременности поддерживает правильное развитие ребенка, т.к. это полная формула с 800 мкг фолиевой кислоты, витамином Д и железом.	 Элевит® Кормление^{***}: • единственный ВМК² для кормления, усилен йодом, железом и омега-3.

**** Элевит® Пронаталь Лекарственное средство.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** профилактика и лечение гиповитаминоза, дефицита минеральных веществ и микроэлементов на этапе планирования беременности, в период беременности, после родов и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** принимать внутрь по 1 таблетке в сутки во время еды, запивая небольшим количеством воды. Рекомендуемая продолжительность приема составляет 1 месяц до наступления беременности (в случае планирования беременности), в течение всего периода беременности и грудного вскармливания. **Противопоказания:** повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гипервитаминоз витамина А, витамина D, гиперкальциемия, гиперкальциурия, тяжелая форма почечной недостаточности, нарушения обмена железа, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона), непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** заболевания печени и почек, мочекаменная болезнь. **Побочное действие:** возможны аллергические реакции к компонентам препарата (крапивница, отек лица, гиперемия кожи, сыпь, анафилактический шок), расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, гиперкальциурия. Могут наблюдаться головная боль, головокружение, бессонница, повышенная возбудимость. **Особые указания:** необходимо учитывать дополнительное поступление витаминов А и D во избежание передозировки. **Рег. номер:** П N015935/01, **инструкция по применению** от 01.06.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению.

1. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.

2. По результатам исследования проведенного ЗАО ДСМ групп по состоянию на август 2017.

3. 400 мкг метафолина - это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т.к. согласно инструкции его 451 мкг.

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2.

Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

L.RU.MKT.CC.12.2017.2064

* Элевит первый триместр и планирование и *** Элевит Кормление - биологически активные добавки, не являются лекарственным средством

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Таблица 4

Различия жирнокислотного состава препаратов омега-3 ПНЖК (площади пиков хроматограмм, %) и маркеры, позволяющие отличать более стандартизированные препараты от менее стандартизированных (кластер)

Соединение	ЖК	Стандартизированные	Менее стандартизированные	P
6-октадеценовая к-та, метиловый эфир	$\omega 11$	$1,26 \pm 1,53$	$3,25 \pm 1,67$	0,009
13-метилтетрадекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	$0,02 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,10$	0,013
Миристиновая к-та, метиловый эфир	Нас.	$0,62 \pm 1,18$	$3,03 \pm 2,78$	0,016
Миристиновая к-та, метиловый эфир	Нас.	$0,62 \pm 1,18$	$3,03 \pm 2,78$	0,016
Додекановая к-та, метиловый эфир	Нас.	$0,01 \pm 0,02$	$0,05 \pm 0,06$	0,018
Пальмитолеиновая к-та, метиловый эфир	Омега-7	$1,28 \pm 2,00$	$5,09 \pm 4,81$	0,019
6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, метиловый эфир	Омега-3	$0,93 \pm 0,89$	$2,18 \pm 1,88$	0,029
Линолевая к-та, метиловый эфир	Омега-6	$0,72 \pm 0,67$	$6,35 \pm 3,90$	0,035
5,8,11,14,17-эйкозапентаеновая к-та, пропиловый эфир	ЭПК	$1,44 \pm 1,16$	$0,43 \pm 0,74$	0,041
Пальмитиновая к-та, метиловый эфир	Нас.	$3,76 \pm 7,80$	$10,6 \pm 7,74$	0,042
6,9,12,15-гексадекатетраеновая к-та, метиловый эфир	Омега-3	$0,08 \pm 0,09$	$0,68 \pm 1,12$	0,047
6,9,12-гексадекатриеновая к-та, метиловый эфир	Омега-3	$0,11 \pm 0,10$	$0,55 \pm 0,90$	0,053
4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, бутиловый эфир	ДГК	$12,50 \pm 12,40$	$3,95 \pm 6,84$	0,055
Олеиновая к-та, метиловый эфир	Омега-9	$4,43 \pm 6,12$	$18,80 \pm 15,60$	0,057
4,7,10,13,16,19-докозагексаеновая к-та, метиловый эфир	ДГК	$19,30 \pm 14,60$	$8,97 \pm 2,67$	0,059
Маркеры стандартизации				
Маркер «ЭПК + ДГК»		$33,30 \pm 10,30$	$13,3 \pm 4,92$	0,0016
Маркер « $\omega 6 + \omega 11$ »		$2,06 \pm 2,20$	$10,2 \pm 1,89$	0,0004

Примечание: маркер «ЭПК + ДГК» — сумма площадей пиков 5,8,11,14,17-ЭПК (пропиловый эфир) 4,7,10,13,16,19-ДГК (бутиловый эфир), 4,7,10,13,16,19-ДГК (метиловый эфир); маркер « $\omega 6 + \omega 11$ » — сумма площадей пиков следующих компонентов — 6-октадеценовая к-та, метиловый эфир, 6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, метиловый эфир, линолевая к-та, метиловый эфир.

Представляет интерес рассмотреть, наличие каких же конкретных компонент жирнокислотного состава позволяет отличать препараты в кластере с низкой степенью стандартизации состава от препаратов с более высокой. Полученные при построении метрической картой условные оси X и Y должны соответствовать содержанию каких-то более конкретных веществ или групп веществ. Для установления конкретных показателей биохимического качества стандартизации мы сравнили содержание всех 44 веществ в кластере слабостандартизированных препаратов с содержанием этих веществ во всех остальных препаратах. Установленные различия суммированы в табл. 4.

В результате анализа данных и расшифровки осей метрической карты было получено два наиболее информативных маркера жирнокислотного состава, которые позволяют максимально эффективно отличать более стандартизированные препараты омега-3 ПНЖК от менее стандартизированных.

Маркер «ЭПК + ДГК» представляет собой сумму площадей пиков 5,8,11,14,17-ЭПК (пропиловый эфир), 4,7,10,13,16,19-ДГК (бутиловый эфир), 4,7,10,13,16,19-ДГК (метиловый эфир). Значения маркера «ЭПК + ДГК» были достоверно выше в группе более стандартизированных препаратов ($33,3 \pm 10,3\%$), чем в группе менее стандартизированных ($13,3 \pm 4,9\%$; $P = 0,0016$).

Маркер « $\omega 6 + \omega 11$ » — сумма площадей пиков следующих компонентов: 6-октадеценовая к-та, метиловый эфир, 6,9,12,15-октадекатетраеновая к-та, метиловый эфир, линолевая к-та, метиловый эфир. Значения маркера « $\omega 6 + \omega 11$ » были достоверно ниже в группе более стандартизированных препаратов ($2,06 \pm 2,2 \pm 10,3\%$), чем в группе менее стандартизированных ($10,2 \pm 1,9\%$; $P = 0,0004$).

Диаграмма состава исследованных препаратов в осях « $\omega 6 + \omega 11$ » — «ЭПК + ДГК» представлена на рис. 4. Очевидно, что более стандартизированные препараты лежат в области диаграммы, соответствующей значениям

маркеров «ЭПК + ДГК» $> 23\%$, « $\omega 6 + \omega 11$ » $< 5\%$. Менее стандартизированные препараты лежат в области диаграммы, соответствующей «ЭПК + ДГК» $< 20\%$, « $\omega 6 + \omega 11$ » $> 8\%$.

Полученные нами маркеры позволяют проводить своего рода скрининговое исследование качества стандартизации субстанций для изготовления препаратов омега-3 ПНЖК. Предположим, что в результате хроматографического анализа получены следующие значения маркеров: «ЭПК + ДГК» = 13% , « $\omega 6 + \omega 11$ » = 9% . Такие значения соответствуют высокому уровню примесей, характерных для так называемого рыбьего жира.

В дополнение к маркерам «ЭПК + ДГК» и « $\omega 6 + \omega 11$ », позволяющим классифицировать препараты омега-3 ПНЖК как более стандартизированные и менее стандартизированные, мы также вводим коэффициент стандартизации (КСТ), оценивающий соответствие реально измеренных уровней омега-3 ПНЖК содержанию омега-3 ПНЖК, заявляемому производителем. КСТ рассчитывается как композиция четырех компонент: $\text{КСТ}(\%) = 1 - \omega_{\text{соотв}} - \text{ЭПК}_{\text{соотв}} - \text{ДГК}_{\text{соотв}} - \text{Др. } \omega_{\text{соотв}}$, где

- $\omega_{\text{соотв}} = \omega_{\text{заявл}}(\%) - \omega_{\text{изм}}(\%)$ соответствие заявленного общего содержания омега-3 ПНЖК измеренному. Если препарат содержит больше омега-3, чем заявлено, то это увеличивает $\omega_{\text{соотв}}$;
- $\text{ЭПК}_{\text{соотв}} = \text{ЭПК}_{\text{заявл}}(\%) - \text{ЭПК}_{\text{изм}}(\%)$, если заявлено содержание ЭПК. Если нет, то назначается штрафной процент (мы использовали величину 15% , которая отражает среднее содержание ЭПК в слабостандартизированных препаратах);
- $\text{ДГК}_{\text{соотв}} = \text{ДГК}_{\text{заявл}}(\%) - \text{ДГК}_{\text{изм}}(\%)$, если заявлено содержание ДГК, в противном случае — штрафной процент (10%);
- $\text{Др. } \omega_{\text{соотв}} = |\text{Др. } \omega_{\text{заявл}} - \text{Др. } \omega_{\text{изм}}|$ — абсолютное значение разности между заявленным измеренным содержанием других омега-3 ПНЖК. Др. $\omega_{\text{заявл}}$ определяется как разница между общим содержанием омега-3 и суммарным содержанием ЭПК + ДГК.

Препараты Омакор и Элевит Кормление характеризовались наиболее высокими значениями коэффициента стандартизации. Результаты оценки качества стандартизации посредством КСТ (%) соответствуют оценкам с использованием маркеров «ЭПК + ДГК», « $\omega 6 + \omega 11$ », так как установлены достоверные корреляции между коэффициентом стандартизации и значениями маркеров «ЭПК + ДГК», « $\omega 6 + \omega 11$ ».

Тем не менее коэффициент КСТ (%) предоставляет дополнительную информацию о качестве стандартизации. Например, значение КСТ (%) для Омега-3 Допельгерц Актив было достаточно высоко (102,1 %), так как реально измеренное содержание различных ПНЖК в соответствующем образце практически полностью соответствовало содержанию, заявляемому изготовителем.

Кроме того, при оценке препаратов омега-3 ПНЖК, с точки зрения нутрициальной поддержки беременности, важно оценить относительное содержание ДГК в препарате по отношению ко всем остальным омега-3 ПНЖК. Дело в том, что во время беременности истощается депо ДГК в мембранах эритроцитов, так как последние усиленно переносят ДГК к плоду [16]. Поэтому для нутрициальной поддержки беременных важно высокое соотношение ДГК. Среди исследованных препаратов, отличающихся более высоким качеством стандартизации и коэффициента КСТ (%), наибольшее относительное содержание ДГК было найдено в препарате Элевит Кормление и несколько меньшее в препарате ОмегаМама 9 месяцев, Фемибион наталкер-2. Другие виды омега 3 ПНЖК (не ДГК, не ЭПК) в ряде нестандартизированных препаратов составляют существенные количества. Так, в образцах ДГК капс, Омега-3 Допельгерц Актив другие виды омега-3 ПНЖК составляют 30–35 %, в образце Солгар омега-3 700 — 20 %.

Заключение

Препараты омега-3 ПНЖК отпускаются без рецепта. Информацию о необходимости коррекции потребления омега-3 ПНЖК пациентки получают через СМИ, в интернет-пространстве

и, значительно реже, от врачей, рекомендующих тот или иной препарат. Поэтому окончательный выбор препарата омега-3 ПНЖК осуществляет пациентка, зачастую по совету фармацевта в аптеке.

В настоящей работе мы провели комплексное исследование состава 11 препаратов омега-3 ПНЖК с хроматографическим определением более 40 метаболитов жирных кислот и других соединений. Получены количественные маркеры, позволяющие отделять препараты на основе стандартизированных омега-3 ПНЖК (Элевит Кормление, Омакор, Солгар омега-3 700 и др.) от менее стандартизированных препаратов (Fish oil-Teva, Омегатрин, Омеганол). В стандартизированных препаратах значения маркера «ЭПК + ДГК» в 2,5 раза выше ($P = 0,0016$), а маркера « $\omega 6 + \omega 11$ » — в 5,0 раза ниже ($P = 0,0004$). Вычисления коэффициента стандартизации, оценивающего соответствие измеренных уровней омега-3 ПНЖК заявленному производителем содержанию, показали, что биологически активные добавки к пище Элевит Кормление, Солгар омега-3 700 и препарат Омакор характеризовались наилучшим качеством стандартизации. Тем не менее в инструкции к препарату Омакор, а также в инструкциях к применению биологически активных добавок к питанию с достаточно высокой степенью стандартизации (Омега-3 концентрат, Солгар омега-3 700) отсутствует разрешение к применению у беременных и кормящих матерей. У менее стандартизированных биологических активных добавок к питанию Fish oil-Teva, Омегатрин, Омеганол также отсутствует разрешение к применению у беременных и кормящих матерей.

Список литературы

1. Лиманова О. А., Громова О. А., Торшин И. Ю., Волков А. Ю., Гаустян А. Н., Гришина Т. Р., Керимкулова Н. В., Сардарян И. С., Сониная Н. П., Томилова И. К., Федотова А. Э. Низкое потребление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и риск различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. РМЖ, № 9, 2017, с. 33–45.
2. Громова О. А., Торшин И. Ю., Захарова И. Н., Томилова И. К., Гаустян А. Н. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты: природные источники и значение в педиатрической практике. РМЖ, 2017. Т. 25. № 11. С. 836–842.
3. Мареев В. Ю. Отчет о работе Совета экспертов «Актуальность применения этиловых эфиров омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 ПНЖК, 90 %, 1 г) у постинфарктных пациентов

с сопутствующей кардиологической патологией». Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016; 15 (4): 301–304. DOI: 10.18087/rrnj.2016.4.2260.

4. Громова О. А., Торшин И. Ю., Калачева А. Г., Грустливая У. Е., Керимкулова Н. В., Гришина Т. Р., Гусев Е. И. Перспективы использования стандартизированных форм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в неврологии. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2012. Т. 112. № 1. С. 101–105.
5. Торшин И. Ю., Гусев Е. И., Громова О. А., Калачева А. Г., Рудаков К. В. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 11. С. 79–86.
6. Mason RP, Sherratt SCR. Omega-3 fatty acid fish oil dietary supplements contain saturated fats and oxidized lipids that may interfere with their intended biological benefits. Biochem Biophys Res Commun. 2017 Jan 29; 483 (1): 425–429. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.127. Epub 2016 Dec 21. PubMed PMID: 28011269.
7. Kutzner L, Ostermann AI, Konrad T, Riegel D, Hellhake S, Schuchardt JP, Schebb NH. Lipid Class Specific Quantitative Analysis of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Food Supplements. J Agric Food Chem. 2017 Jan 11; 65 (1): 139–147. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b03745. Epub 2016 Dec 22. PubMed PMID: 28005361.
8. Васильковский В. Е., Горбач Т. А., Есипов А. В., Светашев В. И., Яцкова М. А. Препараты омега-3 жирных кислот и их применение в медицине. Тихоокеанский медицинский журнал, 2010, № 2 (40), с. 15–20.
9. I. Yu. Torshin and K. V. Rudakov, "On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification," Pattern Recogn. Image Anal. 25 (4), 577–587 (2015).
10. Torshin I. Y., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 1: factorization approach. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017. Т. 27. № 1. С. 16–28.
11. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017. Т. 27. № 2. С. 184–199.
12. Torshin I. Y., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 1: properties of compactness. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016. С. 1.
13. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. part 2: density properties. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016. Т. 26. № 3. С. 483–496.
14. Torshin I. Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2013. Т. 23. № 2. С. 319–327.
15. Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Рудаков К. В., Грустливая У. Е., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Лиманова О. А., Федотова А. Э., Грачева О. Н., Никифорова Н. В., Сатарина Т. Е., Гоголева И. В., Гришина Т. Р., Курамшина Д. Б., Новикова Л. Б., Лисицына Е. Ю., Керимкулова Н. В., Владимиров И. С., Чекарцева М. Н. с соавт. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. 2013. № 6 (259). С. 115–129.
16. Ghebremeskel K, Min Y, Crawford MA, Nam JH, Kim A, Koo JN, Suzuki H. Blood fatty acid composition of pregnant and nonpregnant Korean women: red cells may act as a reservoir of arachidonic acid and docosahexaenoic acid for utilization by the developing fetus. Lipids. 2000 May; 35 (5): 567–74. PMID: 10907792.

Для цитирования. Громова О. А., Торшин И. Ю., Ружицкий А. О., Зайчик Б. Ц. Комплексное исследование количества и видов насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в составе препаратов // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 4. — 33 (408). — С. 15–24.



Взаимосвязь массы тела при рождении с риском сердечно-сосудистой патологии и возможности кардиоваскулярной профилактики

А. Б. Хурасева, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии ФПО¹

И. В. Кузнецова, профессор, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины²

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Курск

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва

Correlation of body weight at birth with risk of cardiovascular disease and possibility of cardiovascular prophylaxis

A. B. Khurasev, I. V. Kuznetsova

Kursk State Medical University, Kursk; First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Russia

Резюме

Результаты ретроспективного анализа и одномоментного исследования, проведенного среди 352 девочек-подростков и 952 женщин в постменопаузе, демонстрируют, что патология сердечно-сосудистой системы (ССС) может быть запрограммирована в антенатальном периоде. Массо-ростовые показатели новорожденного являются важной морфофункциональной характеристикой человека и могут использоваться не только для оценки физического развития на протяжении всей жизни, но и как маркер риска той или иной соматической патологии. Своевременное выявление факторов риска нарушений здоровья подростка и их адекватная коррекция могут существенно улучшить результаты кардиоваскулярной профилактики. Не меньшее значение имеет предотвращение недостаточного или избыточного набора массы тела в период внутриутробного развития, которого можно достичь с помощью назначения витаминно-минеральных комплексов беременным женщинам.

Ключевые слова: новорожденные, подростки, синдром задержки развития плода, масса тела, внутриутробное развитие, сердечно-сосудистые заболевания, кардиометаболический риск, профилактика.

Summary

The results of a retrospective analysis and a one-stage study conducted among 352 teenage girls and 952 postmenopausal women demonstrate that pathology of the cardiovascular system (CVS) can be programmed in the antenatal period. Mass and growth indicators of the newborn are an important morphofunctional characteristic of a person and can be used not only to assess physical development throughout life, but also as a marker of risk of one or another somatic pathology. Timely identification of risk factors for adolescent health disorders and their adequate correction can significantly improve the results of cardiovascular prophylaxis. Equally important is the prevention of insufficient or excessive weight gain during fetal development, which can be achieved by prescribing vitamin-mineral complexes to pregnant women.

Key words: newborns, adolescents, intrauterine growth restriction syndrome, body weight, prenatal development, cardiovascular pathology, cardiometabolic risk, prophylaxis.

Здоровье человека определяется генетическими и средовыми факторами, но факторы внешней среды начинают реализовывать свои позитивные и негативные эффекты задолго до рождения, еще во внутриутробном периоде жизни [1, 2]. Взаимосвязь между характеристиками внутриутробного развития и различными заболеваниями во взрослой жизни в настоящее время представляет предмет активного изучения [3–5].

Накопленные к сегодняшнему дню исследования свидетельствуют, что истоки значительной части сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) берут свое начало в антенатальном периоде [6]. Особенности антенатального развития, приводящие к дефициту или избытку массы тела при рождении, способны нарушать метаболическую стабильность, снижать адаптационные возможности организма, реализующи-

ся через деятельность эндокринной, иммунной, нервной и сердечно-сосудистой систем (ССС). Имеются сведения о том, что отклонения массы тела при рождении связаны с постнатальной заболеваемостью на разных этапах постнатального развития и являются фактором риска различных патологических процессов у взрослых лиц [2, 7].

В литературе имеются исследования, посвященные изучению адаптации и становлению ССС в зависимости от массы тела при рождении у детей в раннем неонатальном периоде. Не меньший интерес представляет вопрос о том, как нарушения процесса внутриутробного развития могут влиять на отдаленный риск кардиоваскулярной патологии [6–8]. Установлено, что малая масса тела при рождении связана с меньшими значениями диастолического диаметра полости правого желудочка, полости левого предсердия и толщины межжелудочковой

перегородки [8, 9], а синдром задержки развития плода (СЗРП) ассоциирован с увеличением частоты ССЗ в старших возрастных группах [10].

Эти данные позволяют использовать массу тела новорожденного в качестве объективной характеристики, отражающей особенности внутриутробного развития, а также ближайший и отдаленный риск развития соматической патологии.

Цель исследования: определить влияние массы тела при рождении на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в различных возрастных группах.

Материалы и методы исследования

Представленные результаты основаны на данных, полученных при проведении ретроспективного анализа состояния здоровья у 352 дево-

чек-подростков в возрасте 13–18 лет. Все девочки родились от доношенной беременности и были разделены на три группы в зависимости от массы тела при рождении: I группа ($n = 170$) — с малой массой (2000–2800 г), II группа ($n = 182$) — с нормальной (3200–3600 г) и III группа ($n = 178$) — с большой массой тела (4000–4800 г). В группах проведен ретроспективный анализ заболеваемости на основе медицинской документации. В рамках клинического осмотра внимание акцентировалось на антропометрических показателях и признаках дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Применялись общеклинические методы диагностики, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, определение содержания гормонов в плазме периферической крови. Анализ крови на содержание гормонов выполнялся на 3–5-й день менструального кровотечения. Оценивались уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), свободных фракций трийодтиронина (T_3) и тироксина (T_4), кортизола, прогестерона, тестостерона, эстрадиола.

Ретроспективный анализ заболеваемости проведен также у 952 женщин в постменопаузе, которые были разделены на аналогичные группы с учетом веса при рождении: 312 женщин, родившихся с малой массой тела; 276 женщин, имевших нормальную массу тела при рождении; 364 женщины с макросомией.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программ Statgrafics и Microsoft Excel. За статистически значимые принимались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Подростковый возраст является одним из критических периодов развития организма, когда в функционировании всех систем отмечаются наибольшее напряжение и лабильность. С этой точки зрения пубертат представляет интерес для прогноза и оценки функционирования разных систем взрослого организма, в том числе сердечно-сосудистой.

По результатам проведенного обследования, только 10,0 % девочек, родившихся с малой массой тела, и 12,9 % девочек, родившихся с большой массой тела, были признаны здоровыми. В структуре заболеваемости у девочек, родившихся с полярными значениями массы тела, преобладали частые острые респираторные вирусные инфекции (56,5 и 69,7 %) и аллергические заболевания (23,5 и 34,8 %).

Исключительно у девочек, родившихся с малой массой тела, выявлялись фенотипические признаки недифференцированных форм ДСТ: пролапс митрального клапана и вегетативно-сосудистая дистония ($16,5 \pm 2,8\%$). У девушек, родившихся с крупной массой тела, преобладала эндокринная патология; значительную долю среди заболеваний занимал сахарный диабет (СД), который диагностировался в 11,7 раза чаще, чем во II (контрольной) группе ($12,9 \pm 2,5\%$ против $1,1 \pm 0,8\%$; $p < 0,001$). У девочек I группы эндокринной патологии не было выявлено.

Синдром ДСТ, очевидно, связан с риском сердечно-сосудистой патологии [11]. Нарушения углеводного обмена также являются фактором риска развития ССЗ, начиная с периода детства [12]. Ведущие роли в развитии сердечно-сосудистых нарушений принадлежат инсулинорезистентности и дислипидемии, которые, в свою очередь, провоцирует и усугубляет ожирение.

Среди многочисленных факторов, предрасполагающих к ожирению, рассматриваются нарушения внутриутробного метаболизма и развитие инсулинорезистентности еще до рождения ребенка [13]. Большая масса тела новорожденного ассоциируется с повышенным риском ожирения в подростковом возрасте [14]. Повышение массы тела на каждый килограмм в возрасте старше 18 лет увеличивает риск развития АГ на 5 %, а прибавка в весе 8,0–10,9 кг связана с увеличением риска ССЗ в 1,6 раза [15]. По данным отечественных авторов, у больных ожирением АГ диагностируется в 73,3 %, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — в 57,3 % наблюдений. В группе больных ИБС ожирение встречалось у 62 %, среди пациентов с АГ — у 58 % [12].

Поскольку связь между избыточным весом и ССЗ установлена [16], мы сочли целесообразным проанализировать значения массы тела в исследуемых группах как в пубертатном, так и перименопаузальном периоде жизни. У девочек, родившихся с большой массой тела, в пубертатном периоде также сохранялся более высокий показатель веса. Масса тела в данной группе была в среднем на 8 кг больше, чем у девочек I группы, и в среднем на 4 кг больше по сравнению со II группой.

Аналогичные закономерности наблюдались в периоде менопаузального перехода: средняя масса тела женщин I группы ($63,9 \pm 2,1$ кг) была на 9,5 кг меньше, чем во II группе ($73,4 \pm 1,4$ кг; $p_{1-2} < 0,001$), и на 13 кг меньше, чем в III группе ($76,9 \pm 2,4$ кг; $p_{1-3} < 0,001$). Соотношение избытка и дефицита массы тела у женщин сравниваемых групп представлено на рис. 1. Дефицит массы тела чаще отмечался в I группе ($11,5 \pm 1,8\%$) по сравнению со II ($1,4 \pm 0,7\%$; $p_{1-2} < 0,001$) и III ($3,8 \pm 1,0\%$; $p_{1-3} < 0,001$) группами. Доля женщин с избытком массы тела (10 % и более) была наибольшей в III группе (73,1 %). Однако доля женщин с превышением массы тела на 40 % была эквивалентна в I (11,4 %) и III группах (11,5 %), что демонстрирует риск ожирения в старшем возрасте у детей, родившихся с низкой массой тела.

Таким образом, как низкий вес при рождении, ассоциированный с синдромом ДСТ и его последствиями, так и большая масса тела, связанная с ожирением во взрослой жизни, определяют повышенную вероятность развития ССЗ. Исходя из этого, девушки и женщины, родившиеся с аномальной массой тела, должны быть отнесены к группе кардиометаболического риска.

В период полового созревания нарушения физического развития тесно связаны с особенностями эндокринного статуса [3, 5, 7]. Формирование соматической патологии часто поддерживается гормональным дисбалансом, или провоцирует его, или имеет с ним общее происхождение. Это обуславливает интерес к изучению уровней пептидных и стероидных гормонов у девушек с аномальной массой тела при рождении.

Результаты оценки уровней гормонов у девушек 17–18 лет представлены в таблице. В группе девушек, рожденных с низкой массой тела, наблюдались достоверные сниженные, по сравнению с контрольной группой, концентрации эстрадиола как в 17–18 лет (см. табл.), так и в более ранние сроки пубертата — 15–16 лет ($132,8 \pm 18,7$ против $187,7 \pm 20,3$ нмоль/л; $p < 0,05$). Средний уровень прогестерона в I группе также был снижен по сравнению с контролем ($p < 0,05$), а кортизола, напротив, повышен ($p < 0,01$), как и уровни ЛГ ($p < 0,05$) и ФСГ ($p < 0,01$).

В III группе уровень эстрадиола был достоверно выше по сравнению с контролем для 15–16 лет ($282,6 \pm 28,8$ против $187,7 \pm 20,3$ нмоль/л; $p < 0,01$) и в 17–18 лет (см. табл.). Кроме того, у девушек, родившихся с большой массой тела, отмечался достоверно сниженный средний уровень прогестерона ($p < 0,05$) при повышении концентраций кортизола ($p < 0,05$), ТТГ ($p < 0,05$), пролактина ($p < 0,01$) и ЛГ ($p < 0,01$). Эти отклонения отражают дисфункцию центральных регулирующих структур и периферического стероидогенеза у девушек, рожденных с аномальной массой тела.

В репродуктивном периоде яичниковые стероиды обеспечивают не только адекватное функционирование половой системы, но и участвуют в процессах метаболизма. Это становится особенно очевидным в периодах менопаузального перехода и постменопаузы, когда единственной функцией половых стероидных гормонов остается поддержание гомеостаза. Можно предположить, что особенности гормонального баланса в пубертатном периоде отразятся на течении климактерия.

