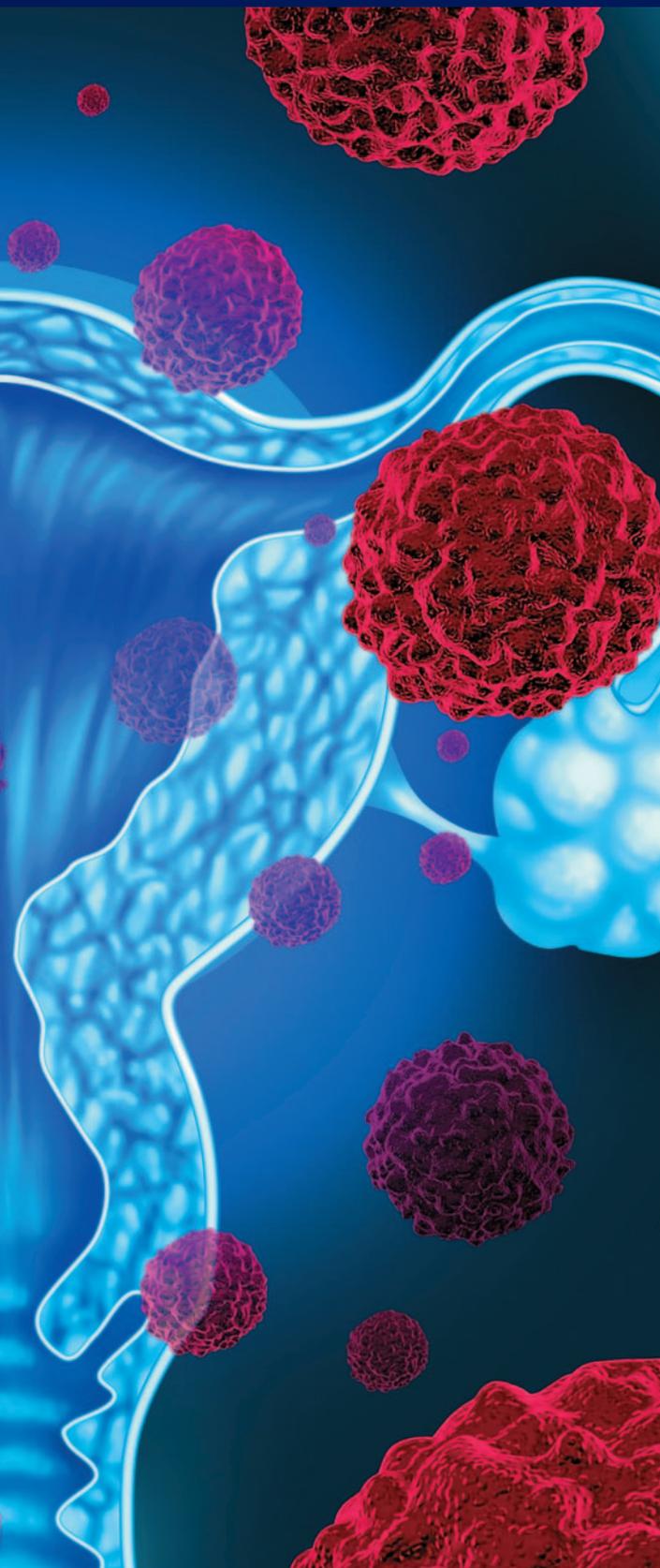


CONSILIUM MEDICUM

Том 22, №6, 2020

VOL. 22, No. 6, 2020

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



ЖЕНСКОЕ И МУЖСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

WOMEN'S AND MEN'S HEALTH

Осложнения периода гестации



Оценка качества жизни женщин зрелого
возраста



Терапия климактерического синдрома



Прегравидарная подготовка:
коррекция дефицита микронутриентов



Фитоэстрогены: механизмы действия
и клиническая эффективность



Комплексная терапия идиопатического
мужского бесплодия



Профилактика инфекционно-воспалительных
осложнений биполярной энуклеации простаты



Терапия хронического простатита



Влияние COVID-19 на фертильность



Трудные клинические случаи в практике
акушера-гинеколога и уролога

CONSILIUM
MEDICUM



Московская область, г. Красногорск,
МВЦ «Крокус Экспо», 3 павильон, 4 этаж, 20 зал

**16–18 сентября
2020 года**

В РАМКАХ ФОРУМА



XIV Всероссийский национальный конгресс
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2020»



9-й Московский международный курс
под эгидой ISUOG и RASUDM

«Актуальные вопросы ультразвуковой
диагностики в медицине матери и плода»



XIII Научно-практическая конференция
интервенционных онкорadiологов



XII Всероссийская
научно-практическая конференция
«Функциональная диагностика – 2020»



XXV Юбилейная Всероссийская
научно-практическая конференция
с международным участием
«Наука и практика лабораторных исследований»

М+Э МЕДИ Экспо

XII Международная
специализированная выставка
«МедФармДиагностика – 2020»

XII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА – 2020»

ОРГАНИЗАТОРЫ ФОРУМА

- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
- Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена
- ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России
- ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- Общество интервенционных онкорadiологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

КОНТАКТЫ

Организационный комитет
национального конгресса
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2020»

(по вопросам участия в научной программе)
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский
Университет)

Кафедра лучевой диагностики и терапии
radiolog@inbox.ru
+7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07

Секретарь конференции
«Функциональная диагностика – 2020»

Фоменко Евгения Васильевна
+7 (925) 357-94-43

Оргкомитет конференции
«Наука и практика лабораторных
исследований»
(по вопросам научной программы)

Председатель Оргкомитета:
Доктор медицинских наук, профессор
Долгов Владимир Владимирович
vydolgov@inbox.ru

Участие компаний в выставке
«МедФармДиагностика – 2020»
Менеджер по работе с клиентами

Анна Романова
romanova@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)
+7 (926) 612-48-79

Менеджер проекта
Светлана Ранская
svetlana@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)
+7 (926) 610-23-74

Менеджер по работе
с участниками
Николай Скибин
reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
+7 (929) 646-51-66

MICE-менеджер
Елена Лазарева
lazareva@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)
+7 (926) 095-29-02

Регистрация и подробная информация mediexpo.ru

Рецензируемое научно-практическое периодическое печатное издание для профессионалов в области здравоохранения.
Год основания журнала – 1999.

В журнале публикуются национальные и зарубежные рекомендации, оригинальные работы, обзоры, а также лекции, материалы конференций, конгрессов, форумов, клинические случаи по наиболее актуальным научно-практическим проблемам современной медицины.

Журнал включен в перечень журналов ВАК, базу данных ВИНТИ, международную справочную систему «Ulrich's International Periodicals Directory», Научную электронную библиотеку (elibrary.ru), портал EBSCO, электронную библиотеку «CyberLeninka», платформу «Directory of Open Access Journals» (DOAJ). Журнал индексируется в следующих базах данных: Российский индекс научного цитирования Science Index, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Главный редактор журнала:

Фомин Виктор Викторович,
чл.-кор. РАН, д.м.н.,
профессор,
Первый Московский
государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
Москва, Россия

Редакционная коллегия, Consilium Medicum, 2020, том 22, №6

Коган Михаил Иосифович,
д.м.н., профессор, Ростовский
государственный медицинский университет,
Ростов-на-Дону, Россия

Кривобородов Григорий Георгиевич,
д.м.н., профессор, Российский национальный
исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Кузнецова Ирина Всеволодовна,
д.м.н., профессор, Высшая медицинская школа,
Москва, Россия

Лоран Олег Борисович,
академик РАН, д.м.н., профессор, Российская
медицинская академия непрерывного
профессионального образования, Москва, Россия

Подзолкова Наталия Михайловна,
д.м.н., профессор, Российская медицинская
академия непрерывного профессионального
образования, Москва, Россия

Прилепская Вера Николаевна,
д.м.н., профессор, Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия

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

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-63969.

Периодичность: 12 раз в год.

УЧРЕДИТЕЛЬ: ЗАО «МЕДИЦИНСКИЕ ИЗДАНИЯ»

Издание распространяется бесплатно и по подписке.

Общий тираж: 55 тыс. экз.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором: orscience.ru

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2020 г.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ»

Адрес: 127055, Москва, а/я 106

Отдел рекламы и маркетинга:

Юлия Жолудева
u.zholudeva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)

Наталья Тимакова
n.timakova@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 328)

Светлана Огнева
s.ogneva@omnidocor.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 329)

Работа с подписчиками:
subscribe@omnidocor.ru

ОБЪЕДИНЁННАЯ РЕДАКЦИЯ

Адрес: 127055, Россия, Москва,
ул. Новослободская, 31с4

Телефон: +7 (495) 098-03-59

Сайт: orscience.ru

E-mail: or@hpmpr.ru

Главный редактор издательства:
Борис Филимонов

Исполнительный директор:
Звелина Батова

Научные редакторы:
Маргарита Капелович, Елена Наумова

Литературные редакторы-корректоры:
Марина Витвицкая, Евгения Аратова

Дизайн и верстка: Сергей Сиротин

Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14



CONSILIUM MEDICUM

ISSN 2075-1753 (Print)
ISSN 2542-2170 (Online)

Vol. 22, No. 6, 2020

Peer-reviewed scientific and practical periodical publication for health care professionals.

The Journal was founded in 1999.

The Journal publishes national and foreign recommendations, original works, reviews, as well as lectures, materials of conferences, congresses, forums, clinical cases on the most pressing scientific and practical problems of modern medicine.

The Journal has been included in the list of Russian Peer-Reviewed Scientific Journals, which publish major scientific results of dissertations for PhD degree. The Journal has been included in the Abstract Journal and VINITI databases, Ulrich's International Periodicals Directory, Scientific Electronic Library (elibrary.ru), EBSCO, CyberLeninka Electronic Library, and Directory of Open Access Journals (DOAJ).

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index (RSCI), Directory of Open Access Journals (DOAJ), Dimensions.

Editor-in-Chief:

Victor V. Fomin,

M.D., Ph.D., Professor,
Corresponding Member
of the Russian Academy
of Sciences, Sechenov
First Moscow State
Medical University
(Sechenov University),
Moscow, Russia

Editorial Board, Consilium Medicum, 2020, Volume 22, No. 6

Mikhail I. Kogan,

M.D., Ph.D., Professor, Rostov State Medical
University, Rostov-on-Don, Russia

Grigorii G. Krivoborodov,

M.D., Ph.D., Professor, Pirogov Russian National
Research Medical University, Moscow, Russia

Irina V. Kuznetsova,

M.D., Ph.D., Professor, Higher Medical School,
Moscow, Russia

Oleg B. Loran,

M.D., Ph.D., Professor, Academician of the Russian
Academy of Sciences, Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Nataliya M. Podzolkova,

M.D., Ph.D., Professor, Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Vera N. Prilepskaya,

M.D., Ph.D., Professor, Kulakov National Medical
Research Center for Obstetrics, Gynecology
and Perinatology, Moscow, Russia

The Journal is registered in Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology and Mass Media.

Registration number: ПИ №ФЦ77-63969.

Publication frequency: 12 times per year.

FOUNDER: MEDITSINSKIE IZDANIYA

The Journal content is free. Subscribe form is on the website.

Circulation: 55 000 copies.

Catalogue "Pressa Rossii" 11776.

Authors should acquaint themselves with the author guidelines
and the publishing agreement before submitting an article.

orscience.ru

The articles present authors' point of view that may not coincide
with the Editorial official standpoint. The Editorial Office assumes
no responsibility for promotional material content.

According to Roskomnadzor recommendations publication
and distribution of this practical edition are allowed without content
rating system sign.

Reproduction of published materials in whole or in part is prohibited
without the prior written consent of the copyright owner.

All rights reserved. 2020.

PUBLISHER:

CONSILIUM MEDICUM

Address: P.O. box 106,
Moscow, Russia

Department of Advertising and Marketing:

Yuliya Zholudeva

u.zholudeva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

Natalia Timakova

n.timakova@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 328)

Svetlana Ogneva

s.ogneva@omnidocor.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 329)

Subscription:

subscribe@omnidocor.ru

OB'YEDINENNAYA REDAKTSIYA

Address: 31b4 Novoslobodskaya st.,
Moscow, Russia

Phone: +7 (495) 098-03-59

Website: orscience.ru

E-mail: or@hpmp.ru

Editor-in-Chief of the Publishing House:

Boris Filimonov

Chief Executive:

Evelina Batova

Science editors:

Margarita Kapelovich, Elena Naumova

Literary editor-proofreaders:

Marina Vitvitskaya, Evgeniia Aratova

Design and layout:

Sergey Sirotni

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor
82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia



АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Макацария А.Д., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Подзолкова Н.М., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Прилепская В.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Хайтов Р.М., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

Карпищенко С.А., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крюков А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Рязанцев С.В., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Свистушкин В.М., профессор, д.м.н.
 (Москва)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
 Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Драпкина О.М., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Леонова М.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сычѳв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
 Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Андреев Д.Н., к.м.н. (Москва)
 Бордин Д.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Маев И.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Минушкин О.Н., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
 Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Пиманов С.И., профессор, д.м.н.
 (Витебск, Республика Беларусь)
 Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Щербаков П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)

ГЕРОНТОЛОГИЯ и ГЕРИАТРИЯ

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Ткачева О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Адаскевич В.П., профессор, д.м.н.
 (Витебск, Республика Беларусь)
 Гаджигороева А.Г., д.м.н. (Москва)
 Жучков М.В., к.м.н. (Рязань)
 Корсунская И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Олисова О.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Тамразова О.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
 Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Сидоренко С.В., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)

КАРДИОЛОГИЯ

Аронов Д.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Барбараш О.Л., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Кемерово)
 Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Бойцов С.А., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мартынов А.И., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Никифоров В.С., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чазова И.Е., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Шляхто Е.В., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Санкт-Петербург)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Трофимова Т.Н., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Тюрин И.Е., профессор, д.м.н. (Москва)

НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
 Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гринь А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
 Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
 Крылов В.В., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
 Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
 Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Авдеев С.Н., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
 Зайцев А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Илькович М.М., профессор, д.м.н.
 (Санкт-Петербург)
 Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
 Курбачева О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Синопальников А.И., профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
 Чучалин А.Г., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

РЕВМАТОЛОГИЯ

Алексеева Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Насонов Е.Л., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)

УРОЛОГИЯ

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Забиоров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
 Коган М.И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
 Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
 Лоран О.Б., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Пушкарь Д.Ю., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

ФТИЗИАТРИЯ

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)

ХИРУРГИЯ

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
 Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
 Кириченко А.И., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
 Покровский А.В., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
 Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
 Мельниченко Г.А., академик РАН,
 профессор, д.м.н. (Москва)
 Петунина Н.А., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Трошина Е.А., чл.-кор. РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)
 Фадеев В.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
 (Москва)
 Шестакова М.В., академик РАН, профессор,
 д.м.н. (Москва)

OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Alexandr D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia M. Podzolkova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vera N. Prilepskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY

Natalia I. Ilina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergey A. Karpishchenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei Ya. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana V. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei Yu. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey V. Ryazancev, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Valery M. Svistushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTERNAL MEDICINE

Sergei A. Babanov, prof., MD, PhD (Samara, Russia)
 Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Kirichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Natalia L. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Leonova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii A. Sychev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)
 Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GASTROENTEROLOGY

Dmitrii N. Andreev, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii S. Bordin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Maev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Maria Yu. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERONTOLOGY and GERIATRICS

Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga N. Tkacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

DERMATOLOGY

Vladimir P. Adaskevich, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)
 Aida G. Gadzhigoroeva, MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail V. Zhuchkov, PhD (Ryazan, Russia)
 Irina M. Korsunskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga Iu. Olisova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga B. Tamrazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksei A. Khaldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INTENSIVE THERAPY

Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)
 Leonid E. Tsyppin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY

Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

CARDIOLOGY

David M. Aronov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga L. Barbarash, prof., MD, PhD (Kemerovo, Russia)
 Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergey A. Boytsov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Victor S. Nikiforov, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina E. Chazova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)

RADIOLOGY

Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin E. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana N. Trofimova, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Igor E. Tyurin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

NEUROLOGY

Aleksei N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei A. Grin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ludmila V. Stakhovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PULMONOLOGY

Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr A. Vizel, prof., MD, PhD (Kazan, Russia)
 Andrei A. Zaitsev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (Saint Petersburg, Russia)
 Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)
 Oksana M. Kurbacheva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

RHEUMATOLOGY

Ludmila I. Alekseeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

UROLOGY

Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Konstantin I. Zabiroy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Mihail I. Kogan, prof., MD, PhD (Rostov-on-Don, Russia)
 Grigori G. Krivoborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Dmitrii Yu. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

PHTHISIOLOGY

Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Vladimir Yu. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

SURGERY

Vadim Yu. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ENDOCRINOLOGY

Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Irina Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Tatiana Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Nina A. Petunina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
 Marina V. Shestakova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

	ОБЗОР
Вагинальная сухость и качество жизни у женщин зрелого возраста И.В. Кузнецова	9
	ОБЗОР
Осложнения периода гестации у пациенток с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа Ю.А. Петров, А.Д. Купина	15
	ОБЗОР
Фитоэстрогены экстракта красного клевера: механизм действия и клиническая эффективность Г.Б. Дикке	19
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Эффективность эмболизации маточных артерий у пациенток с приращением плаценты Р.Н. Марченко, И.И. Кукарская, Т.А. Ербактанова	25
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
К вопросу об оптимизации энергетического и белкового обеспечения больных с нервной анорексией В.М. Луфт, А.М. Сергеева, Е.Ю. Тявокина, А.В. Лапицкий	28
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Применение сибутрамина в комбинации с метформинном у женщин репродуктивного возраста с абдоминальным типом ожирения Г.А. Батрак, М.В. Жабурина	32
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Синовиальная киста: случай из практики М.А. Уфимцева, С.А. Чернядьев, Ю.М. Бочкарев, К.И. Николаева, А.А. Ушаков, Н.Ю. Коробова, С.А. Акулова	35
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Возможности и перспективы применения колекальциферола в терапии климактерического синдрома у пациенток на фоне дефицита витамина D Т.Ю. Пестрикова, Т.В. Ячинская	38
	В ПОМОЩЬ КЛИНИЦИСТУ
Коррекция дефицита микронутриентов при прегравидарной подготовке	46
	ОБЗОР
Роль и место нутрицевтиков в комплексной терапии идиопатического мужского бесплодия Д.Г. Макушин, Л.В. Белкина, Д.И. Трухан	50
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Эффективность применения фосфомицина трометамола 3 г (Овеа®) для антибактериальной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений при биполярной энуклеации простаты А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков	58
	ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
Двунаправленный эффект энтотерапии при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии предстательной железы Е.В. Кульчавеня, А.А. Бреусов	64
	КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Актинический ретикулоид – редкая форма фоточувствительного дерматоза Н.П. Теплюк, Т.А. Белоусова, Т.С. Плохотниченко, М.В. Каиль-Горячкина	68
	ОБЗОР
Влияние COVID-19 на фертильность. Какие предпосылки и риски возникнут в новой реальности? А.Ю. Попова, С.И. Гамидов, Р.И. Овчинников, Т.В. Шатылко, Р.С. Гамидов	73

Contents

	REVIEW	
Vaginal dryness and quality of life in mature women Irina V. Kuznetsova		9
	REVIEW	
Complications of the gestational period in patients with type 1 multiple endocrine neoplasia syndrome Yuri A. Petrov, Anastasia D. Kupina		15
	REVIEW	
Red clover extract phytoestrogens: action mechanism and clinical efficiency Galina B. Dikke		19
	ORIGINAL ARTICLE	
Efficiency of uterine artery embolization in patients with placenta accreta Roman N. Marchenko, Irina I. Kukarskaya, Tatyana A. Erbakanova		25
	ORIGINAL ARTICLE	
To the question of optimizing the energy and protein supply of patients with anorexia nervosa Valerii M. Luft, Anastasiia M. Sergeeva, Elena Yu. Tyavokina, Aleksei V. Lapitsky		28
	ORIGINAL ARTICLE	
The use of sibutramine and metformin combination in women of reproductive age with abdominal obesity Galina A. Batrak, Mariia V. Zhaburina		32
	CLINICAL CASE	
Synovial cyst: case from practice Marina A. Ufimtseva, Sergey A. Chernyadiev, Juriy M. Bochkarev, Kristina I. Nikolaeva, Alexey A. Ushakov, Natalya Yu. Korobova, Svetlana A. Akulova		35
	ORIGINAL ARTICLE	
Opportunities and perspectives of the use of colecalciferol in therapy of climacteric syndrome in patients on the background of vitamin D deficiency Tatyana Yu. Pestrikova, Tatyana V. Yachinskaya		38
	IN AID OF THE CLINICIAN	
Management of micronutrient deficiency during pregravid preparation		46
	REVIEW	
The role and place of nutraceuticals in complex therapy of idiopathic male infertility Dmitry G. Makushin, Larissa V. Belkina, Dmitry I. Trukhan		50
	ORIGINAL ARTICLE	
Effectiveness of fosfomycin trometamol 3 g (Ovea®) in antibacterial prevention of infectious and inflammatory complications of bipolar prostate enucleation Alexey G. Martov, Dmitry V. Ergakov		58
	ORIGINAL ARTICLE	
Entomotherapy bidirectional effect in chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia management Ekaterina V. Kulchavenya, Aleksandr A. Breusov		64
	CLINICAL CASE	
Actinic reticuloid is a rare form of photosensitive dermatosis Nataliia P. Tepliuk, Tatiana A. Belousova, Tatiana S. Plokhotnichenko, Mariia V. Kail'-Goriachkina		68
	REVIEW	
Impact of COVID-19 on fertility. What prerequisites and risks will arise in the new reality? Alina Iu. Popova, Safar I. Gamidov, Ruslan I. Ovchinnikov, Taras V. Shatylo, Ruslan S. Gamidov		73

Вагинальная сухость и качество жизни у женщин зрелого возраста

И.В. Кузнецова✉

НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва, Россия
✉ms.smith.ivk@gmail.com

Аннотация

Проблема сохранения качества жизни у стареющих женщин остается актуальной, особенно в свете принятой на государственном уровне концепции активного долголетия. Одним из важных компонентов качества жизни женщин в возрасте перименопаузы и постменопаузы является сексуальность, а существенным фактором снижения качества жизни становятся сексуальные расстройства. Нарушения сексуальной функции рассматриваются в рамках генитоуринарного синдрома (ГУМС), и в переходном периоде жизни женщины они чаще всего возникают в результате формирования вульвовагинальной атрофии. Следовательно, диагностика и терапия сексуальных расстройств у женщин в пери- и постменопаузе обычно лежат в плоскости диагностики и терапии ГУМС. В аналитическом обзоре рассматриваются вопросы эпидемиологии, диагностики и методов лечения симптомов вульвовагинальной атрофии с акцентом на сухость влагалища как наиболее частый и ранний признак заболевания, с одной стороны, и главная причина сексуальных нарушений у женщин менопаузального возраста – с другой. Предлагаются стандартные и вспомогательные методы терапии, которые при комплексном применении способны обеспечить улучшение качества сексуальной жизни с одновременной профилактикой прогрессирования ГУМС.

Ключевые слова: менопауза, генитоуринарный менопаузальный синдром, вульвовагинальная атрофия, сухость влагалища, сексуальные нарушения, топические эстрогены, лубриканты, увлажняющие средства для вагинального применения.

Для цитирования: Кузнецова И.В. Вагинальная сухость и качество жизни у женщин зрелого возраста. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200327

Review

Vaginal dryness and quality of life in mature women

Irina V. Kuznetsova✉

Higher Medical School, Moscow, Russia
✉ms.smith.ivk@gmail.com

Abstract

The issue of maintaining the quality of life in aging women remains relevant, especially in light of the nationwide concept of active aging. Sexuality is one of the important components of the quality of life of pre-menopausal and post-menopausal women, and sexual dysfunction is an important factor that reduces the quality of life. Sexual dysfunction is considered as a part of genitourinary syndrome of menopause (GSM), and in the transition period of a woman's life, it most commonly occurs due to vulvovaginal atrophy. Consequently, the diagnosis and treatment of sexual dysfunction in peri- and postmenopausal women is usually related to diagnosis and therapy of GSM. The analytic review examines the epidemiology, diagnosis and treatment of symptoms of vulvovaginal atrophy with an emphasis on vaginal dryness as the most frequent and early symptom of the disease, on the one hand, and the main cause of sexual dysfunction in menopausal women, on the other. Standard and auxiliary methods of therapy are proposed, which, when combined, can provide an improvement in the quality of sexual life with simultaneous prevention of GSM progression.

Key words: menopause, genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, vaginal dryness, sexual dysfunction, topical estrogens, lubricants, moisturizers for vaginal use.

For citation: Kuznetsova I.V. Vaginal dryness and quality of life in mature women. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 9–14. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200327

Более 30 лет своей жизни женщины развитых стран проводят после менопаузы, обычно наступающей между 48 и 52 годами [1], в связи с чем проблема влияния репродуктивного старения на качество жизни не теряет своей актуальности [2]. На последовательно сменяющихся друг друга этапах климактерия манифестируют различные симптомы, в большей или меньшей степени зависящие от дефицита эстрогенов и существенно снижающие физическое, ментальное и сексуальное благополучие женщины [3].

Последствия репродуктивного старения и старения других органных систем разделить сложно и вряд ли целесообразно, поскольку они тесно взаимосвязаны [4]. Ярко демонстрирует эту позицию генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС), представляющий собой симбиоз аномального репродуктивного и соматического старения. Ведение женщин с ГУМС широко обсуждается в литературе и освещается в клинических рекомендациях международных сообществ, занимающихся изучением менопаузы и ассоциированными с ней заболеваниями [5, 6]. Поскольку численность женщин, страдающих теми или иными симптомами ГУМС, растет пропорционально увеличению продолжительности жизни, актуальность проблемы будет только увеличиваться.

Женские половые гормоны и влагалище

В эпителиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов большинства мышц и связок тазового дна, влагалища и

других тазовых органов экспрессированы рецепторы эстрогенов (ER), прогестерона (PR), андрогенов (AR) [7]. Плотность ER, представленных тремя изоформами – α , β и γ , наиболее велика, поэтому дефициту эстрогенов приписывают доминирующую роль в развитии ГУМС.

При снижении уровней эстрогенов в постменопаузе во влагалище, мочевом пузыре и уретре возникают и прогрессируют гистологические, биохимические и функциональные изменения. Нижние отделы мочеполового тракта отвечают на сигнал эстрогенов конструированием тазового дна через контроль синтеза и распада коллагена. При дефиците половых стероидов коллаген теряется, что ведет к истончению стенок влагалища и смене его биохимической среды. Исходом этого процесса становится вульвовагинальная атрофия (BBA).

Мишенью эстрогенов в мочеполовом тракте женщин являются автономные и сенсорные нейроны, экспрессирующие ER. Между уровнями эстрогенов и плотностью нервных окончаний существует обратная связь. Экспериментальные модели и исследования у человека показали, что иннервация влагалища сильно зависит от гормональной среды и эстрогенные колебания влияют на симпатические, парасимпатические и сенсорные нервные окончания [8]. Такие симптомы ГУМС, как гипералгезия, диспареуния и сухость влагалища, связывают с более высокой плотностью афферентов в результате снижения уров-

ней эстрогенов, причем следует отметить, что именно строма слизистой оболочки влагалища отличается наиболее высокой плотностью иннервации от других тканей таковых органов [9].

Спутником ГУМС нередко становится вторичная инфекция. Эстрогены в менопаузе обеспечивают колонизацию влагалища лактобактериями, которые вырабатывают молочную кислоту из гликогена и поддерживают низкий уровень pH, создавая неблагоприятные условия для роста большинства патогенных микроорганизмов. Истончение эпителиальных слоев вследствие гипоэстрогении приводит к уменьшению поверхностного цитолиза и выходу гликогена, лактобактерии теряют питательный материал, исчезают из вагинального биотопа, и их место занимают преимущественно микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе *Esherichia coli*. В результате увеличивается риск вагинитов и восходящей инфекции мочевых путей [10]. Вагинальные инфекции не только способствуют развитию инфекции мочевых путей, но и приносят дополнительный дискомфорт, усугубляя сухость, диспареунию и другие симптомы ВВА.

Звенья патогенеза ГУМС, таким образом, могут быть представлены следующими компонентами:

- нарушение кровоснабжения нижних отделов мочеполовых органов, развитие ишемии и снижение трансудации;
- снижение пролиферации эпителия влагалища и уретры, уменьшение синтеза гликогена, изменение характера влагалищного секрета, исчезновение лактобактерий;
- присоединение вторичной инфекции влагалища (атрофический вагинит) или мочевых путей;
- изменение синтеза и метаболизма коллагена в связочном аппарате малого таза, опущение стенок влагалища;
- повышение плотности эстроген-чувствительных нервных волокон в строме слизистых оболочек, соединительной и мышечной тканях;
- редукция α - и β -аденорецепторов в мочеиспускательном канале, шейке и дне мочевого пузыря, изменение чувствительности мускариновых рецепторов к ацетилхолину.

Эпидемиология ГУМС и его отдельных компонентов

ГУМС широко распространен в популяции [11], но в силу различных обстоятельств социального, медицинского и личностного характера его роль в патологическом старении недооценивается. Аномальное течение климактерия прежде всего ассоциируется с вазомоторными симптомами, которые действительно ухудшают качество жизни примерно у 80%, и привлекает к себе внимание еще и потому, что нелеченые приливы жара представляют собой биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза [12]. Но вазомоторные симптомы не прогрессируют со временем [13] и остаются проблемой лишь для небольшого числа женщин 60–65 лет [14], в то время как распространенность и тяжесть вагинальной атрофии со временем нарастает [15, 16]. В перименопаузе симптомы сухости и атрофические изменения возникают у 21 и 15% женщин соответственно, тогда как в постменопаузе сухость, раздражение или зуд присутствуют у 47%, а очевидные при осмотре признаки истончения и хрупкости влагалищного эпителия – 55–60% пациенток [17, 18]. Результатом атрофических изменений становятся сексуальные проблемы, в частности диспареуния встречается у 41% сексуально активных 60-летних женщин.

Несмотря на то, что у большинства женщин, предъявляющих жалобы на сухость влагалища, обнаруживается ВВА [19], менее 1/2 женской популяции обращаются по этому поводу к врачу [20, 21]. Объяснить данный феномен можно отчасти деликатностью темы, которую непростно обсуждать даже с медиком [22], отчасти представлением о вагинальном дискомфорте как неизбежном симптоме старе-

ния [23, 24]. Жалобы на сухость, неприятные ощущения и сексуальные нарушения связывали с истончением стенок влагалища только 4 из 55% женщин, наблюдавших вагинальные симптомы в течение 3 лет [24].

Увеличение риска развития генитоуринарных расстройств характеризует популяцию женщин с раком молочной железы и другими злокачественными гинекологическими заболеваниями. Гормональная химиотерапия, хирургические вмешательства и/или лучевая терапия могут индуцировать глубокие изменения в урогенитальном тракте, которые следует своевременно распознавать [25, 26]. Другая категория пациенток с повышенным риском развития ВВА, до сих пор ускользающая от внимания клиницистов, – это женщины с преждевременной недостаточностью яичников, для которых в силу их молодости и сексуальной активности сухость влагалища и связанные с ней сексуальные нарушения становятся тяжелым дистрессом [27]. У здоровых женщин важными факторами риска являются возраст и отсутствие половой жизни. Эти факторы замыкают порочный круг вульвовагинальных расстройств: сухость влагалища и диспареуния служат причиной для ограничения половой близости, а отсутствие сексуальной жизни приводит к прогрессированию атрофических изменений с исходом в такие анатомические аномалии, как стеноз вагины и входа во влагалище, слияние малых и больших половых губ и другие признаки урогенитальных нарушений [28].

Клиническая практика должна учитывать также потенциальное негативное влияние ВВА на осуществление мероприятий в рамках превентивной гинекологии. Атрофия цервиковагинальных слизистых создает сложности в адекватной оценке цитологических и кольпоскопических находок, направленных на раннюю диагностику предрака и рака шейки матки. Эпизоды постменопаузального вагинального кровотечения, частые у женщин с выраженной ВВА, могут стать ложным основанием для инвазивного вмешательства с целью исключения рака эндометрия и других злокачественных новообразований. Редко, но имеют место случаи задержки диагностики ранних стадий рака из-за вагинальных синехий и гематокольпоса, обусловленного окклюзией влагалища [29].

Диагностика ВВА

Диагностика ВВА предполагает следующий алгоритм действий, направленный на уточнение симптомов и признаков данного состояния и их возможной связи с другими заболеваниями [18]:

- Оценка жалоб на сухость влагалища:
 - Диспареуния.
 - Другие формы женской сексуальной дисфункции.
 - Другая урогенитальная патология.
- Измерение pH вагинальной среды:
 - Исключение инфекций.
 - Уточнение микробиоты.
 - Оценка продуктов для интимной гигиены.
- Оценка объективных признаков ВВА:
 - Бледность слизистой оболочки.
 - Сглаженность складок.
 - Петехиальные кровоизлияния.

Улучшение диагностики и облегчение симптомов ВВА, включая сексуальные нарушения, возможно только с позиций активного врачебного подхода [20]. Однако деликатность интимной сферы может затруднить реализацию данной концепции. Вопросы о сексуальной жизни следует задавать тактично и, возможно, не всем пациенткам постменопаузального возраста. Вероятность высокой сексуальной активности сохраняется у женщин, живущих в браке или постоянных партнерских отношениях: более 30% таких женщин в возрасте старше 65 лет имеют по крайней мере один половой контакт в неделю [30]. Одиноким жен-



Durex Naturals

Интимный гель-смазка на водной основе
из 100% натуральных ингредиентов

- Содержит увлажняющие компоненты
- Обладает благоприятным уровнем pH и содержит пребиотики
- Не содержит ароматизаторов и красителей

Интимный гель-смазка Durex Naturals (Нейчуралз) содержит 100% натуральные ингредиенты. Его бережная формула предназначена для того, чтобы сделать интимные моменты более приятными, естественными и волнующими. Гель-смазка обладает благоприятным pH, протестирован дерматологами, а также не содержит ароматизаторов и красителей. Durex Naturals может использоваться с презервативами из натурального латекса и полиизопрена.



щинам постменопаузального периода жизни подобные разговоры могут быть неприятны, и врачу не следует заводить их первому.

Снижение удовлетворения от половой близости у женщин часто объясняют влиянием психосоциальных факторов [20], но сводить к последним все причины сексуальных расстройств неразумно [31]. Действительно, сексуальная дисфункция имеет отчетливый морфологический субстрат. Как показано в исследовании, охватившем 1126 женщин в постменопаузе, нарушения сексуальной функции и связанный с этим дистресс в значимо большей степени характеризовали популяцию с объективными признаками ВВА, чем женщин, имеющих только субъективные симптомы [32].

С другой стороны, данное наблюдение ни в коем случае не является поводом для отказа от оказания помощи в ожидании появления объективных признаков атрофии, что, к сожалению, нередко в клинической практике. Врачи предпочитают назначать лечение пациентам с более тяжелыми симптомами ВВА и большей продолжительностью постменопаузы [32]. Но результаты проведенных исследований показывают, что профилактику развернутой картины ГУМС следует начинать в более молодом возрасте и поводом для нее могут быть субъективные жалобы вне установленного по объективным признакам диагноза ВВА, например сухость влагалища и сексуальный дискомфорт [33, 34].