Менопауза считается одним из важнейших факторов риска метаболических нарушений, приводящих к развитию ССЗ [17]. Возраст менопаузы, в свою очередь, отрицательно коррелирует с кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью. С этой точки зрения, представляет интерес оценка возраста наступления менопаузы у женщин сравниваемых групп. Средний возраст менопаузы в I группе составил $46,2 \pm 0,5$ против $49,9 \pm 0,8$ года у пациенток группы контроля ($p_{1-2,1-3} < 0,001$) и $52,7 \pm 0,4$ года в III группе, что было сопоставимо с группой контроля.

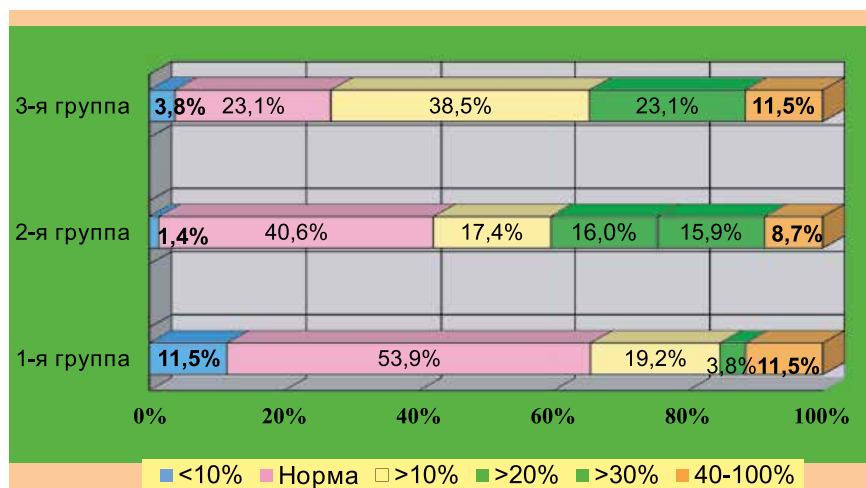


Рисунок 1. Отклонения показателя массы тела у женщин исследуемых групп.

Таблица
Гормональные показатели в раннюю фолликулярную фазу цикла у девочек сравниваемых групп в возрасте 17–18 лет ($M \pm m$)

Параметры	Возраст: 17–18 лет			p
	1-я группа, n = 50	2-я группа, n = 57	3-я группа, n = 59	
ЛГ, МЕ/л	$7,9 \pm 0,8$	$5,5 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,5$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ФСГ, МЕ/л	$6,3 \pm 0,9$	$2,7 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,6$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$
ПРА, мМЕ/л	$249,5 \pm 22,2$	$238,5 \pm 21,2$	$392,2 \pm 29,9$	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ТТГ, мМЕ/л	$1,9 \pm 0,8$	$2,9 \pm 0,8$	$5,8 \pm 1,2$	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
ТЗ, нг/мл	$7,7 \pm 0,8$	$7,5 \pm 0,9$	$8,7 \pm 0,8$	$p > 0,05$
Т4, нг/мл	$20,0 \pm 3,9$	$19,4 \pm 1,4$	$20,4 \pm 1,4$	$p > 0,05$
Кортизол, нмоль/л	$344,1 \pm 12,5$	$281,3 \pm 16,0$	$335,5 \pm 16,4$	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,05$
Эстрадиол, пмоль/л	$110,6 \pm 22,2$	$182,2 \pm 18,8$	$385,2 \pm 30,8$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$
Прогестерон, нмоль/л	$0,9 \pm 0,2$	$2, \pm 0,5$	$0,8 \pm 0,2$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
Тестостерон, нмоль/л	$2,0 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,5$	$4,0 \pm 0,7$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Преждевременная недостаточность яичников была диагностирована только у женщин I группы ($4,2 \pm 1,1\%$; $p_{1-2,1-3} < 0,001$). Ранняя менопауза (до 45 лет) в I группе наблюдалась в три раза чаще, чем во II ($33,3 \pm 2,7$ против $11,6 \pm 1,9\%$; $p_{1-2} < 0,001$) и III ($7,7 \pm 1,4\%$; $p_{1-3} < 0,001$) группах. Своевременная менопауза (45–55 лет) достоверно чаще ($79,7 \pm 2,4\%$) встречалась во II (контрольной) группе по сравнению с I ($62,5 \pm 2,7\%$; $p_{1-2} < 0,001$) и III ($57,7 \pm 2,6\%$; $p_{2-3} < 0,001$) группами. Поздняя менопауза в III группе зарегистрирована у каждой третьей женщины ($34,6 \pm 2,5\%$), что почти в четыре раза чаще, чем во II группе ($8,7 \pm 1,7\%$; $p_{2-3} < 0,001$). На основании полученных данных, женщин,

имевших при рождении низкую массу тела, можно отнести к группе риска по развитию ССЗ ввиду их склонности к раннему прекращению менструальной функции.

Пациентки, рожденные с избыточным весом, также формируют группу риска ССЗ, главным фактором которого становятся метаболические расстройства. Изучение анамнеза и соматического статуса участниц исследования свидетельствовало о том, что в перименопаузальном периоде женщины, родившиеся с большой массой тела, склонны к АГ, частота которой достигала 38,5%, и развитию СД второго типа (15,4%). Общей характерной особенностью течения климактерического

периода жизни у женщин основных групп стала распространенность ИБС ($15,4 \pm 2,0$ и $19,2 \pm 2,1$ % в I и III группах соответственно), вдвое превышающая значения в контрольной группе ($7,2 \pm 1,6$ %; $p_{1-2} < 0,01$ и $p_{2-3} < 0,001$).

ССЗ по-прежнему являются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [18, 19]. Неутешительными являются данные о том, что у 50-летней женщины риск развития ИБС составляет 46 %, а риск смерти от нее — 36 % [20]. Нередко имеет место недооценка риска ИБС у женщин как самими пациентками, так и врачами [21]. Поэтому ранняя профилактика сердечно-сосудистой патологии является приоритетной задачей здравоохранения [19, 22].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что женщины, родившиеся как с малой, так и с большой массой тела, составляют группу высокого риска по развитию ССЗ и нуждаются в проведении комплексного обследования, направленного на выявление экстрагенитальной патологии. У женщин, родившихся с малой массой тела, были отмечены такие факторы риска, как ДСТ, гипостроения в пубертатном периоде и ранняя менопауза. У женщин, родившихся с большой массой тела, преобладали иные факторы риска: метаболический синдром, манифестирующий в пубертате и прогрессирующий в периоде менопаузального перехода, признаки гиперандрогенизма.

Профилактика ССЗ должна начинаться в детском и подростковом возрасте путем коррекции эндокринных и метаболических нарушений с особым вниманием к формированию стереотипов здорового питания, достаточной физической активности, соблюдению режима сна и бодрствования [23–26]. Одним из важнейших направлений профилактики ССЗ является обеспечение организма достаточным количеством эссенциальных микронутриентов.

Начало профилактических мероприятий в период полового созревания может существенно редуцировать риск развития кардиоваскулярной патологии в группах с метаболическими факторами ССЗ. Но, коль скоро маловесные и крупные новорожденные составляют единую группу сердечно-сосудистого риска, следует подумать о возможно-

сти предотвращения самого рождения детей с аномальной массой тела [27].

Две равнозначные причины, влияющие на внутриутробное развитие, приводят к отклонениям массы тела у генетически здоровых новорожденных: нарушению фетоплацентарного кровообращения и расстройству метаболизма. Каждая из них имеет многофакторное происхождение, и в числе этих факторов — глобальное гипометилирование генома, проблема серьезная, но относительно легко устранимая с помощью дотации витаминов и минералов, принимающих участие в эпигенетическом регулировании фетоплацентарного комплекса [28–30].

Формирование мощного сосудистого органа, плаценты, берет начало от момента имплантации, и от того, как будут осуществляться ангиогенез и функционировать сосудистый эндотелий, зависит не только судьба самой беременности, но и перинатальные исходы, и здоровье будущего ребенка. Ряд витаминов и минералов участвуют в процессе развития фетоплацентарного комплекса. Часть из них активирует ангиогенез и кровообращение. Другие, например витамин А, обладают пластической функцией, влияя через экспрессию генов как на рост плаценты, так и на рост тканей и органов плода [31]. Следует, однако, заметить, что избыточное потребление ретинола связано с тератогенным эффектом, поэтому предпочтительным вариантом применения витамина А является сочетание ретинола и β -каротина, из которого молекула ретинола высвобождается по мере потребности организма в зависимости от уровня насыщения ретинолом.

Важнейшая роль в раннем развитии плаценты отводится витаминам группы В, представленным фолиевой кислотой, рибофлавином, пиридоксином, цианокобаламином, ниацином и др. Фолиевая кислота обычно обсуждается отдельно, поскольку значимость этого главного участника цикла однокарбоновых кислот в нормальном течении беременности и развитии плода невозможно переоценить [32]. В настоящее время прием 0,4 мг фолиевой кислоты является обязательной рекомендацией для всех женщин, планирующих беременность, с продолжением использования не менее чем до 12 недель геста-

ции, оптимально — до окончания грудного вскармливания [33]. Витамины В₆ и В₁₂ тоже необходимы для функционирования цикла однокарбоновых кислот, экспрессии генов, ответственных за метаболизм и развитие нервной системы [34, 35], и предотвращения гипергомоцистеинемии, отрицательно влияющей на эндотелиальную функцию и приводящей к повышению риска синдрома задержки развития плода (СЗРП) и преждевременных родов.

Меньше известно о полезных свойствах других представителей группы В. Например, для развития фетоплацентарного комплекса важен витамин РР (никотинамид), который улучшает микроциркуляцию, оказывая сосудорасширяющий и антиагрегантный эффекты посредством механизма, включающего синтез оксида азота и простагличлина в эндотелии [36]. Кроме того, никотинамид необходим для синтеза двух важнейших коферментов — никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и его фосфата (НАДФ), участвующих в процессах клеточного дыхания, обеспечивающих эритропоэз, выделение энергии из жиров, белков и углеводов. Поддержка энергетического метаболизма важна не только для адекватного кровоснабжения, но и оптимального жирового и углеводного обмена. Поэтому достаточное поступление витамина РР в организм беременной женщины предотвращает не только нарушения ранней плацентации, но и метаболические расстройства, ведущие к дефициту или избытку набора веса.

Роль витаминов-антиоксидантов С и Е в развитии и функционировании фетоплацентарного комплекса хорошо известна. Окислительный стресс считается ключевым механизмом развития осложнений беременности, начиная с самопроизвольного выкидыша и заканчивая преэклампсией, СЗРП и преждевременными родами. Применение витаминов С и Е, вместе или по отдельности, достоверно снижает риск осложнений, связанных с фетоплацентарной недостаточностью [37–39], но их использование в дозах, превышающих суточную потребность, не рекомендуется ввиду возможного возникновения побочных эффектов. Исключения составляют особые популяции, где имеет место действие факторов с потенциально высокой

нейротоксичностью [40]. Количество аскорбиновой кислоты и токоферола ацетата в составе витаминно-минеральных комплексов для беременных находится в пределах суточной потребности, и основным предназначением антиоксидантов во время беременности является предохранение от окислительного стресса, создающее условия для нормальной плацентации и снижения риска акушерских осложнений.

Замыкающие антиоксидантную систему цинк и селен необходимы для профилактики окислительного стресса и формирования оптимального метаболического статуса. Цинк является компонентом супероксиддисмутазы — важнейшего регулятора перикисного окисления липидов. Велика его роль на первых этапах гестации: острый дефицит минерала компрометирует эпигенетическое программирование ооцита и нарушает ранний эмбриогенез [41]. На протяжении всей беременности цинк участвует в продукции инсулина, адренокортикотропного гормона, гормона роста и гонадотропинов, обеспечивает синтез рецепторов половых стероидов. Недостаток этого микроэлемента связан с самопроизвольным выкидышем и СЗРП. Отмечена взаимосвязь низких уровней цинка в материнском кровотоке в I триместре беременности и низкой массы тела новорожденного [42]. Похожие результаты были получены в исследовании, посвященном взаимосвязи сниженных уровней цинка, меди и селена с рождением маловесных детей [43].

Селен, как и цинк, является важным звеном антиоксидантной системы и мощным эпигенетическим регулятором [44]. Его активное участие в процессе развития фетоплацентарного комплекса бесспорно, и недостаток селена в пище связан с риском гестационных осложнений, а также низким весом новорожденного [45]. Потребление беременной селена около 60 мкг в сутки (с пищей мы получаем примерно половину этой дозы) связано с достоверным снижением риска рождения маловесного ребенка (отношение шансов = 0,39; 95%-ный доверительный интервал: 0,22–0,69) [46].

В основе макросомии лежат качественный голод (нехватка микронутриентов) и внутриутробное формирование

инсулинорезистентности в попытке запастись питательными веществами. Подобно задержке роста и низкому весу при рождении, инсулинорезистентность и макросомия реализуются через эпигенетические механизмы и связаны с нарушением метилирования ряда генов, вовлеченных в регуляцию метаболизма [28]. Непосредственной причиной эпигенетических поломок является дефицит микронутриентов — участников процесса метилирования генома. Здесь уместно вспомнить о фолатном цикле и роли витаминов группы В в его адекватном функционировании [32], магний — важнейшем регуляторе энергетических процессов в организме [47, 48], хром [49], кальций и витамине D [50, 51]. Профилактика избыточного веса у новорожденного может быть достигнута с помощью доставки в организм плода перечисленных витаминов и минералов. Но если магний, кальций и витамин D входят в большинство витаминно-минеральных комплексов для беременных, то хром в их составе встречается нечасто. Между тем в экспериментальных работах показано, что дефицит хрома в период внутриутробного развития приводит к избыточному накоплению жировой ткани и предрасполагает к развитию ожирения и ассоциированных с ним болезней во взрослой жизни [52]. Рассматривается несколько причин такого эффекта. Недостаток хрома в питании беременных нарушает метилирование генов, включенных в сигнал инсулина, у потомства [53], а на молекулярном уровне негативно влияет на липидный обмен [54]. Дотация хрома в эксперименте на крысах с высокожировой диетой повышала концентрации инсулина, триптофана и серотонина в головном мозгу, одновременно уменьшая концентрации глюкозы и кортизола в сыворотке крови [55]. В клинических исследованиях была показана редукция уровней глюкозы натощак, постпрандиальных концентраций глюкозы и гликированного гемоглобина у пациентов с СД второго типа, получающих пищевые добавки с хромом [56]. Безусловно, доза микроэлемента определяет выраженность эффекта, и для его получения при исходных нарушениях обмена необходимо осуществлять дотацию хрома за пределами суточной потребности. Но приведенные наблюдения также обосновывают про-

филактическую пользу дотации хрома беременным женщинам в пределах суточной потребности.

В России представлено немало витаминно-минеральных комплексов для беременных. Их выбор, как и выбор лекарственных средств, не должен делаться наобум или предоставляться самой женщине. В каждом конкретном случае врач обязан взвесить преимущества того или иного состава микронутриентов в контексте индивидуального набора факторов риска осложненного течения беременности и неблагоприятных исходов для потомства в ближайшем и отдаленном будущем. При наличии риска рождения ребенка с аномально низкой или высокой массой тела вариантом оптимального выбора витаминно-минерального комплекса можно считать Витрум® Пренатал Плюс, содержащий полный набор эссенциальных микронутриентов, включая все перечисленные выше витамины и минералы, обеспечивающие эпигенетическую регуляцию метаболизма, в том числе витамин А в форме ретинола и β-каротина, и не упомянутые, но также очень важные для развития плаценты и плода железо и йод. Отличительной особенностью Витрум® Пренатал Плюс является присутствие в его составе цинка, селена и хрома, что важно для адекватного баланса массо-ростовых показателей новорожденного. Витрум® Пренатал Плюс — модифицированный вариант хорошо известного и детально изученного лекарственного препарата Витрум® Пренатал Форте. В отличие от последнего, Витрум® Пренатал Плюс не является лекарством, следовательно, предназначен не для лечения дефицита витаминов и минералов, а для его профилактики. Рекомендации по приему Витрум® Пренатал Плюс могут быть даны без специального обследования здоровым женщинам (для физиологического течения беременности и рождения здорового ребенка на этапах предгравидарной подготовки, беременности и лактации) необходимым прием витаминно-минерального комплекса с дозами витаминов и минералов на уровне пищевой суточной потребности), в том числе входящим в группу риска рождения детей с недостаточной или избыточной массой тела. Сбалансированный состав и дозы ком-

понентов данного средства позволяют накапливать достаточную массу тела плода без риска макросомии.

Адекватное ведение беременности и обеспечение условий для полноценного развития будущего ребенка являются наиболее ранними, но, разумеется, далеко не единственными способами профилактики сердечно-сосудистой патологии в его взрослой жизни. При оценке риска развития ССЗ необходимо учитывать особенности женской физиологии и патофизиологии на этапе пубертатного развития, в репродуктивной жизни и далее в периоде климактерия. Диспансерное наблюдение групп риска, выявление новых факторов риска и прогностических критериев, отражающих взаимосвязь различных функциональных систем организма и определяющих проблемы женского здоровья, должно осуществляться в рамках междисциплинарного подхода. Именно такой всесторонний подход к здоровью, начиная с этапа внутриутробного развития, позволит снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и увеличить продолжительность жизни женщин.

Список литературы

- Лапин Ю.Е. Научные основы государственной политики в области охраны здоровья детей. Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. Научный центр здоровья детей РАМН. Москва, 2010.
- Бушуева Э.В., Герасимова Л.И. Мониторинг физического развития детей раннего возраста в зависимости от массы тела при рождении. Общественное здоровье и здравоохранение 2010; 2: 21–23.
- Башмакова Н.В., Гончарова С.В. Особенности полового и физического развития девочек-подростков, перенесших внутриутробную гипотрофию. Уральский медицинский журнал 2011; 4 (82): 110–117.
- Хурасева А.Б. Синдром задержки внутриутробного развития плода в антенатальном периоде как маркер недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани в постнатальном периоде онтогенеза. Репродуктивное здоровье детей и подростков 2008; 6: 68–73.
- Ducsay Ch A, Goyal R, Pearce WJ, Wilson S, Hu X-Q, Zhang L. Gestational Hypoxia and Developmental Plasticity. *Physiol Rev* 2018; 98 (3): 1241–1334.
- Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal Programming and Cardiovascular Pathology. *Compr Physiol*. 2015; 5 (2): 997–1025.
- Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress and developmental programming of human health and disease risk: concepts and integration of empirical findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17 (6): 507–516.
- Rodríguez-Rodríguez P, Ramiro-Cortijo D, Reyes-Hernández CG, López de Pablo AL, González MC, Arribas SM. Implication of Oxidative Stress in Fetal Programming of Cardiovascular Disease. *Front Physiol*. 2018; 9: 602.
- Детярева Е.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г. Новые подходы к оценке риска повреждения сердечно-сосудистой и центральной нервной систем у детей с задержкой внутриутробного развития. Детские болезни сердца и сосудов. 2015; 4: 23–39.
- Rinaudo P, Wang E. Fetal Programming and Metabolic Syndrome. *Annu Rev Physiol*. 2012; 74: 107–130.
- Wheeler JB, Ikonidis JS, Jones JA. Connective Tissue Disorders and Cardiovascular Complications: The indomitable role of Transforming Growth Factor-beta signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 802: 107–127.
- Ormazabal V, Nair S, Effeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17: 122.
- Howell KR, Powell TL. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction*. 2017; 153 (3): R97–R108.
- Wang Y, Gao E, Wu J, et al. Fetal macrosomia and adolescence obesity: results from a longitudinal cohort study. *Int J Obs (Lond)*. 2009; 33 (8): 923–928.
- Kang YS. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Electrolyte Blood Press*. 2013; 11 (2): 46–52.
- Петрова Е, Кисляк О, Стародубова А. Артериальная гипертензия и ожирение у подростков и лиц молодого возраста. *Врач*. 2010; 1: 13–17.
- Сметник В.П., Ильина Л.М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в пери- и ранней постменопаузе. *Климактерий*. 2009; 1: 8–13.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации. *Кардиология*. 2014; 54 (4): 4–9.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315–238.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women — 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123 (11): 1243–1262.
- Eastwood JA, Johnson BD, Rutledge T, et al. Anginal symptoms, coronary artery disease, and adverse outcomes in Black and White women: the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Women Health*. 2013; 22: 724–732.
- Долгих В.В., Колесникова А.Р., Натяганова Л.В. Основные факторы риска развития эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 2: 519.
- Балышева Н.В., Кондаков В.А., Копейкина Е.Н., Усатов А.Н. Взаимосвязь состояния сердечно-сосудистой системы и образа жизни студентов различных групп здоровья. В сб.: *Физическое воспитание и спорт в высших учебных заведениях* 2016; 24–28.
- Хвощевская Г.М., Карлович А.И., Неробеева С.И. Изучение распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний атерогенного генеза в зависимости от образа жизни в молодом возрасте. В сб.: *БФУ в авангарде медицинской науки и практики*. Ред.: А.В. Сикорский, В.Я. Хрыщанович. Минск, 2018; 143–147.
- Нежина НН, Кулигин ОВ. Новые методики реабилитации больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в условиях санаторно-курортных организаций. *Cardio Somatika*. 2017; 8 (1): 58–59.
- Capewell S, Lloyd-Jones DM. Optimal cardiovascular prevention strategies for the 21-st century. *JAMA*. 2010; 304 (18): 2057–2058.
- de Rooij SR, Jones A, Phillips DI, et al. Prenatal undernutrition and autonomic function in adulthood. *Psychosom Med*. 2016; 78 (9): 991–997.
- Panchenko PE, Voisin S, Jouin M, et al. Expression of epigenetic machinery genes is sensitive to maternal obesity and weight loss in relation to fetal growth in mice. *Clin Epigenet*. 2016; 8: 22.
- Szyf M. The early life environment and the epigenome. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj*. 2009; 1790: 878–885.
- Khorram O, Han G, Bagherpour R, et al. Effect of maternal undernutrition on vascular expression of micro and messenger RNA in newborn and aging offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010; 298: R1366–R1374.
- Wei LN. Non-canonical activity of retinoic acid in epigenetic control of embryonic stem cell. *Transcription*. 2013; 4: 158–161.
- Yajnik CS, Deshmukh US. Fetal programming: Maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012; 13: 121–127.
- Кузнецова ИВ, Коновалов ВА. Применение фолиевой кислоты в процессе прегравидарной подготовки и во время беременности. *Росс Вестн Акуш-Гинек*. 2015; 15 (1): 24–31.
- Sable P, Kale A, Joshi A, Joshi S. Maternal micronutrient imbalance alters gene expression of BDNF, NGF, TRKB and CREB in the offspring brain at an adult age. *Int J Dev Neurosci*. 2014; 34: 24–32.
- Loewy AD, Niles KM, Anastasio N, et al. Epigenetic modification of the gene for the vitamin B12 chaperone mmachc can result in increased tumorigenicity and methionine dependence. *Mol Genet Metab*. 2009; 96: 261–267.
- Pietrzak L, Mogielnicki A, Buczek W. Nicotinamide and its metabolite N-methylnicotinamide increase skin vascular permeability in rats. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34 (5): 1144–1149.
- Klemmensen A, Tabor A, Osterdal ML. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of pre-eclampsia: prospective study among 57346 women. *BJOG*. 2009; 116 (7): 964–974.
- Rumbold A, Ota E, Hori H, Miyazaki C, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
- Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015.
- Gupta KK, Gupta VK, Shirasaka T. An update on fetal alcohol syndrome-pathogenesis, risks, and treatment. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016; 40: 1594–1602.
- Tian X, Diaz F. Acute dietary zinc deficiency before conception compromises oocyte epigenetic programming and disrupts embryonic development. *Dev Biol*. 2013; 376: 51–61.
- Xiang HY, Liang CM, Yan SQ, et al. The relationship of maternal and umbilical cord blood zinc level associated with newborn birth weight: a birth cohort study. *Zhonghua Yu Fan Yi Xue Za Zhi*. 2018; 52 (10): 1008–1012.
- Mistry HD, Kurlak LO, Young SD, et al. Maternal selenium, copper and zinc concentrations in pregnancy associated with small-for-gestational-age infants. *Matern Child Nutr*. 2014; 10 (3): 327–334.
- Hu Y, McIntosh GH, Le Leu RK, Nyskohus LS, Woodman RJ, Young GP. Combination of selenium and green tea improves the efficacy of chemoprevention in a rat colorectal cancer model by modulating genetic and epigenetic biomarkers. *PLoS ONE*. 2013; 8: e64362.
- Horan MK, McGowan CA, Gibney ER, Donnelly JM. The association between maternal dietary micronutrient intake and neonatal. *Anthropometry — secondary analysis from the ROLo study*. *Nutr J*. 2015; 14: 105.
- Martínez-Galiano JM, Amezcua-Prieto C, Salcedo-Bellido I, González-Mata G, Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodríguez M. Maternal dietary consumption of legumes, vegetables and fruit during pregnancy, does it protect against small for gestational age? *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018; 18: 486.
- Wang J, Persuitt G, Olenadzki BC, et al. Dietary magnesium intake improves insulin resistance among non-diabetic individuals with metabolic syndrome participating in a dietary trial. *Nutrients*. 2013; 5 (10): 3010–3019.
- Takaya J, Iharada A, Okihana H, Kaneko K. Magnesium deficiency in pregnant rats alters methylation of specific cytosines in the hepatic hydroxysteroid dehydrogenase-2 promoter of the offspring. *Epigenetics*. 2011; 6: 573–578.
- Paiva AN, Lima JG, Medeiros ACQ, Figueiredo HAO, Andrade RL, Ururahy MAG, et al. Beneficial effects of oral chromium picolinate supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical study. *J Trace Elem Med Biol*. 2015; 32: 66–72.
- Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2014; 57 (9): 1798–1806.
- Karlic H, Varga F. Impact of vitamin d metabolism on clinical epigenetics. *Clin Epigenet*. 2011; 2: 55.
- Padmavathi IJN, Rao K, Venu L, et al. Chronic Maternal Dietary Chromium Restriction Modulates Visceral Adiposity: Probable Underlying Mechanisms. *Diabetes*. 2010; 59 (1): 98–104.
- Zhang Q, Sun X, Xiao X, et al. Dietary Chromium Restriction of Pregnant Mice Changes the Methylation Status of Hepatic Genes Involved with Insulin Signaling in Adult Male Offspring. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0169889.
- Zhang Q, Sun X, Xiao X, et al. The effect of maternal chromium status on lipid metabolism in female elderly mice offspring and involved molecular mechanism. *Biosci Rep*. 2017; 37 (2): BSR20160362.
- Komorowski JR, Tuzcu M, Sahin N, et al. Chromium picolinate modulates serotonergic properties and carbohydrate metabolism in a rat model of diabetes. *Biol Trace Elem Res*. 2012; 149: 50–56.
- Paiva AN, Lima JG, Medeiros AC, et al. Beneficial effects of oral chromium picolinate supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical study. *J Trace Elem Med Biol*. 2015; 32: 66–72.

Для цитирования. Хурасева А.Б., Кузнецова И.В. Взаимосвязь массы тела при рождении с риском сердечно-сосудистой патологии и возможности кардиоваскулярной профилактики // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 4. — 33 (408). — С. 25–30.



Доброкачественная дисплазия оставшейся контралатеральной молочной железы у больных раком молочной железы. Расширяя возможности фитопротекции и фитотерапии

А. В. Покуль, д.м.н., онколог, акушер-гинеколог, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии³, зам. директора по науке¹

О. С. Сакулцан, онколог, маммолог²

М. Р. Оразов, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии³

М. Г. Лебедева, к.м.н., кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии³

¹ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр» ФМБА России, г. Новороссийск

²ФГБУЗ «Новороссийский клинический онкологический диспансер № 3» Минздрава Краснодарского края, г. Новороссийск

³Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Benign dysplasia of remaining contralateral breast in patients with breast cancer. Expanding opportunities of phytoprophylaxis and phytotherapy

L. V. Pokul, O. S. Sacultsan, M. R. Orazov, M. G. Lebedeva

Novorossiysk Clinical Centre, Novorossiysk; Novorossiysk Clinical Oncology Centre No. 3, Novorossiysk; People's Friendship University of Russia, Moscow; Russia

Резюме

В статье рассмотрены особенности проявлений доброкачественной дисплазии оставшейся контралатеральной молочной железы (ДДМЖ) у больных тройным негативным и Her2/нео-позитивным раком молочной железы (РМЖ) после проведенного комплексного лечения на основе результатов маммографической и ультразвуковой оценки. Материалы и методы. Выборка из 43 человек разделена согласно биологическим типам РМЖ на две группы: I (n = 17) и II (n = 26). Всем больным проведены маммография в двух проекциях и ультразвуковое исследование (УЗИ) с подсчетом толщины железистого компонента и эхоплотности паренхимы. Результаты. У всех больных РМЖ отмечены доброкачественные изменения в оставшейся контралатеральной молочной железе различной степени выраженности: преобладание кистозно-фиброзной формы в подгруппе I (n = 17); в подгруппе II (n = 14) — преобладание фиброзно-кистозного компонента; в подгруппе III (n = 12) — смешанной железисто-фиброзной формы ДДМЖ. Обнаружено превышение нормальной толщины железистого компонента: в подгруппе I $M_{cp} = 34,3 \pm 2,1$ мм; в подгруппе II $M_{cp} = 24,4 \pm 3,3$ мм; в подгруппе III $M_{cp} = 28,2 \pm 1,7$ мм. Эхоплотность паренхимы оставшейся молочной контралатеральной железы также превышала референсные значения у всех больных: в подгруппе I $M_{cp} = 34,1 \pm 2,5$ у.е., в подгруппе II $M_{cp} = 42,3 \pm 2,3$ у.е., в подгруппе III $M_{cp} = 37,5 \pm 1,7$ у.е. После проведения фитопротекции и фитотерапии лекарственным растительным гомеопатическим препаратом Мастопол® по одной таблетке три раза в день под язык в течение 12 недель наметилась положительная динамика в антипролиферативном статусе респондентов. Во всех подгруппах обнаружено снижение маммографической плотности молочной железы. Уменьшились железистый компонент и эхоплотность паренхимы молочной железы, по результатам УЗИ. В подгруппе I железистый компонент достиг $M_{cp} = 23,4 \pm 2,3$ мм; в подгруппе II $M_{cp} = 17,5 \pm 2,4$ мм; в подгруппе III $M_{cp} = 20,3 \pm 1,7$ мм. Эхоплотность: в подгруппе I $M_{cp} = 27,3 \pm 3,1$ у.е.; в подгруппе II $M_{cp} = 31,6 \pm 1,9$ у.е.; в подгруппе III $M_{cp} = 21,4 \pm 2,3$ у.е. Выводы. Все больные РМЖ, независимо от молекулярного подтипа опухоли, имеют доброкачественные изменения в контралатеральной молочной железе. Лекарственный гомеопатический комплекс может считаться патогенетически обоснованным методом профилактики и лечения ДДМЖ. Применение лекарственного растительного гомеопатического средства с целевым предназначением (согласно инструкции к препарату) терапии ДДМЖ в течение 12 недель оказывает положительный эффект на ткань молочной железы, снижая маммографическую плотность, уменьшая железистый компонент молочной железы.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия контралатеральной оставшейся молочной железы, рак молочной железы, маммографическая плотность молочной железы, эхоплотность молочной железы, железистый компонент молочной железы, Мастопол.

Summary

The article discusses features manifestations of benign dysplasia remaining contralateral breast in patients with triple negative and Her2/neopositive breast cancer (BC) after a comprehensive treatment based on the results of mammography and ultrasound evaluation. Materials and methods. A sample of 43 people was divided according to biological types of breast cancer into two groups: I (n = 17) and II (n = 26). All patients underwent mammography in two projections and an ultrasound with the calculation of the thickness glandular component and the echo density of the parenchyma. Results. In all patients with breast cancer, benign changes in the remaining contralateral mammary gland of varying severity were noted: prevalence of cystic-fibrous form — subgroup I (n = 17); subgroup II (n = 14) prevalence of the fibrocystic component; subgroup III (n = 12) was evaluated as a mixed glandular-fibrous form of benign dysplasia remaining contralateral breast. An excess of the normal thickness of the glandular component was found: subgroup I $M_c = 34.3 \pm 2.1$ mm; subgroup II $M_c = 24.4 \pm 3.3$ mm; subgroup III $M_c = 28.2 \pm 1.7$ mm. The echo density of the parenchyma of the remaining mammary contralateral gland also exceeded the reference values in all patients: subgroup I $M_c = 34.1 \pm 2.5$ cu, subgroup II $M_c = 42.3 \pm 2.3$ cu, subgroup III $M_c = 37.5 \pm 1.7$ cu. After phytoprevention and phytotherapy with the herbal homeopathic medicine Mastopol®, 1 tablet 3 times a day under the tongue for 12 weeks, there was a positive dynamics in the antiproliferative status of the respondents. In all subgroups, a decrease in the mammographic density of the mammary gland was found. The glandular component and the echo density of the mammary parenchyma decreased according to the results of ultrasound. In the subgroup, the pancreatic component reached $M_c = 23.4 \pm 2.3$ mm; in subgroup II $M_c = 17.5 \pm 2.4$ mm; in subgroup III $M_c = 20.3 \pm 1.7$ mm. Echo density: in the subgroup I $M_c = 27.3 \pm 3.1$ cu; in subgroup II $M_c = 31.6 \pm 1.9$ cu; in subgroup III $M_c = 21.4 \pm 2.3$ cu. Conclusions. All breast cancer patients, regardless of the molecular subtype of the tumor, have benign changes in the contralateral mammary gland. The medicinal homeopathic complex can be considered a pathogenetically substantiated method for the prevention and treatment of DDM. The use of a herbal medicinal homeopathic remedy for the intended purpose (according to the instructions for the drug) of benign dysplasia remaining contralateral breast therapy for 12 weeks has a positive effect on the breast tissue, reducing mammographic density, reducing the glandular component of the mammary gland.

Key words: benign dysplasia of the contralateral remaining breast, breast cancer, mammographic density of the breast, echo density of the breast, glandular component of the breast, Mastopol.

Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) уверенно лидирует, занимая первое место в статистике общей онкологической заболеваемости, охватывая около 12% женского населения большинства стран мира и России. РМЖ заболевают 1,3 млн женщин каждый год, что составляет 23% всех случаев рака. С РМЖ связано 14% всех случаев рака, приводящих к смертельному исходу [7]. РМЖ — полиэтиологичное заболевание и, исходя из этого, понимание эпидемиологии и факторов риска определяет пути снижения заболеваемости и формирует адекватные меры профилактики. Общепринятым является мнение, что рак — генетическое заболевание, возникающее в результате прогрессивного повреждения в геноме соматических клеток [18]. Мутации могут носить наследственный и приобретенный спорадический характер. На долю спорадических форм приходится 70–80% РМЖ. Мутации, произошедшие в геноме половой клетки, — герминальные мутации. На их долю, по мнению разных авторов, приходится около от 10 до 20% первичных случаев заболевания [4, 16]. Факторы риска РМЖ подразделяют на четыре группы: семейные и наследственные; репродуктивные и эндокринологические; окружающей среды; связанные с патологией ткани молочной железы [4, 5]. В этой связи необходимо отметить вклад в развитие РМЖ доброкачественных заболеваний молочной железы, отдельные виды которых значительно повышают риск злокачественного новообразования. В частности, особая роль отводится заболеваниям с активной, неконтролируемой пролиферацией. По мнению Каприна и Рожковой [5], непролиферативные заболевания (фиброзно-кистозная мастопатия, простые кисты и легкая гиперплазия) практически не влияют на риск, тогда как группа пролиферативных заболеваний, даже *без атипии* (простая гиперплазия, фибroadеномы и папилломы) повышают риск в 1,5–2,0 раза! [4] Dyrstad *et al.* [19], проводившие крупный мета-анализ литературных источников по проблеме риска РМЖ с 1970 по 2007 год, сделали вывод, что пролиферативные доброкачественные заболевания молочной

железы с атипией или без нее связаны с увеличением риска развития рака молочной железы. Эти данные поддерживают стратегии ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочной железы, такие как дополнительные методы скрининга и лечебной, терапевтической профилактики [19].

В связи с неутешительным ростом заболеваемости РМЖ неуклонно расширяются поиски возможностей его снижения. Однозначно определены основные вопросы профилактики РМЖ и лечения ДДМЖ: коррекция образа жизни, питания, применение патогенетически обоснованных лекарственных препаратов, в том числе фитопрепаратов. Рассматривая ДДМЖ как маркер гормонального и тканевого неблагополучия молочной железы, отметим особую актуальность своевременных профилактических мероприятий, направленных против канцерогенной трансформации. В частности, проведение первичной и вторичной профилактики ДДМЖ контралатеральной молочной железы больным,отягощенным РМЖ.

В связи с вышесказанным определена *цель проведенного исследования*: изучить особенности влияния лекарственного гомеопатического препарата Мастопол® на ткань контралатеральной молочной железы с признаками ДДМЖ у больных РМЖ.

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной целью с 2017 по 2019 год было проведено комплексное исследование на выборке из 43 человек. Обследованы женщины репродуктивного среднего возраста ($38,3 \pm 5,5$ года) с инвазивным без признаков специфичности раком молочной железы T10N0M0-T2N0M0 II–III степени злокачественности после комплексного лечения в сочетании с таргетной терапией. Базовыми лечебными учреждениями для набора клинического материала были ГБУЗ «Новороссийский клинический онкологический диспансер № 3» Минздрава Краснодарского края, ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр» Федерального медико-биологического агентства

России. Гистологические подтипы опухоли определены на основе иммуногистохимической оценки, степень злокачественности опухоли рассчитана на основе Ноттингемского прогностического индекса (Nottingham Prognostic Index, NPI).

Пациентки после детального ознакомления с целями и дизайном исследования подписали текст информированного согласия, соответствующего этическим принципам, предъявляемым Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration, Helsinki) от 1964 года, дополненной в 1975, 1983, 1989, 2000 годах; основами законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ»; приказом Минздрава России № 266 от 19.07.03; приказом Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.06.

Критерии включения: больные раком РМЖ после радикального лечения без признаков прогрессирования РМЖ и наличия ДДМЖ контралатеральной молочной железы; молекулярно-биологические подтипы РМЖ — тройной негативный фенотип, HER2/нео-позитивный фенотип; наличие индуцированной (лучевой и [или] лекарственной) менопаузы.

Критерии исключения: больные РМЖ с наличием прогрессирования и (или) рецидива РМЖ, люминальный фенотип опухоли А и фенотип В; прием гормонотерапии, наследственные формы рака молочной железы. Наличие у больных недостаточности лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (согласно противопоказаниям в инструкции к приему препарата Мастопол®).

В исследовании использовалась сплошная выборка с распределением больных на две группы наблюдения по молекулярно-биологическому типу РМЖ с последующим подразделением (по результатам инструментального обследования) на три клинические подгруппы, основанным на виде ДДМЖ: подгруппа I — кистозно-фиброзная ДДМЖ; подгруппа II — фиброзно-кистозная ДДМЖ; подгруппа III — смешанная форма ДДМЖ.

Таблица

Ультрасонографические параметры состояния молочной железы у больных в исследуемых группах ($M \pm \sigma$), мм/у. е.

Подгруппа	Железистый компонент до лечения Мастополом, мм	Железистый компонент после лечения Мастополом, мм	Эхоплотность до лечения Мастополом, у.е.	Эхоплотность после лечения Мастополом, у.е.
I (n = 17)	34,3 ± 2,1*	23,4 ± 2,3*	34,1 ± 2,5*	27,3 ± 3,1
II (n = 14)	24,4 ± 3,3**	17,5 ± 2,4**	42,3 ± 2,3**	31,6 ± 1,9**
III (n = 12)	28,2 ± 1,7***	20,3 ± 1,7***	37,5 ± 1,7***	21,4 ± 2,3***

Примечание: *, • — достоверность различий при $p < 0,001$ (t-критерий Стьюдента; внутригрупповые сравнения).

В группу I (n = 17) вошли пациентки с инфильтрирующим раком молочной железы II–III степени злокачественности T1N0M0 и T1N0M0 с биологическим подтипом опухоли «Her2/нео-позитивный» после комплексного лечения (расширенная мастэктомия с последующей полихимиотерапией и таргетной терапией).

Группа II (n = 26) была сформирована из женщин с инфильтративным раком молочной железы II–III степени злокачественности T10N0M0 и T2N0M0 с биологическим подтипом опухоли «тройной негативный (с базальноклеточным фенотипом)» после комплексной противоопухолевой терапии.

Всем обследуемым пациенткам противоопухолевая терапия проведена согласно алгоритмам объема лечебных мероприятий с учетом стадии процесса в рамках конкретной нозологической формы, утвержденным Минздравом России [6].

Оценка состояния контралатеральной молочной железы произведена на основании ультразвукового и маммографического инструментального обследований.

Ультразвуковое исследование молочной железы производилось при помощи ультразвуковых сканеров Aloka 3500, Siemens G-60, работающих в масштабе реального времени в В-режиме, с использованием линейного датчика 7,5 МГц. Проводили ультразвуковую биометрию, включающую оценку толщины кожных покровов, наличия пристеночных включений; определялся фиброзный компонент с определением состояния эхоплотности паренхимы; оценивалось соотношение жирового и железистого компонентов.

Рентгенологическая оценка состояния контралатеральной молочной железы произведена при помощи рентгенологической цифровой маммографии на аппарате «Маммо-5МТ» с функци-

ей томосинтеза. Маммография выполнялась в двух проекциях: прямой (кранио-каудальной) — центральный луч направлен сверху вниз, проходит через центр молочной железы и боковой (медио-латеральной) — центральный луч направлен от верхне-медиальной к нижне-латеральной зоне, угол поворота трубки 45 градусов. Оценивались состояние кожных покровов, подкожной клетчатки, ткани железы.

Лечение доброкачественной дисплазии контралатеральной молочной железы проведено гомеопатическим лекарственным средством Мастопол® производства российской фармацевтической компании «Алкой». Препарат назначался по одной таблетке три раза в день за 30 минут до еды под язык до полного рассасывания, в течение 12 недель.

Статистическая обработка проведена на персональном компьютере с применением программного обеспечения BioStat (версия 7) [www.analystsoft.com/ru/].

Результаты исследования

Ввиду отсутствия разнородности в группах по общесоматическому статусу, стадии РМЖ, объему проведенного комбинированного лечения, было решено в целом всех обследуемых больных в двух группах разделить на три подгруппы согласно результатам маммографического обследования. В частности, из 43 больных подгруппу I составили 17 женщин (n = 17) с *диффузной кистозно-фиброзной* формой ДДМЖ. Маммографическая картина ткани молочной железы характеризовалась множественными округлыми и продолговатыми расплывчатыми тенями гиперплазированных долек, перемежающихся с участками однородного затемнения. Дольки пересекались утолщенными тяжами, затемнения чередовались с просветлениями.

В подгруппу II (n = 14) выделены больные с особенностями ДДМЖ по типу *диффузной фиброзно-кистозной*, что определялось четко контурированной плотной тяжистостью, занимающей всю железу. Наружный контур железистого треугольника — неровный, зазубренный за счет фиброобразования связок Купера.

У больных подгруппы III (n = 12) доброкачественная дисплазия контралатеральной молочной железы обнаруживала *смешанную железисто-фиброзную* форму, рисунок которой имел хаотичный мозаичный характер с наличием выраженной плотной тяжистости, с участками нечетко очерченных очаговых уплотнений.

Маммографическая стратификация пациенток на подгруппы сохранилась и при оценке ультразвуковых параметров, которые определили ряд особенностей и закономерностей. Необходимо отметить, что у всех респондентов кожа оставшейся молочной железы была не изменена, пристеночные включения отсутствовали. Средний показатель толщины железистого компонента молочной железы у всех больных в подгруппах значительно превышал референсные (см. табл.). При наибольшей толщине в подгруппе I ($M_{cp} = 34,3 \pm 2,1$ мм) и превышающими в два раза нормальные значения в группах II ($M_{cp} = 24,4 \pm 3,3$ мм) и в подгруппе III ($M_{cp} = 28,2 \pm 1,7$ мм).

В ходе исследования отмечены особенности эхоплотности оставшейся молочной железы с признаками ДДМЖ. Полученные данные демонстрировали в целом высокую ультразвуковую плотность молочной железы. В подгруппе I средний показатель определился на границе $34,1 \pm 2,5$ у. е.; в подгруппе II — на уровне $42,3 \pm 2,3$ у. е. и в подгруппе III — $37,5 \pm 1,7$ у. е. Отмечена наибольшая экзогенность у больных с фиброзно-кистозной формой ДДМЖ.

После проведенного лечения с применением растительного гомеопатического препарата Мастопол® в течение 12 недель нами получены убедительные данные его положительного влияния на динамику маммографических и сонографических параметров.

Гиперплазия долек в группе I у больных с преобладанием кистозного компонента ДДМЖ, до начала лечения определявшаяся у 39,5 % ($n = 17$) пациенток, уменьшилась до 30,2 % ($n = 13$), и 4 (9,3 %) респондента не имели эффекта от лечения. В подгруппе II с превалированием фиброзного компонента ДДМЖ у 32,5 % ($n = 14$) лечебный отклик отмечен у 25,6 % ($n = 11$), то есть только у 3 (7 %) пациенток сохранялись признаки гиперплазии. В III подгруппе больных 28 % ($n = 12$) (смешанная железисто-фиброзная ДДМЖ) 9 человек (21 %) обнаружили снижение гиперплазии долек и 3 (7 %) женщин имели исходные данные.

Ультразвуковые параметры динамики состояния железистого компонента, эхоплотности молочной железы после лечения (см. табл.) свидетельствуют об их достоверном снижении на фоне проведенной терапии ДДМЖ препаратом Мастопол® ($p < 0,001$). Анализ результатов лучевых методов исследования показал взаимообусловленность снижения показателей эхоплотности паренхимы с уменьшением железистого компонента оставшейся молочной железы. Данное соответствие носило системный характер во всех выборках больных.

Обсуждение

Доброкачественные дисплазии молочной железы — широкая категория диагнозов, которые маркируют степень повышенного риска развития РМЖ [17, 19]. Правильно организованный скрининг и адекватно проводимая профилактическая работа являются несомненным условием снижения заболеваемости РМЖ. Еще в 1947 году корифей отечественной онкологии академик Н. Н. Петров писал: «Мы знаем уже так много о причинах рака, что не только возможно, но и совершенно необходимо поставить противораковую борьбу на рельсы профилактики».

Спустя десятилетия эта мысль во все возрастающей степени находит практическое воплощение. В настоящее время в противораковой борьбе профилактика занимает приоритетное значение. Важно учитывать все звенья профилактики: как первичной, направленной на предупреждение возникновения злокачественных опухолей и предшествующих им предопухолевых состояний, так и вторичной, складываемой из раннего выявления и лечения начальных форм онкозаболеваний и предшествующих им предопухолевых состояний. Однако чрезвычайно важной для онкологических больных является третичная профилактика, предупреждающая возникновение, а также раннее выявление и лечение возможных рецидивов заболевания в период после завершения основного курса лечения [2]. Своевременная терапия доброкачественных изменений в молочных железах — неотъемлемая часть как терапии ДДМЖ, так и реализация первичной и вторичной профилактики РМЖ.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что у больных РМЖ различных молекулярно-биологических подтипов наличие ДДМЖ в контралатеральной молочной железе — объективный факт. Проявления ДДМЖ носили разный характер, но свидетельствовали о наличии пролиферативных процессов, инструментально проявляющихся в виде повышенной маммологической плотности молочной железы. Lisanti *et al.* [22] в 2014 году опубликовали данные масштабного анализа экспрессии генов, вовлеченных в канцерогенез, в биоптатах молочной железы у больных, имеющих повышенную маммографическую плотность в отсутствие или наличии РМЖ. Результаты показали, что в группе пациенток с повышенной маммоплотностью, не имеющих диагноза РМЖ, и в группе женщин с диагнозом РМЖ гены, вовлеченные в канцерогенез, находятся в активном состоянии. При этом данный феномен характеризовался аномалией процессов в виде патологической клеточной пролиферации, окислительного стресса, формирования пула опухолевых стволовых клеток, неоангиогенеза, воспаления и фиброза. Данные патологические проявления в форме начальной стадии определя-

лись у больных с ДДМЖ, а в группе РМЖ носили более выраженный характер. Авторы сделали заключение о возможности запуска биохимических механизмов канцерогенеза у пациенток с повышенной маммоплотностью даже в отсутствие РМЖ [22]. Результаты нашего исследования позволили неутешительно заключить о 100%-ном выявлении повышенной маммологической плотности в оставшейся контралатеральной молочной железе у всех больных РМЖ.

Особенным феноменом выделены ультрасонографические параметры ДДМЖ: толщина железистого компонента молочной железы у всех больных значительно превышала нормальные показатели, соответствующие женщинам репродуктивного возраста. Толщина железистой ткани четко коррелирует у здоровых женщин с возрастом: средние показатели варьируют в пределах 11–14 мм у здоровых женщин репродуктивного возраста, тогда как в постменопаузе наблюдается тенденция к уменьшению железистой ткани [15]. В этой связи проведенное исследование отчетливо продемонстрировало отсутствие корреляции между толщиной железистого компонента в оставшейся молочной железе и возрастом женщины. Более того, ни в одной из анализируемых подгрупп пациенток не выявлены нормальные показатели толщины железистого компонента ($N = 14$ мм).

Важной частью исследования был анализ эхоплотности паренхимы контралатеральной молочной железы. Термин «эхогенность» подразумевает способность ткани отображать направленную на нее ультразвуковую волну. Чем больше плотность исследуемого органа, тем эхогенность выше [14]. В результатах проведенного исследования отмечены высокие показатели эхоплотности паренхимы молочной железы, значительно превышающие референсные [15]. При этом наиболее высокая степень эхоплотности была характерна для больных ДДМЖ контралатеральной молочной железы с преобладанием фиброзного компонента.

После проведенного непрерывного лечения ДДМЖ препаратом Мастопол® в течение 12 недель получены результаты, демонстрирующие

МАСТОПОЛ

Негормональное
лечение мастопатии
и масталгии

- **За 1 месяц** устраняет симптомы мастопатии
- Уменьшает размеры кистозных образований
- Нормализует гормональный фон
- **В 2 раза** снижает плотность молочной железы



www.mastopol.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

достоверное снижение рентгенологической плотности молочных желез. Так, в подгруппе I ($n = 17$) у больных диффузной кистозно-фиброзной формой ДДМЖ по результатам маммограмм акцентирована тенденция к участкам просветления; в подгруппе II ($n = 14$) у больных диффузной фиброзно-кистозной ДДМЖ визуализированы более четкие контуры треугольника за счет выравнивания связок Купера; в подгруппе III ($n = 12$) у больных смешанной железисто-фиброзной формой ДДМЖ диагностировано в целом активное снижение плотности ткани молочной железы.

Интерпретация сонографических данных показала уменьшение железистого компонента молочной железы и выраженное снижение эхоплотности паренхимы в подгруппах. Толщина железистого компонента в группе I изменилась после лечения в 1,5 раза по сравнению с исходными данными; в подгруппах II и III данное уменьшение прослеживалось в 1,4 раза. Отмечена убыль эхоплотности паренхимы в подгруппах: в 1,2 и 1,3 раза в подгруппах I (пациентки с кистозно-фиброзным ДДМЖ) и II (фиброзно-кистозная ДДМЖ) и в 1,8 раза в подгруппе III (пациентки со смешанной ДДМЖ). Активное уменьшение эхоплотности в группе III, на наш взгляд, объясняется смешанной формой болезни, при которой структура молочной железы претерпела изменения в равных долях, и антипролиферативное воздействие препарата способствовало равнонаправленному положительному эффекту. Однако данный факт требует дальнейшего изучения. По мнению Трофимовой и Солнцевой [14], показатели эхоплотности паренхимы молочной железы для здоровых женщин репродуктивного возраста соответствуют 26–32 у.е. [15]. Результаты исследования наглядно продемонстрировали превышение порога средних значений у больных ДДМЖ до начала фитотерапии и восстановление коэффициента с незначительным уменьшением по группе II после лечения.

Анализ имеющихся публикаций, посвященных результатам антипролиферативного влияния лекарственного препарата Мастопол® на ткань молочной железы у больных ДДМЖ,

рекомендации ведущих экспертов в области маммологии, предлагающих прием Мастополя в качестве терапии ДДМЖ, определили выбор данного препарата в нашей работе [1, 5, 8–11, 13].

Мастопол® — лекарственный гомеопатический препарат на основе входящих в его состав алколоидов из растений болиголова пятнистого (*Conium maculatum*), гидрастиса канадского (*Hydrastis canadensis*), туи западной (*Thuja occidentalis*) и общеукрепляющего, увеличивающего эластичность и проницаемость сосудов регулятора метаболизма фтористого кальция (*calcium fluoratum*). Одной из важных особенностей алколоидов, через которые реализуются противоопухолевые и антипролиферативные эффекты, является свойство денатурировать тубулин — белок микротрубочек веретена деления, что приводит к блоку митоза клеток на стадии метафазы, а также возможность индукции апоптоза через генерацию активных форм кислорода [23]. Гидрастис канадский включает как алколоиды, так и эфирные масла, что клинически проявляется свойством природного антибиотика с выраженным противовоспалительным эффектом и антиапоптотическим воздействием [20]. При этом результаты предыдущих когортных исследований продемонстрировали эффект алколоидов Мастополя и в реализации снижения гормонзависимой пролиферации через снижение уровня 16α -ОН [9]. Показана также отличительная особенность препарата Мастопол® достоверно ($p < 0,01$) снижать уровень фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) и интерлейкина-4 (ИЛ-4), а также показатели индекса стимуляции секреции данных цитокинов. При этом на фоне приема препарата нормализуется спонтанная продукция ИЛ-10 и интерферона-гамма (ИФН- γ) [13]. Туя западная, относящаяся к группе растительных гликозидов, обладающая выраженным противоотечным, противовоспалительным действием, также в недавних исследованиях обнаружила эффект фитопрофилактики рака молочной железы через снижение уровня окислительного стресса, в том числе через повышение концентрации каталазы, супероксиддисмутазы с редукцией

малонового диальдегида [10, 24]. Фтористый кальций — природное соединение кальция, обладающее мощным капилляростабилизирующим свойством, способствующим улучшению локальной микроциркуляции в молочной железе.

На сегодняшний день в России наблюдается тенденция к росту использования фитопрепаратов, в том числе лекарственных гомеопатических средств для терапии ДДМЖ [12], характерная для мировой популяции в целом. Например, в США около 14% населения активно применяют растительные лекарственные средства [21]. Расширение возможностей использования фитотерапии для лечения ДДМЖ вошло и в клинические рекомендации по лечению доброкачественных заболеваний молочных желез [7, 3].

Заключение

РМЖ — сложное полиэтиологическое заболевание. Многообразие патогенетических факторов РМЖ отражается на особенностях проявления болезни, ее молекулярно-биологических подтипах и, как следствие, обуславливает разноплановые методы лечения. Дальнейшее наблюдение за больными, осуществляемое онкологами, складывается из многоступенчатой работы, направленной на реализацию всех звеньев профилактики. Одним из важных аспектов реализации программ наблюдения является коррекция возможных доброкачественных изменений в ткани контралатеральной молочной железы, определяющая дальнейшее качество жизни женщины. Фитопрепараты — актуальный и наиболее безопасный метод и профилактики РМЖ, и терапии различных форм ДДМЖ, рекомендуемый в мире и зарегистрированный в России. При этом в России существует лишь несколько препаратов, прошедших регистрацию в качестве лекарственных средств с целевыми показаниями терапии ДДМЖ, среди них определен препарат Мастопол® [7, 13].

Полученные результаты подтвердили положительное влияние Мастополя на ткань молочной железы через снижение маммографической плотности молочной железы, нормализацию железистого компонента молочной железы и, как следствие, уменьшение

риска активации пролиферативных процессов в контралатеральной молочной железе у больных РМЖ.