Методы лечения ГУМС и коррекции сухости влагалища

Коррекция сухости влагалища является составной частью терапии и профилактики прогрессирования ГУМС и базируется на общих принципах лечения синдрома, предусматривающих персонализацию терапии с учетом предпочтений женщины и индивидуальной комфортности применяемого метода [35].

Эстрогенный дефицит, вне всяких сомнений принимающий участие в патогенезе ВВА, является обоснованием для применения эстрогенов у женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. Аналогично подходам к выбору препаратов для менопаузальной гормональной терапии (МГТ) приливов жара для лечения симптомов ВВА подбираются минимально эффективные, с позиции коррекции симптомов, доза и частота применения препаратов [36].

Гормональная терапия

Эстрогенная терапия, предназначенная для лечения вазомоторных и психосоматических проявлений климакса, может облегчить симптомы ГУМС, в том числе ощущение сухости влагалища [37]. Но у 35–40% женщин при купировании вазомоторных симптомов добиться полной регрессии жалоб, связанных с ГУМС, не удается. Неэффективность системных эстрогенов объясняется особенностями ответа на них вагинальной иннервации. Плотность эстроген-чувствительных нервных окончаний по мере снижения уровней эстрогенов в крови растет. Применение системной МГТ оказывает положительный эффект, редуцируя нейрональную плотность, однако магнитуа этого действия невелика и существенно уступает таковой при использовании топических эстрогенов, определяя их лечебные преимущества [9, 10].

Эстрогены для локального (вагинального) применения обладают высокой эффективностью и безопасностью [38], поэтому считаются методом 1-й линии терапии эстрогендефицитных заболеваний нижних отделов половых и мочевых путей [10, 37]. Назначение топической терапии показано при наличии симптомов ГУМС [35]. Прогестагены к вагинальным эстрогенам не добавляются [37], поскольку эндометрий не реагирует на низкие дозы вагинального эстрадиола и тем более на эстриол. Появление маточных кровотечений при использовании топической эстрогенной терапии нельзя объяснять побочным эффектом гормонов,

и тактика ведения пациентов в таких случаях строится на принципах, описанных в руководствах по кровотечениям в постменопаузе [39].

Топические эстрогены эффективны в терапии всех компонентов ГУМС, но более всего – в лечении ВВА [40]. Их использование приводит к увеличению складчатости влагалища, повышению числа лактобацилл и улучшению состояния эпителия [41], росту индекса зрелости эпителиоцитов, снижению pH вагинальной среды [42]. Возвращая пролиферативную активность тканям, топические эстрогены не демонстрируют системного воздействия [43], поэтому считаются безопасным методом терапии, который можно применять с определенными ограничениями даже у больных раком молочных желез (РМЖ). Это важно для клинической практики, поскольку более 60% пациенток с РМЖ в постменопаузе жалуются на симптомы ВВА, особенно сухость и диспареунию [43].

Совместное руководство Североамериканского общества по менопаузе (North American Menopause Society) и Международного общества по изучению женского сексуального здоровья (International Society for the Study of Women's Sexual Health) тем не менее рекомендует для купирования вульвовагинальных симптомов у женщин, перенесших РМЖ или имеющих его высокий риск, негормональную терапию. Отсутствие реакции на терапию 1-й линии может стать основанием для назначения низкодозированных топических эстрогенов [25]. Это определяет интерес к альтернативным методам лечения ВВА, сухости влагалища и сексуальных нарушений, а также их профилактики.

Альтернативные и вспомогательные методы лечения

Для лечения ВВА у женщин в постменопаузе одобрен селективный модулятор эстрогеновых рецепторов III поколения оспемифен [44]. Доза оспемифена составляет 60 мг/сут, препарат используется перорально. Существенным недостатком метода является возможный побочный эффект в виде приливов жара. К сожалению, в России оспемифен не представлен. Все остальные методы лечения ВВА относятся к экспериментальным или проходят клинические исследования.

Увлечение медикаментозной терапией нередко отодвигает на второй план важные мероприятия, направленные на коррекцию образа жизни, те советы, лечебный потенциал которых часто не ниже, а порой и выше, чем возможности лекарственных средств. Например, хорошо известно, что значимым позитивным действием на качество жизни и сексуальную функцию обладает тренировка мышц тазового дна. Не стоит также пренебрегать советами по уходу за наружными половыми органами.

В терапии вагинальной сухости и связанных с ней сексуальных нарушений успешней самые простые меры: использование средств гигиены без мыльной основы, увлажняющие средства и лубриканты [45]. Интерес врачебного сообщества к перечисленным методам ограничивается теми ситуациями, когда риск гормонального лечения ВВА перевешивает потенциальную пользу, – преимущественно речь идет о женщинах, больных РМЖ [46]. Это досадно, потому что, не говоря о гигиенических мерах, лубриканты и увлажняющие средства могут существенно улучшить результаты системной/топической терапии эстрогенами, далеко не всегда полностью решающей проблемы вагинального дискомфорта, особенно связанного с половой близостью.

Угасание полового влечения с возрастом естественно, и женщины, испытывающие дискомфорт во время сексуального контакта, начинают избегать половой близости. Но отсутствие сексуальной активности усугубляет проблему ВВА, что ведет к ухудшению ситуации – появлению новых симптомов ГУМС и увеличению их тяжести. Назначение

увлажняющих средств и лубрикантов полезно в сохранении сексуальной активности, что является профилактикой ВВА.

Для уменьшения трения во время полового акта применяются лубриканты – короткодействующие вещества на водной, силиконовой или масляной основе [47]. Их эффекты ограничиваются улучшением качества половой жизни и не имеют отношения к долговременному лечению и профилактике ГУМС. Иную задачу решают увлажняющие гели и кремы, применяемые как для коррекции сексуальных нарушений, так и с целью терапии сухости влагалища.

Средства для увлажнения влагалища отпускаются без рецепта и обычно рекомендуются для использования в режиме 2–3 раза в неделю с дополнительным применением во время половой близости. В отличие от лубрикантов эти средства действуют длительно и обеспечивают трофический эффект [48]. При введении во влагалище гель (крем) не только питает и увлажняет слизистую оболочку, но и адгезируется к ней, имитируя естественную вагинальную среду. Введенные в состав средства субстанции могут оказывать дополнительный позитивный эффект [49]. Например, в увлажняющем геле Durex Naturals собственное терапевтическое действие обеспечивает молочная кислота. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РПКИ) продемонстрировано, что применение вагинального геля, содержащего молочную кислоту, уменьшает ощущение сухости влагалища, боль во время полового акта, сопровождается снижением pH и увеличением индекса созревания влагалищного эпителия [50].

Клинические исследования по оценке увлажняющих средств показали их эффективность у разных категорий пациентов. Например, в слепом рандомизированном исследовании среди больных сахарным диабетом применение увлажняющего геля достоверно уменьшало болевые ощущения [51]. В открытом рандомизированном проспективном исследовании увлажняющие средства продемонстрировали свою эффективность в отношении субъективных и объективных симптомов ВВА, в том числе связанных с сухостью влагалища [52].

Применение увлажняющих средств, однако, не получило убедительных доказательств эффективности в РПКИ [53, 54]. Цитируемые исследования сравнивали действие на сухость влагалища и связанные с ней симптомы, в том числе диспареунию, топические эстрогенов, увлажняющих средств и плацебо. Примечательно, что эффекты топических эстрогенов также не отличались от плацебо и были сопоставимы с эффектами применения увлажняющих средств. Интерпретируя эти результаты, надо принимать во внимание, во-первых, невозможность создания истинного плацебо для топического применения; во-вторых, возвращаясь из академической медицины в клиническую практику, результаты РПКИ часто теряют свою актуальность: отсутствие доказанного в РПКИ эффекта у лечебного средства не повод для отказа в его назначении [55]. Главным аргументом для применения метода терапии является наличие его положительного клинического результата. Поэтому топические эстрогены и увлажняющие средства по-прежнему представлены как главный способ лечения вагинальной сухости и диспареунии в клинических рекомендациях, посвященных ГУМС [25, 37, 55]. Причем увлажняющие средства, отпускаемые без рецепта, имеют свои преимущества в силу их доступности и безопасности.

Заключение

Разработка экспериментальных, принципиально новых методов терапии ВВА необходима, что обусловлено как наличием противопоказаний к применению топических эстрогенов, так и некоторой неудовлетворенностью их действием и недостаточными возможностями других терапевтических опций. Эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, иные способы лечения, в том

числе хирургия тазового дна, не в силах повлиять на процессы соматического старения, определяющие ответ тканей на применяемые воздействия. В ближайшем будущем, однако, прорыва в лечении ВВА, ее симптомов и связанных с ней сексуальных нарушений не предвидится. Текущая задача заключается в раннем выявлении симптомов ГУМС с целью их ранней коррекции и профилактики прогрессирования синдрома. Терапия вагинальной сухости и сексуальных нарушений сегодня включает два основных метода: топические эстрогены и увлажняющие средства.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Palacios S, Henderson VW, Siseles N et al. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric* 2010; 13: 419–28.
- Monteleone P, Mascagni G, Giannini A et al. Symptoms of menopause – global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 199–215.
- Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M et al. Menopause. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 15004.
- Levine ME, Lu AT, Chen BH et al. Menopause accelerates biological aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: 9327–32.
- Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: a practical guide. *Maturitas* 2015; 82: 308–13.
- Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20: 821–35.
- Stika CS. Atrophic vaginitis. *Dermatol Ther* 2010; 23: 514–22.
- Brauer MM, Smith PG. Estrogen and female reproductive tract innervation: cellular and molecular mechanisms of autonomic neuro plasticity. *Auton Neurosci* 2015; 187: 1–17.
- Griebbling TL, Liao Z, Smith PG. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause* 2012; 19: 630–5.
- The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20 (9): 888–902.
- Portman DJ, Gass MLS. 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. *Maturitas* 2014; 79(3): 349–54.
- Thurston RC. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric* 2018; 21: 96–100.
- Avis NE, Crawford SL, Green R. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 629–40.
- Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause* 2018; 25: 1331–8.
- Nappi RE, Murina F, Perrone G et al. Clinical profile of women with vulvar and vaginal atrophy who are not candidates for local vaginal estrogen therapy. *Minerva Ginecol* 2017; 69: 370–80.
- Mitchell CM, Waetjen LE. Genitourinary changes with aging. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 737–50.
- Calleja-Aguis J, Brincat MP. The urogenital system and the menopause. *Climacteric* 2015; 18 (1): 18–22.
- Weber MA, Limpens J, Roovers JP. Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int Urogynecol J* 2015; 26 (1): 15–28.
- Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N et al; EVES Study Investigators. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric* 2018; 21: 286–91.
- Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2013; 5: 437–47.
- Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric* 2012; 15: 36–44.
- Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas* 2010; 67: 233–8.
- Nappi RE, Palacios S, Particco M, Panay N. The REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) survey in Europe: country-specific comparisons of postmenopausal women's perceptions, experiences and needs. *Maturitas* 2016; 91: 81–90.
- Krychman M, Graham S, Bernick B et al. The women's EMPOWER survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. *J Sex Med* 2017; 14: 425–33.
- Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North Ame-

- rican Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause* 2018; 25: 596–608.
26. Sadovsky R, Basson R, Krychman M et al. Cancer and sexual problems. *J Sex Med* 2010; 7: 349–73.
 27. Nappi RE, Cucinella L, Martini E et al. Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2019; 22: 289–95.
 28. Doumouchtsis SK, Chrysanthopoulou EL. Urogenital consequences in ageing women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; 27: 699–714.
 29. Stiles M, Redmer J, Paddock E, Schrager S. Gynecologic issues in geriatric women. *J Womens Health* 2012; 21: 4–9.
 30. Thomas HN, Hess R, Thurston RC. Correlates of sexual activity and satisfaction in midlife and older women. *Ann Fam Med* 2015; 13: 336–42.
 31. Nappi RE, Albani F, Santamaria V et al. Hormonal and psycho-relational aspects of sexual function during menopausal transition and at early menopause. *Maturitas* 2010; 67: 78–83.
 32. Nappi RE, Seracchioli R, Salvatore S et al. Impact of vulvovaginal atrophy of menopause: prevalence and symptoms in Italian women according to the EVES study. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35: 453–9.
 33. Panay N, Palacios S, Bruyniks N et al; EVES Study Investigators. Symptom severity and quality of life in the management of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 2019; 124: 55–61.
 34. Nappi RE, Biglia N, Cagnacci A et al. Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy: expert opinion on behalf of the Italian VVA study group. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32: 602–6.
 35. Kingsberg SA, Krychman ML. Resistance and barriers to local estrogen therapy in women with atrophic vaginitis. *J Sex Med* 2013; 10: 1567–74.
 36. Faubion SS, Sood R, Kapoor E. Genitourinary syndrome of menopause: management strategies for the clinician. *Mayo Clin Proc* 2017; 92 (12): 1842–9.
 37. The North American Menopause Society. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24 (7): 728–53.
 38. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 31: CD001500.
 39. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2014; 123 (1): 202–16.
 40. Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2018; 10: 387–95.
 41. Caruso S, Cianci S, Amore FF et al. Quality of life and sexual function of naturally postmenopausal women on an ultralow-concentration estradiol vaginal gel. *Menopause* 2016; 23 (1): 47–54.
 42. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V et al. Treatment of vaginal atrophy with estradiol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric* 2018; 21 (2): 140–7.
 43. Kingsberg SA, Larkin L, Krychman M et al. WISDOM survey: attitudes and behaviors of physicians toward vulvar and vaginal atrophy (VVA) treatment in women including those with breast cancer history. *Menopause* 2019; 26 (2): 124–31.
 44. Bruyniks N, Nappi RE, Castelo-Branco C et al. Effect of ospemifene on moderate or severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2016; 19: 60–5.
 45. Eden J. Managing menopausal symptoms after breast cancer. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: R71–R77.
 46. Mazzarello S, Hutton B, Ibrahim MF et al. Management of urogenital atrophy in breast cancer patients: a systematic review of available evidence from randomized trials. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 152: 1–8.
 47. Hickey M, Marino J, Braat S, Wong S. A randomized, double-blind, crossover trial comparing a silicone-versus water-based lubricant for sexual discomfort after breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158: 79–90.
 48. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016; 19: 151–61.
 49. Takacs P, Kozma B, Erdodi B et al. Zinc-containing Vaginal Moisturizer Gel Improves Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Pilot Study. *J Menopausal Med* 2019; 25 (1): 63–8. DOI: 10.6118/jmm.2019.25.1.63
 50. Lee Y, Chung H, Kim J et al. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 922–7.
 51. Carati D, Zizza A, Guido M et al. Safety, efficacy, and tolerability of differential treatment to prevent and treat vaginal dryness and vulvovaginitis in diabetic women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2016; 43 (2): 198–202.
 52. Stute P, May TW, Masur C et al. Efficacy and safety of non-hormonal remedies for vaginal dryness: open, prospective, randomized trial. *Climacteric* 2015; 18 (4): 582–9. DOI: 10.3109/13697137.2015.1036854
 53. Mitchell CM, Reed SD, Diem S et al. Efficacy of Vaginal Estradiol or Vaginal Moisturizer vs Placebo for Treating Postmenopausal Vulvovaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178 (5): 681–90. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0116
 54. Gibson CJ, Huang AJ, Larson JC et al. Patient-centered change in the day-to-day impact of postmenopausal vaginal symptoms: results from a multicenter randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223 (1): 99.e1–99.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.270
 55. Lukas VA, Simon JA. MsFLASH network vaginal health trial: absence of evidence is NOT evidence of absence. *Menopause* 2020; 27 (6): 722–5. DOI: 10.1097/GME.0000000000001516

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., рук. направления «Гинекологическая эндокринология» НОЧУ ДПО ВМШ. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Irina V. Kuznetsova – D. Sci. (Med.), Prof., Higher Medical School. E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020

Осложнения периода гестации у пациенток с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа

Ю.А. Петров[✉], А.Д. Купина

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

[✉]mr.doktorpetrov@mail.ru

Аннотация

Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа является генетически детерминированным аутосомно-доминантным заболеванием и проявляется развитием злокачественной трансформации и/или гиперплазии двух и более желез внутренней секреции. Нарушение репродуктивного здоровья женщин в основном обусловлено поражением паращитовидных желез, гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Гиперпаратиреоз наблюдается у 90–100% пациенток и приводит к развитию нефрокальциноза, пиелонефрита, острой почечной недостаточности, патологических переломов костей, сердечно-сосудистой недостаточности, повышению артериального давления, преэклампсии, что сопровождается гипоксией плода, задержкой внутриутробного развития, а также возможен летальный исход как для плода, так и для матери. Пролактинсекретирующая аденома гипофиза нарушает функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. У пациенток наблюдаются гипогонадотропный гипогонадизм, олигоменорея, аменорея, галакторея, снижение либидо, синдром поликистозных яичников, бесплодие.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, гиперпаратиреоз, нарушение менструального цикла, бесплодие.

Для цитирования: Петров Ю.А., Купина А.Д. Осложнения периода гестации у пациенток с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1-го типа. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 15–18. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200140

Review

Complications of the gestational period in patients with type 1 multiple endocrine neoplasia syndrome

Yuri A. Petrov[✉], Anastasia D. Kupina

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

[✉]mr.doktorpetrov@mail.ru

Abstract

Type 1 endocrine neoplasia syndrome is a genetically determined autosomal dominant disease and is manifested by the development of malignant transformation and/or hyperplasia of two or more endocrine glands. Women's reproductive health problems are mainly caused by damage to the parathyroid glands, pituitary gland, thyroid gland and adrenal glands. Hyperparathyroidism is observed in 90–100% of patients and leads to the development of nephrocalcinosis, pyelonephritis, acute renal failure, pathological bone fractures, cardiovascular failure, increased blood pressure, preeclampsia, which are accompanied by fetal hypoxia, intrauterine growth retardation, and a lethal outcome is possible, such as death for the fetus, and for the mother. Prolactin-secreting pituitary adenoma disrupts the functioning of the hypothalamic-pituitary-ovarian system. Patients have hypogonadotropic hypogonadism, oligomenorrhea, amenorrhea, galactorrhea, decreased libido, polycystic ovary syndrome, infertility.

Key words: hyperprolactinemia, hyperparathyroidism, menstrual irregularities, infertility.

For citation: Petrov Yu.A., Kupina A.D. Complications of the gestational period in patients with type 1 multiple endocrine neoplasia syndrome. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 15–18. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200140

Множественная эндокринная неоплазия (МЭН) является достаточно редким наследственным заболеванием, в патогенез которого может быть вовлечено несколько желез внутренней секреции, подвергшихся опухолевой трансформации или гиперплазии. Большинство синдромов МЭН – семейные, так как обусловлены развитием точечных генетических мутаций, а клинические проявления заболевания определяются тем, какие железы внутренней секреции вовлечены в патологический процесс [1]. Выделяют следующие типы МЭН: 1-й (известный также как синдром Вермера), 2-й, который подразделяется на подтипы А и В (2В – синдром Горлина, обозначается также как 3-й тип), и 4-й [2, 3]. Сходство данных типов синдрома МЭН заключается в том, что в их основе лежит атипичное увеличение ткани эндокринных желез опухолевого или неопухолевого генеза с обязательным увеличением количества продуцируемых ими гормонов [1]. Генетические альтерации, приводящие к развитию МЭН 1-го типа, хорошо известны, в то время как мутация гена RET (REarranged during Transfection) может приводить к возникновению у пациентов как 2А, так и 2В типа [3, 4]. У пациентов с синдромом Вермера развиваются 2 опухоли или более в следующих железах: паращитовидные (85–96%), поджелудочная (30–80%), гипофиз (30–42%), реже в щитовидной и надпочечниках [5–7]. Синдром МЭН 2А типа, или синдром Сиппла, характеризуется развитием злокачественных опухолей щитовидной железы, в частности медуллярным раком, регистрируемым

у 95% больных, феохромоцитомы – у 1/2 пациентов, опухолей паращитовидных желез – у 15–19% [8, 9]. 2В типу свойственны аналогичная частота и морфология опухолей щитовидной железы, а также развитие невром до 100% случаев и марфаноподобного синдрома (95–99% случаев) [10–12].

Синдром Вермера является самой распространенной формой МЭН и представляет собой семейное аутосомно-доминантное заболевание, ассоциированное со злокачественной эндокринной гормонпродуцирующей неоплазией [13]. Кроме опухолей эндокринной природы, у пациентов могут обнаруживаться опухоли соединительной, мышечной, жировой и нервной ткани: ангиофибромы, коллагеномы, липомы, лейомиомы, менингиомы и эпендимомы [14]. Частота встречаемости синдрома Вермера невелика и составляет 2–3 случая на 100 тыс. населения [13]. По данным аутопсии МЭН 1-го типа обнаруживается у 0,20–0,25% населения. Частота выявления синдрома Вермера не имеет значительной разницы у представителей разных полов [7, 15].

В основе данного заболевания лежит мутация гена MEN-1, являющегося супрессором опухолевого роста. Ген MEN-1 ответственен за синтез белка менина. Генетическая альтерация MEN-1 приводит к делециям и/или усечению протеина [13]. На современном этапе неизвестна точная роль менина в патогенезе полиэндокринных опухолей, однако установлено, что он взаимодействует с большим количеством регуляторных белков, принимающих участие в процессах транскрипции, делении клеток, контроле клеточного цикла и стабили-

зации генома [4]. В недавних исследованиях также была выявлена роль MEN-1 в функционировании других органов и тканей, а именно клетках печени и костной ткани, где менин способен дифференцировке клеток мезенхимы в остеобласты [16]. Менин взаимодействует с рецепторами витамина D, приводя к активации или подавлению экспрессии генов, разрушает некоторые факторы роста, например инсулиноподобный фактор роста-1, 2, оказывает прямое влияние на клеточный цикл, тем самым препятствуя избыточной пролиферации и злокачественной трансформации клеток [17].

Первые клинические симптомы синдрома МЭН 1-го типа в 90–100% случаев связаны с развитием первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) и в большинстве случаев проявляются в молодом возрасте – у 80–83% пациенток после 21 года [18]. Гиперфункция паращитовидных желез может протекать бессимптомно, что обусловлено физиологическими изменениями в организме беременной: гипоальбуминемия, транспорт кальция через плаценту и увеличение скорости клубочковой фильтрации способствуют снижению сывороточного кальция и маскировке симптомов ПГПТ [19, 20]. В период гестации гиперпаратиреоз (ГПТ) может повышать риск акушерских и перинатальных осложнений, что выявляется в 60–70% случаев [21]. Нарушение нормального течения беременности связано с развитием у матери нефрокальциноза, пиелонефрита, острой почечной недостаточности, патологических переломов костей, сердечно-сосудистой недостаточности, а степень выраженности данных нарушений коррелирует с уровнем кальция в крови беременной женщины [22]. Остеопения приводит к поражению костей таза и изменению оси позвоночного столба, что сопровождается нарушением биомеханизма родов, может стать причиной невозможности проведения эпидуральной анестезии, является фактором риска самопроизвольного прерывания беременности и отслойки плаценты и может быть причиной переломов костей таза беременной [17, 21]. Вследствие достаточного редкого проявления ГПТ среди беременных протоколы по тактике ведения данной группы больных не разработаны, однако установлено, что без лечения в 20–30% случаев наблюдается летальный исход для матери и плода [20, 23].

По данным наблюдений выявлено, что почечнокаменная болезнь при ПГПТ диагностируется у каждой 3-й женщины в период гестации, артериальная гипертензия – у каждой 4-й [17]. Повышение артериального давления (АД) у беременной сопровождается сужением кровеносных сосудов, что приводит к формированию неполноценности плацентарного ложа, нарушению инвазии трофобласта и микроангиопатиям [21]. Данные изменения повышают риск возникновения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острой почечной недостаточности, преэклампсии, эклампсии, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, преждевременных и стремительных родов [24]. Также сохранение АД >180/100 мм рт. ст. после родов или наличие повреждений органов-мишеней (головной мозг, сердце, почки, сетчатка, кровеносные сосуды) является противопоказанием к сохранению лактации и грудному вскармливанию. В то же время патогенез развития преэклампсии основан на развитии ишемии плацентарного ложа в результате нарушения трансформации α_1 -спиралей, увеличения антиангиогенных факторов в организме беременной, что приводит к уменьшению сосудистой сети плаценты, а также снижению простагландина I_2 , что сопровождается увеличением агрегации тромбоцитов и вазоконстрикцией. В современных исследованиях доказано, что дефицит витамина D в организме матери также является одним из звеньев патогенеза преэклампсии [24]. Данные изменения приводят к еще большему повышению АД, вазоконстрикция нарастает, трофика плода становится недостаточной, и порочный круг замыкается [20]. Дальнейшее увеличение системного АД вызывает нарушение функ-

ции почек, а затем и печени, повышается риск развития кровоизлияний и отслойки сетчатки, отека легких, отслойки плаценты, HELLP-синдрома, кровоизлияния в головной мозг, сердечной недостаточности, гипоксии плода, задержки внутриутробного развития, а также летального исхода как для плода, так и для матери [21].

Особую опасность в период гестации представляет собой гиперкальциемический криз, который может провоцироваться инфекционно-воспалительным процессом, переломами, а также самой беременностью, и возникает при содержании кальция в сыворотке крови более 14–15 мг/дл [24, 25]. Это неотложное состояние может привести к возникновению уремии, комы, остановки сердца, гибели матери и плода, которая наблюдается в 25% случаев [26]. В исследованиях показано, что при лечении ПГПТ удается снизить риск развития осложнений у плода и матери с 80 до 50–53%. При отсутствии терапии возможно возникновение таких нарушений беременности, как внутриутробная задержка развития плода, гипотрофия, преждевременные роды и внутриутробная гибель плода [21]. Примерно у 1/2 новорожденных определяется гипокальциемия, которая вызвана внутриутробным подавлением функционирования паращитовидных желез. В большинстве случаев гипокальциемия носит транзиторный характер и легко купируется дополнительным введением кальция ребенку. Однако в литературе описаны случаи, когда гипопаратиреоз у новорожденных длился несколько месяцев или оставался в течение всей жизни [19]. Предполагают, что это связано с тератогенным действием повышенного уровня кальция в крови плода, что приводит к нарушению процессов эмбриогенеза. Также ГПТ является фактором риска самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках [20, 25]. При ПГПТ самопроизвольный выкидыш регистрируется в 3–5 раз чаще, и в большинстве случаев прерывание беременности отмечается во II триместре [21]. При этом около 70% прерываний беременности наблюдается при достижении уровня кальция в крови 11,4 мг/дл или более, в то время как при содержании кальция более 11 мг/дл у пациенток отмечаются лишь общие симптомы в виде повышенной утомляемости, снижения массы тела, тошноты, рвоты, запоров [27].

Таким образом, при выявлении гиперкальциемии необходимо искать причину повышения уровня кальция вследствие высокого риска развития ряда осложнений в период беременности и родов у матери и плода. Диагностика ПГПТ заключается в оценке содержания ионизированного кальция, так как в период гестации происходит увеличение внеклеточного объема и наблюдается гипоальбуминемия, что приводит к снижению общего кальция и может затруднить постановку диагноза [28, 29]. Кроме того, исследуется содержание N-терминальных фрагментов интактного паратиреоидного гормона, обладающих более длительным периодом полужизни [29]. Определение C-терминальных фрагментов обладает меньшей информативностью, так как этот показатель может быть ложно повышен у пациентов с почечной недостаточностью из-за увеличенного периода полувыведения [20, 30]. «Золотым стандартом» топической диагностики ПГПТ является радиоизотопное исследование с техницием-99m, которое противопоказано в период гестации [31]. Беременным выполняется ультразвуковое исследование, чувствительность которого составляет 69%, а специфичность – 94% при диагностике опухолевых образований паращитовидных желез. Единственным эффективным методом лечения является паратиреоидэктомия, которую предпочтительно проводить во II триместре, когда органогенез плода завершен [27]. Хирургическое вмешательство в 4,5 раза позволяет снизить частоту осложнений со стороны плода по сравнению с медикаментозной терапией, обладающей тератогенным воздействием. При выявлении опухоли в III триместре вопрос о целесообразности хирургического

вмешательства должен решаться индивидуально [20]. В наблюдениях установлено, что одновременное выполнение хирургического удаления околощитовидных желез и операции кесарева сечения позволяет снизить риск перинатальных и акушерских осложнений [27, 28].

Для синдрома МЭН 1-го типа характерно нарушение функционирования репродуктивной системы вследствие поражения высших звеньев регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [32]. Аденомы гипофиза выявляются у 20–65% пациентов с данным заболеванием, при этом у 25% синдром Вермера манифестирует с появлением симптомов поражения гипофиза [33, 34]. У большинства пациентов аденомы передней доли гипофиза представляют собой микроаденомы (менее 1 см в диаметре). В морфофункциональной структуре опухолей у пациентов с синдромом МЭН 1-го типа преобладает пролактинома [31]. Основным патофизиологическим нарушением при формировании у пациенток стойкой гиперпролактинемии является развитие гипогонадотропного гипогонадизма, который обусловлен подавлением пульсового характера секреции гонадотропин-рилизинг-гормона [33]. Клинически повышение уровня пролактина у женщин проявляется олигоменореей, аменореей, галактореей, снижением либидо, бесплодием и изменением процессов костеобразования, а также синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) [35, 36]. Длительный гипоэстрогенизм, возникающий при гиперпролактинемии, может привести к остеопении. Минеральная плотность позвоночника (bone mineral density) у данной группы женщин значительно снижается, что также связано с гиперфункцией паращитовидных желез [30]. У пациенток могут наблюдаться признаки хронического гиперандрогенизма, такие как гирсутизм и акне, обусловленные увеличением секреции дегидроэпандростерон-сульфата в коре надпочечников, а также снижением глобулина, связывающего половые гормоны, что приводит к повышению уровня свободного тестостерона [31, 37]. Макропролактинемы обычно проявляются неврологическими симптомами, вызванными действием опухоли на ближайшие ткани. У пациентов наблюдаются головные боли, выпадение полей зрения, симптомы поражения черепных нервов, гипопитуитаризм, судороги и назальная ликворея [28, 38].

Гиперпролактинемия у пациенток с синдромом МЭН 1-го типа приводит к подавлению секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), что делает овуляцию невозможной и проявляется развитием бесплодия [32]. Уменьшение пульсового выделения ЛГ как по частоте, так и по количеству связывают с тормозным действием пролактина на гипоталамус [35, 39]. В результате нарушаются процессы созревания фолликулов и развивается ановуляторный цикл. Блок синтеза эстрогенов и отсутствие пикового повышения ЛГ нарушают формирование желтого тела, что сопровождается снижением секреции прогестерона [32]. У пациенток отмечаются патологические изменения менструального цикла – олиго- или полименорея, пройоменорея, увеличивается риск развития новообразований в ткани молочной железы и матки [12]. Вследствие дисбаланса тропных гормонов гипофиза, гиперандрогениемии и гипоэстрогениемии происходит склерозирование стромы и белочной оболочки, кистозная атрезия фолликулов, что проявляется возникновением у пациенток вторичного СПКЯ и хронических ановуляторных циклов [32]. Диагностика лактотропной аденомы заключается в определении уровня пролактина и тропных гормонов гипофиза в сыворотке крови, исследовании полей зрения, а также проведении топической диагностики с помощью магнитно-резонансной томографии [31, 33, 38]. Необходимо учитывать, что в период гестации возможно прогрессирование опухоли из-за повышения уровня эстрогена, оказывающего стимулирующее воздействие на лактотрофы гипофиза [37]. В большинстве

случаев лактотропные аденомы чувствительны к действию блокаторов дофаминовых рецепторов [30]. При неэффективности консервативного лечения или при наличии опухоли размером более 3 см рекомендуется рассмотреть возможность проведения трансфеноидального оперативного вмешательства. Другие опухоли гипофиза, возникающие в рамках синдрома МЭН 1-го типа, менее чувствительны к фармакологической терапии и часто требуют хирургического лечения [28].