Список литературы

- Бурчаков Д. И. Новые и модифицируемые факторы риска заболеваний молочной железы. // Эффективная фармакотерапия. — 2017. — № 25. — С. 25–27.
- Ганцев Ш. Х. Онкология: Учебник. — М.: Медицинское информационное агентство. — 2004. — 516 с.
- Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации. — Москва, 2018. — 48 с.
- Каприн А. Д., Рожкова Н. И. Доброкачественные заболевания молочной железы. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2018. — 272 с.
- Каприн А. Д., Рожкова Н. И. Мастопатии. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2019. — 320 с.
- Каприн А. Д., Рожкова Н. И. Рак молочной железы. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2018. — 456 с.
- Клинические рекомендации общественной организации «Российское общество онкоммаммологов» по диагностике и лечению рака молочной железы / под ред. В. Ф. Семглазова, Р. М. Палтуева. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2018. — 400 с.
- Матвеева Э. В. Асимметрия, кровотоки и флюорид кальция — взгляд диагноста на репродуктивную сферу // Эффективная фармакотерапия. — 2016. — № 5 (43). — С. 14–21.
- Покуль А. В. Природные и растительные биологические компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариэктомии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 16–22.
- Покуль А. В., Чугунова Н. А. Оксидативный стресс в генезе доброкачественных дисплазий молочных желез и возможности его коррекции // Доктор.ру. — 2016. — № 3 (120). — С. 17–24.
- Прилепская В. Н., Ледина А. В. Применение гомеопатических препаратов для лечения масталгии и мастопатии // Лечащий врач. — 2012. — № 11. — С. 31–34.
- Радзинский В. Е. Лекарственные растения в акушерстве и гинекологии. — Москва: Эксмо. — 2008. — 320 с.
- Сотникова Л. С., Голубятникова Е. В. К вопросу эффективности терапии доброкачественной патологии молочных желез // Эффективная фармакотерапия. — 2016. — № 31. — С. 12–18.
- Трофимова Т. Н., Солнцева И. А., Шарова Л. Е., Бельчикова Н. С. Лучевая диагностика заболеваний молочных желез. Уч. пособие. — СПб, 2004. — 67 с.
- Трофимова Т. Н., Солнцева И. А. Возможности эхографии в диагностике диффузной фиброзно-кистозной мастопатии // SonoAce International. — 2000. — Вып. 6, русская версия. — С. 79–84.
- Хайленко В. А., Комова Д. В. Онкоммаммология. — М.: МЕДпресс-информ, 2015. — 328 с.
- Arthur R., Wang Y., Ye K., G., et al., Association between lifestyle, menstrual / reproductive history, and histological factors and risk of breast cancer in women biopsied for benign breast disease // Breast Cancer Research and Treatment. — 2017. — Vol. 165, Issue 3. — P. 623–63.
- Bell D. W. Our changing view of the genomic landscape of cancer // J. Pathol. — 2010. — Vol. — 220 (2). — P. 231.
- Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis // Breast Cancer Research and Treatment. — 2015, Volume 149, Issue 3. — P. 569–575.
- Egan J. M., Kaur A., Raja H. A., Kellogg J. J., Oberlies N. H., Cech N. B. Antimicrobial fungal endophytes from the botanical medicine goldenseal (*Hydrastis canadensis*) // Phytochem Lett. — 2016. — № 17. — P. 219–225.
- Kaufman D. W., Kelly J. P., Rosenberg L., Anderson T. E., Mitchell A. A. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States // JAMA. — 2002. — Vol. 287. — P. 337–44.
- Lisanti MP et al. JNK1 stress signaling is hyperactivated in high breast density and the tumor stroma: Connecting fibrosis, inflammation, and stemness for cancer prevention // Cell Cycle. — 2014. — 13 (4). — 580–599.
- Mondal J., Panigrahi A. S. Anticancer potential of *Conium maculatum* extract against cancer cells in vitro: Drug-DNA interaction and its ability to induce apoptosis through ROS generation // Pharmacognosy Magazine. — Suppl 3. — P. 524–33.
- Ojeswi B. K., Khoobchandani M. et al. Protective effect of *Tuja occidentalis* against DMBA-induced breast cancer with reference to oxidative stress // Phytochem Lett. — 2016. — № 17. — P. 219–225.

Для цитирования. Покуль А. В., Сакулцан О. С., Оразов М. Р., Лебедева М. Г. Доброкачественная дисплазия оставшейся контралатеральной молочной железы у больных раком молочной железы. Расширяя возможности фитофилактики и фитотерапии // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 4. — 33 (408). — С. 31–37.



В. Ф. Снегирев

Российская научно-практическая конференция с международным участием «Снегиревские чтения»

Уважаемые дамы и господа!

Приглашаем Вас принять участие в Российской научно-практической конференции
с международным участием «Снегиревские чтения».

Место проведения: г. Москва, ул. Еланского, д. 2, Клиника акушерства и гинекологии
им. В. Ф. Снегирева, 2 этаж (конференц-зал).

По вопросам участия обращайтесь к техническому организатору:
ООО «Агентство поддержки медицинских инициатив»
Тел.: +7 (495) 988-89-92



27-28 марта 2020 г.

Результаты открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности применения трех терапевтических схем вагинальных капсул Триожиналь для лечения вагинальной атрофии у женщин в постменопаузе

В. Е. Балан, д.м.н. проф., рук. поликлинического отделения

Е. В. Тихомирова, к.м.н., с.н.с. поликлинического отделения

Ю. П. Титченко, к.м.н., н.с. отделения пренатальной диагностики

Т. С. Будыкина, д.м.н., рук. клиничко-диагностической лаборатории

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

Results of open multi-centre comparative randomized study of efficiency and safety of application of three therapeutic schemes of vaginal capsules Triogynal for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women

V. E. Balan, E. V. Tikhomirova, Yu. P. Titchenko, T. S. Budykina

Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность применения трех терапевтических схем препарата Триожиналь (капсулы вагинальные) для лечения атрофического вульвовагинита у женщин в постменопаузе. **Материал и методы.** В исследование были включены 201 женщина в возрасте от 46 до 65 лет в постменопаузе с установленным диагнозом «атрофический вульвовагинит». После скрининга пациентки были рандомизированы в три группы, получавшие препарат Триожиналь интравагинально в разных режимах: первая группа (n = 67) — две капсулы раз в сутки в течение 20 дней, далее одна капсула в сутки в течение 9 недель; вторая группа (n = 67) — две капсулы раз в сутки в течение 20 дней, далее одна капсула в сутки в течение 2 недель, далее одна капсула два раза в неделю в течение 9 недель; третья группа (n = 67) — две капсулы раз в сутки в течение 20 дней, далее одна капсула два раза в неделю в течение 9 недель. В ходе исследования оценивались изменения вагинального индекса созревания (ВИС) — первичная конечная точка, динамика индекса вагинального здоровья, pH влагалища, выраженности симптомов атрофического вульвовагинита по пятибалльной шкале Барлоу, а также достижение нормобиоценоза влагалища после окончания терапии. **Результаты.** К окончанию курса терапии изменение ВИС составило $23,94 \pm 18,72\%$, у пациенток группы 2 — $25,42 \pm 21,84\%$, у пациенток группы 3 — $25,52 \pm 18,64\%$ ($p > 0,05$). Доля пациенток с индексом вагинального здоровья 5 баллов к моменту окончания курса терапии не различалась ($p > 0,05$). В результате сравнительного анализа значений pH влагалища, выраженности симптомов атрофического вульвовагинита по пятибалльной шкале Барлоу у пациенток в конце курса терапии получены данные о сходной эффективности ($p > 0,05$). Нормоценоз влагалища был достигнут у 68,2% пациенток первой группы, 57,6% пациенток второй группы, 60,0% пациенток третьей группы ($p > 0,05$). **Заключение.** Все три терапевтические схемы применения препарата Триожиналь (капсулы вагинальные) для лечения атрофического вульвовагинита продемонстрировали сходную эффективность. Применение препарата в режиме с наименьшей курсовой дозировкой по схеме две капсулы раз в сутки в течение 20 дней, далее одна капсула два раза в неделю в течение 9 недель является наиболее предпочтительным ввиду меньшей лекарственной интервенции, экономической выгоды и удобства терапии для пациента.

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

Summary

Objective: to compare the efficacy and safety of the use of three therapeutic regimens of Triogynal (vaginal capsules) for the treatment of atrophic vulvovaginitis in postmenopausal women. **Material and methods.** The study included 201 women aged 46 to 65 years in postmenopause (at least 12 months after amenorrhea due to natural menopause, confirmed by laboratory determination of FSH concentration) with a diagnosis of atrophic vulvovaginitis. After screening, patients were randomized into three groups. The first one (n = 67) received Triogynal intravaginally, two capsules once a day for 20 days, then a capsule per day for 9 weeks. The second group (n = 67) received the drug intravaginally, two capsules one time per day for 20 days, then a capsule per day for 2 weeks, then a capsule two times a week for 7 weeks. The third group (n = 67) received the drug intravaginally, two capsules one time per day for 20 days, then a capsule two times a week for 9 weeks. The study evaluated changes in the vaginal maturation index (VIS), i.e. the primary endpoint, the dynamics of the vaginal health index, pH of the vagina, the severity of symptoms of atrophic vulvovaginitis on a five-point Barlow scale, and the achievement of normal vaginal biocenosis after treatment. **Results.** By the end of the course of therapy, the change in VIS was $23.94 \pm 18.72\%$, in patients of group 2 was $25.42 \pm 21.84\%$, in patients of group 3 was $25.52 \pm 18.64\%$ ($p > 0.05$). The proportion of patients with a vaginal health index of 5 points did not differ at the end of the course of therapy ($p > 0.05$). As a result of a comparative analysis of the vaginal pH values, the severity of symptoms of atrophic vulvovaginitis on a five-points Barlow scale in patients at the end of the course of therapy, data on similar efficacy were obtained ($p > 0.05$). Vaginal normocenosis was achieved in 68.2% of patients in the first group, 57.6% of patients in the second one, 60.0% of patients in the third ($p > 0.05$). **Conclusion.** All three therapeutic regimens for the use of Triogynal (vaginal capsules) for the treatment of atrophic vulvovaginitis have shown similar efficacy. The use of the drug in the regimen with the lowest course dosage according to the scheme two capsules once a day for 20 days, then one capsule twice a week for 9 weeks is most preferable due to the lower drug intervention, economic benefits and the convenience of therapy for the patient.

Key words: vulvovaginal atrophy, Triogynal, postmenopause.

Одним из наиболее частых патологических состояний, наблюдающихся в постменопаузе, является атрофический вульвовагинит [1]. Как правило, частота вульвовагинита и выраженность патологических изменений зависят от длительности менопаузы. Так, через 7–10 лет после прекращения менструаций вагинит наблюдается почти у половины женщин, а через 10 лет и позднее его частота возрастает до 73–75 % [2]. Данное явление связано с тем, что в постменопаузе у женщин развиваются патологические процессы, обусловленные возрастным дефицитом половых стероидов, в большей степени эстрогенов [2, 3].

Урогенитальный тракт особенно чувствителен к возрастному снижению уровня эстрогенов; около половины всех женщин в постменопаузе испытывают симптомы, связанные с урогенитальной атрофией (УГА). УГА — второе по частоте показание к назначению гормонотерапии. У 15 % женщин в перименопаузе и 40–57 % женщин в постменопаузе отмечаются сухость влагалища (27–55 %), жжение и зуд (18 %), диспареуния (33–41 %), повышается риск развития вагинальных и мочевых инфекций (6–8 %), что значительно ухудшает состояние здоровья, негативно влияет на общее и сексуальное качество жизни. Установлено, что почти у половины женщин в возрасте 50–79 лет имеется хотя бы один из симптомов вагинальной атрофии [4–6].

Атрофические процессы, вызванные снижением уровня эстрогенов, захватывают соединительнотканые и мышечные структуры влагалища, а также мышцы тазового дна, уретры, мочевого пузыря и слизистую влагалища. Высокая чувствительность вышеуказанных структур к эстрогенам обусловлена их эмбриологической общностью: влагалище, уретра, мочевой пузырь и нижняя треть мочеточников развиваются из урогенитального синуса [7]. Слизистая оболочка влагалища состоит из четырех основных слоев эпителиальных клеток: базального, парабазального (или митотически-активного), промежуточного гликогенсодержащего, поверхностного (слизистого). Эстрогеновые

рецепторы располагаются в основном в базальном и парабазальном слоях влагалища и практически отсутствуют в промежуточном и поверхностном. Митотическая активность базального и парабазального слоев эпителия влагалищной стенки блокируется при дефиците половых стероидов. Следствием прекращения пролиферативных процессов во влагалищном эпителии является исчезновение гликогена, являющегося питательной средой для лактобактерий. Это ведет к полной элиминации лактобактерий из влагалищного биотопа. В результате расщепления гликогена образуется молочная кислота, обеспечивающая кислую среду влагалища (в пределах колебаний pH от 3,8 до 4,4). Подобный защитный механизм приводит к подавлению роста патогенных и условно патогенных бактерий [8]. В период постменопаузы слизистая оболочка влагалища утрачивает эти защитные свойства, истончается, легко травмируется с последующим инфицированием не только патогенными, но и условно патогенными микроорганизмами [9].

Заболевание проявляет себя следующими признаками: сухостью, зудом, жжением в области наружных половых органов и влагалища; покраснением слизистых, кожи промежности; дискомфортом при мочеиспускании; поверхностной диспареунией [10].

Согласно клиническим рекомендациям по менопаузальной гормонотерапии и сохранению здоровья женщин зрелого возраста, эстрогеновая терапия — «золотой стандарт» лечения вульвовагинальной атрофии. При этом местная терапия эстрогенами в низких дозах предпочтительна для женщин с жалобами на сухость влагалища или связанным с этим дискомфортом при половой жизни [11]. При развитии воспаления дополнительно назначают противовоспалительную, антибактериальную и терапию, направленную на регенерацию слизистой вульвы. Существует несколько вариантов терапии данного заболевания, например использование одного гормона (как правило, эстриола) или комплексное воздействие (к примеру, сочетание эстриола и прогестерона).

Как показывает клиническая практика, вариант комплексного гормонального воздействия дает лучшие результаты и в более короткие сроки. После осуществления локального насыщения эстриолом и прогестероном становится возможной колонизация влагалища необходимыми лактобактериями, например живыми палочками Додерляйна, что необходимо для восстановления нормального состояния микрофлоры влагалища [12–14].

На сегодняшний день на российском фармацевтическом рынке зарегистрирован препарат Триожиналь (капсулы вагинальные) который является комбинированным препаратом лиофилизированной культуры лактобактерий *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini* не менее 2×10^7 КОЕ, эстриола 0,2 мг и микронизированного прогестерона 2,0 мг и применяется для лечения атрофического вульвовагинита, обусловленного дефицитом эстрогенов, а также при подготовке пациенток в постменопаузе к плановым гинекологическим операциям с целью профилактики послеоперационных инфекционных осложнений [15].

Целью настоящего исследования являлось сравнение эффективности и безопасности применения трех терапевтических схем препарата Триожиналь (капсулы вагинальные) («Безен Хелскеа», Бельгия) для лечения атрофического вульвовагинита у женщин в постменопаузе.

Материал и методы исследования

В открытом многоцентровом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании IV фазы приняли участие пациентки с атрофическим вульвовагинитом. В популяцию Intention-To-Treat (ITT, всех включенных в исследование) вошли 201, в популяцию Per Protocol (PP, завершивших исследование в соответствии с протоколом) — 197 пациенток. Расчет размера выборки проводился с учетом необходимой мощности исследования 80 % (бета-ошибка 20 %), допустимой альфа-ошибки 5 % и ожидаемой границе не меньшей эффективности в $\pm 7,0$ %.

При проведении исследования соблюдались следующие критерии включения и невключения пациентов.

Критерии включения:

- женщины в постменопаузе в возрасте от 46 до 65 лет включительно;
- индекс массы тела (ИМТ) 19–34 кг/м²;
- длительность менопаузы не более 10 лет;
- наличие по меньшей мере одного симптома атрофического вульвовагинита (сухость, жжение и зуд, диспареуния, кровотечение из влагалища после полового акта, рецидивирующие выделения из половых путей);
- наличие признаков атрофического вульвовагинита по данным гинекологического осмотра;
- индекс вагинального здоровья 2–4 балла;
- вагинальный индекс созревания (ВИС) менее 65 %;
- отрицательный результат цитологического исследования на наличие интраэпителиального поражения или неоплазии шейки матки;
- отрицательный результат маммографического исследования на наличие злокачественных новообразований в молочной железе;
- некурящие женщины;
- пациентки, согласные участвовать в исследовании и способные понять и подписать форму информированного согласия.

Критерии невключения:

- гиперчувствительность к любому из компонентов препарата Триожиналь;
- хирургическая менопауза;
- системная менопаузальная гормональная терапия менее 6 месяцев до скрининга;
- применение тиболона или селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов за 3 месяца до скрининга;
- терапия фитоэстрогенами за 3 месяца до скрининга;
- применение местной (интравагинальной) гормональной терапии за 3 месяца до включения в исследование;
- использование системных или вагинальных форм антибиотиков,

противогрибковых или антитрихомонадных лекарственных препаратов за месяц до скрининга;

- сопутствующая патология со стороны органов малого таза (утеровагинальный пролапс второй и более высокой степени, маточное кровотечение в постменопаузе или кровотечения из половых путей неясной этиологии), подозрение на гиперплазию эндометрия (толщина эндометрия ≥ 4 мм, измеренная во время УЗИ органов малого таза трансвагинальным датчиком), эндометриоз;
- клинические признаки инфекции мочеполовой системы.

Пациентки (201 женщина) с атрофическим вульвовагинитом, соответствующие всем критериям включения и не соответствующие ни одному критерию невключения, были рандомизированы в три равные группы по 67 человек.

Первая группа получала препарат Триожиналь интравагинально по две капсулы раз в сутки в течение 20 дней, далее одна капсула в сутки в течение 9 недель.

Вторая группа получала данный препарат интравагинально по две капсулы раз в сутки в течение 20 дней, далее одна капсула в сутки в течение 2 недель, далее одна капсула два раза в неделю в течение 7 недель.

Третья группа получала препарат интравагинально по две капсулы раз в сутки в течение 20 дней, далее одна капсула два раза в неделю в течение 9 недель.

Выбор способа введения, дозировки, режима дозирования и длительности терапии для исследуемого препарата основан на инструкции по медицинскому применению препарата Триожиналь, доступной научной информации и клинических рекомендациях по менопаузальной гормонотерапии и сохранению здоровья женщин зрелого возраста, а также клиническом опыте применения препарата.

Интегральная оценка эффективности исследуемых схем терапии была основана на статистическом анализе конечных точек: оценка изменения ВИС с момента начала к моменту

окончания курса терапии (первичная конечная точка), который рассчитывался по формуле $0,5 \times \text{количество промежуточных клеток (\%)} + 1 \times \text{количество поверхностных клеток (\%)}$; динамика индекса вагинального здоровья и pH влагалища; динамика выраженности симптомов атрофического вульвовагинита (сухость, жжение и зуд, диспареуния, кровотечение из влагалища после полового акта, рецидивирующие выделения из половых путей) по пятибалльной шкале Барлоу; достижение нормобиоценоза влагалища, который определялся с помощью метода ПЦР. Также были проанализированы нежелательные явления (НЯ), возникающие в течение всего периода исследования по шкале стандартных критериев тяжести нежелательных явлений (СТС АЕ).

Базовым программным обеспечением для выполнения статистического анализа являлся пакет Statistica 10.0 (Statsoft, США). Для проверки гипотезы об однородности групп исследования в исходном периоде было проведено тестирование нулевых гипотез (об отсутствии различий между группами) при помощи t-критерия Стьюдента (для интервальных показателей с нормальным распределением в исследуемой популяции), критерия Манна-Уитни (для ординальных показателей или для интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального) или критерия χ^2 (для качественных признаков). В случае нахождения статистически значимых различий между группами была произведена оценка величины различий между группами исследования при помощи доверительных интервалов. Для тестирования нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами по основному показателю эффективности использовался дисперсионный анализ (ANOVA) или t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Не меньшая эффективность считалась установленной, если величина разницы по показателю вагинального индекса созревания между группами лечения составляла не более 7 % на момент оценки терапии. Сравнительная динамика показателей вторичных конечных точек оценивалась с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). В том

Таблица 1
Исходные данные пациенток, включенных в исследование

		Популяция Intention-To-Treat (ITT), 201 пациентка		Популяция Per Protocol (PP), 197 пациенток	
Возраст (годы)	Группа 1	56,88 ± 5,37	56,25 ± 5,03	56,92 ± 5,40	56,25 ± 5,08
	Группа 2	55,40 ± 4,60		55,39 ± 4,63	
	Группа 3	56,48 ± 5,06		56,45 ± 5,12	
Вес (кг)	Группа 1	69,97 ± 9,46	69,58 ± 10,06	70,10 ± 9,47	69,70 ± 10,12
	Группа 2	68,86 ± 11,34		68,94 ± 11,41	
	Группа 3	69,91 ± 9,36		70,08 ± 9,45	
Рост (см)	Группа 1	162,99 ± 5,17	163,06 ± 5,55	163,16 ± 5,02	163,12 ± 5,53
	Группа 2	162,57 ± 4,87		162,52 ± 4,89	
	Группа 3	163,63 ± 6,50		163,69 ± 6,56	
ИМТ (кг/м²)	Группа 1	26,33 ± 3,35	26,16 ± 3,56	26,32 ± 3,38	26,19 ± 3,59
	Группа 2	26,01 ± 3,85		26,05 ± 3,86	
	Группа 3	26,16 ± 3,52		26,20 ± 3,56	

Таблица 2
Оценка эффективности в конце курса терапии (через 12 недель)

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Величина изменения (разница) ВИС с момента начала к моменту окончания курса терапии (%)	23,94 ± 18,72	25,42 ± 21,84	25,52 ± 18,64
Доля пациенток с индексом вагинального здоровья 5 баллов (%)	37,9	25,8	35,4
pH влагалища	4,676 ± 0,241	4,752 ± 0,427	4,728 ± 0,381
Выраженность симптомов атрофического вульвовагинита по 5-балльной шкале Барлоу (баллы)	1,12 ± 0,46	1,09 ± 0,36	1,14 ± 0,43
Нормоценоз влагалища к концу терапии (%)	68,2	57,6	60,0

случае, если необходимые исходные допущения о характере распределения данного показателя не были выполнены, был выбран и обоснован соответствующий непараметрический метод тестирования (Фридмана, Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни и Вилкоксона). Для всех показателей безопасности проводились межгрупповые сравнения. Для сравнения частоты возникновения НЯ в группах наблюдения применялся критерий χ^2 , для непрерывных показателей — дисперсионный анализ ANOVA (или Крускала-Уоллиса), а также для попарного сравнения — t-критерий Стьюдента (или критерий Манна-Уитни) в зависимости от принятого заключения о характере распределения признака.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ демографических и других исходных характеристик был проведен как для пациенток популяции ITT, так и для пациенток популяции PP (табл. 1). Межгрупповое сравнение исходных данных пациенток показало отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,05$).

У 119 пациенток из 201 (59,20%), включенных в исследование, были выявлены сопутствующие заболева-

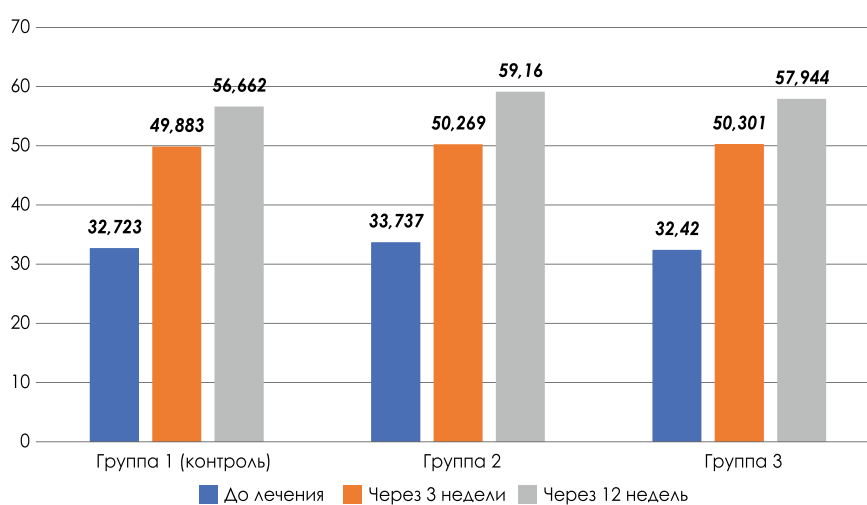


Рисунок 1. Динамика изменения ВИС в процессе лечения.

ния. Все хронические заболевания находились вне стадии обострения. В группах 1, 2 и 3 было соответственно выявлено 43 (64,18%), 41 (61,19%) и 35 (52,24%) пациенток с сопутствующими заболеваниями.

Основным критерием эффективности терапии являлась величина изменения (разница) ВИС с момента начала к моменту окончания ее курса, которая у пациенток первой группы составила $23,94 \pm 18,72\%$, у пациенток второй — $25,42 \pm 21,84\%$, у пациенток третьей — $25,52 \pm 18,64\%$ (табл. 2). Значимых межгрупповых отличий величин изменения

ВИС не установлено; $p > 0,05$. Верхняя граница для разности средних по показателю ВИС между группами лечения не превысила установленную протоколом величину 7%, то есть эквивалентная эффективность вышеописанных схем терапии может считаться доказанной.

Цитологическое исследование влагалищного мазка, на основании которого оценивался ВИС, проводилось до начала лечения, через 3 и 12 недель терапии (рис. 1). В результате сравнительного анализа абсолютных значений ВИС межгрупповых отличий не установлено; $p > 0,05$.

Таблица 3
Индекс вагинального здоровья в динамике лечения (процент пациенток)

		До лечения	Через 3 недели	Через 12 недель
Выраженная атрофия	Группа 1	42,4%	3,0%	0,0%
	Группа 2	42,4%	3,0%	0,0%
	Группа 3	44,6%	0%	0,0%
Умеренная атрофия	Группа 1	48,5%	33,3%	3,0%
	Группа 2	50,0%	34,8%	9,1%
	Группа 3	47,7%	50,8%	9,2%
Слабая атрофия	Группа 1	9,1%	62,1%	59,1%
	Группа 2	7,6%	62,1%	65,2%
	Группа 3	7,7%	49,2%	55,4%

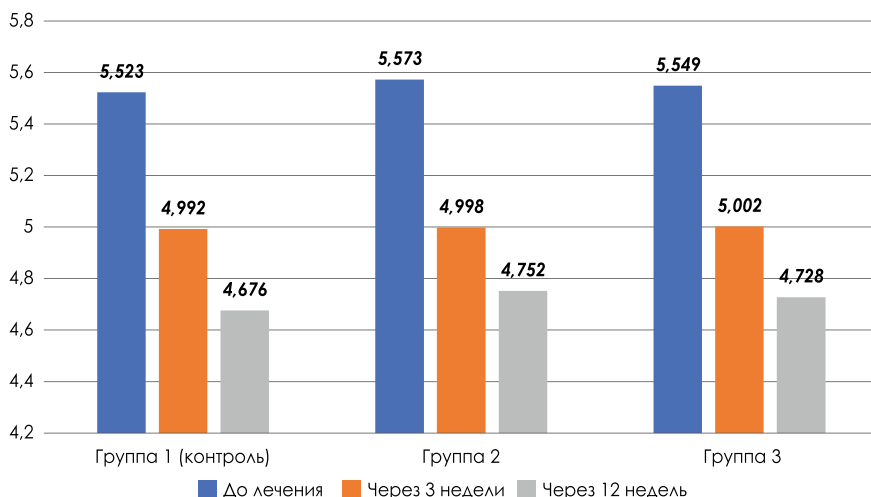


Рисунок 2. Динамика изменения pH влагалища во время лечения.

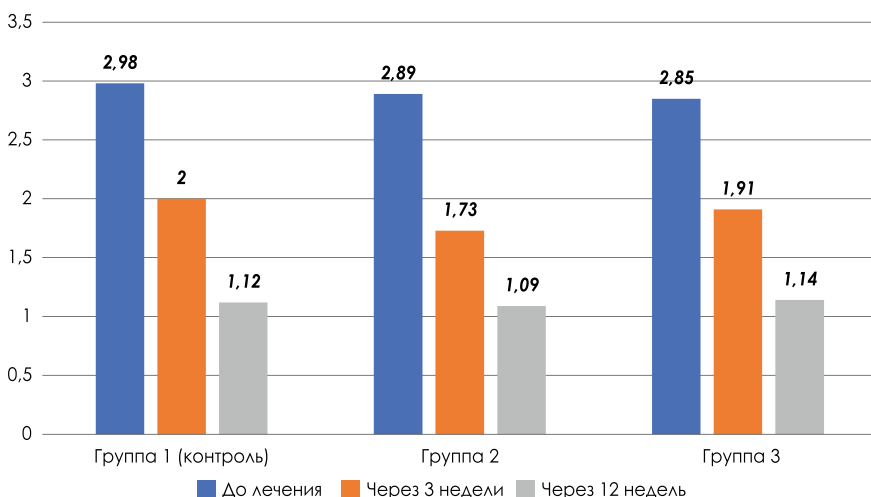


Рисунок 3. Динамика степени выраженности симптомов атрофического вульвовагинита по пятибалльной шкале Барлоу во время лечения.

Доля пациенток первой группы с индексом вагинального здоровья 5 баллов к моменту окончания курса терапии составила 37,9% (25 из 66), пациенток второй — 25,8% (17 из 66), пациенток третьей — 35,4% (23 из 65), без значимых отличий между группами; $p > 0,05$ (табл. 2). Значения индекса вагинального здоровья до начала лечения, через 3 и 12 недель (табл. 3) не имели значимых межгрупповых различий; $p > 0,05$.

В результате сравнительного анализа значений pH влагалища, выраженности симптомов атрофического вульвовагинита по пятибалльной шкале Барлоу у пациенток в динамике проводимой терапии значимых различий между группами не отмечалось; $p > 0,05$ (табл. 2, рис. 2 и 3).

К окончанию курса терапии среди пациенток первой группы нормоценоз влагалища был достигнут у 68,2%

(45 из 66), у пациенток второй группы — 57,6% (38 из 66), у пациенток третьей группы — 60,0% (39 из 65); $p > 0,05$ (табл. 2).

За весь период исследования у 20,90% (14 из 67) пациенток первой группы отмечалось 36 НЯ, у 17,91% (12 из 67) пациенток второй группы — 21 НЯ, у 20,90% (14 из 67) пациенток третьей группы — 20 НЯ. У пациенток первой группы наблюдались 97,22% (35 из 36) НЯ первой степени тяжести и 2,78% (1 из 36) НЯ второй степени по СТС АЕ; у пациенток второй группы — 90,48% (19 из 21) НЯ первой степени тяжести и 9,52% (2/21) НЯ второй степени по СТС АЕ; у пациенток третьей группы — 85,00% (17 из 20) НЯ первой степени тяжести и 15,00% (3 из 20) НЯ второй степени по СТС АЕ. Причинно-следственная связь с терапией у пациенток первой группы отсутствовала в 44,44% (16 из 36) случаев, оценивалась как возможная в 36,11% (13 из 36) случаев, вероятная — 2,78% (1 из 36) случаев, неклассифицируемая — в 16,67% (6 из 36) случаев; у пациенток второй группы причинно-следственная связь с терапией отсутствовала в 28,57% (6 из 21) случаев, оценивалась как возможная в 42,86% (9 из 21) случаев, вероятная — 19,05% (4 из 21) случаев, сомнительная — 4,76% (1 из 21) случаев, условная — в 4,76% (1 из 21) случаев; у пациенток третьей группы причинно-следственная связь с терапией отсутствовала в 30,00% (6 из 20) случаев, оценивалась как возможная в 25,00% (5 из 20) случаев, вероятная — 35,00% (7 из 20) случаев, сомнительная — в 10,00% (2 из 20) случаев. К завершению исследования у пациенток первой группы *выздоровление и прекращение НЯ* отмечалось в 100,00% (36 из 36) случаев; у пациенток второй группы — в 100,00% (21

из 21) случаев; у пациенток третьей группы — 85,00% (17 из 20) случаев, стабилизация состояния отмечалась в 5,00% (1 из 20) случаев, исход был неизвестен в 10,00% (2 из 20) случаев. В результате сравнительного анализа наличия НЯ, их степени выраженности, причинно-следственной связи с терапией и частотой исходов НЯ у пациенток в группах 1, 2 и 3 не было выявлено межгрупповых различий.

Заключение

Проведенное клиническое исследование «Открытое многоцентровое сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения трех терапевтических схем препарата Триожиналь (капсулы вагинальные) («Безен Хелскеа», Бельгия) для лечения атрофического вульвовагинита у женщин в постменопаузе» продемонстрировало не меньшую эффективность лечения ($\pm 7\%$) между группами исследуемых схем терапии и контролем (группы

2–1 и 3–1) при сопоставимом профиле безопасности. При этом применение препарата в режиме с наименьшей курсовой дозировкой по схеме «две капсулы раз в сутки в течение 20 дней, далее одна капсула два раза в неделю в течение 9 недель» является наиболее предпочтительным ввиду меньшей лекарственной интервенции, экономической выгоды и удобства терапии для пациента при не меньшей эффективности и безопасности лечения.

Список литературы

1. Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014; 21: 1063.
2. Gandhi J, Chen A, Dagur G, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 704.
3. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3975.
4. Балан В.Е., Юренина С.В., Аполихина И.А., Геворкян М.А., Ермакова Е.И. Урогенитальные расстройства в климактерическом периоде. Генитоуринарный синдром. Национальное ру-

ководство. Гинекология 2-е издание под ред. Савельевой Г.М., Гэотар Медиа. — Москва, 2017, стр. 275–285.

5. The North American Menopause Society. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. *Menopause* 2014.
6. The North American Menopause Society. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. *Menopause* 2017.
7. Santiago Palacios. Managing urogenital atrophy. *Maturitas*. 2009; 63: 315–318.
8. The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. 2013; 20 (9):888–902.
9. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016; 91: 42.
10. Huang AJ, Gregorich SE, Kuppermann M, et al. Day-to-Day Impact of Vaginal Aging questionnaire: a multidimensional measure of the impact of vaginal symptoms on functioning and well-being in postmenopausal women. *Menopause* 2015; 22: 144.
11. Клинические рекомендации (Протокол лечения). Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. — Москва. — 2015.
12. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016; 91: 42.
13. Palacios S, Mejia A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2015 Oct; 18 Suppl 1: 23–29.
14. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, et al. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause*. 2009;16 (4): 719–727.
15. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Триожиналь (регистрационный номер: ЛП-001342).

Для цитирования. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Титченко Ю.П., Будыкина Т.С. Результаты открытого многоцентрового сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности применения трех терапевтических схем вагинальных капсул Триожиналь для лечения вагинальной атрофии у женщин в постменопаузе // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 4. — 33 (408). — С. 38–43.



05/02/20

IV ШКОЛА ГИНЕКОЛОГОВ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Научный руководитель:

Кузнецова Ирина Всеволодовна

Доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

13.00 – 18.00

Москва, Новый Арбат, 36,
здание Правительства Москвы,
Малый конференц-зал

МЕДЗНАНИЯ⁺

127051, Россия, Москва, +7 495 699 14 65 www.medq.ru
Большой Каретный пер., 7 +7 495 699 81 84 info@medq.ru



Генетика и эпигенетика пролапса органов малого таза

Д. С. Титов, к.м.н., зав. отделением гинекологии¹

Г. Б. Дикке, д.м.н., доцент, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины²

¹ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

²ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф. И. Иноземцева», г. Санкт-Петербург

Genetics and epigenetics of pelvic organs prolapse

D.S. Titov, G.B. Dikke

United Hospital and Polyclinic of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Academy of Medical Education n.a. F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg; Russia

Резюме

Идентификация генетических вариантов, лежащих в основе наследственно-сти пролапса тазовых органов (ПТО), помогает выявить полезные маркеры для оценки клинического риска, прогноза и ответа на лечение. Выявлена ассоциация полиморфизмов в гене *ADRB3* с гиперактивным мочевым пузырем и в гене *COL1A1* с ПТО. Мутация AA генотипа *COL3A1* rs1800255 повышает вероятность ПТО в 4,8 раза. Имеются доказательства вовлеченности в развитие ПТО генов группы деградации экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), в которую входят гены, кодирующие матриксные металлопротеиназы. В ходе изучения заболеваний соединительной ткани была выявлена их синтропия, обусловленная генетически в виде общего рискового гаплотипа гена *FBLN5*. Значение эпигенетических механизмов для развития ПТО показано в виде супрессии гена лизилоксидазы (ЛО). До настоящего времени не ясна роль факторов, индуцирующих изменение эпигенетической регуляции и приводящих к появлению клинических симптомов пролапса.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, недержание мочи, патогенез, генетические маркеры.

Summary

Identification of the genetic variants underlying the heredity of pelvic organ prolapse helps to identify useful markers for assessing clinical risk, prognosis and response to treatment. An association of polymorphisms in the *ADRB3* gene with an overactive bladder and in the *COL1A1* gene with PTO was detected. AA mutation of the *COL3A1* rs1800255 genotype increases the probability of VET by 4.8 times. There is evidence of involvement in the development of PTO genes of the extracellular matrix degradation group (ECM), which includes genes encoding matrix metalloproteinases. During the study of diseases of the connective tissue, their syntropy was revealed, which is genetically determined as a common risk haplotype of the *FBLN5* gene. The significance of epigenetic mechanisms for the development of VET is shown in the form of lysyl oxidase (LO) gene suppression. So far, the role of factors that induce changes in epigenetic regulation and lead to the appearance of clinical symptoms of prolapse is not clear.

Keywords: pelvic organ prolapse, urinary incontinence, pathogenesis, genetic markers.

Актуальность

Пролапс тазовых органов (ПТО) — изолированное либо сочетанное опущение или выпадение органов малого таза — одно из наиболее часто выявляемых патологических состояний у женщин трудоспособного возраста, которое в Российской Федерации составляет треть от общего числа гинекологических заболеваний [1]; в США каждая четвертая женщина сообщает об умеренных или тяжелых симптомах ПТО [2]. Хирургические вмешательства по поводу выпадения матки и влагалища занимают третье место после операций по поводу доброкачественных опухолей и эндометриоза [3]. По литературным данным, распространенность ПТО сильно варьирует в зависимости от социального, экономического, медицинского уровня развития страны, национальных и расовых особенностей [4, 5].

Заболевание имеет высокую социальную нагрузку, подчас значимо снижая качество жизни женщин, что обуславливает актуальность изучения причин его формирования, выявления факторов риска, особенно тех, которые могут подвергаться потенциальной модификации.

Цель обзора — определить генетические и эпигенетические факторы развития пролапса органов малого таза.

Материал

Поиск публикаций осуществлялся в базах открытого доступа PubMed/MEDLINE, Current Contents, Popline, EMBASE, E-library. В обзор включено 30 источников. Результаты подвергались сравнению и обобщению.

Результаты

Еще 150 лет назад Н. Thompson описал наследственные факторы риска для пролапса тазовых органов, и впоследствии показано, что риск любого из типов опущения и выпадения тазовых органов выше в 2–3 раза среди тех, у кого выявляется родственник первой степени с симптомами недержания или пролапса [6–11].

Литературные источники позволяют, несмотря на малое число семейных или близнецовых исследований, опираясь на данные национальных регистров, оценить уровень наследственности в реализации симптомов ПТО. В выборке из 16886 шведских близнецов старше 50 лет наследственность оценивалась как 41 % для хирургии недержания мочи при напряжении и 43 % для операции пролапса [12]. Аналогично для близнецов 20–46 лет из той же когорты (n = 4550) наследственность оценивалась как 34 % для стрессового недержания мочи, 37 % для ургентного недержания мочи и 48 % для никтурии [13]. Относительные риски для стрессового недержания мочи составили 2,8, 2,9 и 2,3 для матерей, сестер и дочерей женщин со стрессовым недержанием мочи по сравнению с женщинами без родственников первой степени, страдающих стрессовой инконтиненцией [14–15].

Идентификация генетических вариантов, лежащих в основе наследственности ПТО, помогает выявить полезные маркеры для оценки клинического риска, прогноза и ответа на лечение. Кроме того, изучение генетической основы ПТО призвано уточнить патогенез этих сложных заболеваний, потенциально предлагая новые лекарственные мишени и профи-

лактические стратегии. Мета-анализ, проведенный Cartwright и соавт. (2015), обнаружил умеренную эпидемиологическую достоверность для ассоциаций полиморфизмов в гене *ADRB3* с гиперактивным мочевым пузырем и гене *COL1A1* с ПТО. Что касается сложных заболеваний, включающих два и более симптома, эти два идентифицированных в настоящее время полиморфизма могут объяснить лишь незначительную долю таких фенотипов. Авторы полагают, что в настоящее время генеалогический анализ анамнеза ПТО должен рассматриваться в качестве простого маркера будущего риска с четко документированными взаимодействиями с изменяемыми факторами риска, такими как вагинальные роды и ожирение [16].

В другом систематическом обзоре также была описана ассоциация мутации гена коллагенового обмена с ПТО. Мутация AA генотипа *COL3A1* rs1800255 приводит к аминокислотной замене аланина на треонин в положении 698 во всех трех цепях спирали коллагена третьего типа. Боковая цепь, содержащая треонин, является более гидрофильной и может изменять структуру и функцию спирали коллагена. Биологически вероятно, что этот тип мутации может повлиять на прочность тазового дна. Показано, что при наличии описанного изменения в генотипе вероятность ПТО выше в 4,8 раза. В этом же исследовании рассмотрены другие потенциальные гены или SNP, вероятные для патогенеза ПТО, включающие гены матричных металлопротеиназ *MMP1*, *MMP9*, *LAMC1*, *ER-α* rs2228480 GA и *COL3A1* экзон 31, но текущие данные либо недостаточны, либо не имеют независимого дублирования результатов для подтверждения связи с ПТО [17].

В работе Хаджиевой показана, напротив, вовлеченность в развитие ПТО генов группы деградации экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), в которую входят гены, кодирующие матричные металлопротеиназы [18]. Эти выводы только кажутся неожиданными, являясь биологически правдоподобными, будучи обнаруженными во всех пробах биоматериала пациенток с ПТО. Компенсаторные механизмы, направленные на восстановление поврежденных тканей, требуют скоординированной регуляции многих биологических процессов, причем важнейшим этапом является рекрутирование клеток крови, которые опосредуют воспалительные и иммунные реакции, способствуя восстановлению тканей. Неэффективность этих процессов может быть связана со многими причинами, среди которых наиболее важными являются возрастные изменения. Доля женщин с нарушениями тазового дна резко возрастает с возрастом, достигая 10% у женщин от 20 до 39 лет и 50% в возрасте 80 лет и старше [2].

ЭЦМ постоянно перестраивается путем деградации и повторной сборки. В ответ на травму и другие раздражители показатели ремоделирования значительно возрастают. Продукты распада ЭЦМ вызывают воспаление, что, в свою очередь, связано с ускорением протеолитических каскадов, приводящим к дальнейшему разрушению ЭЦМ. Воспаление, связанное или не связанное с инфекцией и другими болезнями, активируется с возрастом и заболеваниями, ассоциированными с возрастом. Баланс про- и противовоспалительного каскадов имеет решающее значение для последовательной регенерации тканей влагалища. В молодости и зрелости клинически бессимптомное повреждение компенсируется процессами восстановления и (или) другими компонентами механизма

поддержки тазового дна. Старение и менопауза связаны с окислительным стрессом и гормональными нарушениями, оба состояния сильно усугубляют процессы распада ЭЦМ [19, 20]. Ремоделирование тканей может быть успешным в молодости и зрелости, но в пожилом возрасте многие процессы являются дисрегулируемыми. Возможно, это лежит в основе отсрочки ПТО от момента воздействия основного фактора риска в виде родовой травмы или количества родов [18].

В этом же исследовании *in silico* было обнаружено, что в тканях пациенток с ПТО повышена экспрессия генов, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника, в частности болезнью Крона и язвенным колитом [18]. Люди с преобладающими симптомами запоров могут страдать от мышечной дисфункции тазового дна и нарушения нормальной релаксации мышц тазового дна во время попытки дефекации. Гипотеза, интерпретирующая общую восприимчивость к обоим расстройствам, может быть принята исходя из результатов экспериментальных исследований: в них показано, что воспаление кишечника часто сосуществует с выпадением прямой кишки, которое, в свою очередь, связано с другими типами выпадения половых органов, поскольку ректоцеле приводит к чрезмерному расширению тела промежности [21].

В ходе изучения заболеваний соединительной ткани (ПТО, стрессовое недержание мочи и хроническая венозная недостаточность) была выявлена их синтропность, обусловленная генетически в виде общего рискового гаплотипа гена *FBLN5*. Кодированный им белок фибулин-5 вызывает большой интерес с точки зрения профилактики и лечения опущения тазовых органов. В эксперименте показано, что введение рекомбинантного *FBLN5* в сочетании с термочувствительным гелем в стенки влагалища Fbln5-негативных мышей снижает экспрессию гена *MMP9* в два раза, а использование геля пролонгирует работу фибулина-5 в течение недели после инъекции [23].

Значение эпигенетических механизмов для развития ПТО показано в 2010 году в виде супрессии гена лизилоксидазы (ЛО) у женщин с этим заболеванием. Медьсодержащий белок, ЛО обеспечивает сборку поперечных связей в коллагене и эластине, и даун-регуляция детерминирующего гена приводит к снижению прочности и эластичности волокон [24].

В ходе секвенирования экзона был выявлен новый ген, имеющий значение в связи с ПТО. Им оказался ген *WNK1*, две миссенс-мутации которого с.2668G>A (p.G890R) и с.6761C>T (p.P2254L) были идентифицированы как сопряженные с ПТО, с оговоркой на китайскую этническую принадлежность [25]. Этот ген относится к семейству генов серин / треониновых протеинкиназ. WNK-киназы активируют каноническую передачу сигналов в пути Wnt/b-катенин, который, как было установлено, играет роль в патогенезе ПТО [26, 27].

Сравнительно недавно была показана связь конечных продуктов прогрессирующего гликирования коллагена (ПГК) и их рецепторов с ПТО в исследовании, включившем 44 участницы постменопаузального возраста с ПТО и 46 женщин, перенесших хирургическое лечение в связи с иными заболеваниями внутренних половых органов (группа контроля). Уровень ПГК был выше у женщин с ПТО, чем в контрольной группе. Это соответствовало результатам

предыдущих наблюдений и данным литературы и показало, что ПГК могут участвовать в патофизиологическом каскаде ПТО. Тем не менее данные исследования не позволяют говорить о причинной роли ПГК в прогрессировании заболевания, поскольку есть работы, свидетельствующие о возрастном увеличении уровня ПГК вне контекста ПТО [28].

Анализ базы данных профилирования экспрессии KEGG показал, что сигнальные пути фокусной адгезии и взаимодействия ЭЦМ-рецептора могут потенциально выполнять прямую или косвенную роль в развитии ПТО, однако до настоящего времени ни одно исследование не связывало их с этим заболеванием. Гены, подвергшиеся гиперметилированию, кодировали различные интегрины [29].

Интегрины являются трансмембранными рецепторами, способствующими адгезии клеток ЭЦМ и активирующими пути передачи сигналов. Они не только связывают клетки с ЭЦМ, но и регулируют клеточный цикл, организуют внутриклеточный цитоскелет и транслоцируют новые рецепторы на клеточную мембрану [30]. Существует несколько типов интегринов, и одна клетка может иметь несколько различных типов на своей поверхности. Интегрины взаимодействуют с ЭЦМ с образованием очаговых адгезий, включающих крупные молекулярные комплексы. Исследование Rhee *et al.* [30] показало, что ПТО связан с изменениями в пути передачи сигналов пути сфингозин-1-фосфат/Rho-киназа, которые могут ослабляться ингибитором Rho-киназы. Помимо *ITGA4*, было выявлено два других гиперметилированных гена — *ITGA9* и *ITGB5*. Все три гена оказались тесно связаны, что позволяет предположить наличие генов-концентраторов ПТО в семействе интегринов. Фибронектин является основной частью ЭЦМ и, хотя он редко упоминается в связи с развитием ПТО, кодирующие его гены могут быть также важными генами-концентраторами. Таким образом, исследование показало, что эпигенетические механизмы могут играть важную роль в формировании предпосылок к ПТО.

Анализ данных показал, что при выраженном генетическом обосновании развития ПТО эпигенетика также вносит вклад в формирование патогенетической матрицы заболевания. Гены, ассоциированные с ПТО, относятся к группе ЭЦМ-деградации, ЭЦМ-взаимодействия и фокусной адгезии, к группе метаболизма коллагена. На фоне ПТО выявляется гиперметилирование генов этих групп, снижается их экспрессия, в свою очередь уменьшая активность детерминируемого протеома или приводя к структурной неполноценности белка. Вместе с тем до настоящего времени неясна роль факторов, индуцирующих изменение эпигенетической регуляции и приводящих к появлению клинических симптомов пролапса.

Перспективные исследования вновь выявленных молекулярных маркеров должны быть направлены, с одной стороны, на выявление способов модификации экспрессии генов, ассоциированных с ПТО, с целью выявления достоверных способов профилактики заболевания, а с другой — на разработку персонализированного подхода к консервативному или хирургическому лечению этого заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Буянова С. Н., Щукина Н. А., Зубова Е. С., Сибряева В. А., Рижинашвили И. Д. Пропалс гениталий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17 (1): 37–45. DOI: 10.17116/rosakush201717137-45.
2. Nygaard L., Barber M. D., Burgio K. L. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. JAMA. 2008; 300: 1311–16.
3. Сухих Г. Т., Данилов А. Ю., Боташева Д. А. Роль иммуногистохимических и генетических факторов в уточнении этиологии и патогенеза пролапса гениталий у женщин. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012; 2: 47–50.
4. Eleje GU, Udegbuma OI, Ofojebe CJ, Adichie CV. Determinants and management outcomes of pelvic organ prolapse in a low resource setting. Ann Med Health Sci Res 2014; 4: 796–801. DOI: 10.4103/2141-9248.141578.
5. Walker G. J., Gunasekera P. Pelvic organ prolapse and incontinence in developing countries: review of prevalence and risk factors. Int. Urogynecol. J. 2011; 22 (2): 127–35. DOI: 10.1007/s00192-010-1215-0.
6. Dietz H. P. Genetics of pelvic organ prolapse: comment. Int Urogynecol J. 2012; 23 (4): 509–10. DOI: 10.1007/s00192-011-1638-2.
7. Campeau L., Gorbachinsky I., Badlani GH, Andersson KE. Pelvic floor disorders: linking genetic risk factors to biochemical changes. BJU Int. 2011; 108 (8): 1240–7. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10385.x.
8. Giri A, Wu JM, Ward RM, Hartmann KE, Park AJ, North KE, et al. (2015) Genetic Determinants of Pelvic Organ Prolapse among African American and Hispanic Women in the Women's Health Initiative. PLoS ONE. 2015; 10 (11): e0141647. DOI: 10.1371/journal.pone.0141647.
9. Buchsbaum G. M., Duecy E. E. Incontinence and pelvic organ prolapse in parous/nulliparous pairs of identical twins. NeuroUrol Urodyn. 2008; 27: 496–8.
10. Slekertens Hove M. C. P., Pool-Goudzward A. L., Eijkemans M. J. C., Steegers-Theunissen R. P. M., Burger C. W., Vierhout M. E. Symptomatic pelvic organ prolapse and possible risk factors in a general population. Am J Obstet Gynecol 2009; 200 (184): e1–7.
11. Lince SL, van Kempen LC, Vierhout M. E., Kluivers KB. A systematic review of clinical studies on hereditary factors in pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J 2012; 23: 1327.
12. Altman D, Forsman M, Falconer C, Lichtenstein P. Genetic influence on stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. Eur Urol 2008; 54: 918–922.
13. Wennberg A-L, Altman D, Lundholm C. Genetic influences are important for most but not all lower urinary tract symptoms: a population-based survey in a cohort of adult Swedish twins. Eur Urol 2011; 59: 1032–1038.
14. Milsom I, Altman D, Lapitan MS, Nelson R, Sillen U, Thom D. Epidemiology of Urinary (UI) and Faecal (FI) Incontinence and Pelvic Organ Prolapse (POP). International Continence Society. 2009; Committee 1. 35–112. www.ics.org/Publications/ICL_4/files-book/comite-1.pdf.
15. Cartwright R, Mangera A, Kirby A, et al. PROSPERO: a systematic review of candidate gene association studies of lower urinary tract symptoms and pelvic organ prolapse in women. Available: www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42012001983. Accessed Oct. 4, 2013.
16. Cartwright R, Kirby AC, Tikkinen KA, Mangera A. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women. Am J Obstet Gynecol 2015; 212 (2): 199. e1–24.
17. Ward RM, Velez Edwards DR, Edwards T. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2014; 211 (4): 326–335.
18. Khadzheva MB, Kolobkov DS, Kamoeva SV, Sahnikova LE. Expression changes in pelvic organ prolapse: a systematic review and in silico study. Sci Rep 2017; 7: 7668.
19. Kim E. J., Chung N., Park S. H., et al. Involvement of oxidative stress and mitochondrial apoptosis in the pathogenesis of pelvic organ prolapse. J Urol. 2013; 189: 588–94. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.041.
20. Liu C., Yang Q., Fang G., et al. Collagen metabolic disorder induced by oxidative stress in human uterosacral ligament-derived fibroblasts: A possible pathophysiological mechanism in pelvic organ prolapse. Mol Med Rep. 2016; 13 (4): 2999–3008. DOI: 10.3892/mmr.2016.4919.
21. Lefevre R., Davila G. W. Functional disorders: rectocele. Clin Colon Rectal Surg. 2008; 21: 129–37. DOI: 10.1055/s-2008-1075862.
22. Хаджиева М. Б., Камоева С. В., Иванова А. В., Сальникова Л. Е. Генетические факторы коморбидности пролапса тазовых органов, стрессового недержания мочи и хронической венозной недостаточности нижних конечностей у женщин. Генетика. 2018; 54 (12): 1457–65.
23. Good M. M., Montoya T. I., Shi H. et al. Thermosensitive hydrogels deliver bioactive protein to the vaginal wall. PLoS One. 2017; 12 (10): e0186268. DOI: 10.1371/journal.pone.0186268.
24. Klutke J., Stanczyk F. Z., Ji Q., Campeau J. D., Klutke C. G. Suppression of lysyl oxidase gene expression by methylation in pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J. 2010; 21 (7): 869–72. DOI: 10.1007/s00192-010-1108-2.
25. Rao S., Lang J., Zhu L., Chen J. Exome sequencing identifies a novel gene, WNK1, for susceptibility to pelvic organ prolapse (POP). PLoS One. 2015; 10 (3): e0119482. DOI: 10.1371/journal.pone.0119482.
26. Serysheva E., Berhane H., Grumolato L., Demir K., Balmer S., Bodak M., et al. Wnk kinases are positive regulators of canonical Wnt/beta-catenin signalling. EMBO Rep. 2013; 14: 718–25. DOI: 10.1038/embor.2013.88.
27. Wang Z., Shi H. H., Chen G., Zhu L. Role of canonical Wnt signaling transduction pathway in the pathogenesis of pelvic organ prolapse. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2012; 92: 1669–73.
28. Chen Y., Huang J., Hu C., Hua K. Relationship of advanced glycation end products and their receptor to pelvic organ prolapse. Int J Clin Exp Pathol 2015; 8 (3): 2288–2299.
29. Zhang L, Zheng P, Duan A, Hao Y, Lu C, Lu D. Genome-wide DNA methylation analysis of uterosacral ligaments in women with pelvic organ prolapse. Mol Med Rep 2019; 19 (1): 391–399.
30. Rhee SH, Zhang P, Hunter K, et al. Pelvic organ prolapse is associated with alteration of sphingosine-1-phosphate/Rho-kinase signalling pathway in human vaginal wall. J Obstet Gynaecol 2015; 35: 726–732.





05/02/20

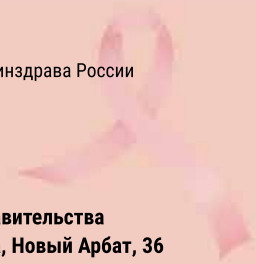
IV ШКОЛА ГИНЕКОЛОГОВ

Научный руководитель
И.В. Кузнецова

Организаторы

РГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет) Минздрава России

13:00 — 18:00 МКЗ, здание Правительства
Москвы, Москва, Новый Арбат, 36



27/05/20

V ШКОЛА ГИНЕКОЛОГОВ

Научный руководитель
И.В. Кузнецова

Организаторы

РГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет) Минздрава России

13:00 — 18:00 МКЗ, здание Правительства
Москвы, Москва, Новый Арбат, 36

18/09/20

VI ШКОЛА ГИНЕКОЛОГОВ

Научный руководитель
Е.Н. Андреева

Организаторы

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,
Институт репродуктивной медицины
Российское общество акушеров-гинекологов

13:00 — 18:00 МКЗ, здание Правительства
Москвы, Москва, Новый Арбат, 36



12/11/20

XXIV Научно-практическая
конференция

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ: АКТУАЛЬНЫЕ И ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ

Научные руководители
С.Н. Серов, В.Н. Прилепская

Организаторы

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
им. акад В.И. Кулакова» МЗ РФ
Российское общество акушеров-гинекологов
Российское общество по контрацепции

09:00 — 18:00 МКЗ, здание Правительства
Москвы, Москва, Новый Арбат, 36

25/11/20

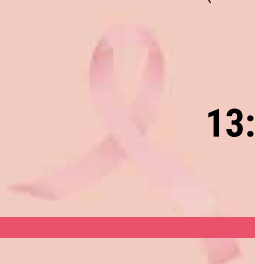
VII ШКОЛА ГИНЕКОЛОГОВ

Научный руководитель
И.В. Кузнецова

Организаторы

РГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет) Минздрава России

13:00 — 18:00 Адрес уточняется



Заболевания щитовидной железы в пери- и постменопаузе (обзор литературы)

Я.З. Зайдиева, д.м.н., проф., рук. отделения

А.В. Глазкова, м.н.с.