Таким образом, исходя из изложенного, можно сделать вывод, что синдром МЭН 1-го типа оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье женщин. Несмотря на то что синдром Вермера представляет собой достаточно редкое заболевание, он приводит к нарушениям полового созревания девушек, патологическим изменениям менструального цикла, бесплодию, самопроизвольным абортam и значительно увеличивает риск развития акушерских и перинатальных осложнений. Пациенткам с этим заболеванием на этапе планирования беременности необходимы прегравидарная подготовка и выявление всех очагов эндокринной неоплазии. В случае наступления беременности женщину должна наблюдать команда специалистов: врач акушер-гинеколог, невролог, эндокринолог, онколог, что поможет снизить риск развития осложнений и сохранить жизнь матери и ребенку.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Saunders Elsevier Publ 2014; 1311–13.
- Agarwal SK. Exploring the tumors of multiple endocrine neoplasia type 1 in mouse models for basic and preclinical studies. *Int J Endocr Oncol* 2014; 1: 153–61. DOI: 10.2217/ije.14.16
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol* 2014; 386: 2–15. DOI: 10.1016/j.mce.2013.08.002
- Khatamil F, Tavangar SM. Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes from Genetic and Epigenetic Perspectives. *Biomark Insights* 2018; 13: 1177271918785129. DOI: 10.1177/1177271918785129.
- Lodewijk LBP, Kist JW, Conemans EB et al. Thyroid incidentalomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 337–42. DOI: 10.1530/EJE-14-0897.
- Jeong YJ, Oh HK, Bong JG. Multiple endocrine neoplasia type 1 associated with breast cancer: a case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2014; 8: 230–234. DOI: 10.3892/ol.2014.2144.
- Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (4): 59–62. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.59-62 [Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (4): 59–62. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.4.59-62 (in Russian).]
- Khatami F, Tavangar SM. Current diagnostic status of pheochromocytoma and future perspective: a mini review. *Iran J Pathol* 2017; 12: 313–22.
- Valdés N, Navarro E, Mesa J et al. RET Cys634Arg mutation confers a more aggressive multiple endocrine neoplasia type 2A phenotype than Cys634Tyr mutation. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 301–7. DOI: 10.1530/EJE-14-0818
- Купина А.Д., Петров Ю.А., Березовская К.Е. Особенности патогенеза и диагностики феохромоцитомы и параганглиомы во время беременности. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; (3). www.science-education.ru/ru/article/view?id=28778. [Kupina A.D., Petrov Yu.A., Berezovskaia K.E. Osobennosti patogenezia i diagnostiki feokhromotsitomy i paragangliomy vo vremia beremennosti. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. 2019; (3). www.science-education.ru/ru/article/view?id=28778 (in Russian).]
- Wells SA, Jr, Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 567–610. DOI: 10.1089/thy.2014.0335
- Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Endocrinology. National leadership. Pod red. I.I. Dedova. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. (in Russian).]
- Norton JA, Krampitz G, Jensen RT. Multiple Endocrine Neoplasia: Genetics & Clinical Management. *Surgl Oncol Clin N Am* 2015; 24 (4): 795–832. DOI: 10.1016/j.soc.2015.06.008
- Bartsch DK, Albers M, Knoop R et al. Higher risk of aggressive pancreatic neuroendocrine tumors in MEN1 patients with MEN1 mutations affecting the CHES1 interacting MENIN domain. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: E2387–2391. DOI: 10.1210/jc.2013-4432
- Древалъ АВ. Эндокринология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Dreval A.V. Endocrinology: a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]

16. Chung YJ, Hwang S, Jeong JJ et al. Genetic and epigenetic analysis in Korean patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrinol Metab* 2014; 29: 270–9. DOI: 10.3803/EnM.2014.29.3.270
17. Di Meo G, Sgarrella LI, Ferraro V et al. Parathyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: case report and systematic literature review. *Clin Exp Med* 2018; 18: 585–93. DOI: 10.1007/s10238-018-0512-7
18. Goudet P, Le Bras A, Cardot-Bauters C et al. MEN1 disease occurring before 21 years old. A 160-patient cohort study from the GTE (Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines). *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (4): 1568–77. DOI: 10.1210/jc.2014-3659
19. Schnatz PF, Curry SL. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57 (6): 365–76.
20. Мокрышева Н.Г., Мамедова Е.О., Пигарова Е.А. и др. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа с тремя классическими компонентами и глиомой хиазмы: особенности поражения органов-мишеней (обзор литературы и клиническое наблюдение). *Терапевтический архив*. 2015; 87 (12): 122–7. [Mokrysheva N.G., Mamedova E.O., Pigarova E.A. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome with three classical components and chiasm glioma: Specific features of target organ lesions and a clinical observation. *Therapeutic Archive*. 2015; 87 (12): 122–7 (in Russian).]
21. Mistry M, Gupta M, Kaler M. Pregnancy in multiple endocrine neoplasia type 1 equals multiple complications. *Obstet Med* 2014; 7 (3): 123–5. DOI: 10.1177/1753495X14532634
22. Singh Ospina NTG, Lee RA, Reading CC et al. Safety and efficacy of percutaneous parathyroid ethanol ablation in patients with recurrent primary hyperparathyroidism and multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: E87–90. DOI: 10.1210/jc.2014-3255
23. Montenegro FLM, Brescia MDG, Lourenco DM Jr et al. Could the less-than subtotal parathyroidectomy be an option for treating young patients with multiple endocrine neoplasia type 1-related hyperparathyroidism? *Front Endocrinol* 2019; 10: 123. DOI: 10.3389/fendo.2019.00123
24. Hultin H, Hellman P, Lundgren E et al. Association of parathyroid adenoma and pregnancy with pre-eclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (9): 3394–9. DOI: 10.1210/jc.2009-0012
25. Калинин А.П., Котова И.В., Бритвин Т.А. и др. Гиперкальциемический криз. Альманах клинической медицины. 2014; 32: 101–4. [Kalinina A.P., Kotova I.V., Britvin T.A. et al. Giperkaltsemicheskiy kriz. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2014; 32: 101–4 (in Russian).]
26. Tonelli F, Marini F, Giusti F, Brandi ML. Total and subtotal parathyroidectomy in young patients with multiple endocrine neoplasia type 1-related primary hyperparathyroidism: potential post-surgical benefits and complications. *Front Endocrinol* 2018; 9: 558. DOI: 10.3389/fendo.2018.00558
27. Laimore TCGC, Quinn CE, Sigmund BR et al. A randomized, prospective trial of operative treatments for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 2014; 156 (6): 1326–34. DOI: 10.1016/j.surg.2014.08.006
28. Daglar HK, Kirbas A, Biberoglu E et al. Management of a multiple endocrine neoplasia type 1 during pregnancy: A case report and review of the literature. *J Exp Ther Oncol* 2016; 11 (3): 217–20.
29. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Клинические рекомендации. Проблемы эндокринологии*. 2016; 60 (6): 40–77. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Mokrysheva N.G. i dr. Pervichnyi giperparatireoz: klinika, diagnostika, differentsial'naya diagnostika, metody lecheniya. *Klinicheskie rekomendatsii. Problemy endokrinologii*. 2016; 60 (6): 40–77 (in Russian).]
30. De Laat JM, van Leeuwen RS, Valk GD. The importance of an early and accurate MEN1 diagnosis. *Front Endocrinol* 2018; 9: 533. DOI: 10.3389/fendo.2018.00533
31. Kamilaris C, Stratakis CA. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front Endocrinol* 2019; 10: 1–15. DOI: 10.3389/fendo.2019.00339
32. Мокрышева Н.Г., Липатенкова А.К., Таллер Н.А. Первичный гиперпаратиреоз и беременность. *Акушерство и гинекология*. 2016; 10: 18–25. DOI: 10.18565/aig.2016.10.18-25 [Mokrysheva N.G., Lipatenkova A.K., Taller N.A. Pervichnyi giperparatireoz i beremennost'. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016; 10: 18–25. DOI: 10.18565/aig.2016.10.18-25 (in Russian).]
33. Nunes VSSG, Perone D, Conde SJ, Nogueira CR. Frequency of multiple endocrine neoplasia type 1 in a group of patients with pituitary adenoma: genetic study and familial screening. *Pituitary* 2014; 17: 30–37. DOI: 10.1007/s11102-013-0531-z
34. Мамедова Е.О., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А. и др. Фенкопии синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа: роль генов, ассоциированных с развитием аденом гипофиза. *Проблемы эндокринологии*. 2016; (4): 4–10. [Mamedova E.O., Mokrysheva N.G., Pigarova E.A. i dr. Fenokopii sindroma mnozhestvennykh endokrinnykh neoplazii 1 tipa: rol' genov, assotsirovannykh s razvitiem adenom gipofiza. *Problemy endokrinologii*. 2016; (4): 4–10 (in Russian).]
35. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Human Reprod Sci* 2013; 6 (3): 168–75. DOI: 10.4103/0974-1208.121400
36. Петров Ю.А. *Здоровье семьи – здоровье нации*. М.: Медицинская книга, 2018. [Petrov Yu.A. *Family health – health of the nation*. Moscow: Meditsinskaya kniga, 2018. (in Russian)].
37. Тевосян Л.Х., Древал А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа: клинический случай. *РМЖ*. 2017; 1: 61–3. [Tevosian L.Kh., Dreval A.V., Kriukova I.V., Barsukov I.A. Sindrom mnozhestvennoi endokrinnoi neoplazii 1-go tipa: klinicheskii sluchai. *RMZh*. 2017; 1: 61–3 (in Russian).]
38. Ветров В.В., Васильев В.Е., Иванов Д.О. и др. Синдром гиперстимуляции яичников (клиническое наблюдение). *Детская медицина Северо-Запада*. 2012; 3 (2): 61–5. [Vetrov V.V., Vasil'ev V.E., Ivanov D.O. i dr. Sindrom giperstimulatsii yaichnikov (klinicheskoe nabludeniye). *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2012; 3 (2): 61–5 (in Russian).]
39. Петров Ю.А., Купина А.Д., Шаталов А.Е. Роль пролактиномы в развитии репродуктивных нарушений. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 5. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29200> [Petrov Yu.A., Kupina A.D., Shatalov A.E. Rol' prolaktinomy v razvitiy reproductivnykh narusheniy. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 5. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29200> (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Петров Юрий Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2348-8809

Купина Анастасия Дмитриевна – соискатель каф. акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: anastasya1997@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1676-4649

Yuri A. Petrov – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2348-8809

Anastasia D. Kupina – Clinical Resident, Rostov State Medical University. E-mail: anastasya1997@bk.ru; ORCID: 0000-0003-1676-4649

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020

Фитоэстрогены экстракта красного клевера: механизм действия и клиническая эффективность

Г.Б. Дикке[✉]

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия
✉galadikke@yandex.ru

Аннотация

Основные положения. Менопаузальные симптомы имеют очевидную связь с нарушениями выработки нейротрансмиттеров (серотонина и норадреналина), что позволяет эффективно использовать фитоэстрогены для лечения расстройств, ассоциированных с менопаузой. Изофлавоны красного клевера проявляют достаточную эффективность в дозе 40 мг на симптомы (редукция приливов у 47–85% пациенток, бессонницы – у 53%, тревоги и депрессии – у 76–81%, а также оказывает положительное действие на эндокринно-метаболические нарушения) при приеме в течение 3 мес. Показана безопасность их использования при длительном применении (3 года).

Заключение. Накопленные к настоящему времени сведения об эффективности и безопасности препаратов на основе экстракта красного клевера позволяют рекомендовать их в качестве альтернативы менопаузальной гормональной терапии для лечения расстройств, ассоциированных с involuntary изменениями женской репродуктивной системы в период peri- и постменопаузы.

Ключевые слова: менопауза, менопаузальный синдром, серотонин, норадреналин, фитоэстрогены, изофлавоны, генистеин, Феминал.

Для цитирования: Дикке Г.Б. Фитоэстрогены экстракта красного клевера: механизм действия и клиническая эффективность. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200249

Review

Red clover extract phytoestrogens: action mechanism and clinical efficiency

Galina B. Dikke[✉]

Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint Petersburg, Russia
✉galadikke@yandex.ru

Abstract

Key points. Menopausal symptoms are clearly associated with impaired production of neurotransmitters (serotonin and norepinephrine), which allows the efficient use of phytoestrogens to treat disorders associated with menopause. Isoflavones of red clover show sufficient efficacy in a dose of 40 mg for symptoms (reduction of hot flashes in 47–85% of patients, insomnia in 53%, anxiety and depression in 76–81%, and also has a positive effect on endocrine and metabolic disorders) with admission for 3 months. The safety of their use during long-term use (3 years) is shown.

Conclusion. To date, information about the effectiveness and safety of drugs based on red clover extract allows us to recommend them as an alternative to menopausal hormone therapy for the treatment of disorders associated with involuntary changes in the female reproductive system during peri- and postmenopause.

Key words: menopause, menopausal syndrome, serotonin, norepinephrine, phytoestrogens, isoflavones, genistein, Feminal.

For citation: Dikke G.B. Red clover extract phytoestrogens: action mechanism and clinical efficiency. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200249

Введение

Известно, что снижение эстрогенпродуцирующей функции яичников, наступающее вследствие involuтивных изменений в организме женщин в период peri- и постменопаузы, характеризуется многочисленными клиническими проявлениями, однако не все они, как продемонстрировано, являются следствием дефицита эстрогенов [1]. В зарубежных и отечественных клинических руководствах описывают три категории симптомов, связанных с менопаузой: ранние – вегетативно-сосудистые (приливы) и психоэмоциональные (нарушения сна/бессонница, лабильность настроения/депрессия, расстройства когнитивной функции), средневременные (генитоуринарный менопаузальный синдром) и поздние (эндокринно-метаболические нарушения и остеопороз) [2, 3]. Для недержания мочи, сексуальной дисфункции и других симптомов полученные данные свидетельствуют о неоднозначной связи с менопаузой и эффективности их лечения препаратами менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [1]. Иные, кроме применения МГТ, пути воздействия на механизмы возникновения менопаузальных симптомов и способов достижения их редукции представляются важными в ситуациях недостаточной эффективности МГТ, при наличии противопоказаний или ее неприемлемости (отказ пациентки) [4]. Кроме того, Британское общество менопаузы обращает внимание врачей на то, что многие женщины могут испытывать трудности с получением МГТ из-за текущей ситуации с коронавирусом [5].

Среди альтернативных методов лечения менопаузальных расстройств у женщин (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, габапентин, бисфосфонаты, селективные модуляторы рецепторов эстрогена) исследователи особо отмечают применение фитоэстрогенов [4].

Фитоэстрогены и особенности их механизма действия

Фитоэстрогены – это нестероидные соединения растительного происхождения (биологически активные вещества или их предшественники), обладающие эстрогеноподобным действием и способные уменьшать тяжесть менопаузальных симптомов. Фитоэстрогены впервые обнаружены в 1926 г., но не было понятно, могут ли они оказывать какой-либо эффект на метаболизм человека. О способности растительных агентов устранять приливы стало известно в 1950-е годы. В 1992 г. описана четкая связь между потреблением сои, богатой фитоэстрогенами, и снижением частоты приливов, связанных с менопаузой, в странах с высоким потреблением этого продукта в рационе питания. Отмечено, что ежедневное потребление фитоэстрогенов в странах Восточной и Юго-Восточной Азии составляет около 20–50 мг на человека и менее 1 мг – в европейских странах и США [4].

Фитоэстрогены подразделяют на 2 группы: производные гликозидов – флавоноиды, включающие изофлавоны и куместраны (по структуре относящиеся к гетероциклическим фенолам) и лигнаны (класс дифенолов) [6].

На сегодняшний день наиболее изучены изофлавоны генистеин, дайдзеин, эквол и глицитин, которые являются метаболитами формононетина и биоканина А, образующихся в кишечнике из Р-гликозидов. Они находятся в больших количествах в соевых бобах и красном клевере. Последний содержит наибольшее количество фитоэстрогенов – 10–25 мг/г сухого веса, тогда как в соевых бобах – примерно 1,5 мг/г [7].

Механизм эстрогеноподобного (гормономодулирующего) действия изофлавонов. Изофлавоны по своей структуре схожи с эстрогенами человека и связываются с эстрогеновыми рецепторами (ЭР), оказывая эстрогенный либо слабый антиэстрогенный эффекты в зависимости от насыщенности организма эстрогенами [6], т.е. действуют как селективные модуляторы ЭР, но в отличие от эндогенных эстрогенов не вызывают пролиферацию гормонозависимых тканей. Это связано с тем, что изофлавоны обладают более высоким сродством к ЭР-β, которые присутствуют в таких тканях и органах, как мозг, кости и артерии. ЭР-α экспрессируются преимущественно в репродуктивных органах – матке, яичниках и молочных железах. Так, например, генистеин связывается с ЭР-α с 4% аффинностью, а с ЭР-β – с 87%. Однако фитоэстрогены проявляют в сотни и тысячи раз более низкую биологическую активность по сравнению с эндогенными эстрогенами. Вместе с тем постоянное потребление человеком растительной пищи, молока и мяса травоядных животных либо пищевых добавок может приводить к значительной концентрации фитоэстрогенов в организме, что может компенсировать этот недостаток [6].

При дефиците эндогенных гормонов фитоэстрогены оказывают стимулирующее действие на ЭР, а при избытке – конкурентно связываются с ЭР, тем самым «защищая» от более мощного влияния эстрадиола [7]. Поскольку β-рецепторы широко представлены в гипоталамусе и лимбико-ретикулярном комплексе, основное действие фитоэстрогенов оказывают на сосуды и нервную систему за счет нормализации синтеза и обмена серотонина, дофамина и норадреналина и повышения уровней β-эндорфина и нейротензина [8].

Кроме того, изофлавоны оказывают влияние на организм человека другими способами. Под влиянием изофлавонов наблюдается ингибирование синтеза и активности некоторых ферментов, участвующих в метаболизме эстрогена, в результате чего изменяются его биологические эффекты. Изофлавоны могут ингибировать связывание андрогенов с глобулином, связывающим половые стероиды, увеличивая тем самым уровень свободно циркулирующих гормонов [8].

Механизм антиоксидантного действия изофлавонов. Обладая антиоксидантной активностью, они защищают организм от окислительного стресса, оказывая при этом прямое действие, подавляя действие свободных радикалов, и косвенное, повышая активность антиоксидантных ферментов – каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы [9].

Механизм цитостатического и противоопухолевого действия изофлавонов. Изофлавоны подавляют активность фермента тирозинкиназы, который оказывает влияние на пролиферацию клеток и аномальный ангиогенез, путем ингибирования сигнальных путей, связанных с тирозинкиназными рецепторами. Активация ErRE-опосредованной индукции экспрессии генов и усиление клеточной защиты также могут быть связаны со снижением опухолевых рисков [10]. В уменьшении риска развития рака играют роль эпигенетические изменения под влиянием генистеина, приводящие к изменениям в экспрессии генов, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток: в исследованиях *in vitro* показано, что генистеин снижает метилирование нескольких генов-супрессоров опухолей, что может быть опосредовано ингибированием активности ДНК-метилтрансферазы и протеинкиназ [10].

Факторы, влияющие на реализацию биологических эффектов фитоэстрогенов

Исследования прошлых лет, оценивающие эффективность добавок фитоэстрогенов в отношении менопаузальных симптомов, демонстрировали неоднозначные результаты и подвергались сомнению, поскольку ряд факторов (состав, дозировки, продолжительность приема), влияющих на ответ пациентов, недостаточно учитывались, на что обращали внимание эксперты Кокрановского сообщества [11]. В последующие годы выявлены наиболее значимые из них.

Состав изофлавонов в препаратах. Не все изофлавоны обладают высокой эстрогеноподобной активностью. Препараты с преимуществом содержанием дайдзеина и генистеина оказывают больший эффект, поскольку они проявляют максимальные среди фитогормонов эстрогеноподобные свойства [12]. В качестве источников изофлавонов, прежде всего генистеина, продукты красного клевера используются в производстве пищевых добавок. Сравнительное исследование показало уменьшение вазомоторных симптомов через 12 нед применения на 34% от исходной их частоты у женщин, получавших препарат на основе черного кокоша (цимицифуга рацемоза) и на 54% – красного клевера, при этом эффект плацебо в разных исследованиях наблюдался в пределах от 10 до 36% [13]. Эффект препаратов сои к концу 12-й недели в нескольких исследованиях, представленных в обзоре, составил от 40 до 57% [14].

Учеными Венского университета (V. Beck и соавт., 2005) на основании биохимических и фармакологических данных в свете клинических аспектов показано, что действие комбинации изофлавонов красного клевера – биоканина А, формононетина, дайдзеина и генистеина (содержатся в средстве Феминал) – совпадает с действием эстрогена на женский организм в большей степени, чем действие цимицифуги или комбинации изофлавонов сои, которая содержит дайдзеин и генистеин и небольшие количества глицитина, который не обладает выраженным эстрогенным эффектом [15].

Активная форма изофлавонов. Изофлавоны из пищевых продуктов под действием ферментов пищеварения и процессов брожения преобразуются с образованием биологически активных агликонов. Агликоны изофлавонов относительно устойчивы к деградации в желудочно-кишечном тракте и в основном всасываются из толстой кишки. Недостаточность микробиоты кишечника у индивидов может препятствовать этому процессу. Создание синтетических препаратов в агликолевой форме (например, агликон генистин – активный метаболит изофлавонов) предполагает исключение этого недостатка [9]. Эстрогенная активность агликонов намного выше по сравнению с гликозидами изофлавонов, которые практически не способны вызвать эстрогенный ответ клеток [7].

Доза изофлавонов. Для того, чтобы обеспечить достаточный уровень генистеина, вдвое превышающий пороговый уровень воздействия, который необходим для облегчения приливов, в организм должно поступать не менее 30 мг/сут синтетического генистеина [16], а именно столько поступает в организм азиатских женщин, употребляющих традиционную пищу. Адекватная доза агликон генистеина в комбинации с другими изофлавонами в препарате (например, средство Феминал содержит 40 мг) имеет важное значение для обеспечения желаемого эффекта.

Базовые клинические показатели. Оценка эффективности добавок изофлавонов для облегчения приливов проведена на основании 13 исследований с участием более 1700 женщин. Выявлена статистически значимая связь ($p=0,01$) между начальной частотой приливов и эффективностью лечения. Эффект составил 46% у пациенток с начальной частотой 5 эпизодов в день и дальнейшим повышением эффективности примерно на 5% для каждого дополнительного эпизода прилива в день, что было выше, чем в группе плацебо [17].

Феминал®

ИЗОФЛАВОНЫ ЭКСТРАКТА КРАСНОГО КЛЕВЕРА В КАПСУЛАХ

Продолжительность лечения. Восемь недель лечения может быть достаточно, чтобы судить о том, является ли вмешательство с использованием изофлавонов эффективным для облегчения вазомоторных симптомов [17]. Обычно к 3-му месяцу терапии достигается максимальный эффект, который стабилизируется на протяжении следующих 12 мес [13]. Через 4 нед после прекращения лечения наблюдается сохранение достигнутого эффекта [17].

Среди женщин в пери- и ранней постменопаузе (до 3 лет) в среднем возрасте 51,3 года с наличием менопаузальных симптомов средней степени тяжести, получавших Феминал, который содержит экстракт красного клевера, на протяжении 1 года, статистически значимое снижение модифицируемого менопаузального индекса достигнуто к 3 мес, оно сохранялось на протяжении 6 мес, но к 12 мес терапии достигнутый эффект оставался лишь у 1/4 пациенток. Авторами исследованы уровни гонадотропных гормонов в крови, которые не претерпевали значимых изменений, так же как и уровень эстрадиола среди женщин, принимавших Феминал, тогда как у пациенток, его не принимавших, концентрация эстрадиола снижалась ($p=0,007$) [18].

Влияние изофлавонов на уровень нейротрансмиттеров. Изучение динамики уровней серотонина и дофамина в сыворотке крови, свидетельствующей о патогенетической составляющей действия экстракта красного клевера, показало, что к 3-му месяцу произошло повышение в плазме крови серотонина с $116,8 \pm 43,5$ до $136,0 \pm 71,8$ нг/мл ($p=0,04$) и дофамина с $0,063 \pm 0,02$ до $0,088 \pm 0,03$ нг/мл ($p=0,002$) в отличие от контроля, где эти изменения статистически незначимы. К 12-му месяцу достигнутые показатели оставались выше по сравнению с исходными [18].

Исследования последних лет позволили накопить немало результатов по влиянию 30–50 мг изофлавонов на менопаузальные симптомы. Выводы, которые сделаны в 2018 г. на основании систематического обзора, объединившего исследования 2013–2017 гг. (25 статей, в том числе 7 метаанализов, 14 рандомизированных, 2 когортных и 2 перекрестных исследования), более не оставляют сомнений: фитоэстрогены, обладающие эстрогеноподобным эффектом, могут рассматриваться в качестве лечения для купирования симптомов менопаузы и улучшения качества жизни женщин [19].

Влияние изофлавонов красного клевера на клинические симптомы менопаузы

Приливы. Метаанализ 10 исследований с общим числом 35 445 женщин показал, что до 85% пациенток имеют приливы со средней 4–5-летней длительностью, при этом они начинаются примерно за 1 год до последней менструации [13, 20]. Продолжительность их может быть до 10 или более лет [1].

Результаты изучения влияния синтетического генистеина в суточной дозировке 30 мг на симптомы менопаузы в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (РКИ) продемонстрировали первые доказательства его эффективности. Показано, что он снижает частоту приливов с 9,4 до 4,7 эпизода в день к 12-й неделе лечения у 51% пациенток против 29% получавших плацебо (с 9,9 до 7,1; $p=0,026$) [21].

В дальнейшем систематический обзор 2015 г. (11 РКИ) показал, что изофлавоны экстракта красного клевера способствуют уменьшению частоты и интенсивности приливов на 47–85% против оставшихся стабильными базовых показателей в группах плацебо. Максимальные изменения констатированы на 10-й неделе и после 12-й оставались стабильными. При сравнении экстракта красного клевера с препаратами МГТ эффект достигнут у 57 и 92% пациенток соответственно ($p=0,01$). Процент пациенток с симптомами, сообщивших о ночной потливости, уменьшился с 96 до 30% в группе принимавших экстракт красного клевера против с 96 до 92% – плацебо ($p<0,05$) [22]. В одном из исследований частота этого симптома снизилась еще больше – на 73% [23].



**КРАСНЫЙ КЛЕВЕР –
ПРИРОДНЫЙ ИСТОЧНИК
СРАЗУ ЧЕТЫРЕХ
ИЗОФЛАВОНОВ,
С НАИБОЛЬШЕЙ
ИХ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ¹**

- ✿ АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА²
- ✿ УДОБЕН В ПРИМЕНЕНИИ – ОДНА КАПСУЛА В ДЕНЬ¹
- ✿ МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ ДЛИТЕЛЬНО¹



ФМН_С_2_2019 На правах рекламы

1. Инструкция по применению капсул Феминал®
2. Доброхотова Ю.Э. и соавт. Альтернативная коррекция климактерических расстройств. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. №4. Сентябрь. 2008.

Свидетельство о государственной регистрации
KZ.16.01.78.003.E.000083.01.19

Организация, принимающая претензии потребителей:
000 «ЭГИС-РУС», 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Эффективность применения Феминала у женщин, находящихся в хирургической менопаузе и медикаментозной псевдоменопаузе (при приеме агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона – аГнРГ), изучена российскими исследователями. Для устранения симптомов гипоэстрогемии Феминал назначали по 1 капсуле (100 мг сухого экстракта красного клевера, стандартизованного до 40% изофлавонов, т.е. 40 мг) 1 раз в день в течение 3 мес с 7–10 сут послеоперационного периода или с конца 1-го месяца применения аГнРГ. Авторами выявлена высокая частота клинических проявлений менопаузального синдрома: в 1-й группе они появились у 77% пациенток на 5–7-е сутки послеоперационного периода, во 2-й – у 41% на 3–4-й неделе от начала приема аГнРГ. Эффект Феминала проявлялся уже через 2–4 нед и достигал максимума через 3 мес, что выражалось в исчезновении или уменьшении нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов у 57 и 68% пациентов соответственно (p – не указан) [24].

Нарушения сна. Более 50% женщин ко времени наступления постменопаузы сообщают о нарушении сна [25]. Фрагментация сна, связанная с частыми пробуждениями, коррелирует с высокой частотой умеренных/тяжелых приливов, что, в свою очередь, связано с повышением артериального давления (АД). При этом отмечена корреляция уровня ночного АД с цереброваскулярными и кардиальными осложнениями и повышением общей смертности [26]. На основании полисомнографии в одном РКИ показано значительное повышение эффективности сна в группе женщин, получавших препарат из изофлавонов в течение 4 мес, по сравнению с плацебо: число женщин с умеренной или интенсивной бессонницей снизилось с 89,5 до 36,9%, тогда как в группе плацебо – с 94,7 и 63,2% соответственно [27].

Лабильность настроения, тревога и депрессия. Несколько крупных когортных исследований показали повышенный риск лабильности настроения и тревоги во время менопаузального периода и приблизительно 3-кратное повышение риска развития депрессии во время постменопаузы по сравнению с пременопаузой (около 20% женщин страдают депрессией) [28]. Применение изофлавонов красного клевера в течение 3 мес связано со значительным снижением тревожности на 76% и депрессии на 78,3% по шкале HADS и 80,6% – по шкале депрессии Zung против плацебо – на 21,7% [29].

В исследовании И.Ю. Ильиной и соавт. у пациенток с типичными проявлениями менопаузального синдрома, применявших Феминал, степень депрессии по шкале Бека составила $15,1 \pm 6,0$ балла – до лечения и $3,2 \pm 3,4$ балла – после лечения против $16,7 \pm 5,2$ и $21,3 \pm 5,5$ балла соответственно среди не получавших лечения. Степень тревожности по шкале Спилберга снизилась с $14,1 \pm 13,8$ до $4,9 \pm 7,9$ балла против $16,5 \pm 14,5$ и $20,1 \pm 11,9$ балла соответственно [30].

Изменения когнитивной функции во время перименопаузы проявляются у 62–82% пациенток ухудшением памяти и концентрации внимания, причем эти симптомы более распространены в постменопаузе [31]. Они коррелируют с приливами, тревогой, депрессией, нарушением сна и негативным восприятием своего здоровья [32, 33].

Исследования, проведенные с изофлавонами сои и красного клевера в отношении их влияния на когнитивные функции, показали значительное улучшение невербальной кратковременной памяти и тестов исполнительной функции, а также умственной гибкости и способности планирования [34]. Тест зрительно-пространственной памяти при приеме экстракта красного клевера (содержание формонетина – 25 мг, биоханина – 2,5 мг и менее 1 мг дайдзеина и генистеина) в течение 6 мес улучшился на 12% против -3% при приеме плацебо ($p < 0,01$), а изменение когнитивной деятельности составило +2,1 против -1,3 отн. ед. соответственно ($p < 0,01$) [35].

Качество жизни. Изучение качества жизни по опроснику MENQoL (Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire),

состоящего из 4 доменов, проведено в РКИ у женщин с менопаузальными симптомами средней степени тяжести при приеме 45 мг изофлавонов красного клевера в течение 8 нед. Результаты показали значительное улучшение по сравнению с исходными значениями средней оценки общего качества жизни, а также вазомоторного, психосоциального и физического доменов [29].

Состояние уrogenитального тракта и сексуальная функция. Интересен факт увеличения уровня свободного тестостерона на 22%, выявленный М. Imhof и соавт. в 2006 г., что позволяет предположить возможное влияние изофлавонов на состояние уrogenитального тракта и сексуальную функцию. Действительно, позднее в исследовании М. Lirovas и соавт. показано увеличение либидо на 18% в группе принимавших 40 мг изофлавонов против 5% в группе плацебо (по шкале 0–100) через 3 мес. Индекс женской сексуальной функции (по опроснику FSFI) увеличился через 12 мес с 18,8 до 22,5 балла против снижения с 22,8 до 19,3 балла соответственно ($p < 0,05$ для обеих групп). На мочевые симптомы, такие как недержание мочи и дизурия, изофлавоны влияния не оказали. Общая удовлетворенность женщин лечением составила 87,3% против 29,8% в группе плацебо ($p < 0,05$) [36].

Эксперты Международного общества по менопаузе обращают внимание, что есть данные, которые демонстрируют полезную активность фитоэстрогенов при явлениях уrogenитальной атрофии – всего 8 нед перорального применения 40 мг изофлавонов красного клевера привело к увеличению индекса созревания эпителия влагалища (снижение количества парабазальных и увеличение поверхностных клеток) [37].

В систематическом обзоре и метаанализе 2015 г. в отношении соевых изофлавонов положительные эффекты оказались неопределенными из-за неоднородности исследований (дозы и продолжительность лечения) [38]. В более позднем метаанализе продемонстрировано, что использование препаратов с изофлавонами сои в дозировке от 47 до 200 мг в день в течение 4–53 нед не привело к увеличению индекса созревания вагинального эпителия ($p = 0,77$) [39].

Кожа и волосы. В двойном слепом РКИ изучено влияние 40 мг агликоновых изофлавонов продолжительностью приема 3 мес у женщин в постменопаузе на основании визуальной аналоговой шкалы. Показано улучшение состояния кожи с 6,2 до 18,6, волос – с 4,2 до 7,3, сухости и жжения в глазах – с 5,3 до 7,8 балла ($p < 0,05$) [40]. Использование изофлавонов в течение 6 мес вызвало увеличение толщины эпителия кожи на 23,4%, количества эластических и коллагеновых волокон (у 75,8 и 86,2% женщин соответственно), а также количества кровеносных сосудов в дерме (у 70%; $p < 0,01$ для всех показателей) [41].

Обменно-эндокринные нарушения. В обновленном в 2018 г. метаанализе представлены результаты исследований о влиянии экстракта красного клевера на обменно-эндокринные функции организма у женщин в постменопаузе [42]. Так, у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа, которые принимали по 50 мг изофлавонов в течение 4 нед, отмечено снижение систолического (на 8 мм рт. ст.) и диастолического (на 3,4 мм рт. ст.) АД. У женщин в постменопаузе (но не в пременопаузе) уровень триглицеридов снижался на 9–10% при приеме в течение 3 мес (средневзвешенная разница 10,2 мг/дл), причем результаты значительно выше при базовых уровнях триглицеридов более 178 мг/дл. Продемонстрированы увеличение липопротеинов высокой плотности на 21% к 3-му месяцу (средневзвешенная разница 1,6 мг/дл), которое сохранялось на том же уровне через год при продолжении приема, и снижение концентрации липопротеинов низкой плотности и общего холестерина у женщин с избыточной массой тела (на 12,3 и 10,6 мг/дл соответственно). Не выявлено существенного влияния экстракта из красного клевера на резистентность к

инсулину и массу тела, даже если их употреблять в более высоких дозах (80 мг) в течение года [43].

Отечественными исследователями отмечено достоверное уменьшение скорости распространения пульсовой волны в аорте, свидетельствующей о жесткости сосудов, у 76,3% пациенток (с длительностью менопаузы $3,02 \pm 1,4$ года в возрасте $51,3 \pm 5,8$ года), получавших комплекс изофлавонов (Феминал 40 мг 1 раз в день в течение 12 мес). Средние значения скорости распространения пульсовой волны снизились на 17,6% ($p < 0,05$) в группе лечения, тогда как в группе сравнения отмечалась тенденция к увеличению показателя на 7,4% [44].

Метаанализ показывает, что потребление фитоэстрогенов может предотвратить резорбцию кости (ослабление потери минеральной плотности костной ткани до 5% при приеме 40 мг экстракта красного клевера в течение года). Этот благоприятный эффект наблюдался даже в низких дозах и по крайней мере в течение 3 нед приема фитоэстрогенов [45].

Побочные эффекты изофлавонов

Метаанализ побочных эффектов при сравнении групп пациенток, получавших лечение фитоэстрогенами, с плацебо или без лечения в 174 РКИ показал отличие только в частоте желудочно-кишечных расстройств (отношение шансов 1,28; 95% доверительный интервал – ДИ 1,1–1,5; $p = 0,003$). Побочные эффекты со стороны органов полового тракта, опорно-двигательного аппарата и нервной системы, а также неспецифические побочные эффекты статистически значимо не различались между группами. Общая частота побочных эффектов составила 36,7 и 38% соответственно (отношение шансов 1,01; 95% ДИ 0,95–1,08; $p = 0,2$) [46].

Безопасность изофлавонов при длительном применении

Подтверждение долговременной безопасности применения 54 мг/сут генистеина длительностью до 3 лет получено в двойном слепом РКИ с участием 389 женщин в постменопаузе. Через 36 мес использования генистеина существенно не изменялась маммографическая плотность молочной железы, сохранялась экспрессия BRCA1 и BRCA2 (все $p > 0,001$ по сравнению с исходным уровнем и плацебо), тогда как обмен сестринских хроматид уменьшался по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). В конце исследования в обеих группах наблюдалось значительное снижение толщины эндометрия (с 2,3 до 1,9 мм соответственно; $p < 0,001$). Отмечалось увеличение минеральной плотности костей по сравнению с плацебо в течение первых 2 лет, без дальнейших изменений в течение 3-го года ($p < 0,001$). Не наблюдалось никаких существенных изменений в параметрах общей безопасности (оценивались показатели свертывания крови, гемоглобин, общий сывороточный белок, креатинин в моче, печеночные и панкреатические ферменты). Ни один субъект не прекратил терапию из-за побочных эффектов [47].

Отсутствие влияния на толщину эндометрия подтверждается систематическим обзором, где показано незначительное статистически незначимое увеличение М-эхо (стандартизированная разница средних – 0,022; 95% ДИ от -0,380 до 0,424; $p = 0,92$) либо снижение на -0,55 мм ($p < 0,001$) по сравнению -0,18 мм ($p = 0,15$) в контроле ($p = 0,001$) [23].

Показаны механизмы, свидетельствующие о том, что раннее воздействие генистеина может иметь важное влияние для профилактики рака молочной железы [11]. Более того, рядом исследований продемонстрировано, что генистеин действует как химиотерапевтическое средство против различных типов рака, главным образом изменяя апоптоз, клеточный цикл, ангиогенез и подавляя метастазирование, а также обладает генотоксичностью и цитотоксичностью в отношении раковых клеток, проявляет синергизм с известными противораковыми препаратами в комбинированной терапии [48].

Таким образом, к факторам, которые необходимо учитывать при выборе между МГТ и фитотерапией, относятся: наличие гормонально зависимых заболеваний органов репродуктивной системы, факторов риска тромбозов и онкологических заболеваний, нарушений липидного спектра крови и других факторов риска, желание пациентки, а также выраженность и продолжительность симптомов. Рекомендуется принимать 40 мг/сут изофлавонов в течение от 3–6 до 12 мес. Количество изофлавонов красного клевера в каждой капсуле средства Феминал соответствует суточной потребности организма европейской женщины. Возможна длительная терапия до 2–3 лет (с перерывами по 2–3 нед через каждые 2 мес) при длительном течении ранних симптомов, средневременных симптомах и/или высоком риске поздневременных нарушений. Показаниями к применению являются менопаузальные симптомы у женщин, находящихся в периоде до и во время менопаузы. В отличие от препаратов МГТ допустимо применение фитоэстрогенов у женщин с раком молочной железы в анамнезе.

Заключение

Накопленные к настоящему времени сведения об эффективности и безопасности препаратов на основе экстракта красного клевера позволяют рекомендовать их в качестве альтернативы МГТ для лечения расстройств, ассоциированных с инволютивными изменениями женской репродуктивной системы в период пери- и постменопаузы.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44 (3): 497–515. DOI:10.1016/j.ecl.2015.05.001
- Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012; 15 (2): 105–14. DOI: 10.3109/13697137.2011.650656
- Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации РОАГ и РАМ. М., 2016. [Menopause and menopause in women. Clinical recommendations ROAG and RAM. Moscow, 2016 (in Russian).]
- Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context* 2019; 8: 212551. DOI: 10.7573/dic.212551
- British Menopause Society further update on HRT supply shortages (30 April 2020). <https://thebms.org.uk/>
- Nikolić IL, Savić-Gajić IM, Tačić AD, Savić IM. Classification and biological activity of phytoestrogens: a review. *Advanced Technologies* 2017; 6 (2): 96–106. UDC: 577.175.6:615.322.07
- Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J, Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules* 2019; 24 (6): 1076. DOI: 10.3390/molecules24061076
- Кузнецова И.В. Эффективность и безопасность генистеина в лечении вазомоторных симптомов у женщин в постменопаузе (обзор исследований). *Гинекология*. 2013; 15 (3): 4–9. [Kuznetsova I.V. Efficacy and safety of genistein in the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women (research review). *Gynecology*. 2013; 15 (3): 4–9 (in Russian).]
- Yoon G, Park S. Antioxidant action of soy isoflavones on oxidative stress and antioxidant enzyme activities in exercised rats. *Nutr Res Practice* 2014; 8 (6): 618–24. DOI: 10.4162/nrp.2014.8.6.618
- Rietjens IMCM, Lousse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol* 2017; 174 (11): 1263–80. DOI: 10.1111/bph.13622
- Pabich M, Materska M. Biological Effect of Soy Isoflavones in the Prevention of Civilization Diseases. *Nutrients* 2019; 11: 1660. DOI: 10.3390/nu11071660
- Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD001395. DOI: 10.1002/14651858.CD001395.pub4
- Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2009; 16 (6): 1156–66. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181ace49b
- Chen Li-Ru, Ko Nai-Yu, Chen Kuo-Hu. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients* 2019; 11: 2649. DOI: 10.3390/nu11112649
- Beck V et al. Phytoestrogens derived from red clover: An alternative to estrogen replacement therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 94: 499–518.

16. Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* 2009; 16: 453–7. DOI: 10.1097/gme.0b013e318d414e
17. Mattawanon N, Khunamornpong S. Short-Term Isoflavone Intervention in the Treatment of Severe Vasomotor Symptoms after Surgical Menopause: A Case Report and Literature Review. *Case Reports Obstet Gynecol* 2015. DOI: 10.1155/2015/962740
18. Балан В.Е., Рафаэлян И.В., Левкович Е.А. и др. Особенности длительного применения фитостероидов для лечения пациенток с климактерическим синдромом. *Рос. вестн. акушер-гинеколога*. 2013; 13 (5): 58–62.
[Balan V.E., Rafaelian I.V., Levkovich E.A. et al. Osobennosti dlitel'nogo primeneniia fitosteroidov dlia lecheniia patsientok s klimaktericheskim sindromom. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2013; 13 (5): 58–62 (in Russian).]
19. Keshavarz Z, Golezar S, Hajifoghaha M, Alizadeh S. The effect of phytoestrogens on menopause symptoms: A systematic review. *J Isfahan Med Sch* 2018; 36 (477): 446–59. DOI: 10.22122/jims.v36i477.9503
20. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Int Med* 2008; 23: 1507–13.
21. Evans M, Elliott JG, Sharma P et al. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas* 2011; 68 (2): 189–96. DOI: 10.1016/j.maturitas.2010.11.012
22. Chen MN, Lin CC, Liu C. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric* 2015; 18 (2): 260–9. DOI: 10.3109/13697137.2014.966241
23. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Latifnejad Roudsari R et al. Effects of red clover on hot flash and circulating hormone concentrations in menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Avicenna J Phytomed* 2015; 5 (6): 498–511.
24. Буянова С.Н., Юдина Н.В. Эффективность применения феминала в послеоперационном периоде у женщин, находящихся в хирургической менопаузе и медикаментозной псевдоменопаузе. *Рос. вестн. акушер-гинеколога*. 2014; 4: 81–7.
[Buyanova S.N., Yudina N.V. The effectiveness of feminine use in the postoperative period in women who are in surgical menopause and drug pseudomenopause. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*. 2014; 4: 81–7 (in Russian).]
25. Kligman L, Younus J. Management of hot flashes in women with breast cancer. *Curr Oncol* 2010; 17: 81–6.
26. 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. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156828
27. Nachul H, Brandão LC, D'Almeida V et al. Isoflavones decrease insomnia in postmenopause. *Menopause* 2011; 18 (2): 178–84. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181ecf9b9
28. Earley CJ. Latest guidelines and advances for treatment of restless legs syndrome. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: e08. DOI: 10.4088/JCP.12074nr3c
29. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C et al. Improvement of postmenopausal depressive and anxiety symptoms after treatment with isoflavones derived from red clover extracts. *Maturitas* 2010; 65 (3): 258–61. DOI: 10.1016/j.maturitas.2009.10.014
30. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М. Альтернативные методы лечения климактерического синдрома. *PMЖ. Мать и дитя*. 2018; 2 (1): 8–12.
[Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E., Ibragimova D.M. Alternative treatments for menopausal syndrome. *Russian Medical Journal. Mother and Child*. 2018; 2 (1): 8–12 (in Russian).]
31. Sliwinski JR, Johnson AK, Elkins GR. Memory decline in peri- and post-menopausal women: the potential of mind-body medicine to improve cognitive performance. *Integr Med Insights* 2014; 9: 17–23. DOI: 10.4137/IMI.S15682
32. Mitchell ES, Woods NF. Cognitive symptoms during the menopausal transition and early postmenopause. *Climacteric* 2011; 14: 252–61.
33. Drogos LL, Rubin LH, Geller SE et al. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause* 2013; 20: 1236–42. DOI: 10.1097/GME.0b013e318291f5a6
34. Lamporta DJ, Dyeb L, Wightman JD, Lawtonb CL. The effects of flavonoid and other polyphenol consumption on cognitive performance: A systematic research review of human experimental and epidemiological studies. *Nutr Aging* 2012; 1: 5–25. DOI: 10.3233/NUA-2012-0002
35. *Nutrition and Diet in Menopause*. Ed.: CJ Hollins Martin, RR Watson, VR Preedy. Springer Science & Business Media; 2013.
36. Ehsanpour S, Salehi K, Zolfaghari B, Bakhtiari S. The effects of red clover on quality of life in postmenopausal women. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2012; 17 (1): 34–40.
37. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13 (6): 509–22. DOI: 10.3109/13697137.2010.522875
38. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Roudsari RL. The application of soy isoflavones for subjective symptoms and objective signs of vaginal atrophy in menopause: A systematic review of randomized controlled trials. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36 (2): 160–71. DOI: 10.3109/01443615.2015.1036409
39. Saghafi N, Ghazanfarpour M, Sadeghi R et al. Effects of Phytoestrogens in Alleviating the Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Pharm Res* 2017; 16 (Suppl.): 99–111.
40. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C et al. Effect of Red Clover Isoflavones over Skin, Appendages, and Mucosal Status in Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol Int* 2011; 2011: 949302.
41. Afeju A-N, Mauro H, Ricardo S et al. Effects of isoflavones on the skin of postmenopausal women: a pilot study. *Clinics* 2009; 64 (6): 505–10. DOI: 10.1590/S1807-59322009000600004
42. Luís Á, Domingues F, Pereira L. Effects of red clover on perimenopausal and postmenopausal women's blood lipid profile: A meta-analysis. *Climacteric* 2018; 21 (5): 446–53. DOI: 10.1080/13697137.2018.1501673
43. Lee CC, Bloem CJ, Kasa-Vubu JZ, Liang LJ. Effect of oral phytoestrogen on androgenicity and insulin sensitivity in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14 (4): 315–9. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01532.x
44. Журавель А.С., Балан В.Е. Возможности фитотерапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в пери- и постменопаузе. *PMЖ. Мать и дитя*. 2017; 15.
[Zhuravel A.S., Balan V.E. The possibilities of herbal medicine in the prevention of cardiovascular diseases in peri- and postmenopausal women. *Russian Medical Journal. Mother and child*. 2017; 15 (in Russian).]
45. Salari SP, Nikfar S, Abdollahi M. Prevention of bone resorption by intake of phytoestrogens in postmenopausal women: a meta-analysis. *Age (Dordr)* 2010; 33 (3): 421–31. DOI: 10.1007/s11357-010-9180-6
46. Tempfer CB, Froese G, Heinze G. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2009; 122: 939–46. e9.
47. Marini H, Bitto A, Altavilla D et al. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (12): 4787–96. DOI: 10.1210/jc.2008-1087
48. Spagnuolo C, Russo GL, Orhan IE et al. Genistein and cancer: current status, challenges, and future directions. *Adv Nutr* 2015; 6 (4): 408–19. DOI: 10.3945/an.114.008052

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Дикке Галина Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, доц. ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева». E-mail: galadikke@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9524-8962

Galina B. Dikke – D. Sci. (Med.), Prof., Inozemtsev Academy of Medical Education. E-mail: galadikke@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9524-8962

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020

Эффективность эмболизации маточных артерий у пациенток с приращением плаценты

Р.Н. Марченко^{✉1,2}, И.И. Кукарская^{1,2}, Т.А. Ербактанова³

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия;

²ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», Тюмень, Россия;

³Клинический госпиталь «Мать и дитя», Тюмень, Россия

[✉]vrach08@rambler.ru

Аннотация

Цель. Оценка эффективности эмболизации маточных артерий у пациенток с приращением плаценты.

Материалы и методы. В ходе исследования проведен проспективный многофакторный анализ 147 индивидуальных карт беременных с приращением плаценты на фоне различных методов гемостаза: 1-я группа – эмболизация маточных артерий, 2-я – экстирпация матки, 3-я – операционный гемостаз без экстирпации матки. В ходе работы проводилась оценка уровня интраоперационной кровопотери, а также сосудистого русла матки после эмболизации. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 6.

Результаты. Минимальный объем кровопотери отмечен после эмболизации маточных артерий. При сравнении с пациентками, которым проводилась экстирпация матки и операционный гемостаз, объем кровопотери ниже на 17,7 и 9,6% соответственно. Наиболее раннее восстановление сосудистого русла матки зарегистрировано в группе пациенток, которым осуществлялась эмболизация маточных артерий, что подтверждается индексами сосудистого сопротивления в радиальных и маточных артериях.

Заключение. Эмболизация маточных артерий является эффективной органосохраняющей методикой, способствующей эффективному гемостазу, а также быстрому восстановлению сосудистого русла матки.

Ключевые слова: приращение плаценты, эмболизация маточных артерий, интраоперационная кровопотеря, сосудистое сопротивление.

Для цитирования: Марченко Р.Н., Кукарская И.И., Ербактанова Т.А. Эффективность эмболизации маточных артерий у пациенток с приращением плаценты. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 25–27. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200303

Original Article

Efficiency of uterine artery embolization in patients with placenta accreta

Roman N. Marchenko^{✉1,2}, Irina I. Kukarskaya^{1,2}, Tatyana A. Erbaktanova³

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia;

²Perinatal Center, Tyumen, Russia;

³Mother and Child Hospital, Tyumen, Russia

[✉]vrach08@rambler.ru

Abstract

Aim. Evaluation of the effectiveness of uterine artery embolization in patients with placental increment.

Material and methods. In the course of the study, a prospective multivariate analysis of 147 individual cards of pregnant women with placental increment was performed against various hemostasis methods: group 1 – embolization of the uterine arteries, group 2 – hysterectomy, group 3 – surgical hemostasis without hysterectomy. In the course of the work, the level of intraoperative blood loss, as well as the uterine vascular bed after embolization, was assessed. Statistical data processing was performed using the Statistica 6 program.

Results. Minimal blood loss was noted after uterine artery embolization. When compared with patients who underwent hysterectomy and surgical hemostasis, the volume of blood loss was lower by 17,7 and 9,6%, respectively. The earliest restoration of the uterine vascular bed was registered in a group of patients who underwent uterine artery embolization, which is confirmed by vascular resistance indices in the radial and uterine arteries.

Conclusion. Embolization of the uterine arteries is an effective organ-preserving technique that promotes effective hemostasis, as well as the rapid restoration of the uterine vascular bed.

Key words: placental increment, uterine artery embolization, intraoperative blood loss, vascular resistance.

For citation: Marchenko R.N., Kukarskaya I.I., Erbaktanova T.A. Efficiency of uterine artery embolization in patients with placenta accreta. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 25–27. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200303

На сегодняшний день, несмотря на современные достижения медицины, массивные послеродовые кровотечения остаются актуальной проблемой акушерства и гинекологии. Приращение плаценты является весьма серьезным осложнением беременности ввиду наличия выраженной угрозы кровотечения и сопутствующих ранних и отсроченных осложнений [1, 2]. Как известно, экстирпация матки в современных условиях – операция выбора при отсутствии эффекта от проведения органосохраняющих методик [3–5]. В то же время все больше внимания уделяется органосохраняющим методикам, способствующим сохранению репродуктивной функции, а также меньшей травматизации женщин [6–9]. Имеются также определенные ограничения, связанные с доступностью данных методик. В современной литературе есть весьма разрозненные данные в отношении эффективности данных методик при остановке кровотечений у пациенток с приращением плаценты, а также послеоперационного восстановления кровообращения. Целью исследования являлась оценка эффек-

тивности эмболизации маточных артерий у пациенток с приращением плаценты.

Материалы и методы

Для выполнения сформулированной цели проведен проспективный многофакторный анализ 147 индивидуальных карт беременных с одноплодной беременностью, закончившейся родами или внезапным прерыванием беременности за период с 2005 по 2020 г. Пациентки, участвовавшие в исследовании, имели окончательный диагноз по международной классификации болезней «Приращение плаценты». Предшествующие беременности обследование и лечение, наблюдение беременности и роды у всех женщин проведены на базе ГБУЗ ТО «Перинатальный центр».

Все обследованные женщины разделены на 3 клинические группы. Основным принципом деления участниц исследования на группы стал вид оперативного вмешательства в связи с послеродовым кровотечением из-за приращения плаценты. Так, 1-ю группу составили женщины (n=106, средний возраст

Группа	Объем кровопотери, мл	Mx±m
1-я (n=106)	1258,5* **	25,4
2-я (n=31)	3480,4*	42,5
3-я (n=10)	2466,0	37,1

*Статистически значимые различия при сравнении с 3-й группой ($p<0,05$); **статистически значимые различия при сравнении 1 и 2-й исследуемых групп ($p<0,05$).

29,2±2,9 года) с одноплодной беременностью, которым в связи с приращением плаценты проводили эмболизацию маточных артерий; 2-я (n=31, средний возраст 32,2±3,4 года) представлена женщинами, которым после родоразрешения в связи с невозможностью хирургического гемостаза выполнена экстирпация матки. Третья группа (n=10, средний возраст 31,6±3,7 года) состояла из женщин, которым в послеродовом периоде для остановки кровотечения использовали операционный гемостаз без экстирпации матки. Контрольной группой, чьи показатели использовали в основном при сравнении показателей лабораторных и инструментальных исследований, служила 4-я группа (n=20), которую составили практически здоровые женщины-доноры.

Использование доплерографической ультразвукографии для оценки состояния маточного кровотока осуществлялось путем соотношения анализа кривых скоростей кровотока в маточных артериях и артериях пуповины. Для оценки кривых скоростей кровотока определяли следующие индексы сосудистого сопротивления:

1. Индекс резистентности (ИР) = $(C - D) / C$.

2. Пульсационный индекс (ПИ) = среднее значение скорости кровотока $(C - D) / \text{средн.}$

3. Систола-диастолическое отношение (СДО) = C / D , где C – максимальная систолическая скорость кровотока, D – конечная диастолическая скорость кровотока, средн. – усредненная скорость кровотока (рассчитывается автоматически).

Размер клинической выборки в целом, а также для каждой группы и подгруппы с целью получения статистически достоверных результатов проводимых нами научных исследований определяли по стандартизированной формуле (F. Lopez-Jimenez и соавт., 1998). Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica 6. Нормальность распределения полученных результатов в вариационном ряду оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова, а также согласно правилу 2 и 3 сигм (σ). Для определения формы распределения показателей использовались методы построения гистограмм и частотного анализа. Данные, не подчинявшиеся закону нормального (гауссовского) распределения даже по одному из способов определения, представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25 и 75-й перцентили). При сравнении количественных признаков двух совокупностей не связанных выборок, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали t-критерий Стьюдента. Критерий Манна–Уитни применяли, если сравниваемые совокупности несвязанных выборок не подчинялись закону нормального распределения. Критический уровень значимости статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05, так как при этом вероятность различия составляла более 95%. Также проведен корреляционный анализ показателей с определением коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

В ходе нашего исследования все пациентки с вращением плаценты родоразрешены путем операции кесарево сечение. Достоверных различий в сроках родоразрешения не выявлено ($p>0,05$) – в среднем данный показатель составил 38,2±1,6 нед.

Показатели		ИР	ПИ	СДО
Сроки				
3 мес	1-я группа (n=106)	0,74±0,04	2,39±0,07	3,27±0,07
	3-я группа (n=10)	0,79±0,04*	2,34±0,05	3,42±0,08*
9 мес	1-я группа (n=106)	0,72±0,05	2,41±0,04	3,23±0,06
	3-я группа (n=10)	0,73±0,06**	2,4±0,06**	3,29±0,07**

Здесь и далее в табл. 3: *статистически значимые межгрупповые различия ($p<0,05$); **статистически значимые различия 3 и 9 мес после родоразрешения ($p<0,05$).

Показатели		ИР	ПИ	СДО
Сроки				
3 мес	1-я группа (n=106)	0,68±0,04	1,17±0,02	3,07±0,06
	3-я группа (n=10)	0,68±0,05	1,13±0,03*	3,15±0,05*
9 мес	1-я группа (n=106)	0,67±0,04	1,19±0,03	3,05±0,04
	3-я группа (n=10)	0,68±0,04	1,18±0,05**	3,07±0,09**

При оценке уровня кровопотери в момент родов выявлены статистически значимые различия (табл. 1). Минимальный объем кровопотери после оперативного родоразрешения отмечен в группе пациенток, где проводилась эмболизация маточных артерий. В частности, при сравнении с пациентками, которым проводилась экстирпация матки и операционный гемостаз, объем кровопотери ниже на 17,7 и 9,6% соответственно ($p<0,05$). Максимальный объем кровопотери отмечался у пациенток после экстирпации матки, он превышал средний показатель женщин после операционного гемостаза на 41,1% ($p<0,05$).

Изучение показателей индексов периферического сосудистого сопротивления через 3 и 9 мес после оперативного родоразрешения позволило установить определенные различия, продемонстрированные в табл. 2, 3.

В соответствии с полученными данными можно утверждать о восстановлении кровотока в маточных артериях через 3 мес после родоразрешения с эмболизацией маточных артерий. При сравнении ИР в 3-й группе отмечено статистически значимое повышение данного показателя на 6,7% ($p<0,05$). Кроме того, в данной группе зафиксировано увеличение СДО, превышающее аналогичный показатель 1-й группы на 4,6% ($p<0,05$). В то же время в группе пациенток с операционным гемостазом отмечается более продолжительный период восстановления, о чем свидетельствует нормализация показателей, полученных через 9 мес после оперативного родоразрешения. В частности, отмечено статистически значимое снижение ИР и СДО в сравнении с исходными данными (на 8,2 и 4,0% соответственно; $p<0,05$).

В соответствии с данными табл. 3 можно утверждать о восстановлении кровотока в радиальных артериях (как и в маточных артериях через 3 мес после родоразрешения с эмболизацией маточных артерий). В то же время при сравнении ПИ в 3-й группе отмечено статистически значимое снижение данного показателя на 3,5% ($p<0,05$). Также в этой группе зафиксировано увеличение СДО, превышающее аналогичный показатель 1-й группы на 2,6% ($p<0,05$). В то же время в группе пациенток с операционным гемостазом отмечался более продолжительный период восстановления, о чем свидетельствовала нормализация показателей только через 9 мес после оперативного родоразрешения. В частности, отмечено статистически значимое снижение ПИ и СДО в сравнении с исходными данными (на 4,4 и 2,6% соответственно; $p<0,05$).

Обсуждение

Органосохраняющие оперативные вмешательства в акушерстве и гинекологии являются наиболее перспективным направлением [10]. Если ранее проведение гистерэктомии считалось методом выбора при вращении плаценты, то сегодня современная медицина располагает рядом органосохраняющих методик, среди которых наибольшее внимание уделяется эмболизации маточных артерий [11–14]. Выбор данной методики обусловлен прежде всего очевидными преимуществами: возможностью сохранить фертильность, простотой методики, безопасностью. На сегодняшний день подчеркивается эффективность использования данной методики при миомах различных размеров, злокачественных новообразованиях шейки и тела матки [15–17].

Оценивая течение родов у пациенток с приращением плаценты с использованием различных оперативных методов остановки кровотечения, отметим, что наибольшая эффективность зафиксирована в группе пациенток, где использовалась эмболизация маточных артерий, что подтверждается статистически значимым снижением кровопотери и, соответственно, более благоприятным послеоперационным периодом. Эффективность эмболизации маточных артерий связывается прежде всего с наличием выраженного ангиоспазма, способствующего снижению кровоснабжения матки. В результате удается достичь остановки кровотечения при отсутствии некротических изменений [15]. В то же время при оценке механизма гомеостаза возникает вопрос, касающийся восстановления маточного кровотока. Полученные результаты, безусловно, отражают скорейшее восстановление сосудистого русла матки после эмболизации, что, на наш взгляд, связывается одновременно со скорейшим восстановлением функций гипоталамуса и гипофиза, является predisposing фактором для сохранения и восстановления репродуктивной функции женщины.

Заключение

Эмболизация маточных артерий – эффективная методика, позволяющая значительно снизить уровень интраоперационной кровопотери у пациенток с приращением плаценты. Кроме того, использование данной методики способствует раннему восстановлению маточного кровотока, что способствует восстановлению фертильной функции, а также благоприятному течению послеоперационного периода.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Марченко Роман Николаевич – аспирант каф. акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», зав. акушерским физиологическим отделением №2 ГБУЗ ТО «Перинатальный центр». E-mail: vrach08@rambler.ru

Кукарская Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», гл. акушер-гинеколог Департамента здравоохранения Тюменской области, глав. врач ГБУЗ ТО «Перинатальный центр»

Ербактанова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, глав. врач Клинического госпиталя «Мать и Дитя»

Литература/References

- Warrick CM, Rollins MD. Peripartum Anesthesia Considerations for Placenta Accreta. *Clin Obstet Gynecol* 2018; 61 (4): 808–27.
- Creanga AA, Boleman BT, Butwick AJ et al. Morbidity associated with cesarean delivery in the United States: is placenta accreta an increasingly important contributor? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213 (3): 384. e1–11.
- Maymon S, Maymon R, Bornstein J et al. Comparison of two approaches for placenta accreta: uterine preservation versus cesarean hysterectomy. *Harefuah* 2018; 157 (11): 696–700.
- Farasatinasab M, Moghaddas A, Dashti-Khavidaki S et al. Management of Abnormal Placenta Implantation with Methotrexate: A Review of Published Data. *Gynecol Obstet Invest* 2016; 81 (6): 481–96.
- Wang YL, Weng SS, Huang WC. First-trimester abortion complicated with placenta accreta: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019; 58 (1): 10–4.
- Carusi DA. The Placenta Accreta Spectrum: Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol* 2018; 61 (4): 733–42.
- Sun W, Yu L, Liu S et al. Comparison of maternal and neonatal outcomes for patients with placenta accreta spectrum between online-to-offline management model with standard care model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 222: 161–5.
- Reda A. Comments on: Conservative Surgical Treatment of a Case of Placenta Accreta. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018; 40 (10): 654–5.
- Long Y, Chen Y, Fu XQ et al. Research on the expression of MRNA-518b in the pathogenesis of placenta accreta. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23 (1): 23–8.
- Xu JQ. Effectiveness of embolization of the internal iliac or uterine arteries in the treatment of massive obstetrical and gynecological hemorrhages. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 372–4.
- Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Григорян А.М. и др. Актуальные вопросы лечения послеродовых кровотечений в акушерстве. *Мед. алфавит*. 2018; 1 (9): 14–7. [Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Grigorian A.M. et al. Aktual'nye voprosy lecheniia poslerodovykh krvotечeni v akusherstve. *Med. alfavit*. 2018; 1 (9): 14–7 (in Russian).]
- Зверев Д.А. Методика временной эндоваскулярной эмболизации маточных артерий при оперативном родоразрешении. *Евразийский союз ученых*. 2014; 8–6: 24–5. [Zverev D.A. Metodika vremennoi endovaskuliarnoi embolizatsii matochnykh arterii pri operativnom rodorazreshenii. *Evrasijskii soiuz uchenykh*. 2014; 8–6: 24–5 (in Russian).]
- Виницкий А.А., Шмаков П.Г. Современные представления об этиопатогенезе вращающейся плаценты и перспективы его прогнозирования молекулярными методами диагностики. *Акушерство и гинекология*. 2017; 2: 5–10. [Vinitskii A.A., Shmakov P.G. Sovremennye predstavleniia ob etiopatogeneze vrashchaniia platsenty i perspektivy ego prognozirovaniia molekuliarnymi metodami diagnostiki. *Akusherstvo i ginekologija*. 2017; 2: 5–10 (in Russian).]
- Хасанов А.А. Диагностика, профилактика и органосохраняющие методы родоразрешения беременных с вращением плаценты. *Казанский мед. журн*. 2016; 97 (4): 477–85. [Khasanov A.A. Diagnostika, profilaktika i organosokhraniiaushchie metody rodorazresheniia beremennykh s vrashchaniem platsenty. *Kazanski med. zhurn*. 2016; 97 (4): 477–85 (in Russian).]
- Олейникова О.Н. Оценка эффективности эмболизации маточных артерий при маточных кровотечениях различной этиологии. *АГ-Инфо*, 2009; 2: 38–42. [Oleinikova O.N. Otsenka effektivnosti embolizatsii matochnykh arterii pri matochnykh krvotечeniakh razlichnoi etiologii. *AG-Info*, 2009; 2: 38–42 (in Russian).]
- Шадрин Р.В., Шумова М.А., Кулик В.В., Назарян Г.С. Органосохраняющие операции у беременных с вращением плаценты: наш опыт. *Науч. вестн. здравоохранения Кубани*. 2017; 2 (50): 108–16. [Shadrin R.V., Shumova M.A., Kulik V.V., Nazarian G.S. Organosokhraniiaushchie operatsii u beremennykh s vrashchaniem platsenty: nash opyt. *Nauch. vestr. zdravookhraneniia Kubani*. 2017; 2 (50): 108–16 (in Russian).]
- Дикун Т.В., Брагинетц А.С., Терпелова А.С. и др. Эмболизация маточных артерий как метод лечения миомы матки. *Молодой ученый*. 2018; 16: 24–5. [Dikun T.V., Braginetz A.S., Terpelova A.S. et al. Embolizatsiia matochnykh arterii kak metod lecheniia miomy matki. *Molodoi uchenyi*. 2018; 16: 24–5 (in Russian).]

Roman N. Marchenko – Graduate Student, Tyumen State Medical University, Perinatal Center. E-mail: vrach08@rambler.ru

Irina I. Kukarskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Tyumen State Medical University, Perinatal Center

Tatyana A. Erbaktanova – Cand. Sci. (Med.), Mother and Child Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020

К вопросу об оптимизации энергетического и белкового обеспечения больных с нервной анорексией

В.М. Луфт[✉], А.М. Сергеева, Е.Ю. Тявокина, А.В. Лапицкий

ГБУЗ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия
✉lv_m_asper@mail.ru

Аннотация

Цель. Изучить энергетические траты и суточные потери азота у пациентов с нервной анорексией (НА) для разработки рекомендаций по оптимизации их субстратного обеспечения в период реабилитационной алиментации при высоком риске развития синдрома возобновленного питания (рефидинг-синдрома).

Материалы и методы. Изучены энергетические траты (непрямая калориметрия на аппарате Cosmed Quark RMR) и суточные потери азота у 69 больных женского пола с НА в возрасте от 18 до 55 лет, находившихся на лечении в соматопсихиатрическом отделении Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

Результаты. При реалиментации больных с НА целевое оптимальное энергетическое обеспечение составляет 56–76 ккал/сут в перерасчете на фактическую или 37–50 ккал/кг в сутки на идеальную массу тела больных, а белковое обеспечение – 1,8–2,3 г/кг на фактическую или 1,2–1,4 г/кг в сутки на идеальную массу тела. При обеспечении подобного энергетического и белкового субстратного обеспечения достигается приемлемый позитивный результат в виде постепенного набора массы тела 500–1000 г в неделю.

Заключение. Нутритивно-метаболическая терапия пациентов с НА должна проводиться в режиме персонализированной дифференцированной гипералиментации с учетом исходного трофологического статуса и адекватной метаболической переносимости постепенно возрастающей субстратной нагрузки.

Ключевые слова: нервная анорексия, метаболизм, питание.

Для цитирования: Луфт В.М., Сергеева А.М., Тявокина Е.Ю., Лапицкий А.В. К вопросу об оптимизации энергетического и белкового обеспечения больных с нервной анорексией. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 28–31. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200139

Original Article

To the question of optimizing the energy and protein supply of patients with anorexia nervosa

Valerii M. Luft[✉], Anastasiia M. Sergeeva, Elena Yu. Tyavokina, Aleksei V. Lapitskiy

Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia
✉lv_m_asper@mail.ru

Abstract

Aim. To develop a strategy of restorative nutritional and metabolic therapy for patients with anorexia nervosa (NA) considering the risk of refeeding syndrome.

Materials and methods. We studied energy expenditure (indirect calorimetry on Cosmed Quark RMR apparatus) and daily nitrogen loss in 69 female patients aged from 18 to 55 years in the somatopsychiatric department of the Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine.

Results. During realimentation of patients with NA, the desirable amount of protein supply is 1.8–2.3 g/kg per day of actual body weight or 1.2–1.4 g/kg per day of ideal body weight. The desirable amount of energy supply is 56–76 kcal/kg per day of actual body weight or 37–50 kcal/kg per day of ideal body weight of patients. Using this strategy we achieve a positive result by gradually gaining body weight (500–1000 g per week).

Conclusions. Nutritional and metabolic support of patients with NA should be carried out in the mode of patient-specific graded hyperalimantation, considering the initial somatometric indicators of trophological status and tolerance to a gradually increasing substrate load.

Key words: anorexia nervosa, metabolism, nutrition.

For citation: Luft V.M., Sergeeva A.M., Tyavokina E.Yu., Lapitskiy A.V. To the question of optimizing the energy and protein supply of patients with anorexia nervosa. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 28–31. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200139

Нервная (неврогенная, психогенная) анорексия (НА) – расстройство пищевого поведения, в основе которого лежит преднамеренная потребность больных к похудению с целью коррекции мнимой или резко переоцениваемой избыточной массы тела, реализуемая путем ограничения приема пищи (ограничительный вариант) или искусственно вызываемой рвоты, применения слабительных и мочегонных средств (очистительный вариант), а иногда и изнуряющих физических упражнений.

НА может быть самостоятельным психическим заболеванием или являться одним из синдромокомплексов целого ряда других психических заболеваний (депрессия, неврозы, шизофрения). Это заболевание чаще встречается у девочек подросткового возраста и молодых женщин (90%), но ему могут быть подвержены юноши и молодые мужчины, а также дети, приближающиеся к пубертатному периоду, и женщины более старшего возраста [1]. Частота распространенности этого расстройства пищевого поведения, по крайней мере, в странах Европы остается относительно стабильной у женщин и мужчин старше 20 лет с имеющейся тенденцией к росту этого заболевания среди девушек от 10 до 19 лет [2]. Среди пациентов с психическими заболеваниями при НА отмечается наиболее высокая летальность, составляющая, по данным различных авторов, от 2 до 16% [3–5].

Наиболее частыми причинами летальных исходов являются суицид, аритмии и инфекционные осложнения [6, 7].

Выбор оптимального объема субстратного обеспечения больных с НА

Одним из основных клинических проявлений НА является выраженная, иногда угрожающая жизни пациентов, гипотрофия. Именно в этой связи важнейшим компонентом их лечения и реабилитации является нутритивно-метаболическая терапия, направленная на восстановление должного трофологического статуса больных. При этом следует отметить, что до настоящего времени остаются дискуссионными вопросы о рациональном энергетическом и белковом обеспечении этих больных с учетом высокого риска развития у них синдрома возобновленной алиментации (рефидинг-синдрома).

Так, в соответствии с рекомендациями NICE (National Institute for Clinical Excellence) от 2004 г. для набора массы тела (МТ) 0,5–1 кг в неделю необходимо ежедневное энергетическое обеспечение (ЭО) в объеме 70–100 ккал/кг фактической МТ (ФМТ) в сутки. Это достигается путем дополнительного назначения к имеющимся среднесуточным энерготратам пациентов от 500 до 1000 добавочных килокалорий в день. Должное ЭО достигается путем постепенно

нарастающего объема суточного рациона питания больных в течение первых 10 сут лечения. При этом отсутствуют рекомендации по оптимальному белковому обеспечению таких пациентов [8]. В последних рекомендациях NICE от 2017 г. представлен алгоритм только психотерапевтического лечения больных с НА без каких-либо рекомендаций по их оптимальной реалimentации [9].

Согласно рекомендациям Американской психиатрической ассоциации (2006 г.), необходимое ЭО больных с НА в начальный период лечения должно составлять не более 30–40 ккал/кг фактической МТ (ФМТ) с дальнейшим постепенным его увеличением до 70–100 ккал/кг в сутки. При этом целевым оптимальным набором МТ считается 0,9–1,4 кг в неделю у госпитализированных и 0,23–0,45 кг – у амбулаторных пациентов [10]. Американская ассоциация диетологов рекомендует придерживаться такого объема алиментации пациентов с НА, который позволит достигать набора МТ 0,45–0,9 кг в неделю без конкретных указаний на оптимальное энергетическое и белковое субстратное обеспечение [11]. Р. Mehler и соавт. (2010 г.) предлагают обеспечивать подобных пациентов в объеме 70–80 ккал/кг и 1–1,5 г/кг белка в сутки, не превышая потребление последнего более 1,7 г/кг [12]. L. Sobotka и соавт. (2019 г.) свидетельствуют, что для увеличения МТ на 100 г/сут требуется дополнительно 600–1000 ккал сверх расходуемой энергии [13].