Е.В. Кручинина, н.с.

Отделение гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва

Thyroid disease in peri- and postmenopause period (literature review)

Ya. Z. Zaidieva, A. V. Glazkova, E. V. Kruchinina

Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Резюме

Во время пери- и постменопаузы результаты исследований функции щитовидной железы должны интерпретироваться очень внимательно в связи с физиологическими изменениями секреции и метаболизма тиреотропного гормона и гормонов щитовидной железы. У женщин в постменопаузе увеличивается частота заболеваний щитовидной железы. Нет единого мнения в отношении обследования женщин в постменопаузе, хотя имеются данные о влиянии тиреоидного статуса на когнитивные функции, сердечно-сосудистый риск, метаболизм костной ткани и продолжительность жизни. Постановка диагноза при любом заболевании щитовидной железы является сложной задачей у пожилых пациенток, так как симптомы схожи с менопаузальными. Лечение требует большего внимания в этой популяции, чем у молодых пациенток, так как высокие дозы L-тироксина могут приводить к сердечно-сосудистым осложнениям и увеличению скорости костного remodelирования. Кроме того, радиоактивный йод является предпочтительным в лечении гипертиреоза у пожилых пациентов. В этой группе повышен риск развития узловых заболеваний и рака щитовидной железы. Риск оперативного лечения выше, а прогноз заболеваний хуже. Решение о необходимости применения менопаузальной гормональной терапии должно быть принято индивидуально независимо от наличия заболеваний щитовидной железы.

Ключевые слова: гипотиреоз; гипертиреоз; рак щитовидной железы; менопауза.

Summary

The interpretation of thyroid function tests should be cautiously made during the perimenopause and postmenopause period bearing in mind that physiologic changes do exist in this group of women in terms of secretion and metabolism of thyrotropin and thyroid hormones. Moreover the incidence of thyroid disorders increases in postmenopausal and elderly women. There is no consensus for screening postmenopausal women even though there is well-known evidence about the effect of thyroid status on cognitive function, cardiovascular risk, bone turnover, and longevity. The diagnosis of any thyroid disorder is challenging in these patients because the symptoms are more subtle and attributed to menopausal symptoms. Management requires more attention in this population than that of younger groups, because high doses of L-thyroxine can lead to cardiac complications and increased bone turnover. Furthermore radio-iodine is preferred in treatment of hyperthyroidism in older patients. The risk of nodular thyroid disease and thyroid cancers increases in this group. Although the diagnostic approach is the same as for young patients, the risk of surgery is high and disease prognosis is worse. Decision for menopausal hormonal therapy should be individualized regardless of the concomitant presence of thyroid disorders.

Key words: hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid, cancer, menopause.

Введение

Постменопауза — период жизни женщины после наступления менопаузы. С возрастом увеличивается распространенность заболеваний щитовидной железы, особенно у женщин в постменопаузе. Потливость, бессонница и учащенное сердцебиение могут быть связаны как со снижением функции яичников, так и с заболеваниями щитовидной железы. Поставить диагноз становится трудно из-за появления таких менопаузальных симптомов, как увеличение веса, зависимое от снижения уровня свободного трийодтиронина (FT3) и увеличения уровня трийодтиронина (T3). Интерпретация результатов исследования функции щитовидной железы во время менопаузы затрудняется при наличии других сопутствующих заболеваний и применении лекарственных препаратов.

Гормоны щитовидной железы опосредованно влияют на репродуктивную функцию, увеличивая синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), тестостерона и андростендиона, уменьшая клиренс эстрадиола и андрогенов, а также увеличивая преобразование андрогенов в эстрон. Прямое воздействие происходит через рецепторы гормонов щитовидной железы на уровне ооцитов. Гормоны щитовидной железы работают синергически с фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) через рецепторы ФСГ, находящиеся на гранулярных клетках, где синтезируется прогестерон [1].

Предполагается, что эстроген играет определенную роль в патогенезе заболеваний щитовидной железы [2]. Эстроген вызывает увеличение концентрации глобулина, связывающего тиреоидные гормоны, в сыворотке крови путем индукции белка, что снижает его клиренс, и усиления его биосинтеза,

что приводит к повышению уровня тиреотропного гормона (ТТГ) путем обратной связи. Из-за недостаточной адаптации пациенток, страдающих гипотиреозом и принимающих менопаузальную гормональную терапию, дозировка тироксина (Т4) должна быть увеличена. Уровень ТТГ следует проверить спустя 12 недель после начала терапии [3].

Функция щитовидной железы исследовалась в различных популяциях. В большинстве исследований было отмечено возрастное снижение уровня свободного трийодтиронина (FT3) и увеличение уровня Т3 (rT3). Суточная выработка свободного тироксина (FT4) снижается, а его метаболизм замедляется из-за снижения активности 5'-дейодиназы первого типа; сывороточные концентрации FT4 остаются стабильными. В популяциях, в которых наиболее распространенной патологией щитовидной железы является вторичная недостаточность функ-

ции щитовидной железы, вызванная аутоиммунным тиреоидитом Хашимото, с возрастом была выявлена тенденция к увеличению верхней границы показателя ТТГ [4, 5]. Обратная же зависимость между ТТГ и возрастом наблюдается в йододефицитных популяциях, в которых наиболее распространенной патологией щитовидной железы является наличие узловых образований, а также увеличивается функция щитовидной железы с возрастом [6].

У пациенток в менопаузе значения ТТГ обычно выше 3,0 мМЕ/л, среди пожилых людей (старше 80 лет) распространенность значений ТТГ от 2,5 до 4,5 мМЕ/л составляет 23,9 % и более 4,5 мМЕ/л — 12 % [7]. У пожилых людей умеренное повышение уровня ТТГ может не отражать субклиническую дисфункцию щитовидной железы, а скорее являться нормальным проявлением, и, таким образом, диапазон референсных значений может расширяться с возрастом [8].

При различных часто встречающихся у пожилых людей нетиреоидных заболеваниях могут наблюдаться аномальные уровни ТТГ в сыворотке крови. Сывороточный ТТГ может снижаться у тяжелобольных пациентов, особенно у тех, кто получает инфузии дофамина или лечебные дозы глюкокортикоидов, и повышаться до уровней выше нормальных во время выздоровления от любого нетиреоидного заболевания [9]. Кроме того, у тяжелобольных пациентов сывороточные уровни Т3 обычно низкие при отсутствии тиреоидного заболевания из-за уменьшения конверсии Т4 в Т3 в периферических тканях и повышенной инактивации тиреоидного гормона [10].

Лечение гипотиреоза, связанного с надпочечниковой недостаточностью, следует отложить до начала терапии глюкокортикоидами, поскольку уровень ТТГ может нормализоваться на ее фоне [11]. Прием препаратов прогестерона у женщин в постменопаузе снижает уровень ТТГ [12]. Учитывая тот факт, что ТТГ выше у женщин в постменопаузе [13], недостаток эндогенного прогестерона в постменопаузальном периоде может быть одним из отягчающих факторов.

Применение негормональных препаратов в период менопаузы может на-

рушать функцию щитовидной железы. Однако флуоксетин и сертралин не вызывают клинически значимых изменений функции щитовидной железы у пациентов с первичным гипотиреозом или нормальной функцией щитовидной железы у женщин с депрессией. Впрочем, результаты показывают, что пациенты с нормальной функцией щитовидной железы, получавшие флуоксетин, более чувствительны к незначительным изменениям в серотонинергической системе, чем пациенты с гипотиреозом, получавшие тот же селективный ингибитор обратного захвата серотонина [14]. Измерение ТТГ в сыворотке крови может предсказать реакцию пациента на лечение депрессии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина [15].

У пожилых женщин старше 60 лет, которые принимают габапентин или клонидин, а также левотироксин, может быть обнаружено заболевание щитовидной железы [16].

Исследование нарушений функции щитовидной железы

По рекомендациям Американской коллегии врачей, женщины старше 50 лет с одним или несколькими симптомами, которые могут быть вызваны заболеванием щитовидной железы, сначала должны пройти обследование на уровень ТТГ в сыворотке крови, а затем уровень FT4, если уровень ТТГ не удастся измерить или он превышает 10 мМЕ/л [17]. Также рекомендуется рутинное обследование функции щитовидной железы у пациентов старше 60 лет, не имеющих никаких симптомов [18]. Американская тиреоидологическая ассоциация (АТА) рекомендует проводить скрининг у всех взрослых, начиная с 35 лет и далее каждые 5 лет [19], а Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) — рутинное измерение ТТГ у всех пожилых пациентов (возраст не уточняется) [14]. В отличие от этого, Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям не рекомендует проводить рутинный скрининг заболеваний щитовидной железы у детей или взрослых [20], а Институт медицины опубликовал заявление о том, что данный скрининг не является экономически выгодным в рамках программы Medicare.

Гипотиреоз

Гипотиреоз характеризуется повышенным уровнем ТТГ в сыворотке крови и может быть субклиническим или клинически активным. При субклиническом гипотиреозе отмечается незначительное повышение уровня сывороточного ТТГ в сочетании с нормальным уровнем FT4. В случае явного гипотиреоза наблюдается существенное повышение уровня ТТГ при снижении FT4. Национальная программа проверки здоровья и питания показала, что значительно большее число женщин в возрасте 50–69 лет соответствовало критериям субклинического и клинического гипотиреоза по сравнению с мужчинами в том же возрастном диапазоне. Распространенность субклинического гипотиреоза составила 4,3 %, а клинически явного — 0,3 %. По данным исследования о распространенности заболеваний щитовидной железы в Колорадо, отмечалось, что распространенность среди людей, не принимающих препараты гормонов щитовидной железы для лечения субклинических и клинически явных заболеваний, составила 8,5 и 0,4 % соответственно [21]. В Фраммингемском исследовании у 5,9 % женщин и 2,3 % мужчин старше 60 лет значения ТТГ были выше 10 мМЕ/л, 39 % из них имели субнормальные уровни Т4. В британском исследовании Уикхема у 9,3 % женщин и 1,2 % мужчин сывороточные уровни ТТГ составляли более 10 мМЕ/л [22]. Риск развития гипотиреоза у женщин с положительными антителами и высоким уровнем ТТГ составляет 4 %, тогда как при наличии только одного аномального параметра риск составляет 2–3 % [22]. Наличие антител к тиреопероксидазе (антиТПО) предсказывает прогрессирование гипотиреоза [19]. В 60 % выявленных случаев наблюдается регресс до эутиреоза в течение 5 лет, в то время как в 5–25 % (чаще у пациентов с положительными антиТПО) субклинический гипотиреоз перейдет в клинически активную фазу [23].

Этиология

Природный йододефицит является наиболее распространенной причиной гипотиреоза во всем мире [24]. В областях с недостаточностью йода наиболее распространенной причиной гипотире-

оза является хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото). Также гипотиреоз может возникать в результате лечения радиоактивным йодом или хирургического лечения и после дистанционной лучевой терапии при не связанных с тиреоидитом злокачественных новообразованиях головы и шеи, включая лимфому. Относительно новой фармакологической причиной ятрогенного гипотиреоза являются ингибиторы тирозинкиназы, чаще всего сунитиниб [25], которые могут индуцировать гипотиреоз за счет снижения железистой васкуляризации и индукции активности деиодиназы третьего типа. Центральный гипотиреоз возникает при недостаточной продукции биоактивного ТТГ из-за опухолей гипофиза или гипоталамуса, воспалительных или инфильтративных заболеваний, геморрагического некроза (синдром Шихана) или хирургического и лучевого лечения гипофиза или гипоталамуса. При центральном гипотиреозе сывороточный ТТГ может быть умеренно повышен, но сывороточный FT4 обычно низкий, что отличает его от субклинического первичного гипотиреоза [26, 27].

Клиническая картина

Большое внимание необходимо уделять диагностике гипотиреоза в постменопаузе, поскольку симптомы, включая слабость, усталость, запоры, сухость кожи и непереносимость холода, могут быть отнесены к проявлениям как самой менопаузы, так и других заболеваний, распространенных у пожилых пациентов, или к побочным эффектам лекарственных препаратов. Субклинический гипотиреоз обычно протекает бессимптомно в этой популяции пациентов.

Лечение

Лечение L-тироксином рекомендуется пациентам с первичным гипотиреозом с повышенным уровнем ТТГ — более 10 мМЕ/л. Лечение же женщин средних лет с субклиническим гипотиреозом менее определено.

Современные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ТТГ менее 10 мМЕ/л в возрасте до 70 лет точно установлен повышенный сердечно-сосудистый риск в отличие от пациентов в возрасте более 75 лет [28]. Кроме того, в последних сообщениях говорится о том,

что умеренный субклинический гипотиреоз может быть даже связан с долголетием и быть полезным для пожилых людей старше 70–85 лет [29–31].

Согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов (АТА) лечение должно быть рассмотрено для пациентов, уровень ТТГ которых находится между верхней границей нормы и 10 мМЕ/л, и у которых есть симптомы гипотиреоза, положительные анти-ТПО или признаки кардиоваскулярного заболевания атеросклеротического генеза, сердечной недостаточности или связанных с ними факторов риска [19].

Согласно рекомендациям Европейской тиреоидной ассоциации пациентам с субклиническим гипотиреозом в возрасте до 65–70 лет терапия L-тироксином должна быть назначена при наличии симптомов или ТТГ ≥ 10 мМЕ/л. В популяции старше 70 лет и при ТТГ ≥ 10 мМЕ/л терапия может быть рассмотрена при наличии симптомов гипотиреоза или кардиоваскулярного риска. У пациентов старше 70 лет и при ТТГ до 10 мМЕ/л требуется только наблюдение [31].

По современным данным, у пациентов старше 70–80 лет вполне возможно повышение целевого уровня ТТГ в сыворотке крови до 4–6 мМЕ/л [21].

Начальная доза L-тироксина у пациентов старше 50–60 лет с клинически явным гипотиреозом и без признаков ишемической болезни сердца должна составлять 50 мкг в сутки. У пациентов с субклиническим гипотиреозом начальная доза L-тироксина обычно ниже, в зависимости от уровня ТТГ суточная доза должна составлять 25–75 мкг [19]. Перед началом или после прекращения приема эстрогенов и андрогенов необходимо измерять сывороточный тиреотропин, поскольку такие препараты могут изменять потребность в левотироксине за счет увеличения количества глобулина, связывающего тиреоидные гормоны, что в свою очередь снижает FT4 [20].

Гипертиреоз

Тиреотоксикоз — это состояние, возникающее в результате повышенного гормонального воздействия на ткани в силу неадекватно высокого уровня тиреоидных гормонов.

Гипертиреоз — это форма тиреотоксикоза, вызванная чрезмерной функцией щитовидной железы. При клинически явном гипертиреозе, как правило, уровень ТТГ в сыворотке крови не определяется, а уровни FT4 и FT3 повышены. При субклиническом гипертиреозе (СГ) уровни ТТГ в сыворотке крови низкие в сочетании с нормальными уровнями FT4 и FT3.

Гипертиреоз чаще встречается у женщин, чем у мужчин в соотношении 5:1. Общая распространенность гипертиреоза составляет примерно 1,3 % и с возрастом увеличивается до 4–5 % [2]. Болезнь Грейвса (БГ) чаще всего встречается у молодых женщин, в то время как токсический узловой зоб — у пожилых женщин.

По данным одного проспективного когортного исследования, среди взрослых женщин общая заболеваемость БГ составила 4,6 на тысячу в течение 10 лет наблюдения. Хотя БГ является наиболее частой причиной гипертиреоза [32], у пожилых пациентов чаще встречается многоузловой токсический зоб (ТМНЗ). Йодиндуцированный гипертиреоз может наблюдаться после йодной нагрузки, при использовании контрастных веществ или богатых йодом препаратов, таких как амиодарон.

У пожилых людей СГ встречается чаще, чем клинический. Распространенность СГ среди взрослого населения зависит от возраста, пола и потребления йода. В репрезентативной выборке в США у 0,7 % испытуемых без диагностированных заболеваний щитовидной железы был отмечен полностью подавленный уровень ТТГ (менее 0,1 МЕ/л) и 1,8 % имели низкий уровень ТТГ (менее 0,4 МЕ/л) [2]. Аналогичные показатели были зарегистрированы в исследованиях, проведенных в Европе [33, 34].

Прогрессирование от СГ до клинического гипертиреоза кажется более вероятным, если ТТГ полностью подавляется (менее 0,01 МЕ/л), а не снижается (0,01–0,4 МЕ/л) [35–37]. Пациенты с БГ более склонны к спонтанной ремиссии. В обследуемых группах больных многоузловой токсический зоб является наиболее частой причиной СГ, особенно у пожилых лиц [34, 36, 37].

Клиническая картина

Гипертиреоз у пожилых пациентов может проявляться апатическим синдромом и не иметь симптомов гиперактивности симпатической системы. Однако две трети пожилых больных имеют симптомы, схожие с симптомами у более молодых пациентов [38]. В поперечных исследованиях у пожилых пациентов с гипертиреозом был снижен риск развития нескольких классических симптомов (например, непереносимость жары, тремор, нервозность), но была более высокая распространенность таких симптомов, как потеря веса, одышка. Также у более старых пациентов отмечалась высокая частота развития мерцательной аритмии и офтальмопатии (умеренной и тяжелой степени) [39]. Тахикардия могла отсутствовать у пожилых пациентов с гипертиреозом в связи с наличием сопутствующего заболевания проводящей системы.

Лечение

Определение уровня сывороточного ТТГ является начальным этапом диагностики и оценки тяжести гипертиреоза. Для определения причины гипертиреоза используют тиреоидную сцинтиграфию и тест на поглощение радиоактивного йода.

Методы лечения клинического и субклинического гипертиреоза одинаковы. К ним относятся радиоiodотерапия, антитиреоидные препараты и тиреоидэктомия. Радиоiodотерапия часто используется у пожилых людей из-за ее эффективности, безопасности и экономичности [40].

При отсутствии аллергических реакций лечение метимазолом предпочтительнее лечения пропилтиоурацилом. При приеме пропилтиоурацила существует вероятность повреждения печени и острой печеночной недостаточности [40]. Длительное лечение метимазолом многоузлового токсического зоба или токсической аденомы может быть показано некоторым пожилым пациентам, у которых имеются противопоказания для проведения оперативного лечения или радиоiodотерапии. Хирургическое лечение реже применяется у пожилых людей из-за предполагаемого повышенного риска ухудшения сопутствующих заболеваний. Оперативное лечение показано пациентам с зобом больших

размеров, у которых отмечаются обструктивные симптомы, а также с доказанным злокачественным новообразованием или подозрением на него [41].

Лечение субклинического гипертиреоза

Несмотря на то что лечение клинического гипертиреоза рекомендуется всегда, лечение СГ менее очевидно.

В исследованиях, изучающих сердечно-сосудистые заболевания, сообщалось о повышенной смертности пациентов с СГ [42]. Недавно было проведено два мета-анализа [43, 44], в которых пришли к выводу, что СГ повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Риск был выше у лиц с уровнем ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л по сравнению с лицами с уровнем 0,1–0,4 мМЕ/л. Самые последние данные свидетельствуют о том, что пациенты с СГ, по-видимому, подвергаются особому риску развития сердечной недостаточности [43, 45], особенно пожилые [45] и лица с более низким уровнем ТТГ [45].

Наличие аритмии является еще одной проблемой у пациентов с СГ. Абсолютная частота возникновения мерцательной аритмии была значительно ниже у молодых пациентов. Женщины в возрасте до 65 лет имели более низкие показатели возникновения данной патологии по сравнению с женщинами 65 лет и старше [46].

Также популяционное исследование показало, что наличие СГ увеличивает риск развития инсульта у лиц старше 50 лет с коэффициентом риска 3,39 [47], хотя в опубликованном недавно мета-анализе было отмечено, что для того чтобы сделать окончательные выводы, доказательств недостаточно [48].

Что касается остеопороза и переломов, недавнее исследование показало, что СГ увеличивает риск всех основных остеопоротических переломов. Риск возрастает с увеличением продолжительности заболевания СГ, так что после среднего периода наблюдения 7,5 года 13,5% женщин с низким уровнем ТТГ имеют хотя бы один крупный остеопоротический перелом по сравнению с 6,9% с нормальным уровнем ТТГ [49].

Приблизительно равное число исследований, изучавших настроение и когнитивные функции, сообщают

и о значительных связях между СГ и снижением когнитивных функций и развитием деменции [44–46], и об отсутствии этих связей. Поэтому на данный момент никаких выводов по данному вопросу сделать нельзя. По-видимому, нет никакой корреляции между СГ и депрессией [50–55].

АТА рекомендует лечение СГ у всех лиц старше 65 лет, при ТТГ ниже 0,1 мМЕ/л, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений или остеопорозом, у женщин в постменопаузе, которые не принимают эстрогены или бисфосфонаты, у лиц с симптомами гипертиреоза [38]. Необходимо рассматривать вопрос о лечении лиц до 65 лет без симптомов гипертиреоза и без факторов риска. Также лечение СГ следует рассматривать у лиц старше 65 лет, когда ТТГ ниже нормы, но более 0,1 МЕ/л, и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, остеопорозом или симптомами гипертиреоза [38]. Пациенты в возрасте до 65 лет без сердечно-сосудистых заболеваний или остеопороза и без симптомов гипертиреоза могут наблюдаться без дальнейшего изучения этиологии субнормальных значений ТТГ и лечения.

Европейская тиреоидная ассоциация недавно опубликовала руководство по лечению субклинического гипертиреоза [56], которое в значительной степени согласуется с рекомендациями АТА.

Узловой зоб и рак щитовидной железы

Узловой зоб представляет собой очаговое поражение, которое рентгенологически отличается от окружающей паренхимы щитовидной железы. Пальпируемые образования, без выраженных рентгенологических изменений, не соответствуют строгому определению узлового зоба. Непальпируемые узлы, обнаруженные при рентгенологическом исследовании, называются инциденталомиями [57]. Узловые образования щитовидной железы становятся более распространенными с возрастом, особенно у женщин. Эпидемиологические исследования показали, что распространенность пальпируемых образований щитовидной железы составляет приблизительно

5 % среди женщин и 1 % среди мужчин, проживающих в йоддефицитных районах мира. При ультразвуковом исследовании можно обнаружить узлы у случайно отобранных лиц в 19–68 % случаев, с большей частотой среди женщин. Многоузловой зоб является наиболее распространенным проявлением у взрослых людей. Должен быть исключен рак щитовидной железы, который встречается у 7–15 % пациентов с ее узловыми образованиями.

При обнаружении узла более 1 см в диаметре следует измерить уровень ТТГ в сыворотке крови. Если уровень ТТГ в сыворотке крови ниже нормы, необходимо провести радионуклидное сканирование щитовидной железы. Поскольку гиперфункционирующие узлы редко представляют собой злокачественные образования, цитологическое исследование не требуется. Более высокий уровень ТТГ в сыворотке крови, даже верхняя граница нормы, связан с повышенным риском злокачественности в узле, а также может быть признаком более поздней стадии рака щитовидной железы [59, 60]. УЗИ щитовидной железы широко используется для оценки риска злокачественных новообразований в узлах щитовидной железы, чтобы решить, показана ли тонкоигольная аспирационная биопсия. Подход к лечению одиночного узла щитовидной железы у пожилых людей такой же, как и у молодых пациентов. Высокоспецифичными особенностями (более 90 % случаев) для выявления рака щитовидной железы являются: наличие микрокальцинатов, неравномерные края и форма образования. Чувствительность для любого отдельного признака значительно ниже [62–64].

Диагностическая тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы рекомендуется при узлах ≥ 1 см в диаметре с эхографическими признаками, указывающими на высокую или умеренную настороженность; при узлах $\geq 1,5$ см в диаметре с эхографическими признаками, указывающими на низкую настороженность. Также может быть рассмотрена возможность проведения биопсии при узлах ≥ 2 см в диаметре с очень низкой настороженностью, по данным УЗИ. Наблюдение без биопсии также возможно [57].

Для интерпретации результатов биопсии используется система Bethesda. Если узел доброкачественный при цитологическом исследовании, то дальнейшие диагностические исследования или лечение не требуются. При неопределенном результате цитологического исследования аспирационная биопсия должна быть повторена под контролем УЗИ. Если по результатам цитологического исследования диагностирована первичная злокачественная опухоль щитовидной железы, обычно рекомендуется хирургическое лечение. При невозможности поставить точный диагноз по данным цитологии, может быть проведено молекулярное исследование для дифференцировки доброкачественных и злокачественных образований щитовидной железы [57, 61, 65].

Смертность пациентов с раком щитовидной железы увеличивается, начиная с возраста 45 лет. Этот возраст включен в систему стадирования TNM по раку щитовидной железы Объединенного американского онкологического комитета. Методы лечения рака щитовидной железы у пожилых людей в основном такие же, как и у молодых пациентов. Основным хирургическим подходом при опухолях размером более 1 см — это почти полная или тотальная тиреоидэктомия. Одной только лобэктомии может быть достаточно при опухолях размером менее 1 см [57]. Несмотря на то что у пожилых пациентов более высок риск хирургических осложнений из-за сопутствующих заболеваний, возраст сам по себе не является противопоказанием к тиреоидэктомии [66, 67].

В зависимости от результатов интраоперационной диагностики пациенты стратифицируются на основе рекомендаций ATA как пациенты с низким, промежуточным и высоким рисками. Оценка послеоперационного сывороточного тиреоглобулина может помочь в оценке персистенции заболевания или реакций щитовидной железы и прогнозировании потенциального рецидива заболевания в будущем [57]. После тиреоидэктомии у пациентов с низким риском дифференцированного рака щитовидной железы (DTC) радиоiodтерапия обычно не рекомендуется, однако у пациентов с промежуточным

риском DTC после тотальной тиреоидэктомии необходимость проведения радиоiodтерапии должна быть рассмотрена. У пациентов с высоким риском рекомендуется проведение терапии.

T4-супрессивная терапия применяется для лечения DTC. Положительный эффект от ТТГ-супрессии заключается в значительном снижении частоты рецидивов DTC, но следует учитывать возможные осложнения, особенно у пожилых людей [57].

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и синдром истощения яичников

Синдром истощения яичников определяется как первичная яичниковая недостаточность, характеризующаяся отсутствием менструаций (первичная аменорея) или преждевременным истощением фолликулов яичников до 40 лет (вторичная аменорея) с наличием гипергонадотропной гипогонадии. Аутоиммунная этиология составляет примерно 5 % от общего числа случаев преждевременного истощения яичников. Аутоиммунное заболевание щитовидной железы встречается у 14–27 % женщин с преждевременной недостаточностью яичников при постановке первоначального диагноза. У таких пациентов рекомендуется определение уровня ТТГ и наличия антител к тиреоидной пероксидазе (антиТПО) [1].

Выводы

Дисфункция щитовидной железы в основном встречается у женщин старше 50 лет. Необходимость обследования для выявления дисфункции щитовидной железы у лиц, не имеющих никаких симптомов, является спорной [17–20]. Клинические проявления гипотиреоза (слабость, усталость, запор, сухость кожи и непереносимость холода), а также гипертиреоза (непереносимость жары, тремор, нервозность, потеря веса, одышка, мерцательная аритмия и умеренная офтальмопатия) требуют дальнейшего более углубленного изучения. Эти симптомы не следует путать с менопаузальными симптомами. Женщины с любой формой заболевания щитовидной железы, будь то доброкачественная или злокачественная, должны лечиться

в соответствии с действующими рекомендациями. Решение о проведении менопаузальной гормональной терапии должно быть индивидуализировано независимо от наличия сопутствующих нарушений функции щитовидной железы [66].

Конфликт интересов авторов отсутствует. Подготовка обзора выполнена в рамках некоммерческого исследования.

Список литературы

- del Ghianda S, Tonacchera M, Vitti P. Thyroid and menopause. *Climacteric* 2014; 17: 225–34.
- Santin AP, Furlanetto TW. Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. *J Thyroid Res* 2011; 2011: 1.
- Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1743–9.
- Hollowell JG, Staehelin NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489–99.
- Papaleontiou M, Haymart MR. Approach to and treatment of thyroid disorders in the elderly. *Med Clin North Am* 2012; 96: 297–310.
- Volzke H, Alte D, Kohlmann T. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2005; 15: 279–85.
- Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4575–82.
- Boucail L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid* 2011; 21: 5–11.
- Wong ET, Bradley SG, Schultz AL. Elevations of thyroid-stimulating hormone during acute nonthyroidal illness. *Arch Intern Med* 1981; 141: 873–5.
- Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, et al. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3202–11.
- Abdullatif HD, Ashraf AP. Reversible subclinical hypothyroidism in the presence of adrenal insufficiency. *Endocr Pract* 2006; 12: 572.
- Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E614–23.
- Gonzalez-Rodriguez LA, Felici-Giovanini ME, Hadcock L. Thyroid dysfunction in an adult female population: a population-based study of Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS) — Puerto Rico site. *P R Health Sci J* 2013; 32: 57–62.
- De Carvalho GA, Bahlis SC, Boeving A, Graf H. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on thyroid function in depressed patients with primary hypothyroidism or normal thyroid function. *Thyroid* 2009; 19: 691–7.
- Gitlin M, Altshuler LL, Frye MA, et al. Peripheral thyroid hormones and response to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 383–6.
- Clonidine and Hypothyroidism — from FDA reports. July 30, 2018. Available from: www.ehealthme.com/ds/clonidine/hypothyroidism.
- Helfand M, Redfern C. C. Screening for thyroid disease: an update. *Ann Intern Med* 1998; 129: 144–58.
- American Academy of Family Physicians: Summary of policy recommendations for periodic health examinations. Leawood, KS, 2002. American Academy of Family Physicians.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Endocr Pract* 2012; 18: 988–1028.
- Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 162: 35–45.
- Stone MB, Wallace RB, Institute of Medicine (U.S.) Committee on Medicare Coverage of Routine Thyroid Screening: Medicare coverage of routine screening for thyroid dysfunction. Washington, DC: National Academies Press 2003.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–34.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142–54.
- Andersson M, de Benoist B, Delange F, Zupan J. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than 2-years-old: conclusions and recommendations of the Technical Consultation. *Phn* 2007; 10: 1606–11.
- Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, de Krijger RR, et al. Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3087–94.
- Huang SA, Fish SA, Dorfman DM, et al. A 21-year-old woman with consumptive hypothyroidism due to a vascular tumor expressing type 3 iodothyronine deiodinase. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4457–61.
- Mout F, Evans HM, Cuffield WS, Hofman PL, Jelfries C. Massive hepatic hemangioendothelioma and consumptive hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 701–3.
- Razvi S, Weaver J, Butler T, Pearce S. (Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172: 811–7.
- Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591–9.
- Rozing MP, Houwing-Duistermaat JJ, Slagboom PE, et al. Familial longevity is associated with decreased thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4979–84.
- Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 215–28.
- Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008; 358: 2594.
- Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillen-Grima F, Galofre JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 923–31.
- Schouten BJ, Brownlie BE, Frampton CM, Turner JG. Subclinical thyrotoxicosis in an outpatient population — predictors of outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 257–61.
- Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): the natural history of endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1–8.
- Rosario PW. Natural history of subclinical hyperthyroidism in elderly patients with TSH between 0.1 and 0.4 mIU/L: a prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 685–8.
- Das G, Ojewuyi TA, Baglioni P, Geen J, Premawardhana LD, Okosieme OE. Serum thyrotrophin at baseline predicts the natural course of subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 146–51.
- Boelaert K, Torlinsky B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2715.
- Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011; 17: 456–520.
- Faggiano A, Del Prete M, Marciello F, et al. Thyroid diseases in elderly. *Minerva Endocrinol* 2011; 36: 211–31.
- Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid disease in older people. *Matrifitas* 2011; 70: 5–9.
- Asvold BO, Bjoro T, Platou C, Vatten LJ. Thyroid dysfunction and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT study in Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 911–7.
- Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172: 799–809.
- Yang LB, Jiang DQ, Qi WB, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: an updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 75–84.
- Gencer B, Collet TH, Virgini V, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation* 2012; 126: 1040–9.
- Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ* 2012; 345: e7895.
- Schultz M, Kistorp C, Raymond I, et al. Cardiovascular events in thyroid disease: a population based, prospective study. *Horm Metab Res* 2011; 43: 653–9.
- Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 791–800.
- Abrahamsen B, Jorgensen HL, Laulund AS, et al. Low serum thyrotropin level and duration of suppression as a predictor of major osteoporotic fractures — the OPENTHYRO register cohort. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 2040–50.
- Gan EH, Pearce SH. Clinical review: the thyroid in mind: cognitive function and low thyrotropin in older people. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3438–49.
- Wijman LW, de Craen AJ, Trompet S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and cognitive decline in old age. *PLoS One* 2013; 8: e59199.
- Formiga F, Ferrer A, Padros G, et al. Thyroid status and functional and cognitive status at baseline and survival after 3 years of follow-up: the OC-TABAX study. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: 69–75.
- Roberts LM, Pattison H, Ralfe A, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145: 573–81.
- Almeida OP, Alfonso H, Flicker L, et al. Thyroid hormones and depression: the Health in Men study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; 19: 763–70.
- de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 545–54.
- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, et al. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015; 4: 149–63.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–133.
- Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberg CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 699–706.
- Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 809–14.
- Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011; 260: 892–9.
- Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study. *Radiology* 2008; 247: 762–70.
- Moon HJ, Kwak JY, Kim MJ, Son EJ, Kim EK. Can vascularity at power Doppler US help predict thyroid malignancy? *Radiology* 2010; 255: 260–9.
- Salmassoglou A, Erbil Y, Dural C, et al. Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. *World J Surg* 2008; 32: 1948–54.
- Gul K, Ersoy R, Dirikoc A, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings. *Endocrine* 2009; 36: 464–72.
- Gervasi R, Orlando G, Lerosse MA, et al. Thyroid surgery in geriatric patients: a literature review. *BMC Surg* 2012; 12: S16–S18.
- Uygun MM, Yoldemir T, Yavuz DG. Thyroid disease in the perimenopausal and postmenopausal period. *Climacteric*, 2018; 21: 6: 542–548.

Для цитирования. Зайдиева Я.З., Глазкова А.В., Кручинина Е.В. Заболевания щитовидной железы в перименопаузе (обзор литературы) // Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». — 2019. — Т. 4. — 33 (408). — С. 48–53.

Случай успешного завершения беременности у пациентки с привычным невынашиванием беременности в анамнезе на фоне сочетанной тромбофилии

А. Г. Ящук, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИДПО¹

И. Б. Фаткуллина, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИДПО¹

А. В. Масленников, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИДПО¹

Э. А. Берг, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИДПО¹

З. Ш. Маждидова, врач — акушер-гинеколог отделения патологии беременных клиники БГМУ¹

Л. К. Валиева, врач — акушер-гинеколог женской консультации № 2²

А. В. Костромин, аспирант кафедры госпитальной педиатрии¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ Республики Башкортостан «Родильный дом № 3», г. Уфа

Case of successful completion of pregnancy in patient with recurrent miscarriage with concomitant thrombophilia in anamnesis

A. G. Yashchuk, I. B. Fatkullina, A. V. Maslennikov, E. A. Berg, Z. Sh. Mazhidova, L. K. Valieva, A. V. Kostromin

Bashkirian State Medical University, Maternity Hospital No. 3; Ufa, Russia

Резюме

В статье представлен клинический случай успешного ведения пациентки с привычным невынашиванием беременности на фоне антифосфолипидного синдрома, синдрома Ашермана, наследственной тромбофилии высокого риска в сочетании с гипергомоцистеинемией. Приведено обоснование персонализированного подбора патогенетической терапии, начиная с этапа предгравидарной подготовки и заканчивая послеродовым периодом.

Ключевые слова: невынашивание беременности, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия, хронический эндометрит.

Summary

A clinical case of successful management of a patient with recurrent miscarriage on the background of antiphospholipid syndrome, Asherman syndrome, high-risk hereditary thrombophilia combined with hyperhomocysteinemia. The rationale for a personalized selection of pathogenetic therapy, starting with the stage of pregravid preparation and ending with the postpartum period are described in detail.

Key words: miscarriage, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, hyperhomocysteinemia, chronic endometritis.

Введение

Тромбофилии — это наследственные и (или) приобретенные состояния, которые предрасполагают пациентов к тромбозу. На уровне репродуктивной системы они проявляются рядом репродуктивных неудач, прежде всего привычным невынашиванием беременности. Среди наиболее частых причин репродуктивно значимых тромбофилий называют наследственные тромбофилии (прежде всего мутации в генах *F2* и *F5*), гипергомоцистеинемия, дефицит протеинов S и C, антифосфолипидный синдром [1, 2]. Основополагающим патогенетическим механизмом антифосфолипидного синдрома (АФС) является активация клеточного иммунитета и синтез антифосфолипидных антител (АФЛ): антикардиолипиновых антител (АКА), и (или) волчаночного антикоагулянта (ВА), и (или) антител к b2-гликопротеину-1 (анти-b2-ГП-1). На фоне циркуляции указанных антител развивается специфический гиперкоагуляционный синдром, ассоциированный с повышением активности тромбоцитов

и компонентов коагуляционного каскада гемостаза, а также угнетением фибринолиза [1, 2]. На уровне системы сосудов маточно-плацентарного комплекса АФС реализуется в виде тромбозов, что приводит к плацентарным нарушениям, проявляющимся синдромом задержки роста плода, гипоксией плода вплоть до его гибели, ранним проявлением симптомов преэклампсии [1]. Аналогичные нарушения характерны для локальной внутриматочной гемодинамики у пациенток с врожденными тромбофилиями высокой степени риска (мутации в генах *F5* и *F2*). В частности, риск плацента-ассоциированных осложнений гестации у женщин, гетерозиготных по аллелю 20210 G>A гена *F2*, который кодирует белок протромбина, увеличивается в 2–7 раз, аналогичные данные получены в отношении полиморфизма 1601 G>A гена *F5*, кодирующего коагуляционный фактор V (фактор Лейдена) [1, 2].

Антифосфолипидный синдром влечет за собой череду репродуктивных потерь и, как следствие, обилие внутриматочных вмешательств [3, 4].

Травма базального слоя эндометрия, возникающая при таких манипуляциях, является предрасполагающим фактором развития синдрома Ашермана с формированием внутриматочных синехий (ВМС) и проявляется гипо- или аменореей (62%), бесплодием и невынашиванием беременности (43%) [3, 4, 5]. Ситуация усугубляется тем, что АФС сам по себе, даже без внутриматочных вмешательств, способен вызывать аутоиммунное поведение эндометрия [2, 5].

В связи с недостаточной изученностью проблемы тромбофилии в акушерстве, противоречивостью данных, касающихся данной патологии, отсутствуют четкие указания по ведению беременности у таких пациенток. Особенно трудными представляются подготовка и ведение беременности у пациенток с сочетанием нескольких тромбофилических состояний. Известно, что прегравидарная подготовка у пациенток с генетически обусловленными тромбофилиями направлена в первую очередь на борьбу с гиперкоагуляцией и нормализацией гемодинамики эндометрия путем назначе-

ния низкомолекулярных гепаринов [1, 2, 6]. Аналогичные рекомендации имеются в отношении АФС, но к указанной терапии добавляется ацетилсалициловая кислота, а также проводятся мероприятия, направленные на элиминацию существующих антифосфолипидных антител из крови путем назначения плазмафереза и предупреждение образования новых антител назначением стероидной иммуносупрессивной терапии [4, 7]. Принятия определенных мер требует выявление других причин повышенного тромбообразования, например для коррекции гипергомоцистеинемии назначаются активные формы фолиевой кислоты в сочетании с витаминами группы В [8].

Целью публикации является сообщение об успешном клиническом применении индивидуально подобранной терапии у пациентки с привычным невынашиванием беременности в анамнезе на фоне АФС, врожденной тромбофилии высокого риска в сочетании с синдромом Ашермана и гипергомоцистеинемией.

Клинический случай

Пациентка 3., 31 год, обратилась в октябре 2017 года на кафедру акушерства и гинекологии № 2 (в настоящий момент кафедра акушерства и гинекологии с курсом ИДПО) Башкирского государственного медицинского университета с жалобами на привычное невынашивание беременности. При сборе анамнеза установлено, что пациентка отмечает частые эпизоды респираторно-вирусных заболеваний, имеет миопию средней степени тяжести, хронический геморрой. Первая беременность наступила в 2014 году, завершилась самопроизвольным выкидышем по типу замершей беременности в малом сроке; было проведено выскабливание полости матки (при анализе абортного материала выявлен патологический кариотип плода). Вторая и третья беременности наступили в 2014 и 2015 годах соответственно, в сроке 8 недель каждый раз диагностировалась неразвивающаяся беременность, полость матки опорожнялась инструментально. После последнего внутриматочного вмешательства по поводу замершей беременности длительность менструаций сократилась с 5 до 3 дней, выделения стали скудными, длительность менструального цикла

(МЦ) сохранилась в пределах 29–31 дня. В июне 2017 года пациентке выставлен диагноз «синдром Ашермана второй степени», в сентябре того же года проведена операция рассечения внутриматочных синехий. В целях реабилитации назначена циклическая гормональная терапия включающая комбинированные эстроген-гестагенные препараты.

Добследование после обращения позволило установить, что у пациентки имеются гетерозиготные полиморфизмы в гене *F2* (*F2*: –20210 G>A), гене ингибитора активатора плазминогена-1 (*PAI-1*: –675 G5>G4), гене тромбодинамического гликопротеина — интегрин *A2* (*ITGA2*: –807 C>T) и гене метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*: 677 G>A). Уровень гомоцистеина составил 21 мкмоль/л, выявлен высокий уровень антител к кардиолипину: IgG — 50 MPL и IgM — 17 MPL. При проведении ультразвукового исследования на 7-й день после овуляции (22-й день МЦ) толщина эндометрия не достигала 3 мм, при доплеровском исследовании кровотоков в базальных и спиральных артериях не визуализировался. Диагноз «антифосфолипидный синдром» был подтвержден врачом-ревматологом, в заключении врача-генетика была указана врожденная тромбофилия высокого риска, в заключении врача-гематолога — гиперкоагуляционный синдром.

Пациентке было назначено лечение, направленное на реабилитацию эндометрия и профилактику развития специфических плацента-ассоциированных осложнений, включавшее препарат точно дозированного 0,1 %-ного 17-б эстрадиола в форме геля для трансдермального применения 0,5 мг два раза в сутки с 5-й по 25-й день МЦ, на 9-й день первого после назначения лечения МЦ контрольное УЗИ выявило толщину эндометрия 3 мм, в связи с чем доза геля с 17-б эстрадиолом была увеличена до 1,0 мг два раза в сутки. Выбор трансдермальной формы был обусловлен возможностью избежать первой стадии печеночного метаболизма, что, в свою очередь, характеризуется меньшим влиянием на синтез компонентов системы гемостаза в печени [1]. С 16-го по 25-й день МЦ назначался прием препарата гидрогестерон в дозировке 10 мг два раза в день. В связи с наличием АФС были назначены метилпреднизолон 8 мг раз в сутки, гидроксихлорохин 200 мг

раз в день, ацетилсалициловая кислота 50 мг раз в день с 5-го по 25-й день МЦ. Для коррекции гипергомоцистеинемии был рекомендован поливитаминный препарат, содержащий пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆) 4 мг, цианкобаламин (витамин В₁₂) 6 мкг, фолиевую кислоту 5 мг. Указанная терапия сохранялась на протяжении 3 месяцев, после чего (январь 2018 года) было проведено контрольное УЗИ на 21-й день МЦ: толщина эндометрия — 4,8 мм, соответствует второй фазе МЦ, структура неоднородная, кровотоки в спиральных и базальных артериях не визуализируются. Лечение было дополнено: эносапарин натрия 2000 анти-Ха МЕ 0,2 мл для подкожного введения раз в день с 5-го по 25-й день МЦ.

Выбор данной схемы лечения имеет патогенетическое обоснование. Ацетилсалициловая кислота способствует нормальной имплантации эмбриона и развитию плаценты при АФС в связи с тем, что восстанавливает баланс вазопрессоров и вазодилататоров, таких как тромбоксан и простациклин, участвуя также в синтезе ИЛ-3 [1, 4, 7]. Низкомолекулярные гепарины показали эффективность при различных видах тромбофилии ввиду антитромботического эффекта, угнетения активности комплекса, связывания антифосфолипидных антител и улучшения процесса инвазии трофобласта на ранних сроках беременности, что проявляется снижением частоты плацента-ассоциированных осложнений, что подтверждено рядом независимых исследований [6, 7, 9]. Протективное действие гидроксихлорохина на процесс формирования плаценты заключается в уменьшении связывания антифосфолипидных антител с синцитиотрофобластом и восстановлении экспрессии аннексина V [10]. Глюкокортикоидная терапия при АФС имела целью снижение интенсивности синтеза новых антифосфолипидных антител [7].

Использование данной схемы лечения привело к тому, что в следующем после коррекции терапии месяце (в феврале) УЗИ-контроль в окно имплантации выявил толщину эндометрия 6 мм, в спиральных и базальных артериях начал визуализироваться кровоток. На фоне лечения беременность наступила естественным путем в апреле 2018 года. В раннем сроке беременности пациентке была рекомендована следующая схема терапии:

эноксапарин натрия 2000 анти-Ха МЕ 0,2 мл для подкожного введения раз в день (с учетом веса пациентки), дидрогестерон 10 мг два раза в день до 20 недели беременности, гидроксихлорохин 200 мг раз в день до родов, метилпреднизолон 4 мг раз в день до 7 недель беременности. Витаминный комплекс, принимаемый до беременности, был заменен на биологически активную добавку, содержащую 451 мкг L-метилфолата в сочетании с витаминами группы В и микроэлементами (в связи с недопустимостью применения дозы фолатов, превышающих 400 мкг в пересчете на фолиевую кислоту), до 12 недель беременности, при этом уровень гомоцистеина, составлявший 14 мкмоль/л на момент диагностики беременности, в течение первых двух месяцев применения добавки снизился до 6,2 мкмоль/л.

В сроке 6–16 недель пациентка трижды госпитализировалась в отделение гинекологии по поводу угрозы прерывания беременности, которая купировалась увеличением дозы принимаемого препарата дидрогестерона до 30 мг в сутки. На сроке 17–18 недель гестации была выявлена истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), проведена хирургическая коррекция — наложен шов по Макдональду. Со второго триместра пациентка получала следующую терапию: эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ 0,4 мл для подкожного введения раз в день всю беременность, гидроксихлорохин 200 мг раз в день до родов, метилпреднизолон 4 мг раз в день до родов (по рекомендации врача-ревматолога), витаминный комплекс, содержащий фолиевую кислоту в сочетании с витаминами группы В и микроэлементами, ацетилсалициловая кислота в дозировке 75 мг до третьего триместра беременности. На сроке 19 недель пациентка перенесла острое респираторно-вирусное заболевание, консультирована терапевтом.

УЗИ-скрининг в 12,3 и 20,0 и 31,4 недели беременности показал, что плод соответствовал гестационному сроку, аномалий развития и морфологических маркеров генетических нарушений не выявлено. В третьем триместре гемодинамические нарушения в сосудах системы «мать — плацента — плод» не выявлено. На сроке гестации 35–36 недель были выявле-

ны отеки беременных, купированы коррекцией диеты и назначением фитотерапевтических препаратов.

На сроке 37 недель беременности в асептических условиях сняты швы с шейки матки. В декабре 2018 года путем операции кесарева сечения по сочетанным показаниям на сроке 38–39 недель гестации родился мальчик с массой тела 3540 г, ростом 50 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. Кровопотеря во время операции составила 670 мл. В динамике состояние женщины оставалось относительно удовлетворительным. Ребенку была проведена профилактика геморрагической болезни новорожденных *Sol. Vicasoli* 1%-ного 0,35 мл внутримышечно однократно, его неврологический статус без отклонений, кожные покровы чистые, розовые, с незначительными эритематозными высыпаниями транзиторного характера. Новорожденный с момента рождения находился на вскармливании грудным молоком, в массе тела стал прибавлять на 4-й день. Максимальная убыль массы тела не более 6,0%. Пациентка с ребенком выписаны из стационара на 5-е сутки в относительно удовлетворительном состоянии.

В послеродовом периоде с целью профилактики венозных тромбоэмболических осложнений пациентке назначен эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ 0,4 мл для подкожного введения раз в день до 40-го дня после оперативного родоразрешения. Послеоперационный период протекал без осложнений, ребенок находится на грудном вскармливании.

Выводы

При анализе данного случая обращает на внимание позднее выявление фонового состояния привычного невынашивания беременности — сочетанной тромбофилии. Это отложило реализацию репродуктивного потенциала супружеской пары на 3 года и послужило причиной формирования внутриматочных синехий, что потребовало привлечения дополнительных ресурсов. Углубленное обследование пациентки позволило выявить у нее целый комплекс причин, приведших к сложившейся ситуации, но поставило перед врачом, курирующим пациентку, сложный вопрос о разработке тактики

предгравидарной подготовки и ведения беременности, что в первую очередь обусловлено отсутствием клинических рекомендаций (протоколов лечения), регламентирующих оказание медицинской помощи пациенткам с привычным невынашиванием беременности на фоне сочетанной тромбофилии. В рассматриваемом случае пациентке потребовалось назначение комплекса препаратов по поводу хронического эндометрита, привычного невынашивания беременности, антифосфолипидного синдрома, врожденной тромбофилии и гипергомоцистеинемии, начиная с этапа предгравидарной подготовки. Кажущаяся полипрагмазия была патогенетически обоснована, что доказывается фактом благоприятного исхода беременности, при котором даже не развились специфические плацента-ассоциированные осложнения, характерные для каждого из патологических состояний, имевшихся у пациентки. Использование принципов персонифицированного подхода с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов позволило достичь успешного завершения беременности.

Список литературы

1. Макадаря А.Д., Бреннер Б., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Системный венозный и артериальный тромбозмозмозм в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА; 2017.
2. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev.* 2017; 31 (6): 406–17.
3. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В., Данышина В.А., Кайибханова К.М. Наследственные и приобретенные тромбофилии: влияние на функциональное состояние эндометрия и яичников. *Проблемы репродукции.* 2015; 21: 1: 26–9.
4. Карп Г. Привычное невынашивание беременности: причины, версии и контрверсии / под ред. Говарда Дж. А. Карпа; пер. с англ. под ред. Радзинского ВЕ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
5. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Алиева А.С., Федоров А.А., Беспалова А.Г. Внутриматочные синехии: век спустя. *РМЖ.* 2017; 25: 12: 895–9.
6. De Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW, Braams-Lisman BA, de Bruin JP, Coomarasamy A, et al. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia — study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015; 16: 208.
7. Bala MM, Paszek E, Lesniak W, Wloch-Kopec D, Jasinska K, Undas A. Antiplatelet and anticoagulant agents for primary prevention of thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 7: CD012534.
8. Merviel P, Cabry R, Lourdel E, Lanta S, Amant C, Copin H, et al. Comparison of two preventive treatments for patients with recurrent miscarriages carrying a C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation: 5-year experience. *J Int Med Res.* 2017; 45 (6): 1720–30.
9. Ye SL, Gu XK, Tao LY, Cong JM, Wang YQ. Efficacy of Different Treatment Regimens for Antiphospholipid Syndrome-related Recurrent Spontaneous Abortion. *Chin Med J (Engl).* 2017; 130 (12): 1395–99.
10. Mekinian A, Vicaut E, Cohen J, Barnes M, Kayem G, Fain O. Hydroxychloroquine to obtain pregnancy without adverse obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome: French phase II multicenter randomized trial. *HYDROSAPL. Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018; 46 (7–8): 598–604.



Особенности индекса жизненного стиля у больных с пограничными и доброкачественными опухолями яичников

Н. А. Чугунова, акушер-гинеколог, директор¹

Б. А. Ясько, д. псих. н., проф.²

Л. В. Покуль, д. м. н., онколог, акушер-гинеколог, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института³, зам. директора по науке¹

¹ФГБУЗ «Новороссийский клинический центр» ФМБА России, г. Новороссийск

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Features of lifestyle index in patients with borderline and benign ovarian tumors

N. A. Chugunova, B. A. Yasko, L. V. Pokul

Novorossiysk Clinical Centre, Novorossiysk; Kuban State Medical University, Krasnodar; People's Friendship University of Russia, Moscow; Russia

Резюме

Рассмотрено своеобразие профиля психологических защит (индекса жизненного стиля [ИЖС]) женщин, страдающих пограничными и доброкачественными опухолями яичников. Введены понятия «конструктивный профиль ИЖС» и «неконструктивный профиль ИЖС». Показано, что наиболее выражена склонность к конструктивным эгозащитам в среде пациенток с доброкачественными опухолями яичников, что непосредственно связано с процессом восстановления ими репродуктивного потенциала. У пациенток, представляющих группы пограничных опухолей яичников, сложность протекания заболевания, недостаточная успешность репродукции сопровождаются субъективно сниженной самооценкой, фрустрированностью, что отражено в преобладании неконструктивного профиля ИЖС. Заключение: психологический портрет пациенток с доброкачественными опухолями яичников, характеризующийся различными типами защитного поведения, целесообразно учитывать при планировании ведения данного контингента больных.

Ключевые слова: индекс жизненного стиля, механизмы психологической защиты, конструктивный профиль ИЖС, неконструктивный профиль ИЖС, пограничные эпителиальные серозные опухоли яичников, пограничные муцинозные опухоли яичников, цистаденома яичников.

Summary

The originality of the profile of psychological defenses (c. LSY) of women suffering from borderline and benign ovarian tumors is considered. The concepts of constructive LSY profile and non-constructive LSY profile are introduced. It is shown that the most pronounced tendency to constructive ego-defenses is among patients with benign ovarian tumors, which is directly related to the process of restoration of their reproductive potential. In patients representing groups of borderline ovarian tumors, the complexity of the course of the disease, the insufficient success of reproduction is accompanied by subjectively reduced self-esteem, frustration, which is reflected in the predominance of the non-constructive profile of LSY. Conclusion. The psychological portrait of patients with benign ovarian tumors, characterized by various types of protective behavior, it is advisable to consider when planning the management of this patient population.

Key words: life style index, psychological defense mechanisms, life style index, constructive profile of life style index, non-constructive profile of life style index, borderline epithelial serous tumors of the ovaries, borderline mucinous tumors of the ovaries, ovarian cystadenoma.

Введение

Анализ психологического аспекта проблемы «болезнь — пациент» требует понимания системного фрустрирующего влияния болезни на личность. Болезнь воспринимается человеком как угроза, блокирующая (фрустрирующая) основные жизненные и социальные потребности. При этом отношение к болезни определяет стратегию адаптивного или дезадаптивного поведения пациента. Эта стратегия может проявляться в виде игнорирования, отрицания болезни или в форме активной борьбы с болезнью и сопутствующей угрозой социальному благополучию и т. д. [4, 5]. На преодоление фру-

страции и тревожных переживаний направляются механизмы интраперсональной психологической защиты (МПЗ), которым отводится роль контроля над угрожающими состояниями. МПЗ представляют собой систему, стабилизирующую личность при переживании ею отрицательных эмоций, чувства тревоги, которые возникают при критическом рассогласовании картины мира с новой информацией [4].

В настоящее время получил признание подход, согласно которому для анализа этиопатогенеза нарушений психической адаптации применяется диагностика индекса жизненного

стиля пациента. Индекс жизненного стиля (ИЖС, lifestyle index) — понятие, введенное в клиническую психологию Plutchik [4]. ИЖС — это индивидуальные механизмы переработки стресса и психологической защиты, актуализируемые личностью в трудных жизненных ситуациях. В основе ИЖС лежит сочетание восьми видов МПЗ, получивших обозначения в последовательности латинского алфавита:

1. А — отрицание;
2. В — вытеснение;
3. С — регрессия;
4. D — компенсация;
5. Е — проекция;

6. F — замещение;
7. G — интеллектуализация (рационализация);
8. H — реактивное образование.

В исследованиях отмечается, что конструктивную роль в адаптации к болезни выполняют психологические защиты по типу «компенсация» и «рационализация». Наиболее конструктивными, не способствующими преодолению стресса и тревоги, рассматриваются психологические защиты по типу «проекция», «вытеснение» [4].

Обращаясь к публикациям последних лет [3], мы считаем целесообразным отнести к совокупности конструктивных психологических защит механизм регрессии, активизируемый при перестройке взаимодействия организма со средой в ситуациях переживания стресса, когда другие модели поведения стали малоэффективными для субъекта. Активизация механизма регрессии позволяет в короткий отрезок времени сформировать новые модификации уже имеющихся у человека адаптаций и применить их в дальнейшем к условиям изменившейся внешней и (или) внутренней среды [3].

Несмотря на наличие разнообразных исследований психосоматических состояний женщин, страдающих заболеваниями органов репродукции [1, 2, 5], остается недостаточно освещенным вопрос о роли эгозащит в преодолении стресса болезни. В частности, в специальной литературе отсутствуют систематизированные данные анализа индекса жизненного стиля женщин, формирующегося при наличии опухолей яичников пограничной и доброкачественной природы. Вместе с тем комплексный подход, объединяющий данные клинического процесса и изучения психологического статуса пациентов, может позволить повысить эффективность диагностики, лечения и клинического сопровождения процесса реабилитации женщин детородного возраста.