Нами изучены энергетические траты (непрямая калориметрия на аппарате Cosmed Quark RMR) и суточные потери азота у 69 больных женского пола с НА в возрасте от 18 до 55 лет, находящихся на лечении в соматопсихиатрическом отделении Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в 2016–2019 гг.

В зависимости от некоторых поведенческих и клинических особенностей проявления заболевания, которые определенным образом зависели от выраженности гипотрофии и показателя индекса МТ (ИМТ), все пациенты были разделены нами на 4 группы:

1. Эйфорическая (дисморфобическая) стадия, для которой характерна прогрессирующая редукция МТ на фоне ограниченного приема пищи вследствие стойкого убеждения о собственной неполноценности в связи с мнимой полнотой. При этом пациенты активно убеждают окружающих в отличном самочувствии на фоне перехода к «здоровому» питанию, полном удовлетворении своих вкусовых предпочтений, отсутствии у них чувства голода. Такое их поведение часто сочетается с чрезмерной гиперактивностью, многочасовыми большими физическими нагрузками на фоне соблюдения различных «модных» диет, частой сортировкой продуктов на полезные и вредные, стремлением питаться отдельно. ИМТ у таких пациентов составляет 18,5–16,5 кг/м².
2. Анорексibuлимическая (дисморфоманическая) стадия характеризуется стойкой установкой на дальнейшее снижение МТ, сочетанием жесткого самоограничения с периодическими периодами компульсивного переядания и вызываемой впоследствии рвотой и/или приемом больших дозировок слабительных и/или мочегонных препаратов. ИМТ, как правило, находится в пределах 16,5–14,5 кг/м².

На этой стадии могут присоединяться эндокринные нарушения (дис- или аменорея). При этом со стороны больных, в связи с обеспокоенностью за их состояние родных, часто имеет место агравация, проявляющаяся различными жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, отсутствие аппетита, боли в животе, метеоризм, запоры и др.), наличием которых объясняется невозможность должного питания. Такие пациенты на протяжении нескольких лет могут безуспешно лечиться у гастроэнтерологов по поводу «гастрита», «панкреатита», «энтероколита».

3. Астеноанорексическая стадия проявляется наличием стойкой анорексии, как правило, без пароксизмальных булимических приступов, нарастающей слабостью, снижением работоспособности. ИМТ достигает 14,5–12,5 кг/м². При этом из-за искаженного восприятия своего тела пациенты не могут критически оценить степень своего похудения. На этой стадии наблюдаются эмоциональная лабильность, тенденция к гипотермии, брадикардия в покое и тахикардия при физических нагрузках, гипотензия, ортостатические головокружения, вплоть до обморочного состояния, чувство тяжести и переполнения в эпигастрии при приеме пищи, запоры, стойкая аменорея. Нередко отмечается висцероптоз. При лабораторных исследованиях может выявляться анемия смешанного генеза, лимфопения, гипопротеинемия и гипоальбуминемия, дисэлектролитемия (гипокалиемия, гипомagneмия, гипофосфатемия).
4. Астеноахексическая (анорексикахексическая) стадия характеризуется выраженным истощением на фоне стойкой анорексии. ИМТ снижается менее 12,5 кг/м². У больных практически полностью отсутствует подкожная жировая клетчатка, имеются выраженная саркопения и мышечная слабость, которые усугубляются имеющейся гипо- или адинамией. Отмечаются выраженная общая слабость, зябкость, чувство тяжести и «переполнения» в эпигастрии после незначительного по объему (менее 200 г) приема пищи, стойкие запоры. Наблюдаются также стойкая гипотензия, ортостатические головокружения, обмороки, сердцебиение и одышка при незначительной физической нагрузке, иногда нарушения сердечного ритма и/или проводимости. В некоторых случаях имеет место психогенная орофарингиальная дисфагия, затрудняющая прием не только твердой пищи, но и жидкости. При лабораторных исследованиях часто выявляются смешанная анемия, абсолютная лимфопения, истощение висцерального пула белков (гипопротеинемия и гипоальбуминемия), дисэлектролитемия (гипокалиемия, гипомagneмия, гипофосфатемия). Прогрессируют явления висцероптоза, полиорганной дистрофии, полигланулярной эндокринной недостаточности. При этом часто наблюдается стойкая рефрактерность к проводимой реалimentации больных и крайне высокий риск развития у них рефидинг-синдрома. Так, например, по данным R. Ornstein и соавт., у 28% больных с НА наблюдается рефидинг-синдром, проявляющийся выраженной гипофосфатемией, которая наиболее часто регистрируется у пациентов в первые 3 дня их реалimentации [14].

Характеристика соматометрических показателей больных в зависимости от стадии выраженности НА представлена в табл. 1.

Таблица 1. Соматометрические показатели больных

Стадия НА	n	Возраст, годы	P, см	МТ, кг	Дефицит МТ, %	ИМТ, кг/м ²	ОП, см	КЖСТ, мм	ОМП, см
I	17	32,2±12,9	166,6±6,9	47,7±4,4	21,5±21,2	17,1±0,6	20,8±1,6	6,3±2,2	18,8±1,9
II	222	30,7±10,2	167,2±7,9	42,9±4,4	29,9±4,4	15,3±0,9	18,7±1,5	3,4±1,9	17,8±1,4
III	11	30,9±10,7	165,9±5,8	36,9±3,0	38,8±29,1	13,4±0,6	16,6±1,7	2,4±0,8	15,3±2,1
IV	19	27,7±10,4	166,2±5,9	31,1±3,9	48,6±19,8	11,3±0,9	15,0±1,3	1,9±0,4	14,4±1,4

Примечание. P – длина тела, ОП – окружность плеча на уровне средней трети плеча, ОМП – окружность мышц плеча на уровне средней трети плеча.

Виды недостаточности питания	Стадии НА			
	I	II	III	IV
	ИМТ от 16,5 до 18,5 кг/м ²	ИМТ от 14,5 до 16,5 кг/м ²	ИМТ от 12,5 до 14,5 кг/м ²	ИМТ<12,5 кг/м ²
Маразм, %	94,1	81,8	55,6	36,9
Маразматический квашиоркор, %	5,9	18,2	45,4	63,1
Квашиоркор, %	0	0	0	0

Стадия НА	n	Основной обмен, ккал/кг	
		ФМТ	ИдМТ
I	17	28,8±4,9	22,8±3,9
II	22	37,0±5,8	25,9±4,2
III	11	41,0±7,9	25,8±5,2
IV	19	35,3±7,7	18,1±3,9

Стадия НА	n	ДРЭ, ккал/кг	
		ФМТ	ИдМТ
I	17	37,4±4,9	29,6±3,9
II	22	48,1±5,8	33,7±4,2
III	11	53,3±7,9	33,5±5,2
IV	19	45,9±7,7	23,5±3,9

Стадия НА	n	ОО, ккал/кг ФМТ	ДРЭ (ОО×1,3), ккал/кг ФМТ	Необходимое дополнительное ЭО ФМТ, ккал/кг	Рекомендуемое ЭО ФМТ/ИдМТ, ккал/кг
I	17	28,8±4,9	37,4±6,4	18	56/37
II	22	37,0±5,8	48,1±7,5	20	68/46
III	11	41,0±7,9	53,3±10,3	23	76/50
IV	119	35,3±7,7	45,9±10,0	26	72/47

Данные табл. 1 свидетельствуют, что дефицит МТ у находящихся под наблюдением больных составлял от 31,5% при I стадии до 48,6% при IV стадии заболевания. При этом наблюдалась значительно преобладающая (в 3,3 раза) редукция толщины кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ) на уровне средней трети плеча по сравнению с окружностью мышц плеча на уровне средней трети плеча – ОМП (в 1,3 раза), косвенно отражающей мышечную массу.

Распределение больных по видам имеющейся недостаточности питания согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра представлено в табл. 2.

Как следует из данных табл. 2, на ранних стадиях НА преобладает гипотрофия по типу маразма. На более поздних стадиях развития НА значимо возрастает частота смешанной гипотрофии по типу маразматического квашиоркора, что проявляется снижением не только соматометрических показателей, но и истощением висцерального пула белков.

Непрямая калориметрия у больных с НА проводилась в утренние часы после ночного сна натошак путем однократного измерения основного обмена на протяжении 30 мин в первые 3 дня после госпитализации больных на аппарате Cosmed Quark RMR.

Средние показатели основного обмена в перерасчете на ФМТ и идеальную МТ (ИдМТ) в зависимости от стадии развития НА представлены в табл. 3.

Как следует из табл. 4, средний уровень базального расхода энергии в пересчете на ФМТ при I стадии заболевания составил 28,8±4,9 ккал/кг в сутки. По мере снижения ИМТ<16,5 кг/м² наблюдается статистически значимое ($p<0,01$) увеличение основного обмена, которое составило при II стадии 37,0±5,8 ккал/кг в сутки, с максимумом при III стадии – 41,0±7,9 ккал/кг в сутки и некоторым снижением его величины до 35,3±7,7 ккал/кг в сутки при IV стадии НА. При перерасчете на ИдМТ величина основного обмена составила при I стадии заболевания 22,8±3,9 ккал/кг в сутки, практически не различалась при II–III стадии НА, составляя 25,9±4,2 и 25,8±5,2 ккал/кг в сутки соответственно. При этом при IV стадии заболевания в перерасчете на ИдМТ имело место статистически значимое ($p<0,001$) снижение основного обмена, что составило 18,1±3,9 ккал/кг в сутки.

Поскольку все пациентки соблюдали палатный двигательный режим с дозированными в аэробном режиме физическими нагрузками, для персонализации их действительного расхода энергии (ДРЭ) показатели основного обмена увеличивались на 30% (см. табл. 4).

Согласно полученным данным, диапазон ДРЭ у больных с НА составляет от 37 до 53 ккал/кг (в среднем 46,3±9,8 ккал/кг) ФМТ или 25–34 ккал/кг (в среднем 29,1±7,0 ккал/кг) ИдМТ, определяемой по формуле Брока.

Для достижения устойчивой прибавки МТ в среднем около 1 кг в неделю необходимо, чтобы эти пациенты длительное время находились в положительном энергетическом балансе, что требует дополнительного ЭО (в среднем около 6000 ккал/нед или 850 ккал/сут). Рекомендуемое ЭО больных с НА с учетом устойчивого положительного энергетического баланса представлено в табл. 5.

При реабилитации данной категории пациентов весьма важное значение имеет и оптимальное белковое обеспечение, так как у этих больных развивается саркопения, обусловленная длительной алиментарной недостаточностью. При этом следует помнить, что высокобелковое питание при энергетическом дефиците сопровождается повышением уровня основного обмена (ОО) и компенсаторной активацией процессов глюконеогенеза (белковый синтез является энергоемким процессом), что может усугублять имеющуюся гипотрофию у этих больных.

Для определения оптимальной потребности пациентов с НА в белковом обеспечении нами изучены потери азота (табл. 6), которые определялись по экскреции мочевины с мочой за сутки и рассчитывались по формуле:

$$\text{азот, г/сут} = (M, \text{ ммоль/л} \times 0,028 \times \text{СД, л} \times 1,2) + 4,$$

где M – мочевина, СД – суточный диурез.

Полученные данные отражают среднесуточную потребность в белке пациентов с НА, что позволит поддерживать нулевой азотистый баланс. Для обеспечения устойчивого положительного азотистого баланса и анаболического эффекта к имеющимся потерям азота необходимо дополнительно добавить еще 2 г азота (12,5 г белка) в сутки, что и будет отражать потребности пациентов с НА в азотистом (белковом) обеспечении (табл. 7).

Таблица 6. Суточные потери азота у больных с НА

Стадия НА	n	Азот, г/сут		Белок г/сут*	
		ФМТ, кг/сут	ИдМТ, кг/сут	ФМТ, кг/сут	ИдМТ, кг/сут
I	17	0,24±0,06	0,19±0,04	1,52±0,39	1,17±0,28
II	22	0,25±0,08	0,17±0,05	1,57±0,52	1,08±0,34
III	11	0,26±0,09	0,16±0,05	1,64±0,57	0,99±0,33
IV	19	0,31±0,08	0,16±0,04	1,91±0,48	0,99±0,26

*Белок, г/сут = азот, г/сут×6,25.

Таблица 7. Рекомендуемое белковое обеспечение больных с НА (данные с добавлением 2 г азота)

Стадия НА	Белок, г/сут	
	ФМТ, кг/сут	ИдМТ, кг/сут
I	1,78±0,41	1,38±0,29
II	1,87±0,53	1,29±0,35
III	1,98±0,58	1,21±0,34
IV	2,32±0,49	1,19±0,26

Таким образом, при реалиментации больных с НА оптимальное белковое обеспечение должно составлять от 1,8 до 2,3 г/кг ФМТ больных, а в пересчете на ИдМТ от 1,2 до 1,4 г/кг в сутки.

При формировании для данной категории больных индивидуальной диеты и выборе специализированных питательных смесей для дополнительного (полного) сипинга или проведения зондового питания важно принимать во внимание показатели соотношения азота и энергии. Такой подход позволяет максимально оптимизировать усвоение организмом белка по прямому пластическому предназначению. Установлено, что это соотношение может существенно изменяться в зависимости от особенностей клинического течения заболевания (повреждения) и выраженности явлений гиперметаболизма-гиперкатаболизма [15]. Данные о рекомендуемом соотношении азота и энергии у пациентов с НА в зависимости от стадии развития заболевания представлены в табл. 8.

Данные табл. 8 свидетельствуют о том, что у пациентов с НА доля белка в общей энергетической квоте занимает существенно меньшее место по сравнению с лицами, пребывающими в эйтрофическом состоянии.

Выводы

Средний уровень базального расхода энергии у пациентов с НА при перерасчете на ФМТ в зависимости от стадии выраженности гипотрофии составляет от 28,8±4,9 до 41,0±7,9 ккал/кг в сутки. При перерасчете на ИдМТ энергетические траты больных составили 22,8±3,9 ккал/кг в сутки при I стадии, 25,9±4,2 и 25,8±5,2 ккал/кг при II–III стадии соответственно и 18,1±3,9 ккал/кг в сутки при IV стадии заболевания.

ДРЭ больных с НА с учетом активного двигательного режима составляет от 37 до 53 ккал/кг (в среднем 46,3±9,8 ккал/кг) ФМТ

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Луфт Валерий Матвеевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клинического питания, ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». E-mail: lvm_aspep@mail.ru

Сергеева Анастасия Михайловна – мл. науч. сотр. лаб. клинического питания, ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». E-mail: spb_as@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9355-0498

Тявокина Елена Юрьевна – зав. соматопсихиатрическим отд-нием, ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». E-mail: amor-patriae@yandex.ru

Лапицкий Алексей Викторович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. клинического питания, ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе». E-mail: alexlap777@yandex.ru

Таблица 8. Рекомендуемое соотношение азота и энергии у пациентов с НА

Стадия НА	Доля белка от общего ЭО, %	Соотношение азот/общая энергия, г/ккал	Соотношение азот/небелковая энергия, г/ккал
I	12,7	200	170,8
II	11,0	226	202,4
III	10,5	238	213,9
IV	12,9	195	187,8

или 25–34 ккал/кг (в среднем 29,1±7,0 ккал/кг) ИдМТ, определяемой по формуле Брока.

Оптимальное ЭО больных с НА в режиме стойко положительного энергетического баланса, которое позволяет рассчитывать на среднюю прибавку МТ около 1 кг, должно находиться в диапазоне 56–76 ккал/кг в перерасчете на ФМТ или 37–50 ккал/кг в сутки на ИдМТ.

Рекомендуемое белковое обеспечение больных с НА в режиме устойчивого положительного азотистого баланса должно составлять от 1,8 до 2,3 г/кг ФМТ или 1,2–1,4 г/кг ИдМТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство. Под ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Parenteral and enteral nutrition. National leadership. Pod red. M.Sh. Khubutiia, T.S. Popovi, A.I. Saltanova. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian).]
- Lucas AR, Beard CM, O'Fallon WM, Kurland LT. 50-year trends in the incidence of anorexia nervosa in Rochester, Minn.: a population-based study. *Am J Psychiatry* 1991; 148 (7): 917–22.
- Tanaka H, Kirie N, Nagata T, Riku K. Outcome of severe anorexia nervosa patients receiving inpatient treatment in Japan: An 8-year follow-up study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 389–96.
- Fisher M. The course and outcome of eating disorders in adults and in adolescents: a review. *Adolesc Med* 2003; 14: 149–58.
- Löwe B, Zipfel S, Buchholz C et al. Long-term outcome of anorexia nervosa in a prospective 21-year follow-up study. *Psychol Med* 2001; 31: 881–90.
- Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68 (7): 724–31.
- Steinhausen HC. The Outcome of Anorexia Nervosa in the 20th Century. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (8): 1284–93.
- National Institute for Clinical Excellence. Eating disorders: Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE). NICE Clinical Guidelines 2004; 9: 261.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Eating disorders: recognition and treatment. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE). NICE Clinical Guidelines 2017; 9: 40.
- American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders. 3rd ed. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 4–54.
- Ozier AD, Henry BW. Position of the American Dietetic Association: Nutrition Intervention in the Treatment of Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa, and Other Eating Disorders. *American Dietetic Association. J Am Dietetic Assoc* 2011; 111 (8): 1236–41.
- Mehler PS, Winkelman AB, Andersen DG, Gaudiani JL. Nutritional rehabilitation: practical guidelines for refeeding the anorectic patient. *J Nutr Metab* 2010; 1–7.
- Basics in clinical nutrition. Editor-in-Chief Luboš Sobotka. Prague: Galen, 2019.
- Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, Shenker IR. Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health* 2003; 32: 83–8.
- Руководство по клиническому питанию. Под ред. В.М. Луфта. СПб: Арт-Экспресс, 2016. [Clinical nutrition guide. Pod red. V.M. Lufta. Saint Petersburg: Art-Ekspress, 2016 (in Russian).]

Valerii M. Luft – D. Sci. (Med.), Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: lvm_aspep@mail.ru

Anastasiia M. Sergeeva – Res. Assist., Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: spb_as@bk.ru; ORCID: 0000-0001-9355-0498

Elena Yu. Tyavokina – department head, Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: amor-patriae@yandex.ru

Aleksei V. Lapitsky – Cand. Sci. (Med.), Dzhanelidze Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine. E-mail: alexlap777@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020

Применение сибутрамина в комбинации с метформином у женщин репродуктивного возраста с абдоминальным типом ожирения

Г.А. Батрак[✉], М.В. Жабурина

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

[✉]gbatrak@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Абдоминальный тип ожирения положен в основу диагностических критериев метаболического синдрома. Важнейшим методом профилактики метаболического синдрома на ранних этапах его развития является эффективная коррекция абдоминального ожирения. Применение в лечении ожирения комбинации препаратов с разной патогенетической направленностью и в невысоких дозах уменьшает риск возникновения побочных эффектов каждого из них, применяемых в виде монотерапии, но в максимальной дозировке.

Цель. Сравнить эффективность комбинированного лечения сибутрамином и метформином и метформина в монотерапии через 6 мес у женщин с абдоминальным ожирением.

Материалы и методы. 20 пациенткам с абдоминальным ожирением проводили монотерапию метформином 850 мг/сут, 30 пациенткам назначали комбинированную терапию (сибутрамин 10 мг/сут и метформин 850 мг/сут). Через 6 мес сравнили эффективность и безопасность данной терапии.

Результаты. Комбинация сибутрамина и метформина в невысоких дозах (n=30) в течение 6 мес более эффективно снижает значения индекса массы тела ($p<0,05$), объема талии ($p<0,05$), чем применение только метформина (n=20).

Заключение. Назначение комбинации сибутрамина и метформина в течение 6 мес даже в невысоких дозах более эффективно снижает массу тела ($p<0,05$), значения объема талии ($p<0,05$), чем применение только метформина. Сочетание сибутрамина и метформина в невысоких дозах является безопасным в применении.

Ключевые слова: абдоминальный тип ожирения, метформин, сибутрамин, женщины репродуктивного возраста.

Для цитирования: Батрак Г.А., Жабурина М.В. Применение сибутрамина в комбинации с метформином у женщин репродуктивного возраста с абдоминальным типом ожирения. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 32–34. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200302

Original Article

The use of sibutramine and metformin combination in women of reproductive age with abdominal obesity

Galina A. Batrak[✉], Mariia V. Zhaburina

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

[✉]gbatrak@mail.ru

Abstract

Background. Abdominal obesity is the basic diagnostic criteria for metabolic syndrome. The most important method for preventing metabolic syndrome in its early stages is the effective correction of abdominal obesity. The use of a combination of drugs with different pathogenetic targets and in low doses for the treatment of obesity reduces the risk of side effects for each of them in comparison with their use as monotherapy, but at the maximum dosage.

Aim. To compare the efficacy of combined treatment with sibutramine and metformin and metformin as monotherapy after 6 months in women with abdominal obesity.

Materials and methods. 20 patients with abdominal obesity received monotherapy with metformin 850 mg/day, 30 patients were prescribed combination therapy (sibutramine 10 mg/day and metformin 850 mg/day). After 6 months, the efficacy and safety of this therapy were compared.

Results. The combination of sibutramine and metformin in low doses (n=30) for 6 months more effectively reduces body mass index ($p<0.05$), waist circumference ($p<0.05$) than the use of metformin alone (n=20).

Conclusions. Administration of sibutramine and metformin combination for 6 months, even in low doses, more effectively reduces body weight ($p<0.05$), waist circumference ($p<0.05$) than the use of metformin alone. The combination of sibutramine and metformin in low doses is safe to use.

Key words: abdominal obesity, metformin, sibutramine, women of reproductive age.

For citation: Batrak G.A., Zhaburina M.V. The use of sibutramine and metformin combination in women of reproductive age with abdominal obesity. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 32–34. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200302

Введение

Ожирение является хроническим прогрессирующим заболеванием с развитием множества тяжелых осложнений (сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ и онкологические заболевания, сахарный диабет – СД 2-го типа). Существуют некорректируемые и корректируемые факторы развития ожирения (генетическая предрасположенность, возраст, особенности поведения, нарушения эндокринной системы), но патогенез ожирения окончательно не изучен. Развитие ожирения обосновано несоответствием между избыточной калорийностью рациона и недостаточным расходом энергии.

Наиболее опасным в плане развития сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и различных нарушений углеводного обмена является абдоминальный тип ожирения. Абдоминальный тип ожирения способствует прежде всего развитию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, что в дальнейшем приводит к формированию СД 2-го типа. Абдоминальное ожирение является основным звеном

метаболического синдрома (МС), в состав которого дополнительно могут входить другие компоненты в разных сочетаниях: атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), гиперурикемия и др. В настоящее время МС рассматривается как предиктор развития атеросклероза и СД 2-го типа и характеризуется экспертами Всемирной организации здравоохранения как «пандемия XXI века». МС ассоциирован с многократным увеличением риска ССЗ. Наряду с абдоминальным ожирением в структуру МС входят различные нарушения углеводного обмена (скрытые и манифестные формы СД 2-го типа) [1–3]. Чрезвычайно высокая распространенность ССЗ на фоне СД 2-го типа определяет необходимость ранней диагностики и эффективной терапии абдоминального ожирения еще на этапе развития МС [4, 5].

Менее изученным является влияние абдоминального ожирения на репродуктивную функцию женщины. На фоне абдоминального ожирения в организме женщины происходят разные нарушения менструальной функции – от нере-

Параметры		Частота, %	
		метформин (n=20)	метформин + сибутрамин (n=30)
Ожирение, степень тяжести	1-я	62,0	61,5
	2-я	30,9	30,8
	3-я	7,1	7,7
Сопутствующие заболевания	Синдром поликистозных яичников	15,1	15,4
	Бесплодие	6,7	7,7
	Диффузный эутиреоидный зоб	7,2	7,7
	Смешанный эутиреоидный зоб	19,0	19,3
Курение		4,9	5,4
Отягощенный семейный анамнез по:			
• ССЗ		94,1	94,6
• АГ		93	95
• СД 2-го типа		64,0	60,0

гулярных менструальных циклов до аменореи и бесплодия. Терапия абдоминального ожирения, включающая как немедикаментозные средства (диетотерапия и физическая активность), так и применение лекарственных препаратов, является одним из важнейших методов восстановления репродуктивной функции женщины.

Цель – сравнить эффективность и безопасность комбинированной терапии сибутрамином и метформином и монотерапии метформином у женщин репродуктивного возраста с абдоминальной формой ожирения через 6 мес лечения.

Материалы и методы

Наблюдали в течение 6 мес 50 женщин в возрасте от 23 до 44 лет, средний возраст – 29,3±5,3 года, средние значения массы тела – 94,3±16,2 кг. Средний уровень индекса массы тела (ИМТ) – 34,2±4,4 кг/м², объем талии (ОТ) – 100,9±9,9 см, отношение ОТ к объему бедер (ОБ) – 0,93. Средние значения систолического артериального давления (САД) – 118,7±5,2 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) – 78,6±4,5 мм рт. ст.

Критерии включения в исследование: пациентки с абдоминальным типом ожирения, без АГ, без нарушений углеводного и липидного обмена, имеющие отягощенную наследственность по ССЗ, АГ и СД 2-го типа (табл. 1).

Критерии исключения: АГ, СД, острые воспалительные и онкологические заболевания. Уровень гликированного ге-

моглобина (HbA_{1c}) исследовали биохимическим методом на анализаторе Nycocard, за норму принимали значения менее 6% [4]. При оценке липидных показателей исходили из нормативов Российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [1]. 20 пациенток получали метформин в дозе 850 мг/сут, 30 пациенток – комбинированную терапию метформином 850 мг/сут и сибутрамином 10 мг/сут.

Оценивали безопасность лечения (артериальное давление – АД, клиническое состояние, уровень HbA_{1c}, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратамино-трансферазы (АСТ) через 6 мес лечения [6]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel Windows XP. Количественные признаки при нормальном распределении значений представлены в виде M±β, где M – среднестатистическое значение, β – стандартное отклонение. Различия при p<0,05 считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

У большинства женщин с абдоминальным типом ожирения (более 60%) отмечается 1-я степень тяжести ожирения, у абсолютного большинства выявлена отягощенная наследственность по развитию ССЗ, АГ, более 1/2 больных имели риск СД 2-го типа.

Через 6 мес терапии с применением комбинации даже невысоких доз сибутрамина и метформина отмечалась положительная динамика снижения массы тела (p<0,05) и значительной ОТ (p<0,05), при этом эффективность комбинированной терапии сибутрамином и метформином оказалась выше, чем назначение только метформина за тот же период лечения. Не отмечалось ухудшения углеводного, липидного обмена и клинического состояния, повышения АД (табл. 2) [6].

Таким образом, медикаментозная коррекция абдоминального ожирения с помощью комбинированной терапии снижает массу тела, значения ОТ, профилируя развитие метаболических нарушений на ранних стадиях развития [6]. Ранняя профилактика и лечение абдоминального ожирения у женщин в репродуктивном возрасте позволят профилировать серьезные осложнения беременности и родов. Известно, что МС у беременных встречается нередко (12,3%), разные виды патологии беременности (преэклампсия, гестационный диабет и т.д.) развиваются более чем у 1/2 беременных с МС и менее чем у 1/3 беременных, у которых МС не было.

Доказана связь между значениями массы тела и репродуктивными осложнениями (дисфункция яичников, нарушения менструального цикла, снижение частоты наступления спонтанных беременностей), а также увеличение риска осложнений после наступления беременности (гестацион-

Параметры	Исходно	Метформин в виде монотерапии (n=20)	Метформин в сочетании с сибутрамином (n=30)	P	
ИМТ, кг/м ²	34,7±3,5	34,2±4,4	30,2±3,9*	<0,05	
ОТ, см	101,4±4,9	100,9±9,9	95,6±8,8*	<0,05	
ОТ/ОБ	0,91	0,9	0,87	0,8	
АД, мм рт. ст.	САД	120,0±5,2	118±5,2	118,3±6,2	0,3
	ДАД	80,2±4,1	78,6±4,5	79,1±4,2	0,67
Пульс, уд/мин	72,3±1,8	72,1±2,3	74,9±2,9	0,5	
HbA _{1c} , %	4,29±0,1	4,28±0,39	4,1±0,2	0,34	
Общий холестерин, ммоль/л	4,64±0,4	4,6±0,3	4,5±0,21	0,42	
Триглицериды, ммоль/л	1,7±0,03	1,68±0,08	1,6±0,1	0,56	
АСТ	21,9±0,4	21,0±0,1	19,9±0,37	0,72	
АЛТ	24,2±0,23	24,0±0,4	24,3±0,45	0,78	

*p<0,05.

ный СД, преждевременные роды, повышение риска врожденных аномалий плода, макросомии, мертворождения). Снижение массы тела у женщин с избыточной массой тела или ожирением является необходимым для восстановления цикличности овуляции, нормализации функции яичников и, следовательно, для повышения фертильности и улучшения исходов беременности. Применение лекарственных препаратов для терапии ожирения не только способствует повышению эффективности снижения массы тела, но и влияет на инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. Комбинированная терапия метформином и сибутрамином позволяет эффективно управлять этими патологическими состояниями [7].

В клинической практике эндокринолога и гинеколога определение и лечение МС у женщин имеют немаловажное значение, поскольку своевременная диагностика и рациональная терапия абдоминального ожирения позволяют снизить риск фатальных последствий как для матери, так и для ребенка [2, 3].

В процессе лечения ожирения диетологи разрабатывают индивидуальные программы лечения, которые включают диетические рекомендации с подсчетом суточной калорийности рациона, физические нагрузки, гинекологи проводят коррекцию нарушений менструальной функции. Диетотерапия в лечении ожирения не всегда является достаточно эффективной. Ожирение имеет рецидивирующее течение и предполагает на фоне соблюдения диетических рекомендаций и расширения физической активности применение лекарственных препаратов.

Применение фармакопрепаратов в лечении ожирения более эффективно снижает степень метаболических нарушений и профилирует развитие ССЗ и СД 2-го типа на ранних стадиях, чем нефармакологические методы (изменение пищевого поведения и увеличение физической активности). В настоящее время в медикаментозной коррекции абдоминального ожирения при МС применяются в основном препараты в виде монотерапии. Эффективность и безопасность комбинированной терапии разными по патогенетическому механизму действия препаратами изучены недостаточно [6].

Медикаментозная терапия ожирения комбинацией препаратов и в невысоких дозах является перспективным направлением профилактики МС в целях благоприятного прогноза течения будущей беременности и родов.

Выводы

1. У большинства женщин с абдоминальным ожирением отмечаетсяотягощенная наследственность по АГ, ССЗ и СД 2-го типа.

2. Комбинация сибутрамина и метформина даже в невысоких дозах более эффективна и безопасна, чем монотерапия метформином.
3. Разработанная эффективных и безопасных методов терапии абдоминального ожирения с применением комбинированных препаратов у женщин репродуктивного возраста имеет большое практическое значение в клинической практике гинекологов и эндокринологов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3.
[Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii, VI peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 3. (in Russian).]
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: Издательство «Медицинское информационное агентство, 2012; с. 1–216.
[Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneeva O.N. Clinical variants of metabolic syndrome. Moscow: Izdatel'stvo "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2012; p. 1–216. (in Russian).]
3. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018.
[Endocrinology. National leadership. Short edition. Pod red. I.I. Dedova, G.A. Mel'nichenko. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media. 2018 (in Russian).]
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. Сахарный диабет. 2019; 22 (1S1): 1–144.
[Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Yu. i dr. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi, A.Yu. Maiorova. 9-i vyp. Sakharnyi diabet. 2019; 22 (1S1): 1–144. (in Russian).]
5. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция). Сахарный диабет. 2010; 3 (48): 6–13.
[Dedov I.I. Sakharnyi diabet: razvitie tekhnologii v diagnostike, lechenii i profilaktike (plenarnaia lekttsiia). Sakharnyi diabet. 2010; 3 (48): 6–13 (in Russian).]
6. Батрак Г.А. Эффективность комбинированной терапии сибутрамином и метформином у пациентов с абдоминальным типом ожирения. Вестн. Ивановской медицинской академии. 2015; 20 (3): 59–60.
[Batrak G.A. Effektivnost' kombinirovannoi terapii sibutraminom i metforminom u patsientov s abdominal'nym tipom ozhireniia. Vestn. Ivanovskoi meditsinskoi akademii. 2015; 20 (3): 59–60 (in Russian).]
7. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Роль ожирения в развитии репродуктивных нарушений и возможности преодоления рисков. РМЖ. 2018; 11 (II): 105–9.
[Demidova T.Yu., Gritskovich E.Yu. Rol' ozhireniia v razvitii reproduktivnykh narushenii i vozmozhnosti preodoleniia riskov. RMZh. 2018; 11 (II): 105–9 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Жабурна Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО ИвГМА

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

Mariia V. Zhaburina – Cand. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical Academy

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.04.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020

Синовиальная киста: случай из практики

М.А. Уфимцева[✉], С.А. Чернядьев, Ю.М. Бочкарев, К.И. Николаева, А.А. Ушаков, Н.Ю. Коробова, С.А. АкуловаФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия
[✉]mail-m@mail.ru

Аннотация

В статье представлены клиническое наблюдение случая синовиальной кисты и обзор литературы. Клинически киста представлена эластическим, упругим образованием, локализующимся у корня ногтя, над дистальным межфаланговым суставом. Элемент гладкий, одиночный, кистоподобный, куполообразной формы. Клиническое наблюдение представляет интерес для врачей-дерматовенерологов и врачей других смежных специальностей как случай редко встречающейся патологии.

Ключевые слова: киста синовиальная, околосуставная киста, мукоидная киста, хирургическое иссечение, остеоартроз дистального межфалангового сустава, аллергический контактный дерматит, клинический случай.

Для цитирования: Уфимцева М.А., Чернядьев С.А., Бочкарев Ю.М. и др. Синовиальная киста: случай из практики. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 35–37. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200141

Clinical Case

Synovial cyst: case from practice

Marina A. Ufimtseva[✉], Sergey A. Chernyadiev, Yuriy M. Bochkarev, Kristina I. Nikolaeva, Alexey A. Ushakov, Natalya Yu. Korobova, Svetlana A. AkulovaUral State Medical University, Ekaterinburg, Russia
[✉]mail-m@mail.ru

Abstract

The article presents a clinical observation of the case of the synovial cyst and a literature review. Clinically, the cyst is characterized as an elastic, resilient formation localized at the root of the nail, above the distal interphalangeal joint. Element is smooth, single, cyst like, domed. Clinical observation is of interest to dermatovenereologists and other related physicians, as a rare case of pathology.

Key words: synovial cyst, periarthral cyst, mucoid cyst, surgical excision, osteoarthritis of the distal interphalangeal joint, allergic contact dermatitis, clinical case.

For citation: Ufimtseva M.A., Chernyadiev S.A., Bochkarev Ju.M. et al. Synovial cyst: case from practice. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 35–37. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200141

Киста синовиальная (синонимы: околосуставная киста, киста кожи миксоматозная дегенеративная, мукоидная киста пальца, дорсальная киста, ганглий) – ложная киста, возникающая на разгибательной поверхности пальцев кистей и стоп [1].

Впервые была описана Д. Хайдом в 1883 г. под названием «синовиальное поражение кожи». Автором были предложены также другие названия заболевания, такие как миксоидная киста, муцинозная киста, мукоидная киста [2].

До сих пор в литературе было представлено всего несколько сообщений о данной патологии. Большинство из них были описаны хирургами [3]. Согласно данным авторов, чаще болеют женщины в возрасте от 40 до 70 лет [2]. Этиология и патогенез точно неизвестны. Однако были предложены два возможных варианта развития процесса. Согласно первому варианту, образование кист вызвано грыжами сухожильных оболочек, возникающих в результате дегенеративных поражений суставов у пожилых людей, а также результатом формирования остеофитов. Другой вариант объясняет возникновение заболевания повышенным производством муцина фибробластами. Взаимосвязь между возникновением кист и патологией суставов оставалась спорной, однако результаты хирургических вмешательств доказывают обратное [3].

Согласно данным И.А. Ламоткина (2017 г.) клинически киста характеризуется как эластическое, упругое образование, локализующееся у корня ногтя, над дистальным межфаланговым суставом. Элемент гладкий, одиночный, полупрозрачный, диаметром от 3 до 12 мм, куполообразной формы. При пальпации возникает ощущение флюктуации. При гистологическом исследовании в дерме определяется кистозная полость. Стенка полости образована плоской фиброзной тканью без эндотелиальных или эпителиальных элементов. Киста заполнена слизистым содержимым [1].

Синовиальная киста может локализоваться на пальцах как кистей, так и стоп. G. Salerni и соавт. (2012 г.) описывают

37-летнюю пациентку с жалобами на одиночный элемент пальца стопы. Куполообразная, флюктуирующая киста до 6 мм в диаметре локализовалась по средней линии тыльной поверхности второго пальца стопы. Образование было идентифицировано как мукоидная киста. Авторы указывают, что данное образование является доброкачественным, с характерной локализацией в области дистального межфалангового сочленения у проксимальной части ногтевого ложа; также, согласно данным авторов, синовиальные кисты могут быть ассоциированы с остеоартритом и зачастую не требуют вмешательства [4].

I. Kivanc-Altunay и соавт. (2004 г.) описали 74-летнюю женщину с множественными кистами пальцев ног. Авторы отмечают, что хроническое давление являлось триггерным фактором их развития [5]. M. Connolly и соавт. (2006 г.) сообщают о возникновении синовиальной кисты, связанной с профессиональной деятельностью, обусловленной посттравматической. Авторы описывают 50-летнюю женщину с 8 синовиальными кистами на обеих кистях. Кисты развивались в течение 12 мес после того, как пациентка начала работать на швейном производстве. Давление, по мнению авторов, оказываемое на пальцы, повредило синовиальную капсулу, что привело к разрыву и потере синовиальной жидкости, что могло вызвать образование данных кист [6].

Описана эффективность нескольких методов лечения синовиальных кист. К ним относятся аспирация кистозного содержимого, криодеструкция, терапия CO₂-лазером, хирургическое удаление [3].

D. De Berker и соавт. (2001 г.) приводят клинические случаи формирования сообщения между синовиальной кистой и дистальным межфаланговым суставом более чем у 80% наблюдаемых пациентов. Ученые предполагают, что рост кисты обусловлен поступлением синовиальной жидкости из полости сустава в кисту и считают наиболее эффективным методом лечения хирургическое вмешательство, при

Рис. 1. На тыльной поверхности III пальца правой кисти одиночное кистоподобное образование диаметром 10 мм куполообразной формы, рубцовая деформация на месте прежней локализации пузырья.



Рис. 2. Кожа в области средней и дистальной фаланги III пальца правой кисти бордового цвета с синюшно-коричневым оттенком.



котором нарушается данное сообщение при помощи лигатурного шва или электродесикации, без удаления ткани [7]. Кроме того, авторы сообщают, что удаление остеофитов не является эффективным лечением, в отличие от данных, представленных R. Brown и соавт. (1991 г.) [8]. Авторы также отмечают, что синовиальные кисты на пальцах стоп склонны к более частым рецидивам, в отличие от кист, локализованных на пальцах кистей [7].

C. Huerter и соавт. (1987 г.) сообщают об эффективном лечении синовиальной кисты диоксидом углерода (CO₂), при котором отсутствовали рецидивы кист за период наблюдения за пациентами, в течение 3,5 года [9].

Для лечения кист более 8 мм может быть использован метод интерстициальной лазерной облитерации. Данная методика разработана на кафедре хирургических болезней и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и проводится в два этапа. Под местной анестезией раствором лидокаина 0,2% иглой 18G осуществляется пункция кисты под ультразвуковым контролем, через нее проводят лазерный световод и размещают его в зоне соустья. На втором этапе, после аспирации содержимого кисты, тумесцентной анестезии раствором Клияна выполняют лазерную облитерацию кисты по заранее рассчитанным энергетическим параметрам. По окончании вмешательства подвижность сустава ограничивают лангетой или эластическим бинтом [10].

Одна из важных проблем, возникающая после лечения, – это разной степени деформации ногтевых пластин, поскольку синовиальная киста пальца часто расположена вблизи ногтевого ложа. Даже при использовании CO₂-лазерной терапии, криодеструкции, лазерной облитерации необходимо проявлять осторожность, чтобы избежать данного осложнения [11].

Клинический случай

Пациентка И., 81 год, обратилась в областной кожно-венерологический диспансер в апреле 2018 г. с жалобами на образование в виде плотного пузыря III пальца правой кисти. Образование сопровождалось периодическим зудом умеренной интенсивности, мокнутием, жжением.

Anamnesis morbi: считает себя больной с декабря 2017 г., когда впервые отметила появление элемента в виде плотного пузыря на тыльной поверхности III пальца правой кисти, процесс ни с чем не связывала. Обработывала анилиновыми красителями, наблюдался самостоятельный регресс элемента. В марте 2018 г. обратилась к дерматовенерологу по месту жительства в связи с повторным появлением элемента. Дерматовенерологом выставлен диагноз: аллергический контактный дерматит. Назначена терапия: цетиризин 10 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 10 дней, наружно – фукорцин 2 раза в сутки в течение 10 дней; крем бетаметазона дипропионат с гентамицином 2 раза в сутки в течение 10 дней, без эффекта. Самостоятельно использовала горячие ванночки с гипертоническим раствором, с ухудшением процесса на фоне нагрузки на область пораженного пальца (вязание, работа в саду).

Anamnesis vitae: наследственность не отягощена, алергоанамнез спокойный. Проживает в сельской местности. Пенсионерка. Работала в общеобразовательных учреждениях, в научно-исследовательском институте учителем, воспитателем, инженером. Сопутствующая патология – двусторонний гонартроз 1-й степени.

Status localis: на тыльной поверхности III пальца правой кисти одиночное кистоподобное образование диаметром 10 мм куполообразной формы. Образование эластическое, упругое, поверхность желто-коричневого цвета, при пальпации ощущение флюктуации. При вскрытии: трудноотделяемое густое прозрачное содержимое (рис. 1). Диагноз – синовиальная киста (?).

Исследование содержимого пузырья: эозинофилия пузырья – 1%, клетки Тцанка не обнаружены.

Бактериологическое исследование содержимого: умеренный рост *Staphylococcus* spp., *Corinebacterium* spp. Резистентность к препаратам группы макролидов и линкозамидов (IMBSL-устойчивость).

Рекомендовано: ограничить травматизацию, исключить использование горячих ванночек, обрабатывать водным раствором хлоргексидина биглюконата 0,05% 2 раза в сутки, с последующим нанесением топических глюкокортикостероидных препаратов: крем метилпреднизолона ацепонат 1 раз в сутки в течение 14 дней. Направлена на консультацию хирурга для определения дальнейшей тактики.

Заключение рентгенографии III пальца правой кисти: артроз 2-й степени дистального межфалангового сустава.

Заключение хирурга: киста III пальца правой кисти. Артроз дистального межфалангового сустава III пальца правой кисти.

Заключение гистологического исследования биоптата: внутридермальная кистозная полость, без эпителиальных клеток, со слизистым содержимым. Морфологическая картина синовиальной кисты III пальца правой кисти.

Рекомендовано: ограничить нагрузку, амоксициллин + клавулоновая кислота 875 + 125 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 10 дней; нимесулид 100 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 10 дней.

В течение 1 мес пациентка повторно обратилась к дерматовенерологу Свердловского областного кожно-венерологического диспансера с жалобами на чувство дискомфорта, онемение в месте локализации кисты.

Status localis: кожа на тыльной поверхности III пальца кисти темно-бордового цвета с синюшно-коричневым оттенком, четкое визуальное разграничение от здоровых тканей, отмечается контрактура пальца (рис. 2).

Рекомендовано: ограничить травматизацию, нагрузку, местно мазь метилурацила с хлорамфениколом, чередуя с мазью на основе депротенинизированного гемодеривата крови телят 2 раза в сутки. Пациентка направлена на консультацию ревматолога, травматолога-ортопеда.

Заключение ревматолога: первичный генерализованный остеоартроз. Первичный деформирующий остеоартроз, узелковая форма, с поражением коленных суставов, стоп,

Рис. 3. Рубцовая деформация тыльной поверхности III пальца правой кисти в области локализации кисты (от 04.06.2018), поствоспалительная пигментация.



функциональная недостаточность суставов 1–2. Дерматит III пальца правой кисти. Киста III пальца правой кисти. Контрактура III пальца правой кисти.

Рекомендовано: нимесулид 100 мг по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 10 дней; пентоксифиллин 100 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 30 дней. Курсами 2 раза в год: хондроитина сульфат 100 мг по 1 мл 1 раз в сутки внутримышечно в течение 25–30 дней или хондроитина сульфат + глюкозамин 500+500 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 21 дня, далее по 1 таблетке 1 раз в сутки, курс до 3 мес.

Заключение электронной миографии верхних конечностей по назначению травматолога-ортопеда: признаки туннельного синдрома запястного канала правой кисти 2-й степени. Рекомендовано ограничить нагрузку на область пораженного пальца кисти, ортез на область лучезапястного сустава, продолжить лечение, назначенное дерматовенерологом, ревматологом, контроль через 3 мес.

При повторной консультации в июне 2018 г. пациентка жалуется не предъявляет. Лечение переносит удовлетворительно.

Status localis: сохраняются рубец в области локализации кисты (от 04.06.2018), поствоспалительная пигментация. Контрактура пальца (рис. 3).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Уфимцева Марина Анатольевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: mail-m@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4335-9334

Чернядьев Сергей Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. хирургических болезней и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: chsa-surg@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4207-1862

Бочкарев Юрий Михайлович – канд. мед. наук, доц., доц. каф. дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: bochkarev.ju.m@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6298-7216

Николаева Кристина Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: kris-nikol@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5879-2018

Ушаков Алексей Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. хирургических болезней и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: alexeyushakov82@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0282-7602

Коробова Наталья Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. хирургических болезней и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: chsa-surg@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6397-0894

Акулова Светлана Александровна – ординатор каф. дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО УГМУ. E-mail: akulovasvetlana11@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7731-1451

Рекомендовано ограничить травматизацию, нагрузку, продолжить наблюдение у ревматолога, травматолога-ортопеда по месту жительства, рекомендации по уходу даны.

Таким образом, данное клиническое наблюдение представляет интерес для врачей-хирургов, дерматовенерологов и врачей других смежных специальностей как случай редко встречающейся патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Ламоткин И.А. Онкодерматология: атлас. Учебное пособие. М.: Лаборатория знаний, 2017. [Lamotkin I.A. Oncodermatology: atlas. A textbook. M.: Laboratory of knowledge, 2017 (in Russian).]
2. Jae Hur, Yong Seok Kim, KwangYeoll Yeo et al. A Case of Herpetiform Appearance of Digital Mucous Cysts. *Ann Dermatol* 2010; 22 (2): 194–5. DOI: 10.5021/ad.2010.22.2.194
3. Eun Jung Kim, Joon Won Huh, Hyang-Joon Park. Digital Mucous Cyst: A Clinical-Surgical Study. *Ann Dermatol* 2017; 29 (1): 69–73. DOI: 10.5021/ad.2017.29.1.69
4. Salemi G, Alonso C. Digital Mucous Cyst. *N Engl J Med* 2012; 366: 1335. DOI: 10.1056/NEJMicm1111833
5. Kivanc-Altunay I, Kumbasar E, Gokdemir G et al. Unusual localization of multiple myxoid (mucous) cysts of toes. *Dermatol Online J* 2004; 10: 23.
6. Connolly M, De Berker DA. Multiple myxoid cysts secondary to occupation. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31 (3): 404–6. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2005.02047.x
7. De Berker D, Lawrence C. Ganglion of the distalinterphalangeal joint (myxoid cyst): the raby by identification and repair of the leak of joint fluid. *Arch Dermatol* 2001; 137 (5): 607–10.
8. Brown RE, Zook EG, Russell RC et al. Finger nail deformities secondary to ganglion soft the distalinterphalangeal joint (mucous cysts). *Plast Reconstr Surg* 1991; 87 (4): 718–25.
9. Huerter CJ, Wheeland RG, Bailin PL, Ratz JL. Treatment of digital myxoid cysts with carbon dioxide laser vaporization. *J Dermatol Surg Oncol* 1987; 13 (7): 723–7.
10. Патент РФ на изобретение №2554329/19.07.2013. Жилыков А.В., Коробова Н.Ю., Чернядьев С.А., Чернооков А.И. Способ хирургического лечения кисты Бейкера. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23811490> [Patent RF na izobretenie №2554329/19.07.2013. Zhilakov A.V., Korobova N.Iu., Chernyad'ev S.A., Chernookov A.I. Sposob khirurgicheskogo lecheniya kisty Beikera. <https://elibrary.ru/item.asp?id=23811490> (in Russian).]
11. Minami S, Nakagawa N, Takaaki I. A Simple and Effective Technique for the Cryotherapy of Digital Mucous Cysts. *Dermatol Surg* 2007; 33 (10): 1280–2. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2007.33267.x

Marina A. Ufimtseva – D. Sci. (Med.), Ural State Medical University. E-mail: m@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4335-9334

Sergey A. Chernyad'ev – D. Sci. (Med.), Prof., Ural State Medical University. E-mail: chsa-surg@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4207-1862

Juriy M. Bochkarev – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University. E-mail: bochkarev.ju.m@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6298-7216

Nikolaeva Kristina Igorevna – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University. E-mail: kris-nikol@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5879-2018

Alexey A. Ushakov – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University. E-mail: alexeyushakov82@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0282-7602

Natalya Yu. Korobova – Cand. Sci. (Med.), Ural State Medical University. E-mail: chsa-surg@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6397-0894

Svetlana A. Akulova – Clinical Resident, Ural State Medical University. E-mail: akulovasvetlana11@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7731-1451

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020

Возможности и перспективы применения колекальциферола в терапии климактерического синдрома у пациенток на фоне дефицита витамина D

Т.Ю. Пестрикова^{✉1}, Т.В. Ячинская²

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

²ООО «Клиника гормонального здоровья», Хабаровск, Россия

[✉]typ50@rambler.ru

Аннотация

Актуальность. Недостаточный уровень витамина D₃ в сыворотке крови изменяет функцию метаболитов, вызывает резистентность к инсулину и способствует развитию метаболического синдрома, депрессии и т.д. Витамин D, являясь индуктором фактора роста нервов, модулирует нейротрофический фактор мозга в нейронах, а его недостаточность может привести к развитию деменции, в том числе болезни Альцгеймера, и когнитивных нарушений.

Цель. Обосновать целесообразность определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови и уточнить эффективность лечения климактерического синдрома (КС) на фоне коррекции дефицита витамина D колекальциферолом.

Материалы и методы. Методом сплошной выборки было проведено определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови у 307 пациенток в возрасте 45–48 лет с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями КС в периоде ранней постменопаузы. Всем пациенткам было выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование, включая оценку степени тяжести КС по результатам определения модифицированного менопаузального индекса (ММИ). Определение уровня 25(OH)D витамина D проводилось иммуноферментным тестом 25(OH) Vitamin D Elisa. Персонализированный анализ результатов обследования осуществлялся до и после применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с использованием колекальциферола и без его применения.

Результаты. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в 73,29% случаев у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями КС в раннем периоде постменопаузы уровень 25(OH)D в сыворотке крови соответствует гиповитаминозу D. Степень тяжести КС с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями у женщин в раннем периоде постменопаузы достоверно выше ($p < 0,001$) при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (ММИ 49,17±1,57) по сравнению с пациентками, у которых уровень 25(OH)D находится в диапазоне от 20 до 30 нг/мл (ММИ 34,27±1,79). По нашим данным, применение колекальциферола в сочетании с МГТ достоверно эффективнее снижает основные нейровегетативные и психоэмоциональные проявления КС в периоде ранней постменопаузы на фоне дефицита витамина D по сравнению с использованием только МГТ.

Выводы. Определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови у пациенток в раннем постменопаузальном периоде с наличием нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений КС, а также коррекция выявленного дефицита витамина D препаратами колекальциферола являются перспективными и повышают эффективность коррекции клинических проявлений КС.

Ключевые слова: климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия, дефицит витамина D, колекальциферол.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Возможности и перспективы применения колекальциферола в терапии климактерического синдрома у пациенток на фоне дефицита витамина D. Consilium Medicum. 2020 (22); 6: 38–44. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200333

Original Article

Opportunities and perspectives of the use of colecalciferol in therapy of climacteric syndrome in patients on the background of vitamin D deficiency

Tatyana Yu. Pestrikova^{✉1}, Tatyana V. Yachinskaya²

¹Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

²Hormone Health Clinic, Khabarovsk, Russia

[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Relevance. An insufficient level of vitamin D₃ in the blood serum changes the function of metabolites, causes insulin resistance, and contributes to the development of metabolic syndrome, depression, etc. Vitamin D, being an inducer of nerve growth factor, modulates the neurotrophic factor of the brain in neurons, and its insufficiency can lead to the development of dementia, including Alzheimer's disease, and cognitive impairment

Aim. To substantiate the feasibility of determining the level of 25(OH)D in the blood serum and to clarify the effectiveness of treatment of climacteric syndrome (CS) against the background of correction of vitamin D deficiency with colecalciferol.

Materials and methods. The method of continuous sampling was used to determine the level of 25(OH)D in the blood serum of 307 patients aged 45–48 years, with neurovegetative and psychoemotional manifestations of menopausal syndrome in the period of early postmenopause. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination, including an assessment of the severity of menopausal syndrome based on the results of determining the modified menopausal index. Determination of the level of 25(OH)D vitamin D was carried out by the enzyme immunoassay "25(OH) Vitamin D Elisa". A personalized analysis of the results of the examination was carried out before and after the use of menopausal hormone therapy with and without colecalciferol.

Results. Our results indicate that in 73.29% of cases in patients with neurovegetative and psychoemotional manifestations of CS in the early postmenopausal period, serum level 25(OH)D corresponds to hypovitaminosis D. The severity of CS with neurovegetative and psychoemotional manifestations in women in the early postmenopausal period is significantly higher ($p < 0.001$) at a level of 25(OH)D in the blood serum of less than 20 ng/ml (modified menopausal index 49.17±1.57) compared with patients whose level 25(OH)D is in the range from 20 ng/ml to 30 ng/ml (modified menopausal index 34.27±1.79). According to our data, the use of colecalciferol in combination with menopausal hormone therapy significantly reliably reduces the main neurovegetative and psychoemotional manifestations of menopause in the early postmenopausal period, against the background of vitamin D deficiency, compared with the use of menopausal hormone therapy alone.

Conclusions. Determination of the level of 25(OH)D in the blood serum of patients in the early postmenopausal period with the presence of neurovegetative and psychoemotional manifestations of menopause syndrome, as well as the correction of the revealed vitamin D deficiency with colecalciferol preparations, is promising and increases the efficiency of the correction of clinical manifestations of menopause syndrome.

Key words: menopausal syndrome, menopausal hormone therapy, vitamin D deficiency, colecalciferol.

For citation: Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Opportunities and perspectives of the use of colecalciferol in therapy of climacteric syndrome in patients on the background of vitamin D deficiency. Consilium Medicum. 2020 (22); 6: 38–44. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200333

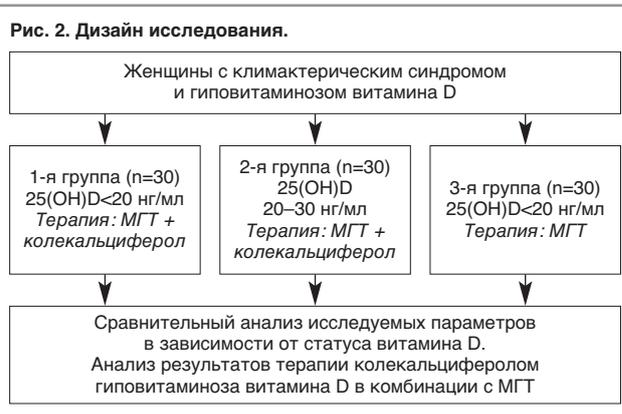
Более 25 тыс. публикаций поисковой системы PubMed, посвященных витамину D, указывают на то, что в настоящее время витамин D остается популярным предметом исследования. Быстрорастущее число исследований было частично стимулировано многочисленными наблюдениями, подтверждающими присутствие рецепторов витамина D в большом количестве клеток и тканей, не связанных с классическими тканями-мишенями для витамина D [1–3]. Вырабатываясь в коже из 7-дегидрохолестерина, витамин D сначала гидроксигируется в печени (и других тканях) до 25-гидроксивитамина [25(OH)D], а затем в почках (и других тканях) до 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D] с последующим катаболизмом до гидроксиформ, таких как 24,25(OH)₂D и 1,24,25(OH)₃D или 1,23,25(OH)₃D. При этом 25(OH)D является основной мерой для оценки уровня витамина D по нескольким причинам. Во-первых, 25(OH)D является метаболитом витамина D с самой высокой концентрацией в крови, поэтому его легче всего измерить. Во-вторых, почти весь 25(OH)D находится в крови, в отличие от самого витамина D, который хранится в таких тканях, как жир. В-третьих, 25(OH)D имеет период полураспада в крови, измеряемый в неделях, в отличие от часов для 1,25(OH)₂D. При этом общее количество 25(OH)D может быть не лучшим измерением статуса витамина D, так как оно не отражает количество свободной фракции витамина D, на которую реагирует большинство клеток, а значит уровень, оптимальный для одной группы или одного результата, может быть неоптимальным для других групп или результатов. Это может быть одной из причин того, что рекомендуемые уровни потребления витамина D и оптимальные уровни циркулирующего 25(OH)D несколько варьируются от страны к стране и от группы к группе [4–6].

В литературе имеются данные, что недостаточный уровень витамина D₃ в сыворотке крови изменяет функцию метаболитов, вызывает резистентность к инсулину и способствует развитию метаболического синдрома, депрессии и т.д. Витамин D, являясь индуктором фактора роста нервов, модулирует нейротрофический фактор мозга в нейронах, а его недостаточность может привести к развитию деменции, в том числе болезни Альцгеймера, и когнитивных нарушений [7]. Особо уязвимым для данной патологии является постменопаузальный период, когда на фоне дефицита эстрогенов, одного из важных факторов, регулирующих экспрессию рецепторов витамина D, наряду с 1,25(OH)₂D, фактором роста фибробластов, эпидермальным фактором роста, инсулиноподобным фактором роста, инсулином, паратиреоидным гормоном, глюкокортикоидами, ретиноевой кислотой, развивается климактерический синдром (КС) с его ранними и поздними проявлениями [4, 5].

Несмотря на многочисленные публикации, отражающие изучение «неклассических эффектов» витамина D, в литературе встречается немного исследований степени тяжести КС, его отдельных проявлений в условиях дефицита витамина D и влияния добавок колекальциферола на проявления КС [8–10].

Остаются дискуссионными и верхние значения, за пределами которых больше витамина D принимать не рекомендуется. В клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов указано, что употребление витамина D не должно превышать 4000 МЕ в день. Однако другие исследования показывают, что по крайней мере у здоровых людей дозы до 10 000 МЕ в день витамина D не токсичны [4, 5].

Цель исследования – обосновать целесообразность определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови и уточнить эффективность лечения КС на фоне коррекции дефицита витамина D колекальциферолом.



Материалы и методы

Методом сплошной выборки было проведено определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями КС раннего периода постменопаузы.

На первом этапе мы обследовали группу женщин 45–58 лет в раннем постменопаузальном периоде (307 пациенток). Средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови в данной группе пациенток составил $25,41 \pm 0,56$ нг/мл. При этом, как показано на рис. 1, $37,13 \pm 2,76\%$ ($n=114$) составили пациентки, у которых уровень 25(OH)D находился на отметке $15,64 \pm 0,25$ нг/мл и соответствовал дефициту; у $36,16 \pm 2,74\%$ ($n=111$) пациенток витамин D был недостаточным и среднее значение 25(OH)D составило $26,01 \pm 0,26$ нг/мл. Уровень 25(OH)D >30 нг/мл отмечен у $26,71 \pm 2,53\%$ ($n=82$) и составил $38,18 \pm 0,73$ нг/мл.

Критерии включения в исследование:

- возраст 45–58 лет и отсутствие самостоятельной менструации от 1 до 8 лет;
- нейровегетативные и психоэмоциональные проявления КС;
- повышение уровня фолликулостимулирующего гормона в крови более 30 МЕ/л;
- наличие матки и придатков;
- уровень 25(OH)D <30 нг/мл;
- подписание информированного добровольного согласия.

Все пациентки были сопоставимы по основным клиническим параметрам.

На втором этапе были обследованы 90 пациенток в раннем постменопаузальном периоде, с естественной менопаузой, нейровегетативными, обменно-эндокринными и психоэмоциональными проявлениями КС не менее 35 баллов по результатам оценки модифицированного менопаузального индекса (ММИ), с уровнем 25(OH)D <30 нг/мл. А также проведен персонифицированный анализ результатов применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с использованием колекальциферола и без его применения.

В процессе обследования при выполнении данного исследования в ходе второго этапа наблюдения были сформированы три группы наблюдения (рис. 2).

Пациентки 1 и 2-й групп принимали ежедневно колекальциферол (Аквадетрим®) по 5000 МЕ в день первые 2 мес,

Параметры	1-я группа (M±m)	2-я группа (M±m)	3-я группа (M±m)
Возраст, лет (среднее)	53,27±0,45	52,13±0,52	52,80±0,49
Длительность постменопаузы, годы	1,87±0,13	1,80±0,15	1,83±0,11
Масса тела, кг	76,15±2,42	67,87±1,41; $p_1<0,01$	71,33±1,63
Рост, см	1,64±0,01	1,61±0,01	1,62±0,01
ИМТ, кг/м ²	28,49±0,89	26,09±0,54; $p_1<0,05$, $p_2<0,05$	28,28±0,83
Соотношение объема талии/объема бедер	0,84±0,01	0,83±0,01	0,82±0,01

Примечание: p_1 – сравнение с 1-й группой в данный период наблюдения; p_2 – сравнение с 3-й группой.

Средний балл приливов	0,70±0,19	0,54±0,16	0,68±0,19
Приливы до 10 раз в сутки, %	13,33±6,21	46,67±3,28	6,67±4,55
Приливы от 10 до 20 раз в сутки, %	63,33±8,80	43,33±9,11	73,33±8,07
Индекс Куппермана	49±1,57	34,37±1,79	49,13±1,55

Показатель	Визит	1-я группа, p	2-я группа, p	3-я группа, p
Судороги в икроножных мышцах	1	1,90±0,18, p_2^{***}	0,90±0,20	2,03±0,18, p_2^{***}
	2	0,77±0,10 ^{***}	0,43±0,09*	1,90±0,18 ^{***} , p_1^{***} , p_2^{***}
	3	0,27±0,08 ^{***}	0,13±0,06 ^{***}	1,10±0,16 ^{***} , p_1^{***} , p_2^{***}
Сонливость	1	2,83±0,07, p_2^{***}	1,93±0,24	2,83±0,07, p_2^{***}
	2	0,33±0,13 ^{***}	0,17±0,10 ^{***}	1,43±0,16 ^{***} , p_1^{***} , p_2^{***}
	3	0,43±0,14 ^{***}	0,17±0,10 ^{***}	0,90±0,18 ^{***} , p_1^* , p_2^{***}
Боли мышечно-суставные	1	2,13±0,16, p_2^{***}	1,10±0,18	2,20±0,14, p_2^{***}
	2	0,70±0,14 ^{***}	0,40±0,11 ^{***}	1,60±0,12 ^{***} , p_1^{***} , p_2^{***}
	3	0,53±0,09 ^{***}	0,37±0,10 ^{***}	1,07±0,14 ^{***} , p_1^{***} , p_2^{***}
Утомление	1	2,63±0,11, p_2^{***}	1,47±0,18	2,53±0,19, p_2^{***}
	2	0,37±0,11 ^{***}	0,27±0,08 ^{***}	1,53±0,16 ^{***} , p_1^{***} , p_2^{***}
	3	0,33±0,09 ^{***}	0,30±0,10 ^{***}	1,27±0,17 ^{***} , p_1^{***} , p_2^{***}
Настроение	1	1,73±0,10	1,53±0,11	1,80±0,09
	2	0,43±0,09 ^{***}	0,40±0,09 ^{***}	0,93±0,11 ^{***} , p_1^{***} , p_2^{***}
	3	0,30±0,09 ^{***}	0,27±0,08 ^{***}	1,07±0,13 ^{***} , p_1^{***} , p_2^{***}

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$; p – сравнение в группе исследования с исходным показателем; p_1 – сравнение с 1-й группой в данный период наблюдения; p_2 – сравнение со 2-й группой в данный период наблюдения.

далее по 2000 МЕ ежедневно весь период наблюдения на фоне использования МГТ.

При каждом визите всем пациенткам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование, оценка степени тяжести КС проводилась по результатам определения ММИ. Пациентки были отобраны нами с октября по май, чтобы минимизировать сезонные эффекты на уровень 25(ОН)D в сыворотке крови.

Определение уровня 25(ОН)D витамина D проводилось иммуноферментным тестом 25(ОН) Vitamin D Elisa. Поскольку не существует международной референсной сыворотки для 25(ОН) витамина D, калибраторы и контроли калибровались гравиметрически с использованием панели стандартов, верифицированных UV-Vis (264 нм). Сравнение показателей проводилось с данными контроля качества по стандартам Национального института стандартов и технологий (США) и Системы внешнего контроля качества по витамину D (Великобритания), а также с сыворотками внутреннего контроля качества.

Оценка статуса витамина D проводилась согласно современным клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, 2015 г. [4].

Статистическая обработка материалов исследования проведена с помощью методов биомедицинской статистики,

реализованных в пакете программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США).

Анализ полученных данных проводился с использованием коэффициента сопряженности Пирсона, точного критерия Фишера (двусторонняя критическая область). Статистическая значимость различия высчитывалась с помощью t-критерия Стьюдента (с поправкой Бонферронне). Результаты приводятся в форме «относительная/средняя величина ± ошибка».

Результаты

Общая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

При проведении статистического анализа антропометрических данных мы обратили внимание на то, что только у 32±5,05% из всех пациенток имели индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 24,99 кг/м², что соответствовало норме.

Анализ оценки представленных в табл. 1 данных показал, что в 1 и 3-й группах ИМТ больше, чем во 2-й группе ($p<0,01$), что подтверждает возможную роль дефицита витамина D в развитии ожирения. Показатели роста и соотношения объема талии/объема бедер статистической разницы не имели.

АкваДетрим®

Витамин D №1

по назначениям врачей России¹

Всасывается в ЖКТ независимо
от степени его зрелости
и сопутствующей патологии^{2,3}



НОВИНКА!

1. Ipsos COMCON Pharma-Q 2018 (Autumn wave) & PrIndexAutumn 2018 – shares %, Pharma-Q autumn 2018 – Аквадетрим, водный раствор.

2. ИМП препарата Аквадетрим® от 06.10.2008; ИМП препарата Аквадетрим от 25.03.2019

3. Стенина О.И. Гипокальциемическая тетания и рахит у детей первых двух лет жизни // Практика педиатра, февраль 2013

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

При изучении ММИ до лечения отличие 2-й группы от 1 и 3-й было статистически достоверным ($p < 0,001$).

Общий средний балл приливов в группах исследования не показал статистической разницы. В 1 и 3-й группах преобладали пациентки с более частыми проявлениями приливов ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно); табл. 2.

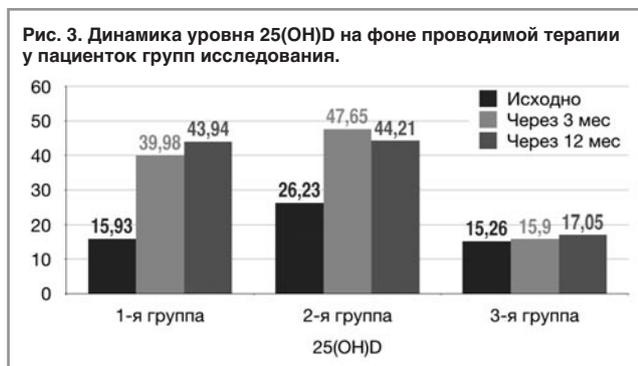
Уже через 3 мес терапии ММИ значительно уменьшился во всех группах ($p < 0,001$) без статистической разницы между 1 и 2-й группами, тогда как в 3-й группе мы обнаружили более высокий ММИ при сравнении с 1-й группой ($p < 0,01$) и 2-й ($p < 0,001$) в данный период времени.

Важность своевременного выявления и коррекции гиповитаминоза D на фоне приема МГТ подтверждается наличием статистически достоверного отличия показателей судорог в икроножных мышцах, сонливости, мышечно-суставной боли, утомляемости и снижения настроения в группах исследования весь период наблюдения (табл. 3).

Представленные жалобы объективно раскрывают проявления КС в условиях гиповитаминоза D у пациенток в период ранней постменопаузы, указывая на статистическую разницу среднего балла судорог в икроножных мышцах, сонливости, утомляемости и мышечно-суставных болей при сравнении 2-й группы с 1 и 3-й группами. Сравнение аналогичных показателей 1 и 3-й групп достоверной разницы не отметило.

Через 3 мес терапии концентрация витамина D в крови превысила показатель 40 нг/мл у большего числа пациенток 2-й группы в отличие от 1-й группы ($\chi^2=4,34$; $p < 0,05$).

К концу наблюдаемого периода на фоне длительного периода приема колекальциферола статистического различия показателей в 1 и 2-й группах по числу пациентов, достигших уровня 40 нг/мл, мы не получили ($\chi^2=3,59$; $p > 0,05$).



На фоне проводимого лечения колекальциферолом к концу наблюдаемого периода уровень 25(ОН)D в 1-й группе вырос в 2,76 раза, во 2-й – в 1,68 раза ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно); рис. 3.

При этом обращает на себя внимание, что во 2-й группе только через 3 мес терапии уровень 25(ОН)D был статистически выше, чем в 1-й ($p < 0,01$), за этот же период наблюдения и составил 47,65 нг/мл. Полученные результаты могут указывать на важность более раннего выявления и коррекции дефицита витамина D. К концу наблюдаемого периода данные показатели при сравнении результатов 1 и 2-й групп достоверной разницы не имели, что указывает на эффективность поддерживающей дозировки колекальциферола в дозе 2000 МЕ для удержания 25(ОН) витамина D на уровне оптимальных значений.

Через 3 мес терапии концентрация витамина D в крови превысила показатель 40 нг/мл во 2-й группе у 21 пациентки в отличие от 1-й группы, где только 13 пациенток достигли соответствующих значений ($\chi^2=4,34$; $p < 0,05$). К концу наблюдаемого периода на фоне длительного периода приема колекальциферола статистического различия показателей в 1 и 2-й группах по числу пациенток, достигших уровня 40 нг/мл, мы не получили ($\chi^2=3,59$; $p > 0,05$).