Обозначенная проблема определила цель данного эпизода проводимого нами исследования: провести анализ особенностей индекса жизнен-

ного стиля пациенток пограничными и доброкачественными опухолями яичников.

Материалы и методы

Выполнено когортное проспективное исследование, проведенное с 2008 по 2018 год. Изучено 387 женщин, из них 198 больных пограничными опухолями яичников. Возраст пациенток варьировал от 25 до 45 лет. Объем проведенного оперативного лечения: односторонняя аднексэктомией, биопсия контралатерального яичника, резекция сальника и мультифокальная биопсия париетальной брюшины. Все пациенты были разделены на три группы: I группа (n = 103) — больные с серозными пограничными опухолями яичников; II группа (n = 95) — пациентки с муцинозными пограничными опухолями яичников; III группа (n = 189) — женщины с доброкачественными цистаденомами.

В качестве инструмента диагностики применен опросник «Индекс жизненного стиля» (Lifestyle Index, LSI). Методика предназначена для анализа механизмов психологической защиты «я». Она включает 97 утверждений, требующих альтернативного выбора («да» или «нет»). Измеряются восемь вышеперечисленных видов МПЗ. Каждому из защитных механизмов соответствуют от 10 до 14 утверждений, описывающих личностные реакции человека, возникающие в различных ситуациях. Анализ результатов производится путем суммирования ответов, совпавших с ключом, и расчета их процента долей относительно максимального значения по каждой шкале. Полученный результат интерпретируется как показатель напряженности конкретного механизма психологической защиты. Напряженной считается защита, составляющая более 50,0% от максимального значения. На основе ответов строится профиль защитной структуры личности или респондентов однородной группы.

В процесс интерпретации ИЖС входит также оценка общей напряженности защит (ОНЗ). Анализ результатов в этом случае аналогичен определению напряженности конкретного механизма психологической защиты.

Сумма измерений всех МПЗ делится на 97 — максимальный показатель, соответствующий количеству утверждений в опроснике.

Исходя из приведенных выше данных о различиях конструктивных и неконструктивных защит, мы, в целях проводимого исследования, ввели два дополнительных показателя: НКЗ — напряженность конструктивных защит; и ННКЗ — напряженность неконструктивных защит. Эти показатели рассчитывались по общему правилу определения напряженности МПЗ. Часть совокупной выборки, которая характеризовалась преобладанием конструктивных МПЗ, в описании данных обозначалась N_k , соответственно в группах сравнения использовались обозначения индекса группы (n_{1-k} ; n_{2-k} ; n_{3-k}). Часть совокупной выборки, которая характеризовалась преобладанием неконструктивных МПЗ, в описании обозначалась $N_{н/к}$, соответственно в группах сравнения использовались обозначения индекса группы ($n_{1-н/к}$; $n_{2-н/к}$; $n_{3-н/к}$).

Результаты и их обсуждение

По данным проведенного тестирования установлено, что общая напряженность психологических защит в целом по совокупной выборке находится на границе нормы (50,0%). Вместе с тем отдельно в группах этот показатель различается (рис. 1).

Высокий уровень напряженности эгозащит характерен для пациентов первой и второй групп (52,8 и 54,6% соответственно). В третьей группе показатель ОНЗ был ниже границы высоких значений (42,5%).

Анализ показал также, что выраженность активности отдельных защит в сравниваемых группах различается (рис. 2). В группе n_1 активно (с превышением индекса напряженности границы нормы) используются МПЗ: «вытеснение» (64,7%); «проекция» (72,3%); «замещение» (56,4%); «реактивные образования» (55,7%). Для респондентов группы n_2 наиболее актуальны эгозащиты по типу «отрицание» (68,5%), «вытеснение» (72,4%), «проекция» (57,3%), «замещение» (62,6%). В группе n_3 отмечена высокая выраженность МПЗ:

«регрессия» (53,6%), «компенсация» (62,8%), «рационализация» (74,3%), «реактивные образования» (58,7%).

Далее было проведено сравнение долей респондентов каждой группы в использовании конструктивных и неконструктивных МПЗ.

Преобладание конструктивных психологических защит в виде компенсации, рационализации и регрессии обнаружили только 17,5% респондентов группы n_1 ($n = 18$), 20,0% ($n = 19$) — группы n_2 и 38,1% ($n = 72$) — группы n_3 , что достоверно более выражено, чем в первых двух группах ($p \leq 0,000$ при $\phi^* = 3,80$ и $3,19$ соответственно). В целом ориентация на конструктивные механизмы психологической защиты при переживании стресса болезни имеют только 28,2% опрошенных ($N_{\text{к}} = 109$ чел.), см. табл. 1.

По сути, противоположная картина наблюдается в показателях активности неконструктивных МПЗ. В группе n_1 в преодолении стресса болезни опираются на неконструктивные эгозащиты 62,1% женщин ($n = 64$), в группе n_2 — 54,7% ($n = 52$), а в группе n_3 — только 29,6% ($n = 56$). Статистический анализ подтверждает достоверно более выраженное преобладание лиц с ориентацией на неконструктивные механизмы эгозащит в группах n_1 и n_2 по сравнению с группой n_3 ($p \leq 0,000$ при $\phi^* = 5,42$ и $4,42$ соответственно).

Сглаженный профиль МПЗ более характерен для пациенток группы n_3 (в сравнении с группой n_1 $p \leq 0,013$ при $\phi^* = 2,22$; с группой n_2 $p \leq 0,055$ при $\phi^* = 1,61$).

Установлено, что имеет место различие вклада психологических защит в реализацию репродуктивной функции в обследуемых группах пациенток. Анализ проводился по показателям наступления беременности у женщин. Во всех группах пациентки с зарегистрированным фактом беременности имели конструктивный профиль механизмов психологической защиты: в группе n_1 — 77,8% (14 человек из 22 зарегистрированных случаев); в группе n_2 — 89,5% (17 из 32 зарегистрированных случаев); в группе n_3 — 93,0% (67 из 127 зарегистрированных случаев). В целом по выборке из 181 случая зарегистрированной беременности

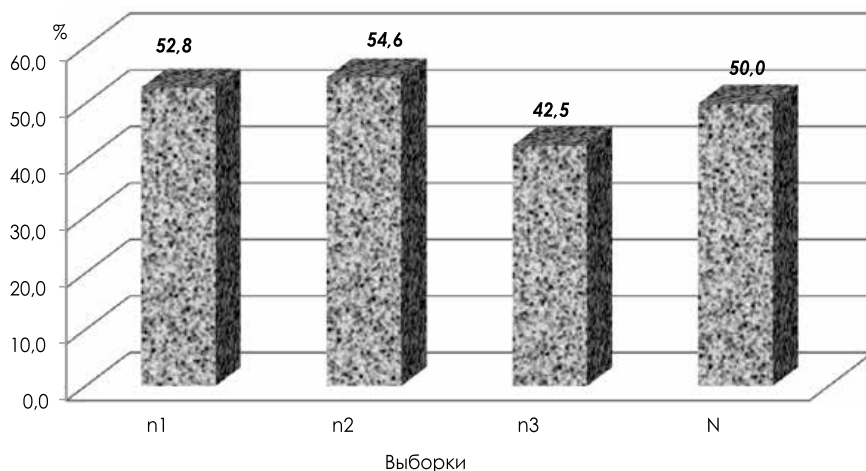


Рисунок 1. Сравнение показателей напряженности психологических защит в исследуемых группах респондентов и в целом по выборке (N).

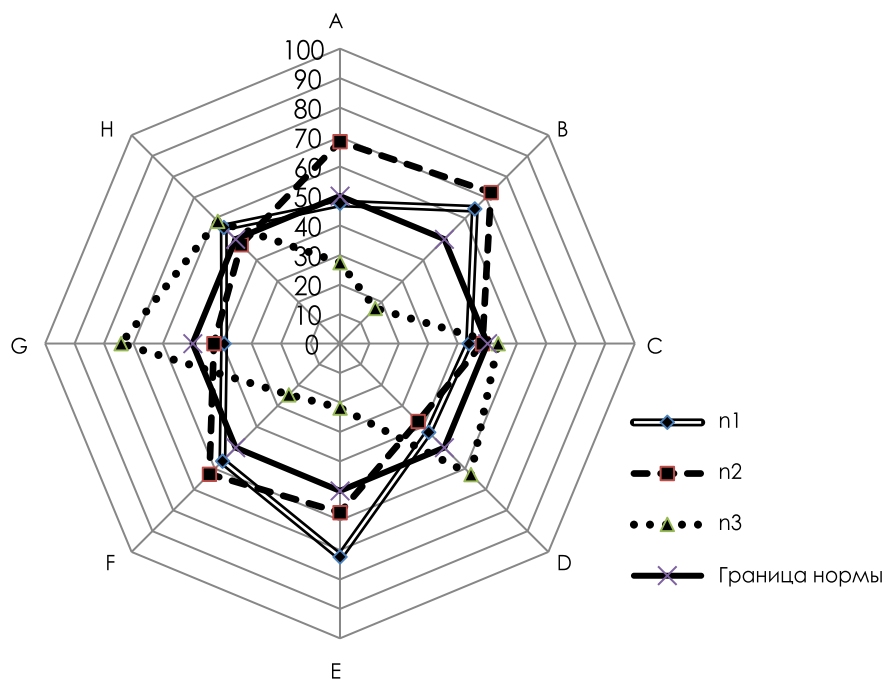


Рисунок 2. Профили напряженности основных механизмов психологической защиты в сравниваемых группах пациентов.

Примечание: А — отрицание, В — вытеснение, С — регрессия, D — компенсация, Е — проекция, F — замещение, G — интеллектуализация (рационализация), H — реактивное образование.

89,9% ($n = 98$) — женщины, обнаружившие на этапе психологической диагностики конструктивный индекс жизненного стиля.

Вклад неконструктивных защит — незначительный: из 172 человек, составивших группу $N_{\text{н/к}}$, только у 11,6% ($n = 20$) установлен факт наступившей беременности (табл. 2).

Обсуждение результатов исследования

Представленные данные показывают, что женщины, страдающие пограничными опухолями яичников, имеют

ряд особенностей индекса жизненного стиля в виде активности механизмов психологической защиты.

Первая состоит в повышенной общей напряженности эгозащит, что является подтверждением системного стрессогенного влияния заболевания, обуславливающего запуск механизмов защитного поведения для сохранения гомеостаза личности, самооценки. Вторая находит выражение в специфике сочетания активности конструктивных и неконструктивных механизмов эгозащиты. Только 28,2% пациенток активизиру-

Таблица 1
Соотношение механизмов психологических защит в обследуемых группах пациенток

Группы	Количество пациентов (чел. / % от N)	Виды профилей ПЗ		
		(п. _{к.}) конструктивный	(п. _{н/к.}) неконструктивный	(п. _{сгл.}) сглаженный
		Абс. / %	Абс. / %	Абс. / %
n1	103 / 26,6	18 / 17,5 (% от n1)	64 / 62,1 (% от n1)	21 / 20,4(% от n1)
n2	95 / 24,5	19 / 20,0 (% от n2)	54 / 56,8 (% от n2)	22 / 23,3(% от n2)
n3	189 / 48,8	72 / 38,1(% от n3)	56 / 29,6 (% от n3)	61 / 32,3(% от n3)
N	387	109 / 28,2(% от N)	172 / 44,4(% от N)	106 / 27,4(% от N)

Данные статистического анализа

Группы сравнения	Конструктивный профиль МПЗ	Неконструктивный профиль МПЗ
n1 ↔ n2	$\Phi^*_{\text{эмп.}} < \Phi^*_{\text{кр.}}$ ($\Phi^* = 0,45$)	$\Phi^*_{\text{эмп.}} < \Phi^*_{\text{кр.}}$ ($\Phi^* = 0,76$)
n1 ↔ n3	$\Phi^* = 3,80$; $p \leq 0,000$	$\Phi^* = 5,42$; $p \leq 0,000$
n2 ↔ n3	$\Phi^* = 3,19$; $p \leq 0,000$	$\Phi^* = 4,42$; $p \leq 0,000$

Таблица 2
Соотношение вклада психологических защит в реализацию репродуктивной функции в обследуемых группах пациенток

Реализация репродуктивной функции (беременность)			
Регистрация беременности (абс. / % от n)	В том числе:		
	Из группп. _{к.}	Из группп. _{н/к.}	Из подгруппп. _{сгл.}
22 / 21,4 (% от n1)	14 / 77,8 (% от n1-к.)	2 / 3,1 (% от n1-н/к.)	6 / 28,6 (% от n1-сгл.)
32 / 33,7 (% от n2)	17 / 89,5 (% от n2-к.)	5 / 9,6 (% от n2-н/к.)	10 / 41,7 (% от n2-сгл.)
127 / 67,2 (% от n3)	67 / 93,0 (% от n3-к.)	13 / 23,2 (% от n3-н/к.)	47 / 77,0 (% от n3-сгл.)
181 / 46,8(% от N)	98 / 89,9(% от n-к.)	20 / 11,6(% от n-н/к.)	63 / 59,4(% от n-сгл.)

ют конструктивный профиль МПЗ в виде компенсации, рационализации и регрессии. Это означает, что они стремятся защитить себя от комплекса неполноценности, обусловленного переживанием заболевания, сохранить адекватную самооценку, находить способы поведения, способствующие принятию своей жизни как самодостаточной.

Вместе с тем 44,4 % пациенток склонны к неконструктивному поведению в преодолении стресса болезни. Среди преобладающих механизмов психологической защиты в этой группе респонденток особо выделяется активность вытеснения, проекции, замещения. Согласно характеристике этих механизмов поведение женщин этой группы можно описать как повышено агрессивное, в том числе с элементами аутоагрессии, неспособности противостоять силой собственного «я» стрессу. Факт болезни вытесняется из сознания, больные склонны видеть

неблагополучие со здоровьем у других женщин («проекция»), а также обвинять в возникших проблемах близкое окружение.

Установлено своеобразие профилей ИЖС у пациенток эмпирических групп. Достоверно ($p \leq 0,000$) более выражено стремление прибегать к конструктивным механизмам психологической защиты у женщин третьей группы по сравнению с первой и второй группами (38,1 против 17,5 и 20,0 % соответственно). И наоборот: опора на неконструктивные механизмы эгозащит более ($p \leq 0,000$) свойственна для женщин первой и второй групп (62,1 и 56,8 против 29,6 %).

Тесная взаимосвязь успешности преодоления заболевания и психологического статуса личности, отмеченная во многих исследованиях [2, 3, 5], подтверждается и в данных нашего исследования. Сравнение профилей ИЖС женщин трех групп, имеющих в процессе наблюдения

факт подтвержденной беременности, показало, что реализация репродуктивной функции успешнее проходит у женщин, имеющих конструктивный профиль: 89,9 % из них восстановили репродуктивный потенциал. Лишь у 11,6 % пациенток, из образовавшихся подгруппу неконструктивного профиля ИЖС, диагностирована беременность.

Наиболее успешно физиологическая функция восстановлена у женщин третьей эмпирической группы: из 72 человек группы n₃, обнаруживших конструктивное сочетание психологических защит, у 67 (93,0 %) наступила беременность.

Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод: клинический процесс с больными, у которых диагностированы пограничные опухоли яичников, должен проходить с обязательным учетом специфики индивидуальной психологической реакции пациентов на стресс, вызванный заболеванием. При организационном затруднении проведения психодиагностических процедур можно опираться на приведенные нами данные, которые позволяют дифференцировать защитное поведение женщин с пограничными и доброкачественными опухолями яичников.

Список литературы

1. Азизова Г. Ф. Особенности психоэмоциональных изменений у женщин в период беременности // Медицина и здравоохранение: материалы II Междунар. научн. конф. Уфа, 2014. — С. 21–25.
2. Абитов И. Р., Ильченко М. В., Акбиров Р. Р. Особенности совладания со стрессом женщин при осложненно протекающей беременности. // Психология состояний человека: актуальные теоретические и прикладные проблемы. Материалы III Международной научной конференции. Казань, 8–10 ноября 2018 г. / Отв. ред.: Б. С. Алишев, А. О. Прохоров, А. В. Чернов. — Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2018. — С. 6–8.
3. Александров Ю. И., Сварник О. Е., Знаменская И. И., Колбенева М. Г., Арутюнова К. Р., Крылов А. К., Буава А. И. Регрессия как этап развития. — М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2017. — 191 с.
4. Вассерман А. И., Ерышев О. Ф., Клубова Е. Б. и др. Психологическая диагностика индекса жизненного стиля: Пособие для врачей и психологов: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева. 2005. — 54 с.
5. Данилов А. Б., Данилов Ал. Б. Управление болью. Биосоциальный подход. — М.: АММ ПРЕСС, 2016. — 636 с.



21–24 января, 2020



XIV Международный конгресс ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общество по репродуктивной медицине и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
- Кафедра репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
(ул. Академика Опарина, д.4)



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

С 21 по 24 января 2020 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации пройдет XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине.

Для работы в конгрессе приглашены как ведущие российские ученые и специалисты, так и зарубежные эксперты из авторитетных университетов, клиник, медицинских центров Бельгии, Франции, Италии, Испании, Великобритании, Германии, Израиля, США, Канады, Японии, Индии и других стран.

В фокусе научной программы конгресса – наиболее актуальные вопросы современной репродуктивной медицины – профилактика репродуктивных потерь; сохранение репродуктивного здоровья и качества жизни при различных заболеваниях; научные, клинические, этические и социальные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий; ведение беременности высокого риска.

В рамках конгресса пройдут интерактивные прямые трансляции репродуктивной хирургии из операционных Центра; конкурс молодых ученых.

Будет проведено совещание главных специалистов акушеров-гинекологов Минздрава России из всех федеральных округов и регионов.

Во время конгресса будет работать выставочная экспозиция ведущих российских и зарубежных производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования.

Будет подана заявка на аккредитацию конгресса по системе непрерывного медицинского образования с присвоением кредитов (баллов) участникам.

РУКОВОДИТЕЛИ КОНГРЕССА:

- **Г.Т. Сухих**, академик РАН, профессор, Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- **Л.В. Адамьян**, академик РАН, профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

ONLINE РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТАХ:
MEDIEXPO.RU, REPRODUCTIVE-CONGRESS.RU

РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ

Скибин Николай
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111),
моб.: +7 (929) 646-51-66
e-mail: reg@mediexpo.ru

ПО ВОПРОСАМ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕССЕ С ДОКЛАДОМ

Оргкомитет конгресса
тел.: +7 (495) 438-40-68, +7 (495) 545-89-91
e-mail: congrepmomed@mail.ru

Тезисы принимаются по e-mail: I_Kondratovich@oparina4.ru
до 07 декабря 2019 года

VI Общероссийская конференция
с международным участием

6–8 февраля 2020 года
Санкт-Петербург



ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству

В научной программе

Общие вопросы

- Новый статус клинических рекомендаций в переходный период 2019–2021 годов.
- Постантибиотиковая эра: что нас ожидает в ближайшем будущем?
- Ранняя выписка из родильного дома: модно или необходимо?
- Критерии назначения антибиотиков — что мы лечим?
- «Не по инструкции»: off-label в педиатрии и неонатологии.

Для неонатологов

- Критерии живорождения. Что главное — вес или срок гестации?
- Внутриутробное инфицирование: каковы критерии постановки диагноза?
- Неонатальный шок: что нового в диагностике и лечении?
- Внутригоспитальная транспортировка: вопрос первостепенной важности.
- Поздний недоношенный: почему нельзя относиться как к «почти здоровому»?
- Ребёнок, родившийся со ЗВУР. Может ли стандартизация фетометрии кардинально решить проблему?
- Профилактическая антибиотикотерапия — когда имеет смысл?
- Неонатальные судороги: дифференцированный диагноз — индивидуализированное лечение.

Место проведения

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

Для педиатров

- Новорождённый выписан из роддома. Что изменилось в правилах патронажа?
- Корь: новый вызов российскому здравоохранению.
- Синдром внезапной детской смерти: сравнение российских и мировых рекомендаций.
- Почему дети не едят? «Разбор полётов» с ведущим экспертом.
- Инфекции мочевых путей у детей: обзор клинических рекомендаций.
- Ранний детский аутизм. Что нужно знать о нём педиатру?
- Поликлиническая пульмонология. Освежающий курс профессорских лекций.
- Пищевая аллергия как бич современной педиатрии: что предпринять?
- Ожирение у детей как болезнь цивилизации.

А также школы, мастер-классы, дискуссии,
круглые столы и многое другое...

+7 (499) 346 3902

info@praesens.ru

praesens.ru



XXVI

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ

Руководители Конгресса:



Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФППОВ Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ
Г.Т. Сухих



Заместитель директора по научной работе, заведующая научно-поликлиническим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, председатель Российского «Общества по контрацепции» и «Ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии», д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ
В.Н. Прилепская



Организаторы Конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

при участии

- Европейского общества гинекологов (ESG)
- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской Ассоциации по цервикальному раку (ECCA)

Контакты:

Руководитель научной программы

Прилепская
Вера Николаевна
v.prilepskaya@inbox.ru
тел.: +7 (495) 438-69-34

Регистрация участников и получение тезисов

Скибин Николай
reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц, заказ авиа- и ж/д билетов

Лазарева Елена
hotel@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
моб.: +7 (926) 095-29-02

Участие в выставке

Ранская Светлана
svetlana@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

Аккредитация СМИ

Еремеева Ольга
pr@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)



Место проведения:

Москва
ул. Академика Опарина, д.4
ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России



Стоимость и условия участия

Подробная информация на сайте
www.mediexpo.ru



М+Э МЕДИ Экспо

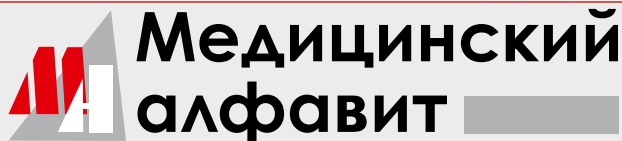
Конгресс-оператор:
ООО «МЕДИ Экспо»

Тел.: +7 (495) 721-88-66

Основные научные и клинические направления Конгресса:

- Амбулаторно-поликлиническая служба в охране здоровья населения: вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам;
- Бережливая поликлиника в современных условиях;
- Стандарты, протоколы, рекомендации по оказанию акушерско-гинекологической помощи;
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям;
- Профилактика аборт и их осложнений: правовые, социальные и медицинские аспекты;
- Правовые основы защиты врача;
- Репродуктивное здоровье женщин различного возраста: от менархе до менопаузы;
- Современные достижения и перспективы в развитии контрацепции. Новое в контрацепции;
- Контрацептивные гормоны: лечение и профилактика гинекологических заболеваний;
- Выделения из половых путей. ИППП с позиции клиники, молекулярной биологии и морфологии;
- Папилломавирусная инфекция и заболевания ассоциированные с ней;
- Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы: современные направления в диагностике, лечении и профилактике;
- Цервикальный скрининг. Новые стратегии;
- Онкологические заболевания репродуктивной системы в практике амбулаторного врача;
- Гинекологические заболевания у детей и подростков;
- Актуальные проблемы гинекологической эндокринологии: СПКЯ, нарушение менструального цикла, маточные кровотечения, синдром преждевременного истощения яичников и др.;
- Особенности ведения женщин старшего возраста, менопаузальный переход и постменопауза;
- Климактерический синдром. Современный взгляд на проблему;
- Диагностика и профилактика остеопороза;
- Диагностика и лечение женского и мужского бесплодия;
- Современные достижения в диагностике, лечении и профилактике эндометриоза и миомы матки;
- Актуальные и спорные проблемы акушерства;
- Особенности ведения беременных на амбулаторном этапе;
- Невынашивание беременности;
- Осложнения беременности;
- Беременность и экстрагенитальные заболевания;
- Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии. Новые возможности и достижения;
- Актуальные проблемы андрологии, урогинекологии;
- Психосексуальные расстройства в акушерско-гинекологической практике;
- Заболевания молочных желез: профилактика, диагностика, лечение;
- Реабилитация в акушерстве и гинекологии на амбулаторном этапе;
- Ультразвуковая и функциональная диагностика в акушерско-гинекологической практике.
- Эстетическая гинекология;
- Амбулаторная хирургия.

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология и гигиена» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Больница» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Артериальная гипертензия» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ Спецвыпуски: «Ревматология в общей врачебной практике», «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Кассир	
Квитанция	ООО «Альфмед» (наименование получателя платежа) 7716213348 (ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773 (номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА (наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225 Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год (наименование платежа) Дата _____ Сумма платежа _____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
Кассир	

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.

6–8 февраля
Санкт-Петербург



VI Общероссийская конференция
с международным участием
**«ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА:
ОТ ПРЕГНАВИДАРНОЙ
ПОДГОТОВКИ К ЗДОРОВОМУ
МАТЕРИНСТВУ И ДЕТСТВУ»**

Отель «Санкт-Петербург»

КОНГРЕССЫ И СЕМИНАРЫ для акушеров-гинекологов

2020



5–8 сентября
Сочи

XIII Общероссийский семинар
научно-практический семинар
**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ»**
XI Всероссийская научно-практическая
конференция и выставка
«ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА»
Зимний театр
и гранд-отель «Жемчужина»

12–14 марта
Москва



V Общероссийский семинар
**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ.
ВЕСЕННИЕ ЧТЕНИЯ»**

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

ФЕВРАЛЬ

Пн	3	10	17	24
Вт	4	11	18	25
Ср	5	12	19	26
Чт	6	13	20	27
Пт	7	14	21	28
Сб	1	8	15	22
Вс	2	9	16	23

МАРТ

Пн	2	9	16	23	30
Вт	3	10	17	24	31
Ср	4	11	18	25	
Чт	5	12	19	26	
Пт	6	13	20	27	
Сб	7	14	21	28	
Вс	1	8	15	22	29

АПРЕЛЬ

Пн	6	13	20	27
Вт	7	14	21	28
Ср	1	8	15	22
Чт	2	9	16	23
Пт	3	10	17	24
Сб	4	11	18	25
Вс	5	12	19	26

МАЙ

Пн	4	11	18	25
Вт	5	12	19	26
Ср	6	13	20	27
Чт	7	14	21	28
Пт	1	8	15	22
Сб	2	9	16	23
Вс	3	10	17	24

СЕНТЯБРЬ

Пн	7	14	21	28
Вт	1	8	15	22
Ср	2	9	16	23
Чт	3	10	17	24
Пт	4	11	18	25
Сб	5	12	19	26
Вс	6	13	20	27

ОКТАБРЬ

Пн	5	12	19	26
Вт	6	13	20	27
Ср	7	14	21	28
Чт	1	8	15	22
Пт	2	9	16	23
Сб	3	10	17	24
Вс	4	11	18	25

НОЯБРЬ

Пн	2	9	16	23	30
Вт	3	10	17	24	
Ср	4	11	18	25	
Чт	5	12	19	26	
Пт	6	13	20	27	
Сб	7	14	21	28	
Вс	1	8	15	22	29



Даты и место проведения
уточняйте на сайте praesens.ru



23–25 апреля
Москва



VII Междисциплинарный форум
«МЕДИЦИНА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»
IV Национальный конгресс
**«ОНКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНЫХ
ОРГАНОВ: ОТ ПРОФИЛАКТИКИ
И РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ
К ЭФФЕКТИВНОМУ ЛЕЧЕНИЮ»**

«AZIMUT Отель Олимпик Москва»



15–17 октября
Москва

VI Междисциплинарный
форум с международным участием
**«ШЕЙКА МАТКИ
И ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ.
ЭСТЕТИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ»**

Гостиница «Рэдиссон Славянская»



29–31 октября
Санкт-Петербург

II Общероссийская
научно-практическая конференция
для акушеров-гинекологов
«ОТТОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

НИИ акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д.О. Отта

21–23 мая
Новосибирск



V Общероссийский
научно-практический семинар
**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
РОССИИ: СИБИРСКИЕ ЧТЕНИЯ»**

Дворец культуры
железнодорожников



12–14 ноября
Казань

VII Общероссийский семинар
**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
РОССИИ: КАЗАНСКИЕ ЧТЕНИЯ»**

Korston Club Hotel Kazan

+7 (499) 346 3902

info@praesens.ru

praesens.ru

vk.com/praesens

facebook.com/stpraesens

instagram.com/statuspraesens

StatusPraesens
profmedia

SP spnavigator

МАРС

РУДН

РАССВЕТ НОВОЙ ЖИЗНИ



- Восстанавливает функциональную целостность эндотелия
- 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