При анализе уровня общего кальция, ионизированного кальция и фосфора отмечен закономерный рост данных показателей на фоне терапии колекальциферолом у пациенток в 1 и 2-й группах. У пациенток 3-й группы весь период наблюдения также отмечен рост данных показателей, однако степень достоверности положительной динамики несколько меньше ($p < 0,01$), что указывает на важность выявления и лечения дефицита витамина D на фоне приема МГТ (табл. 4).

Таким образом, на фоне проводимой терапии во всех группах наблюдения произошло увеличение значений общего кальция, ионизированного кальция и фосфора, что указывает на положительное влияние МГТ на фосфорно-кальциевый обмен. Более значимые и с наибольшей степенью достоверности данные изменения имели место на фоне коррекции D-гиповитаминоза, что указывает на важность выявления и лечения дефицита витамина.

Анализ основных показателей углеводного обмена показал, что на фоне МГТ уровни глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) статистически достоверно снизились уже к 3-му месяцу наблюдения и сохранили данную тенденцию весь наблюдаемый период.

Некоторое различие темпов снижения уровня глюкозы во 2-й группе можно объяснить более низким уровнем глюкозы

Показатель	Месяц	Группа 1, p	Группа 2	Группа 3, p
Кальций общий, ммоль/л	1	2,21±0,04	2,39±0,02, p ₁ *	2,18±0,06, p ₂ **
	3	2,41±0,02***	2,45±0,02*	2,29±0,02**, p ₁ ***, p ₂ ***
	12	2,41±0,02***	2,48±0,04*	2,38±0,02**, p ₁ ***, p ₂ ***
Кальций ионизированный, ммоль/л	1	1,15±0,01	1,18±0,01, p ₁ *	1,14±0,01, p ₂ *
	3	1,21±0,01***	1,23±0,01**	1,17±0,01*, p ₁ **, p ₂ ***
	12	1,26±0,03***	1,27±0,01***	1,19±0,01*, p ₁ **, p ₂ ***
Фосфор, ммоль/л	1	1,01±0,02	1,08±0,02, p ₁ **	1,01±0,02, p ₂ **
	3	1,17±0,03***	1,18±0,02***	1,08±0,03, p ₁ *, p ₂ **
	12	1,21±0,02***	1,23±0,02***	1,10±0,03*, p ₁ **, p ₂ ***
Глюкоза, ммоль/л	1	5,59±0,07	5,37±0,08, p ₁ *	5,47±0,09, p ₂ *
	3	5,12±0,07***	5,06±0,09*	5,19±0,09***
	12	5,08±0,06***	4,93±0,07***	5,21±0,09***, p ₂ *
HbA _{1c} , %	1	5,72±0,04	5,51±0,07, p ₂ *	5,75±0,04, p ₂ **
	3	5,52±0,04***	5,32±0,06*, p ₁ **	5,58±0,04**, p ₂ ***
	12	5,46±0,04***	5,29±0,06*, p ₁ *	5,59±0,04**, p ₁ *, p ₂ ***

на момент начала терапии на фоне недостаточности витамина D. Однако у пациенток в 3-й группе к концу периода наблюдения уровень глюкозы был достоверно выше, чем во 2-й группе ($p<0,05$), в то время как от 1-й группы отличия были менее значимы к концу наблюдаемого периода ($p=0,23$).

Динамика уровня HbA_{1c} в 1-й группе имела наибольшую степень достоверности ($p<0,001$) при сравнении со 2-й группой ($p<0,05$) и 3-й ($p<0,01$) через год наблюдения. Во 2-й группе через 3 мес терапии уровень HbA_{1c} был достоверно ниже, чем в 1-й ($p<0,01$) и 3-й ($p<0,001$). Через 12 мес терапии степень достоверности различий 2-й группы с 1-й по уровню HbA_{1c} составила $p<0,05$, тогда как разница с 3-й группой имела большую степень достоверности ($p<0,001$).

Таким образом, нами получены убедительные данные о том, что своевременное выявление дефицита витамина D и его коррекция колекальциферолом приводят к улучшению уровня глюкозы и с большей степенью достоверности HbA_{1c}.

Динамика липидного профиля внутри групп на фоне терапии была положительна и статистически значима для основных показателей весь период наблюдения. Так, у пациенток 1 и 2-й групп через 12 мес терапии произошла нормализация показателей общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности ($p<0,001$). В 3-й группе достоверно увеличился уровень липопротеидов высокой плотности ($p<0,001$), уменьшился уровень липопротеидов низкой плотности ($p<0,01$) и коэффициента атерогенности ($p<0,001$).

Уровень общего холестерина имел статистически достоверную разницу через 3 и 12 мес терапии у пациенток в 3-й группе при сравнении с результатами 1-й группы ($p<0,05$), что указывает на связь данного показателя с уровнем витамина D в крови.

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в 73,29% случаев у пациенток с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями КС в раннем периоде постменопаузы уровень 25(OH)D в сыворотке крови соответствует гиповитаминозу D.

Кроме этого, степень тяжести КС с нейровегетативными и психоэмоциональными проявлениями у женщин в раннем периоде постменопаузы достоверно выше ($p<0,001$) при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (ММИ 49,17±1,57) по сравнению с пациентками, у которых уровень 25(OH)D находится в диапазоне от 20 до 30 нг/мл (ММИ 34,27±1,79).

По нашим данным, применение колекальциферола (Аквдетрим®) в сочетании с МГТ достоверно эффективнее снижает основные нейровегетативные и психоэмоциональные проявления КС в раннем периоде постменопаузы на фоне дефицита витамина D по сравнению с использованием только МГТ. На фоне применения колекальциферола отмечены статистически значимые различия в динамике среднего балла ММИ ($p<0,001$), частоты судорог в икроножных мышцах ($p<0,001$), сонливости ($p<0,001$), мышечно-суставных болей ($p<0,01$), настроения ($p<0,001$) и эмоционального состояния ($p<0,001$), утомляемости ($p<0,001$).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что назначение пациенткам с КС в раннем периоде постменопаузы на фоне дефицита витамина D колекальциферола (Аквдетрим®) в комбинации с МГТ оказывает положительное влияние на липидный, углеводный и фосфорно-кальциевый обмен. Установлено статистически значимое положительное влияние применения колекальциферола на снижение уровня общего холестерина ($p<0,05$), увеличение в крови содержания общего кальция ($p<0,001$), ионизированного кальция ($p<0,05$) и фосфора ($p<0,01$); на улучшение уровня HbA_{1c} ($p<0,05$), повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови ($p<0,001$).

По данным ряда исследователей, профилактика возрастзависимых заболеваний, ее основные направления в период

ранней постменопаузы приобретают важнейшее значение, так как непосредственно связаны с сохранением здоровья, а значит, и возможным снижением экономических затрат этих заболеваний на систему здравоохранения [11, 12].

Существующий дефицит витамина D может значительно ухудшить проявления депрессии и качество жизни, связанные с психическим здоровьем среди женщин [13].

По данным канадского обзора, посвященного оценке мер здравоохранения по снижению заболеваемости, смертности и общего экономического бремени, был сделан вывод о важности поддержания концентрации 25(OH)D>100 нмоль/л [14, 15].

Изучение связи возрастного снижения половых гормонов, а также D-гиповитаминоза с риском развития целого ряда хронических заболеваний подтверждает необходимость раннего их выявления, а также их первичной и вторичной профилактики. Патогенетическая взаимосвязь между механизмами регуляции массы тела, углеводного, липидного обмена и женскими половыми гормонами, а также витамином D, крайне сложна. Однако ясно, что нарушения в ранней постменопаузе, которые только формируются или их продолжительность и глубина еще невелики, успешно поддаются профилактике или коррекции [16–20].

Таким образом, определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови у пациенток в раннем постменопаузальном периоде с наличием нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений КС, а также коррекция выявленного дефицита витамина D препаратами колекальциферола (Аквдетрим®) являются перспективными и повышают эффективность коррекции клинических проявлений КС.

В настоящее время в России представлен большой выбор как лекарственных форм витамина D, так и биологически активных добавок (БАД), в состав которых он входит. В результате активной рекламы БАД довольно часто стали восприниматься населением как лекарство, коим они в действительности не являются: Федеральный закон от 02.01.2000 №29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов» относит БАД к пищевым продуктам, определяя их как «...природные (идентичные природным) биологически активные вещества, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в ее состав». Согласно приказу Минздрава России от 15.04.1997 №117 одним из основных показаний для применения БАД является «восполнение недостаточного поступления с рационом белков, аминокислот, липидов, витаминов и др.», т.е. речь идет о ликвидации дефицита активных веществ и оптимизации рациона».

Для лечения и профилактики заболеваний предназначены лекарственные средства, включая витамины, которые имеют подробную инструкцию с описанием фармакологического действия, показаний, режима дозирования, побочных эффектов, противопоказаний и особенностей применения.

На фармацевтическом рынке Российской Федерации присутствуют разные формы витамина D (эргокальцефрол и колекальциферол). Препараты на основе колекальциферола выпускаются в масляном и водном мицеллированном растворах.

Аквдетрим® – водный мицеллярный раствор колекальциферола. Мицеллы – наночастицы диаметром 10–1000 нм, содержащие витамин D в гидрофильной оболочке. Распределяясь по всему объему водного раствора, они способствуют переходу витамина D в водорастворимую форму.

Действие витамина D реализуется при его поступлении в кровь из кишечника. Как показывают результаты исследований, наиболее полно кишечная абсорбция витамина D происходит из мицеллярных растворов [21]. В норме мицеллы, содержащие витамин D, образуются в кишечном транзите под действием желчных кислот (ЖК), являющихся природными эмульгаторами [21, 22]. Их дефицит, как показано в экспериментах, снижает всасывание витамина D в кишечнике. Синтез ЖК уменьшается в пожилом возрасте, при заболеваниях печени и желчного пузыря, при

использовании диет для похудения, включении в рацион ряда продуктов, блокирующих мицеллирование [23].

На усвоение витамина D также влияет воздействие ЖК на экспрессию белков липидного транспорта. Например, присутствие в пище пальмитиновой кислоты в составе маргарина, свиного или говяжьего жира способно затруднять усвоение витамина D за счет снижения экспрессии белков-транспортеров холестерина [21, 24, 25].

Водный мицеллярный раствор колекальциферола (Аквадетрим®), обеспечивая хорошую степень всасывания витамина D в тонком кишечнике, демонстрирует минимальную зависимость от состава диеты, состояния печени, биосинтеза ЖК и может использоваться практически во всех возрастных группах пациентов (дети, взрослые, пожилые). Его можно рекомендовать пациентам даже при наличии патологии желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, муковисцидоз, ферментативная недостаточность поджелудочной железы, холестаза и т.п.) и в случаях плохой переносимости жирной пищи [17].

Важным преимуществом водных растворов (Аквадетрим®) витамина D является возможность титрации дозы путем изменения количества капель препарата. Это делает растворы применимыми при насыщающих и поддерживающих режимах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 2019; 40 (4): 1109–51. DOI: 10.1210/er.2018-00126
- Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Витамин D и его роль в формировании постменопаузальных расстройств (обзор литературы). *Гинекология*. 2015; 17 (4): 19–22. [Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Vitamin D and its role in the formation of postmenopausal disorders (literature review). *Gynecology*. 2015; 17 (4): 19–22 (in Russian).]
- Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Оценка эффективности комплексного подхода к лечению менопаузальных симптомов у женщин периода ранней постменопаузы на фоне дефицита витамина D. *Мед. алфавит*. 2017; 4 (37): 6–10. [Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Otsenka effektivnosti kompleksnogo podhoda k lecheniyu menopauzal'nykh simptomov u gengin perioda ranney postmenopauzy na fone defitsita vitamina D. *Med. alfavit*. 2017; 4 (37): 6–10 (in Russian).]
- Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. М., 2015. [Defitsit vitamina D u vzroslykh: diagnostika, lecheniye i profilaktika. *Klinicheskiye rekomendatsii*. Moscow, 2015 (in Russian).]
- Bikle DD. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. *J Endocr Soc* 2020; 4 (2): bvz038. DOI: 10.1210/endso/bvz038
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Князева Т.П. Витамин D как фактор повышения качества жизни у женщин после 50 лет (обзор литературы). *Гинекология*. 2019; 21 (6): 48–50. [Pestrikova T.Yu., Yurasova Ye.A., Knyazeva T.P. Vitamin D as a factor for improving the quality of life in women after 50 years (literature review). *Gynecology*. 2019; 21 (6): 48–50 (in Russian).]
- Flavio P, Luigi A, Giovanni VF et al. Vitamin D (calcifediol) supplementation modulates NGF and BDNF and improves memory function in postmenopausal women: a pilot study. *Res Endocrinol* 2013.
- Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Клиническая эффективность комплексного подхода к диагностике и лечению климактерического синдрома на фоне гиповитаминоза D. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (6): 22–5. [Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Clinical efficiency of the integrated approach to the diagnosis and treatment of climacteric syndrome in the context of hypovitaminosis D. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (6): 22–5 (in Russian).]
- Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Колекальциферол как необходимый компонент комплексного лечения климактерического синдрома на фоне дефицита витамина D. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017; 25 (15): 1112–5. [Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Kolekalciferol kak neobkhodimyy komponent kompleksnogo lecheniya klimaktericheskogo sindroma na fone defitsita vitamina D. *RMZh. Mat' i ditya*. 2017; 25 (15): 1112–5 (in Russian).]
- Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Эффективность и безопасность применения альфакальцидола в терапии дефицитных состояний и функциональных нарушений в постменопаузальном периоде (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (6): 24–8. [Pestrikova T.Yu., Yachinskaya T.V. Efficacy and safety of alphacalcidol for treatment of deficient states and functional impairments in postmenopausal women (literature review). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (6): 24–8 (in Russian).]
- Юренина С.В., Ермакова Е.И. Оценка эффективности альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов у женщин в постменопаузе. *Гинекология*. 2017; 19 (1): 21–6. [Yureneva S.V., Yermakova Ye.I. Evaluation of the effectiveness of alternative treatments for menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecology*. 2017; 19 (1): 21–6 (in Russian).]
- Barile JP, Horner-Johnson W, Krahn G et al. Measurement characteristics for two health-related quality of life measures in older adults: The SF-36 and the CDC Healthy Days items. *Disabil Health J* 2016; 9 (4): 567–74.
- Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 60–81.
- Grant WB, Whiting SJ, Schwalfenberg GK et al. Estimated economic benefit of increasing 25-hydroxyvitamin D concentrations of Canadians to or above 100 nmol/L. *Dermatoendocrinol* 2016; 14 (8): e1248324.
- Cummings SR, Kiel DP, Black DM. Vitamin D supplementation and increased risk of falling: A cautionary tale of vitamin supplements retold. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 171–2.
- Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология: руководство. М.: МЕДпресс-информ, 2015; с. 455–93. [Serov V.N., Prilepskaia V.N., Ovsyannikova T.V. *Gynecological endocrinology: a guide*. Moscow: MEDpress-inform, 2015; p. 455–93 (in Russian).]
- De Koning EJ, van Schoor NM, Penninx BW et al. Vitamin D supplementation to prevent depression and poor physical function in older adults: Study protocol of the D-vitaal study, a randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Geriatr* 2015; 15: 151.
- Deluca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep* 2014; 3: 479.
- Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF et al. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One* 2014; 9 (11): e111265.
- Erin ES, Pauline MM, Jeffrey RB. Review of Estrogen Receptor a Gene (ESR1) Polymorphisms, Mood and Cognition. *Menopause* 2010; 17: 874–86.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. *Фарматека*. 2015; 1: 28–35. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V. Osobennosti farmakologii vodorastvorimoi formy vitamina D na osnove mitsell. *Farmateka*. 2015; 1: 28–35 (in Russian).]
- Lenormand Y, Rautureau M, Mary JY, Rambaud JC. Intestinal absorption of vitamin D, linoleic acid and cholesterol from micellar solutions: study in normal humans by the in situ perfusion method. *Biol Gastroenterol* 1975; 8 (3): 207–21.
- Carre M, Miravet L, Hioco D. Solubilization of vitamin D₃ in a micellar solution. *C R Seances Soc Biol Fil* 1972; 166 (6): 807–11.
- Hollander D, Truscott TC. Mechanism and site of small intestinal uptake of vitamin D₃ in pharmacological concentrations. *Am J Clin Nutr* 1976; 29 (9): 970–5.
- Громова О.А. Особенности фармакологии водорастворимой формы витамина D на основе мицелл. *Практика педиатра*. 2014; декабрь: 31–7. [Gromova O.A. Osobennosti farmakologii vodorastvorimoi formy vitamina D na osnove mitsell. *Praktika pediatria*. 2014; dekabry: 31–7 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Ячинская Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог клиники «Гормональное здоровье». E-mail: yachinskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5847-7595

Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-3400

Tatyana V. Yachinskaya – Cand. Sci. (Med.), Hormonal Health Clinic. E-mail: yachinskaya@yandex.ru; E-mail: yachinskaya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5847-7595

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020



XX КАЗАНЬ КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА УРОЛОГОВ

23-25 сентября 2020

Организаторы



При поддержке



ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

- ◆ Онкоурология
- ◆ Инновации в диагностике и лечении онкоурологических заболеваний
- ◆ Новые технологии в урологии и онкоурологии
- ◆ Новообразования органов мочеполовой системы в сочетании с МКБ, ДГПЖ и другими урологическими заболеваниями
- ◆ Достижения лекарственной терапии в урологии и онкоурологии
- ◆ Инновации в реконструктивной и пластической хирургии в урологии
- ◆ Искусственный интеллект в медицине
- ◆ Робот-ассистированная хирургия в онкоурологии
- ◆ Клеточные технологии в урологии
- ◆ Диагностика и лечение МКБ
- ◆ Основные пути развития современной урологии

WWW.CONGRESS-ROU.RU

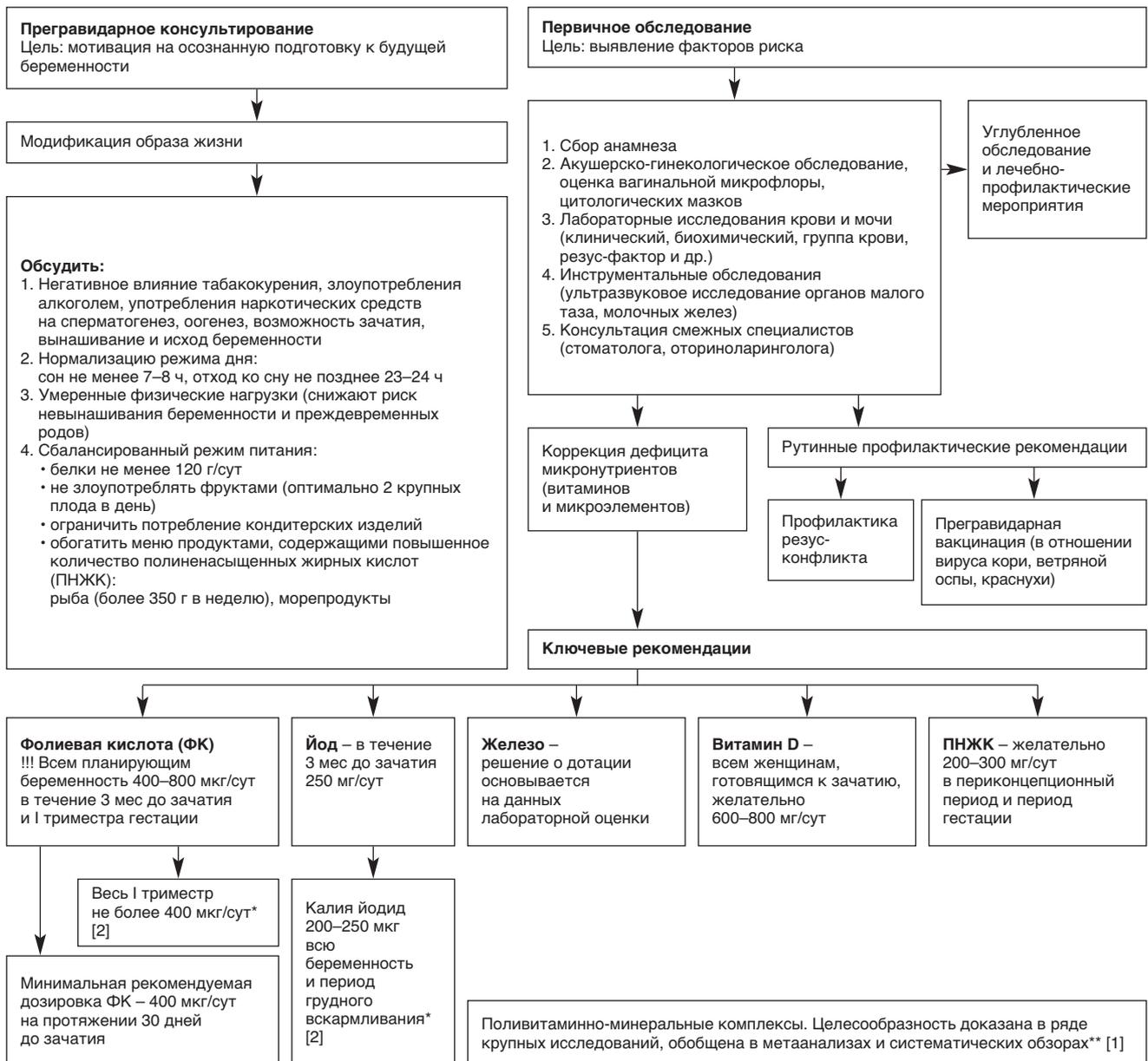


Коррекция дефицита микронутриентов при прегравидарной подготовке

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Прегравидарная подготовка (от лат. *gravida* – беременная, *pre* – предшествующий) – комплекс диагностических, профилактических и лечебных мероприятий, направленных на оценку состояния здоровья и подготовку половых партнеров к зачатию, последующему вынашиванию беременности и рождению здорового ребенка; обеспечение оптимального уровня их физической и психологической готовности к наступлению беременности на основе оценки факторов риска (медицинских, социально-экономических, культурных и др.) и проведение мероприятий по уменьшению или устранению их воздействия [1]

АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ [1]



*Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изменениями и дополнениями).

**Решение о назначении поливитамино-минеральных комплексов врач принимает на основании доказательной базы и при условии подтверждения высокого качества производственного процесса. (Радзинский В.Е., Пустотина О.А., Верижникова Е.В. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016.)

ВМК: ОПАЗДЫВАТЬ НЕЛЬЗЯ ВМЕШИВАТЬСЯ (где поставить запятую?)

В России почти ни одна женщина не входит в беременность с полным запасом всех необходимых витаминов и минералов в организме [3]

Дефицит макро- и микро нутриентов у беременных в РФ: витамины группы В – 20–100%, витамин С – 13–50%, железо – 89–100%, селен – 81–100% [4]

Беременным женщинам требуется потребление витаминов примерно на 25% больше [3]

Нехватка нутриентов – одна из важнейших причин возникновения врожденных пороков развития. В мире рождаются ежегодно 1,7 млн детей с аномалиями развития, 270 тыс. погибают, не доживая до 28 дней, и 3,2 млн детей становятся инвалидами [5]

ВИТАМИНЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В СОСТАВЕ ПРЕГНАКЕА И ПРЕГНАКЕА ПЛЮС

Витамин/ микроэлемент	Прегнакеа	Прегнакеа плюс (биологически активная добавка)	Значение/картина при недостатке у женщины	Роль нутриентов для развития плода/ребенка	Референсные значения***		
					США	Всемирная организация здраво- охранения	Европа
β-Каротин (как смесь натуральных каротиноидов)	4,2 мг	2 мг	Играют важную роль в процессах роста и дифференцировки различных тканей. Недостаточность ретинола приводит к развитию целого ряда иммунологических нарушений		750 (витамин A ¹)	800 (витамин A ¹)	700 (витамин A ¹)
Витамин D ₃ (как холекальци- ферол 100 ME)	2,5 мкг	10 мкг	Необходим для нормального остеогенеза и минерализации костей; поддерживает баланс кальция и фосфора в организме матери, способствует оптимальной работе сердечно-сосудистой системы матери	Дефицит витамина D во время беременности может отрицательно повлиять на развитие костной ткани, формирование эмали зубов, гомеостаз кальция у новорожденных	15 ³ (витамин D ²)	5 (витамин D ²)	10 ⁴ (витамин D ²)
Витамин E (D-α-токоферола сукцинат 21 мг)	20 мг	20 мг	Токоферол участвует в процессах тканевого дыхания и метаболизме белков, жиров и углеводов; выступает как антиоксидант, способствует нормальному течению беременности		15 (витамин E ⁵)	0,15–2 мг/кг (витамин E ⁵)	>3 (витамин E ⁵)
Витамин B ₁ (как тиамин мононитрат 3,6 мг)	3 мг	3 мг	При недостатке тиамин в первую очередь страдают центральная и периферическая нервная система, сердечно-сосудистая, а также пищеварительная и эндокринная система				
Витамин B ₂ (как рибофлавин)	2 мг	2 мг	Дефицит рибофлавина связан с опасностью антенатальной гибели плода, невынашивания, неукротимой рвоты беременных, снижения лактации				
Витамин B ₆ (как пиридоксина гидрохлорид)	10 мг	6 мг	Недостаток пиридоксина в период беременности проявляется парестезиями, тревожным синдромом, тошнотой, рвотой, кариесом зубов	Низкое поступление витамина B ₆ в период от 4 до 6 мес вызывает замедление роста, от 6 до 9 мес отмечен меньший показатель роста/возраста			
Витамин B ₁₂ (как цианокобаламин)	6 мкг	6 мкг	Недостаток витамина B ₁₂ в организме сопряжен с повышенным риском бесплодия и повторяющихся выкидышей				
Витамин K ₁ (как фитоменадион)	200 мкг	70 мкг	Недостаток витамина может привести к гемorragиям в плаценте	У новорожденных дефицит витамина K проявляется нарушениями свертывающей системы крови			
ФК	400 мкг	400 мкг	Недостаток во время беременности может привести к преждевременным родам, преждевременному отделению плаценты, послеродовым кровотечениям	При выраженном дефиците ФК существенно повышается риск развития дефектов нервной трубки, гидроцефалии, анэнцефалии, мозговых грыж	600 ⁶	370–400 ⁷	400 ⁸
Ниацин (никотинамид/ витамин B ₃)	20 мг	20 мг	Вялость, депрессия, повышенная утомляемость, эпизодические головокружения и головная боль, раздражительность, нарушение сна, тахикардия с ощущениями сердцебиения, цианоз губ, лица, кистей, бледность и сухость кожи		18 (ниацин ⁹)	18 (ниацин ⁹)	14 (ниацин ⁹)
Витамин C (как аскорбиновая кислота 73 мг)	70 мг	70 мг			80	55	50
Железо (как железа фумарат 63,3 мг)	20 мг	17 мг	Дефицит железа при беременности опасен невынашиванием, атоническими маточными кровотечениями, развитием железодефицитной анемии (ЖДА)	При ЖДА беременных гипотрофия плода встречается в 25%, а гипоксия плода – в 35% случаев	27	10 ¹⁰	17–21
Цинк (как цинка сульфат H ₂ O 41 мг)	15 мг	15 мг	Недостаточность ассоциируется с карликовостью и низкорослостью, нарушением иммунитета, повышением уровня заболеваемости, осложнениями во время родов и родовой деятельности	Дефицит сказывается на росте плода и новорожденных, развитии врожденных дефектов, вызывает развитие дефектов нервной трубки плода	12 (цинк)	7,3–13,3 (цинк)	7 (цинк)
Магний (как магния оксид 248 мг)	150 мг	150 мг		Дефицит магния провоцирует развитие респираторного дистресс-синдрома у новорожденных (патология сурфактанта), гемолитической анемии, лейкопении и нейтропении, некоторых вариантов синдрома соединительнотканной дисплазии	400	220	150–500
Йод (как калия йодид 183 мкг)	140 мкг	140 мкг	Недостаточное поступление йода вызывает изменение функциональных параметров щитовидной железы как у матери, так и у плода. Дефицит йода может быть причиной снижения фертильности, повышения частоты мертворождений	Недостаток йода отрицательно сказывается на интеллектуальном и психическом развитии ребенка	220	200	140

ВИТАМИНЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В СОСТАВЕ ПРЕГНАКЕА И ПРЕГНАКЕА ПЛЮС (ОКОНЧАНИЕ)

Витамин/ микроэлемент	Прегнакеа	Прегнакеа плюс (биологически активная добавка)	Значение/картина при недостатке у женщины	Роль нутриентов для развития плода/ ребенка	Референсные значения***		
					США	Всемирная организация здравоо- хранения	Европа
Медь (как меди сульфат H ₂ O 2,8 мг)	1 мг	1 мг	При дефиците меди у рожениц чаще встречается неврит седалищного нерва в послеродовой период	Недостаток меди влияет на системное развитие, синтез гемоглобина, вызывает стойкую ЖДА, диарею у новорожденных	1	1	1,2
Докозагексаеновая кислота (ДГК) – одна из ПНЖК		300 мг	Прием ПНЖК улучшает исходы беременности, предотвращая рождение маловесных детей и детей с массой тела, не соответствующей сроку гестации	ПНЖК играют важную роль в развитии зрительного анализатора и функционировании центральной нервной системы плода, обеспечивая лучшие показатели дальнейшего психосоциального и когнитивного развития. ПНЖК также важны для становления иммунной системы плода			
Пантотеновая кислота		6 мг					
Биотин		150 мкг					

***Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Nutrition in pregnancy. Scientific Advisory Committee Opinion Paper 18. September 2010. Available from: <http://www.rcog.org.uk/>.
¹Как эквивалент ретинола; ²как холекальциферол; ³предполагая минимальное воздействие солнечного света; ⁴требуется добавка, если инсоляция ограничена и индекс массы тела более 30 кг/м²; ⁵как α-токоферол; ⁶как эквивалент фолата в пище; ⁷основано на потребностях в запасе; ⁸предполагая биодоступность половины чистой ФК; ⁹как эквивалент ниацина; ¹⁰нет рекомендаций, рекомендуется добавка.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Исследование	Цель	Заключение
2015 г. Кохрейновский обзор 17 исследований: 137 300 человек	Оценка эффективности ВМК по сравнению с дотациями железа с ФК и без нее	Назначение витаминно-минеральных комплексов (ВМК), содержащих ФК и железо, в прекоцепционный период и в I триместре по сравнению с плацебо или с изолированной дотацией железа (с ФК или без нее) в течение того же периода времени позволило снизить риск дефицита массы тела у новорожденного на 12%, гипотрофии – на 10% и мертворождения – на 9% [6]
Исследование Научного центра здоровья детей, 30 пар – мать и ребенок	Эффективность ВМК Прегнакеа	ВМК Прегнакеа в лекарственной форме капсулы может быть использован для предупреждения и коррекции состояний витаминно-минеральной недостаточности у женщин, планирующих беременность, в период беременности и грудного вскармливания
Исследование Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта РАН – 29 беременных	Эффективность ВМК Прегнакеа плюс	Постоянный прием Прегнакеа плюс на всем протяжении беременности снижает риск возникновения акушерской патологии. Девятнадцать компонентов, входящих в состав комплекса Прегнакеа плюс, снижают риск развития преэклампсии, самопроизвольного прерывания беременности в I, II и III триместрах и плацентарной недостаточности [7]



Литература/References

1. Радзинский В.Е., Пустотина О.А., Верижникова Е.В. и др. Прегавидарная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016. [Radzinsky V.E., Pustolina O.A., Verzhnikova E.V. et al. Pregravid preparation: clinical protocol. Moscow: Editorial office of Status Praesens, 2016 (in Russian).]
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" (с изменениями и дополнениями). <https://base.garant.ru/70352632/#friends> [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia RF ot 1 noiabria 2012 g. №572n "Ob utverzhdenii Poriadka okazaniia meditsinskoj pomoshchi po profilu "akusherstvo i ginekologiya (za isklucheniem ispol'zovaniia vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii)" (s izmeneniami i dopolneniami). <https://base.garant.ru/70352632/#friends> (in Russian).]
3. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Овчинникова В.В. Микронутриентная поддержка женщин во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 4: 280–5. [Balan V.E., Tihomirova E.V., Ovchinnikova V.V. Mikronutrientnaja podderzhka zhenshhin vo vremja beremennosti. RMZh. Mat' i diita. 2019; 4: 280–5. (in Russian).]
4. Давидюк В.И. К вопросу о витаминной обеспеченности беременных женщин. Оптимальное питание – здоровье нации: Материалы VIII Всероссийского конгресса. М., 2005. [Davidyuk V.I. On the issue of vitamin supply in pregnant women. Optimal nutrition is the health of the nation: Proceedings of the VIII All-Russian Congress. Moscow, 2005 (in Russian).]
5. EUROCAT Prevalence charts and tables. <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence>
6. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015; 1 (11): CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub4
7. Калугина А.С., Беспалова О.Н., Ковалева И.В., Баклейчева М.О. Эффективность применения витаминно-минерального комплекса Прегнакеа Плюс (Pregnacare Plus) во время беременности. Фарматека. 2019; 26 (6): 73–8. [Kalugina A.S., Bepalova O.N., Kovaleva I.V., Bakleicheva M.O. Effektivnost' primeneniia vitaminno-mineral'nogo kompleksa Pregnakea Plus (Pregnacare Plus) vo vremia beremennosti. Farmateka. 2019; 26 (6): 73–8 (in Russian).]
8. Сведения по клиническому изучению препарата Прегнакеа в лекарственной форме капсулы (производства Витабиотикс Лтд., Великобритания). [Svedeniia po klinicheskomu izucheniiu preparata Pregnakea v lekarstvennoy forme kapsuly (proizvodstva Vitabiotiks Ltd., Velikobritaniia) (in Russian).]
9. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ. Методические рекомендации. М., 2019. [Optimization program for feeding children of the first year of life in the Russian Federation. Guidelines. Moscow, 2019 (in Russian).]

БАД RU.77.99.11.003.E.004938.06.14. Реклама *По данным Nielsen за 2018 г.



Верим в уникальность каждого малыша

Витамины с Омега-3 для здоровья и интеллекта ребенка в период беременности и грудного вскармливания



VITABIOTICS  Производство Англии

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Роль и место нутрицевтиков в комплексной терапии идиопатического мужского бесплодия

Д.Г. Макушин^{1,2}, Л.В. Белкина³, Д.И. Трухан^{✉2}

¹ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФГБУЗ ФМБА России, Омск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

³БУ ДПО ОО «Омский областной центр повышения квалификации работников здравоохранения», Омск, Россия

✉ dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Бесплодие является глобальной проблемой, затрагивающей 15% сексуально активных традиционных супружеских пар во всем мире. В последнее время мужское бесплодие сравнялось по частоте с женским – частота «мужского» фактора в семейном бесплодии достигает 40–50% и продолжает увеличиваться. В 40–60% случаев имеется единственная аномалия – патологическая спермограмма, а при комплексном объективном и лабораторном исследовании других аномалий не определяется. Бесплодие с невыявленными причинами нарушения фертильности называют неуточненным, или идиопатическим. Применение нутрицевтиков или биологически активных добавок благодаря активным компонентам их состава представляет собой оправданный терапевтический подход к улучшению параметров спермы и мужской фертильности. В обзоре рассмотрено влияние различных компонентов нутрицевтиков – микроэлементов (цинк, селен), аминокислот (L-аргинин), витаминов (С, Е, В₆, В₁₂, D, фолиевая кислота, L-карнитин, убихинон), используемых в комплексной терапии мужского бесплодия. Все перечисленные выше активные компоненты нутрицевтиков, позитивно влияющие на мужскую фертильность, в том числе и витамин D₃, входят в состав нутрицевтика Вирфертил®.

Ключевые слова: мужское бесплодие, идиопатическое мужское бесплодие, нутрицевтики, микроэлементы, витамины, холекальциферол, аминокислоты, Вирфертил.

Для цитирования: Макушин Д.Г., Белкина Л.В., Трухан Д.И. Роль и место нутрицевтиков в комплексной терапии идиопатического мужского бесплодия. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 50–57. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200254

Review

The role and place of nutraceuticals in complex therapy of idiopathic male infertility

Dmitry G. Makushin^{1,2}, Larissa V. Belkina³, Dmitry I. Trukhan^{✉2}

¹West Siberian Medical Center, Omsk, Russia;

²Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

³Omsk Regional Center for the Advanced Training of Health Care Workers, Omsk, Russia

✉ dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Infertility is a global problem affecting 15% of sexually active traditional couples worldwide. Recently, male infertility has become equal in frequency to female infertility – the frequency of the “male” factor in family infertility reaches 40–50% and continues to increase. In 40–60% of cases there is a single anomaly – a pathological spermogram, and with a comprehensive objective and laboratory study of other anomalies, it is not determined. Infertility with undetected causes of impaired fertility is called unspecified or idiopathic. The use of nutraceuticals or biologically active additives, due to the active components of their composition, is a justified therapeutic approach to improving sperm and male fertility. The review discusses the influence of various components of nutraceuticals - trace elements (zinc, selenium), amino acids (L-arginine), vitamins (C, E, B₆, B₁₂, D, folic acid, L-carnitine, ubiquinone) used in the complex treatment of male infertility. All the above active components of nutraceuticals that positively affect male fertility, including vitamin D₃, are part of the Virfertil® nutraceutical.

Key words: male infertility, idiopathic male infertility, nutraceuticals, trace elements, vitamins, colexiferol, amino acids, Virfertil.

For citation: Makushin D.G., Belkina L.V., Trukhan D.I. The role and place of nutraceuticals in complex therapy of idiopathic male infertility. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 50–57. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200254

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) бесплодием считается неспособность соматически здоровой семейной пары репродуктивного возраста, сексуально активной, не применяющей контрацептивных средств пары достичь зачатия в течение 12 мес регулярной половой жизни [1, 2]. В российских клинических рекомендациях «Мужское бесплодие» бесплодие предлагается рассматривать как заболевание, характеризующееся невозможностью достичь беременности после 12 мес регулярной половой жизни без контрацепции вследствие нарушения способности субъекта к репродукции, либо индивидуальной, либо совместно с его/ее партнером [3].

На сегодняшний день бесплодие – не только актуальная медицинская, но и социальная мировая проблема. Каждая 4–5-я традиционная супружеская пара сталкивается с проблемой зачатия ребенка, и она затрагивает как женщин, так и мужчин в равной степени. Около 15% сексуально активных пар, по данным ВОЗ, обращаются за медицинской помощью по поводу бесплодия [1, 2]. Частота бесплодных браков в мире катастрофически растет: в Европе и США она составляет 15%, в Канаде – 17%, а в России колеблется от 8 до 17,2% в разных регионах [3–5].

В последнее время мужское бесплодие сравнялось по частоте с женским – частота «мужского» фактора в семейном бесплодии достигает 40–50% и продолжает увеличиваться [5–10]. Прогноз в отношении мужского фактора семейного бесплодия сегодня неутешительный, поскольку в популяции здоровых мужчин на протяжении последних 50 лет отмечается прогрессивное снижение количества и качества сперматозоидов [1, 3, 11–14].

Проблема мужского бесплодия активно изучается во всем мире. Так, в базе данных PubMed на октябрь 2015 г. по запросу «male infertility» (мужское бесплодие) имелось 38 120 статей, из них более 700 работ, опубликованных течение года [15], о росте актуальности этой проблемы свидетельствуют результаты аналогичного запроса от 02.07.2020 – 49 408 статей, из них 1832 за последний год [16].

Установлено, что причины мужского бесплодия так же, как и женского, очень разнообразны.

Мужское бесплодие может развиваться вследствие [3]: врожденных или приобретенных нарушений развития мочеполовых органов; злокачественных опухолей; инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы; повышения температуры в мошонке (например, при

варикоцеле); нарушения эрекции или эякуляции, эндокринных нарушений; генетических отклонений; иммунологических факторов или быть идиопатическим (отсутствуют известные причины).

Идиопатическое мужское бесплодие

За последнее десятилетие выяснены этиология, патогенез, разработаны эффективные методы лечения многих заболеваний и патологических состояний, приводящих к мужскому бесплодию. Вместе с тем в 40–60% случаев имеется единственная аномалия – патологическая спермограмма, а при комплексном объективном и лабораторном исследовании других аномалий не определяется.

Бесплодие с невыявленными (неизвестными) причинами нарушения фертильности называют неуточненным, или идиопатическим [1, 3]. Согласно современным данным частота идиопатического мужского бесплодия в Европе составляет до 31–44% от всех случаев мужского бесплодия [4, 17], в России она выше, что связано с низким качеством этиологической диагностики мужского бесплодия [18].

Идиопатические формы мужского бесплодия могут быть вызваны такими факторами, как хронический стресс [17–19], эндокринные нарушения вследствие загрязнения окружающей среды [20–25], хронические интоксикации [26, 27], генетические аномалии [10, 17]. Проблему бесплодия в паре целесообразно решать не изолированно, а совместно урологам и гинекологам – специалистам двух смежных специальностей при участии врача общей практики/терапевта.

Пациентам с идиопатическим мужским бесплодием для улучшения показателей эякулята и повышения вероятности зачатия рекомендуется соблюдение здорового образа жизни [3].

Окислительный стресс

В экономически развитых странах рост мужского бесплодия связывают с воздействием на репродуктивную систему целого ряда неблагоприятных алиментарных, профессиональных, психологических и медико-социальных факторов, ведущих к повышению общей морбидности современной популяции, среди которых в настоящее время бесспорным лидером является метаболический синдром [28–30], часто приводящий к сахарному диабету 2-го типа и андрогенному дефициту у мужчин и в результате существенно повышающий риск развития у них окислительного спермального стресса [31, 32], который рассматривается в качестве одного из наиболее важных патогенетических механизмов развития мужского бесплодия.

Причиной развития окислительного (окислительного) стресса является аномальное накопление молекул, содержащих кислород в невосстановленной форме (Reactive Oxygen Species) – активных форм кислорода (АФК). В норме появление АФК сбалансировано действием различных антиоксидантных систем, однако при заболеваниях в ткани яичек имеет место избыток АФК, которые поражают чувствительные к окислительному стрессу клетки сперматогенеза. Наиболее активно синтез АФК происходит в лейкоцитах и незрелых гаметтах, что объясняет подтвержденное рядом исследований значение окислительного стресса в развитии бесплодия при варикоцеле, воспалительных заболеваниях мужской половой системы и гормональных нарушениях [33, 34]. Антиоксидантная система семенных канальцев включает в себя мелкие молекулы (токоферолы, каротены, аскорбиновую кислоту), ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и белки-хелаторы (трансферрин, лактоферрин, церулоплазмин) [35].

При развитии дисбаланса и усилении окислительного стресса АФК выходят из-под контроля антиоксидантной системы, повреждают различные структуры клеток сперматогенеза, включая ДНК, мембраны и различные внутриклеточные белки. Результатом этого процесса в яичках является

повреждение сперматозоидов, приводящее к их гибели, нарушениям структуры и/или функциональных качеств (подвижности и способности к оплодотворению) [36–38].

Потенциальной причиной идиопатического бесплодия считается дефицит микроэлементов и витаминов в организме. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что именно дефицит микроэлементов и витаминов (либо нарушение их обмена) в результате изменения среды обитания современного человека, характера его питания и образа жизни усугубляет окислительный стресс и обуславливает развитие нарушений в репродуктивной системе мужчин [4, 32, 39–42]. Участию окислительного стресса в патогенезе мужского бесплодия предопределило изучение эффективности различных антиоксидантов (витаминов, микроэлементов) в лечении данного заболевания [5, 18, 43–45]. Антиоксиданты защищают организм от свободных радикалов, которые образуются в организме в ходе как физиологических, так и патологических процессов [46].

Нутрицевтики

Витамины и микроэлементы относятся к нутрицевтикам – одной из подгрупп биологически активных добавок (БАД). Две другие подгруппы представлены парафармацевтиками и эубиотиками. Нутрицевтики – это природные ингредиенты пищи, такие как витамины или близкие их предшественники (например, β-каротин и другие каротиноиды), полиненасыщенные жирные кислоты, некоторые минеральные вещества и микроэлементы – кальций, железо, цинк, селен, магний, йод, фтор, отдельные аминокислоты, некоторые моно- и дисахариды, пищевые волокна (целлюлоза, пектины и т.п.) и ряд других компонентов. В нашей стране фармацевтические продукты, содержащие микроэлементы и витамины, длительное время принято регистрировать только как лекарственные препараты. Другая ситуация сложилась в большинстве стран Европы, где витамины и микроэлементы считаются добавками к пище, которые могут продаваться и в супермаркетах, только если их дозировка остается в определенных пределах [47].

Наиболее оптимальным считается использование комплексных нутрицевтиков. Рассмотрим основные компоненты, входящие в их состав.

Микроэлементы

Цинк. К роли цинка в развитии и функционировании мужской половой системы в течение длительного времени приковано значительное внимание [48–59]. Цинк является необходимым компонентом для синтеза основного мужского гормона тестостерона и фолликулостимулирующего гормона, которые отвечают за выработку спермы [48–52]. Цинк играет важную роль в нормальном развитии яичек [52]. Цинк – кофактор более чем 80 ферментов и имеет большое значение для устойчивости таких макромолекул, как рибонуклеиновая кислота и ДНК, а также для синтеза белка, деления клеток и стабильности клеточных мембран [52, 53]. Кроме того, цинк входит в состав супероксиддисмутазы, одного из ключевых антиоксидантных ферментов. Концентрация цинка в мужской половой системе значительно превышает таковую в других органах и тканях. Цинк преимущественно секретируется предстательной железой, однако он также в существенном количестве содержится в созревающих сперматозоидах, где его концентрация взаимосвязана с уровнем потребления кислорода и стабильностью ядерного хроматина [50]. Цинк активизирует глутатионпероксидазу, которая необходима для нормального созревания и подвижности сперматозоидов, а также участвует в регуляции активности других ферментов спермоплазмы, способствует регуляции процессов коагуляции и разжижения эякулята [55]. Дефицит цинка может приводить к серьезному повреждению яичек: атрофии канальцев и торможению дифференцировки сперма-

тид [48, 54]. Прием цинка больными идиопатическим мужским бесплодием в течение 45–50 дней приводит к существенному увеличению концентрации сперматозоидов, а также к повышению уровня тестостерона крови [49, 51]. Назначение препаратов цинка мужчинам с астено- и/или олигозооспермией приводит к улучшению большинства показателей спермограммы, включая концентрацию сперматозоидов, их подвижность и число морфологически нормальных форм [52]. Витамин Е признан синергистом цинка, взаимно биохимически усиливающим метаболизм и терапевтический эффект [60].

Селен. Селен необходим для работы половой системы, является активным антиоксидантом, особенно если поступает в организм одновременно с витамином Е [61, 62]. Селен замещает серу в составе аминокислот цистеина и метионина. Селен входит в состав более чем 20 ферментов, объединяемых названием селенопротеины. Функции многих из этих ферментов связаны с антиоксидантной системой организма [63]. Наиболее активным антиоксидантом, нейтрализующим АФК, является глутатионпероксидаза. Данный фермент включает в себя селен, кроме того, его активность зависит от витамина Е [33]. Глутатионпероксидаза в значительном количестве содержится в среднем сегменте сперматозоидов и остается крайне важной для сохранения нормального строения и функции последних. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что селен повышает подвижность сперматозоидов и способствует увеличению их количества, а дефицит селена приводит к ухудшению качества спермы и снижению либидо [57–59, 63–66].

В настоящее время селен также активно изучают в качестве вещества, способного предотвращать развитие различных форм рака, включая рак простаты, легких, толстой кишки и желудка [67]. В Национальном консенсусе 2020 «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» отмечается, что у пациентов с сахарным диабетом считается целесообразным назначение «антиоксидантных комплексов», содержащих микроэлементы (например, селен, цинк и другие) и витамины А, Е, С [68].

Витамины

Витамин С. Высокоэффективный антиоксидант. Даже в небольших количествах витамин С защищает основные молекулы организма – белки, липиды (жиры), углеводы, нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) – от повреждения свободными радикалами и АФК. Восстанавливает убихинон и витамин Е. Содержание витамина С в семенной жидкости мужчин, страдающих бесплодием, значительно ниже, чем у здоровых [33]. Резкое сокращение потребления витамина С здоровыми мужчинами приводит к значительному снижению подвижности сперматозоидов [69]. Прием витамина С позволяет улучшить показатели спермограммы. По данным сравнительного исследования, участники которого страдали идиопатическим бесплодием и получали плацебо или витамин С в дозах 200 и 1000 мг в день, именно в 2 последних группах отмечено значительное увеличение как общего числа, так и подвижности сперматозоидов [70]. Прием витамина С мужчинами приводит к снижению повреждения генетического материала сперматозоидов [71]. Отмечены положительные ассоциации между приемом витамина С и числом сперматозоидов, что выражается в увеличении их общего количества, плотности спермы и числа подвижных сперматозоидов [72].

Витамин Е. Витамин Е (α -токоферол) – один из наиболее хорошо известных липофильных антиоксидантов, универсальный протектор клеточных мембран от окислительного повреждения. Он занимает такое положение в мембране, которое препятствует контакту кислорода с ненасыщенными липидами мембран (образование гидрофобных ком-

плексов). Это защищает биомембраны от их перекисной деградации. Мембраностабилизирующее действие витамина проявляется и в его свойстве предохранять от окисления SH-группы мембранных белков.

Антиоксидантные свойства токоферола обусловлены и способностью подвижного гидроксила хроманового ядра его молекулы непосредственно взаимодействовать со свободными радикалами кислорода (O_2 , HO, HO_2), свободными радикалами ненасыщенных жирных кислот (RO, RO_2) и перекисями жирных кислот.

Витамин Е (совместно с аскорбатом) способствует включению селена в состав активного центра глутатионпероксидазы, тем самым он активизирует ферментативную антиоксидантную защиту (глутатионпероксидаза обезвреживает гидропероксиды липидов).

Токоферол является не только антиоксидантом, но и антигипоксантом, что объясняется его способностью стабилизировать митохондриальную мембрану и экономить потребление кислорода клетками. Важно также отметить, что витамин Е контролирует биосинтез убихинона – компонента дыхательной цепи и главного антиоксиданта митохондрий.

Окисленная форма витамина Е может реагировать с донорами водорода (например, с аскорбиновой кислотой) и таким образом вновь переходит в восстановленную форму. Под влиянием витамина Е происходит синтез гонадотропных гормонов. Витамин Е имеет наиболее широкое применение в лечении мужского бесплодия в клинической практике [32, 39, 43–45, 64, 65, 73–75]. Витамин Е повышает жизнеспособность сперматозоидов, увеличивает их подвижность и концентрацию, уменьшается количество сперматозоидов с поврежденным генетическим аппаратом, эффективен при астенозооспермии и олигоастенозооспермии. Прием витамина Е снижает коэффициент оксидативного стресса в ткани яичек, положительно влияет на способность сперматозоидов проникать в яйцеклетку [73, 75]. Включение в состав комплексной терапии витамина Е достоверно повышает частоту зачатия у бесплодных пар.

Витамин Q, или убихинон (коэнзим Q₁₀). Убихинон – уникальный липофильный антиоксидант, который требуется каждой живой клетке организма. Обычно антиоксиданты, защищая организм от свободных радикалов, необратимо окисляются. В отличие от них молекулы Q₁₀ используются многократно. Кроме того, убихинон восстанавливает активность витамина Е. Убихинон способствует замедлению процессов старения, эффективен при астеническом синдроме и синдроме хронической усталости [76, 77].

Убихинон участвует в выработке энергии в митохондриях и поэтому необходим сперматозоидам, чьи энергетические потребности особенно высоки [77–80]. Убихинон определяется в хорошо измеримых концентрациях в спермоплазме, где он выполняет важные метаболические и антиокислительные функции. В многочисленных исследованиях [66, 81–85] отмечено, что убихинон способствует увеличению общего количества сперматозоидов, их подвижности, уменьшению доли деформированных клеток. Уровень убихинона коррелирует с маркерами окислительного стресса сперматозоидов. Убихинон ингибирует перекисное окисление липидов клеточных мембран, обеспечивает сохранность ДНК [44, 80, 84]. При олиго- и полизооспермии убихинон может выступать как антиоксидант, так и прооксидант, перенося электроны на молекулярный кислород с образованием супероксид-аниона [78].

Убихинон и витамин Е в сочетании с оперативным вмешательством продемонстрировали более высокую эффективность восстановления параметров эякулята, нежели при варикоцелэктомии без комбинации с микронутриентами [81, 82]. Применение убихинона у инфертильных мужчин сопровождается наряду с повышением двигательной активности сперматозоидов нормализацией баланса окислитель-

ных и антиокислительных процессов в сперме и уменьшением содержания биомаркера окислительного повреждения ДНК 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина [85].

Витамин В₆ (пиридоксина гидрохлорид). Предполагается, что уровень семенного витамина В₆ может изменять качество спермы – количество и качество сперматозоидов. Дефицит витамина В₆ может быть причиной гипергомоцистеинемии и оксидативного стресса, что может представлять химическую токсичность для спермы [86].

Витамин В₉ (фолиевая кислота). Фолиевая кислота играет важную роль в сперматогенезе, влияя на объем эякулята и качество спермы. Прием фолиевой кислоты помогает уменьшить количество дефектных сперматозоидов и, соответственно, снижает риск рождения ребенка с генными аномалиями [87].

Витамин В₁₁ (L-карнитин). L-карнитин (левокарнитин) является универсальным регулятором метаболических процессов в организме [88] и рассматривается в качестве одного из ведущих химических агентов, способных препятствовать оксидативному воздействию на сперматозоиды [31, 89]. В многочисленных исследованиях [31, 89–98] показано, что прием L-карнитина увеличивает количество и подвижность сперматозоидов, стимулирует их созревание, уменьшает число атипичных (патологических) форм. С другой стороны, снижение уровней карнитина сопровождается снижением подвижности сперматозоидов [92].

Прием L-карнитина защищает мембраны сперматозоидов и ДНК от индуцированного АФК апоптоза [91, 93, 96] и приводит к увеличению концентрации сперматозоидов в эякуляте [91].

Витамин В₁₂ (цианокобаламин). Различные исследования обнаружили влияние витамина В₁₂ на качество спермы и физиологию сперматозоидов. В систематическом обзоре [99], проведенном авторами с использованием баз данных Web of Science, PubMed и Scopus с сентября 1961 г. по март 2017 г., продемонстрировано положительное влияние витамина В₁₂ на качество спермы – путем увеличения количества сперматозоидов и повышения подвижности сперматозоидов, уменьшения повреждения ДНК сперматозоидов. Благоприятное влияние витамина В₁₂ на качество спермы может быть связано с повышенной функциональностью репродуктивных органов, сниженной токсичностью гомоцистеина, уменьшением количества образующегося оксида азота, уровня окислительного повреждения сперматозоидов, количества энергии, вырабатываемой сперматозоидами, воспаления, вызванного нарушением спермы, и контролем активации ядерного фактора-кВ.

В исследовании китайских ученых продемонстрировано, что уровни витаминов В₉ и В₁₂ в семенной плазме у мужчин с ожирением снижены и коррелируют с индексом массы тела, объемом спермы и общим количеством сперматозоидов, что позволило авторам предположить, что снижение уровня витаминов В₉ и В₁₂ в семенной плазме могут быть связаны со снижением фертильности у мужчин с ожирением [100].

Витамин D. Дефицит витамина D – достаточно распространенное явление, затрагивающее, по некоторым оценкам, до 1 млрд жителей Земли [101]. В европейских странах распространенность дефицита витамина D составляет от 13 до 40,4% [102]. Россия расположена в зоне низкой инсоляции, поэтому практически все население входит в группу риска развития дефицита витамина D [103].

На синтез холекальциферола (витамин D₃) в коже влияют широта расположения региона проживания, продолжительность светового дня, время года, особенности профессиональной деятельности (работа в ночное время, под землей или в помещении), пигментация кожи человека и площадь кожного покрова, не прикрытого одеждой [104].

В экспериментальных исследованиях показано, что дефицит витамина D ухудшает развитие яичек и сперматогенез [105, 106]. В клиническом исследовании [107] отмечено, что уровни сывороточного 1,25-дигидроксивитамина D₃ при олигоспермии ($p < 0,05$), астеноспермии ($p < 0,01$), олигоастеноспермии ($p < 0,05$) и азооспермии ($p < 0,01$) значительно ниже, чем у фертильных мужчин. У бесплодных пациентов уровень 1,25-дигидроксивитамина D₃ в сыворотке крови положительно коррелировал с прогрессирующей подвижностью и общим количеством сперматозоидов. У фертильных мужчин отмечена положительная корреляция между сывороточным пролактином и 1,25-дигидроксивитамином D₃. В другом исследовании также отмечена положительная корреляция подвижности сперматозоидов с уровнем витамина D [108]. В перекрестном ассоциативном исследовании качества спермы и уровня витамина D в сыворотке у 300 мужчин из общей популяции отмечено, что холекальциферол влияет на внутриклеточную концентрацию кальция и акросомную реакцию у зрелых сперматозоидов, а его уровни в сыворотке также положительно связаны с подвижностью сперматозоидов [109].

В рандомизированном клиническом исследовании [110], проведенном датскими учеными, в котором обследованы 1427 бесплодных мужчин, отмечено положительное влияние добавок витамина D на уровень рождаемости и уровень сывороточного ингибина В у мужчин с олигозооспермией и дефицитом витамина D.

Стать отцом очень легко,
но быть отцом очень трудно

Уилем Буш

VIR
ВИРФЕРТИЛ
FERTIL

**СРЕДСТВО ДЛЯ ЗАЧАТИЯ
ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ ОТЦОВСТВА**

ПЕРЕД ПРИЕМОМ СТОИТ ЗАДУМАТЬСЯ!

Компоненты, входящие в состав **ВИРФЕРТИЛ**,
повышают подвижность сперматозоидов
и количество их жизнеспособных форм



СогР № RU.77.99.88.003.E.003271.08.18 от 03.08.2018. 000 «Сэлвим». Реклама.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

В систематическом обзоре [111], посвященном роли холекальциферола в репродукции человека, отмечается, что большинство экспертов сходятся во мнении, что добавление витамина D является необходимым, особенно у женщин, страдающих ожирением, инсулинорезистентностью или небольшим резервом яичников, а также у мужчин с олиго- и астенозооспермией, если его концентрация в сыворотке крови ниже 50 нмоль/л (при нормальном диапазоне до 125 нмоль/л).

Аминокислоты

Аргинин – один из 20 самых известных незаменимых аминокислот, а L-форма – один из ее изомеров. Именно он входит в состав различных белков и пептидов.

Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что L-аргинин улучшает процесс образования сперматозоидов и их качество [112–114], способствует нормализации эрекции [115, 116].

В экспериментальном исследовании продемонстрировано, что введение L-аргинина и L-карнитина ослабляет цитотоксические эффекты противоопухолевого препарата бусульфана, улучшая параметры спермы и снижая последствия оксидативного стресса [117]. Недавние исследования [118] позволяют предполагать возможное влияние L-аргинина на медиаторы воспаления, такие как C-реактивный белок, фактор некроза опухоли α и интерлейкин-6.

Таким образом, применение нутрицевтиков или БАД благодаря активным компонентам их состава представляет собой оправданный терапевтический подход к улучшению параметров спермы и мужской фертильности. Тот факт, что эффективность многих компонентов в качестве монотерапии подтверждена не во всех работах, может указывать на то, что их эффекты оказались недостаточно сильными, для того чтобы быть выявленными в рамках этих исследований [119]. В приведенных выше исследованиях, в которых изучался эффект различных компонентов нутрицевтиков в комплексной терапии мужского бесплодия, отмечается, что наиболее эффективными являются схемы и методы лечения, в которых используются комбинации различных компонентов.

Выбор нутрицевтика

Анализ состава БАД для повышения мужской фертильности, присутствующих на европейском фармацевтическом рынке, показал, что их наиболее распространенным компонентом являлся цинк (присутствовал более чем в 70% продуктов), затем следовали селен, L-аргинин, убихинон (коэнзим Q₁₀) и фолиевая кислота [120]. Изучение состава 10 БАД, которые способствуют повышению мужской фертильности и пользуются наибольшим спросом у российских потребителей, показало, что ни одна из исследуемых добавок не содержит витамин D, дефицит которого негативно сказывается на зачатии [121].

Все перечисленные активные компоненты нутрицевтиков, позитивно влияющие на мужскую фертильность, в том числе и витамин D₃, входят в состав БАД Вирфертил®, произведенной компанией Pharmacy Laboratories (Польша) и представленной на российском фармацевтическом рынке российской компанией ООО «Сэлвим».

Благодаря оригинальному сбалансированному составу Вирфертил® оказывает защитное, антиоксидантное действие на всех этапах созревания сперматозоидов и их жизнедеятельности, тем самым повышая их целостность и жизнеспособность, что позволяет устранить один из ведущих факторов мужского бесплодия. Дополнительно необходимо отметить, что Вирфертил® благодаря высокому содержанию витаминов D₃ и B₁₂ эффективно влияет на выработку тестостерона, что увеличивает вероятность зачатия.

Принимать Вирфертил® целесообразно при планировании зачатия и в комплексной терапии мужского бесплодия.

Взрослым мужчинам – по 1 таблетке в сутки независимо от приема пищи. Продолжительность приема – 1 мес. При необходимости прием можно повторить. Поскольку время созревания сперматозоидов составляет 72 дня (2,5 мес), то компоненты, которые положительно влияют на сперматогенез, должны поступать в организм в течение всего периода. Оптимально начинать курс лечения Вирфертилом за 3 мес до предполагаемого зачатия, продолжать – до наступления беременности.

Наличие в арсенале уролога и других специалистов, которые участвуют в решении проблемы мужского бесплодия – гинеколога и терапевта (врача общей практики), современного нутрицевтика Вирфертил®, включающего активные компоненты с хорошей доказательной базой эффективности и благоприятной переносимостью, позволит оказать более качественную медицинскую помощь пациентам с идиопатическим мужским бесплодием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/0521774748/en/>
2. Examination and processing of human semen. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2010. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-2140-9_3
3. Клинические рекомендации. Мужское бесплодие. 2019. Российское общество урологов. <https://www.oourou.ru/ru/page/rcr.html> [Clinical recommendations. Male infertility. 2019. Russian Society of Urology. <https://www.oourou.ru/ru/page/rcr.html> (in Russian).]
4. Wong WY, Thomas CMG, Merkus JM et al. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril* 2000; 73: 435–42. DOI: 10.1016/S0015-0282(99)00551-8
5. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H et al. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 Update. *Eur Urol* 2012; 62 (2): 324–32. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.04.048
6. Kopera IA, Bilinska B, Cheng CY, Mruk DD. Sertoli-germ cell junctions in the testis: a review of recent data. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010; 365 (1546): 1593–605. DOI: 10.1098/rstb.2009.0251
7. Lie PP, Mruk DD, Lee WM et al. Cytoskeletal dynamics and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010; 365: 1581–92. DOI: 10.1098/rstb.2009.0261
8. Mital P, Hinton BT, Dufour JM. The blood-testis and blood-epididymis barriers are more than just their tight junctions. *Biol Reprod* 2011; 5: 851–8. DOI: 10.1095/biolreprod.110.087452
9. Корнеев И.А. Терапия мужского бесплодия: анализ исследований. *Мед. совет.* 2019; 13: 99–104. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-13-99-104 [Korneev I.A. Male infertility treatments: clinical overview. *Meditsinskiy совет = Medical Council.* 2019; 13: 99–104. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-13-99-104 (in Russian).]
10. Черных В.Б., Соловова О.А. Мужское бесплодие: взгляд генетика на актуальную проблему. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (7): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190517 [Chernykh V.B., Solovova O.A. Male infertility: genetic focus on actual problem. *Consilium Medicum.* 2019; 21 (7): 19–24. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190517 (in Russian).]
11. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305: 609–13. DOI: 10.1136/bmj.305.6854.609
12. World Health Organization. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. 2010. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44261>
13. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16 (3): 231–45. DOI: 10.1093/humupd/dmp048
14. Cao XW, Lin K, Li CY, Yuan CW. A review of WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen (5th edition). *Zhonghua Nan Ke Xue* 2011; 17 (12): 1059–63. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22235670/>
15. Трухан Д.И., Макушин Д.Г. Роль и место антиоксидантов в комплексной терапии мужского бесплодия. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (7): 37–43. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24394758> [Trukhan D.I., Makushin D.G. Role and position of antioxidants in complex therapy of male infertility. *Consilium Medicum.* 2015; 17 (7): 37–43. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24394758> (in Russian).]
16. Male infertility. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Male+infertility>
17. Krausz C, Escamilla AR, Chianese C. Genetics of male infertility: from research to clinic. *Reproduction* 2015; 150 (5): 159–74. DOI: 10.1530/REP-15-0261

18. Гамидов С., Авакян А. Идиопатическое бесплодие у мужчин: эпидемиология, этиология, патогенез, лечение. *Врач*. 2013; 7: 2–4. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20205882> [Gamidov S., Avakyan A. Idiopathic male infertility: epidemiology, etiology, pathogenesis, treatment. *Vrach*. 2013; 7: 2–4. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20205882> (in Russian).]
19. Ósarpay G, Ósarpay K. Stress and Fertility. *Orv Hetil* 2015; 156 (35): 1430–4. DOI: 10.1556/650.2015.30250
20. De Celis R, Pedron-Nuevo N, Fera-Velasco A. Toxicology of male reproduction in animals and humans. *Arch Androl* 1996; 37: 201–18. DOI: 10.3109/01485019608988523
21. Hauser R. The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. *Semin Reprod Med* 2006; 24 (3): 156–67. DOI: 10.1055/s-2006-944422
22. Зачепило А.В., Артифсков С.Б. Особенности этиологии и патогенеза нарушений функции мужской репродуктивной системы, обусловленных экологическими факторами. *Проблемы репродукции*. 2007; 4: 76–80. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13417751> [Zachepilo A.V., Artifskov S.B. Osobennosti etiologii i patogenez narushenij funkcii muzhskoj reproduktivnoy sistemy, obuslovlennykh ekologicheskimi faktorami. *Problemy reprodukcii*. 2007; 4: 76–80. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13417751> (in Russian).]
23. Агаджанян Н.А., Потемина Т.Е., Рыжаков Д.И. Нарушение мужской фертильности в условиях техногенного напряжения. *Вестн. восстановительной медицины*. 2007; 3: 87–90. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9563649> [Agadzhanyan N.A., Potemina T.E., Ryzhakov D.I. Narushenie muzhskoj fertill'nosti v usloviyakh tekhnogenogo napryazheniya. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2007; 3: 87–90. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9563649> (in Russian).]
24. Meeker JD, Rossano MG, Protas B et al. Cadmium, Lead, and Other Metals in Relation to Semen Quality: Human Evidence for Molybdenum as a Male Reproductive Toxicant. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1473–9. DOI: 10.1289/ehp.11490
25. Calogero AE, La Vignera S, Condorelli RA et al. Environmental car exhaust pollution damages human sperm chromatin and DNA. *J Endocrinol Invest* 2011; 34 (6): 139–43. DOI: 10.1007/BF03346722
26. Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K. Seminal plasma lead, cadmium and zinc in relation to tobacco consumption. *Int J Androl* 1994; 17: 24–8. DOI: 10.1111/j.1365-2605.1994.tb01204.x
27. Lingappa HA, Govindashetty AM, Puttaveerachary AK et al. Evaluation of Effect of Cigarette Smoking on Vital Seminal Parameters which Influence Fertility. *J Clin Diagn Res* 2015; 9 (7): 13–5. DOI: 10.7860/JCDR/2015/13295.6227
28. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия*. 2013; 2: 5–10. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21014760> [Tuzikov I.A. Metabolic syndrome and male infertility (review) *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2013; 2: 5–10. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21014760> (in Russian).]
29. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015; 31 (5): 593–604. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.07.012
30. Трухан Д.И., Викторова И.А. *Нефрология. Эндокринология. Гематология*. СПб.: СпецЛит, 2017. https://fictionbook.ru/author/d_i_truhan/nefrologiya_yendokrinologiya_gematologiya/ [Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Nefrologiya. Jendokrinologiya. Gematologiya*. Saint Petersburg: SpecLit, 2017. https://fictionbook.ru/author/d_i_truhan/nefrologiya_yendokrinologiya_gematologiya/ (in Russian).]
31. Agarwal A, Prabakaran SA, Said TM. Prevention of oxidative stress injury to sperm. *J Androl* 2005; 26 (6): 654–60. DOI: 10.2164/jandrol.05016
32. Brody S.A. Мужское бесплодие и окислительный стресс: роль диеты, образа жизни и пищевых добавок. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014; 3: 33–41. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22010097> [Brody S.A. Male factor infertility and oxidative stress: role of diet, lifestyle and nutritional supplements *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2014; 3: 33–41. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22010097> (in Russian).]
33. Sanocka D, Kurpisz M. Reactive oxygen species and sperm cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2004; 2: 12. DOI: 10.1186/1477-7827-2-12
34. Cavallini G. Male idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Asian J Androl* 2006; 8: 143–57. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2006.00123.x
35. Божедомов В.А., Громенко Д.С., Ушакова И.В. и др. Оксидативный стресс сперматозоидов в патогенезе мужского бесплодия. *Урология*. 2009; 2: 51–6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12869861> [Bozhedomov V.A., Gromenko D.S., Ushakova I.V. et al. Oxidative stress of spermatozoa in pathogenesis of male infertility. *Urology*. 2009; 2: 51–6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12869861> (in Russian).]
36. Aitken RJ, De Iulius GN, McLachlan RI. Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line. *Int J Androl* 2009; 32: 46–56. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2008.00943.x
37. Божедомов В.А., Николаева М.А., Ушакова И.В. и др. Роль процессов свободно-радикального окисления в патогенезе мужского иммунного бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2010; 4: 62–6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15488663> [Bozhedomov V.A., Nikolaeva M.A., Ushakova I.V. et al. Role of free-radical oxidation process in male immune infertility pathogenesis. *Rol' processov svobodno-radikal'nogo okisleniya v patogenezе*
38. Ménez Y, Entezami F, Lichtblau I et al. Oxidative stress and fertility: false evidence and bad recipes. *Gynecol Obstet Fertil* 2012; 40 (12): 787–96. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2012.09.032
39. Kumar R, Gautam G, Gupta MP. Drug Therapy for Idiopathic Male Infertility: Rationale Versus Evidence. *J Urol* 2006; 176: 1307–12. DOI: 10.1016/j.juro.2006.06.006
40. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub3
41. Eisenberg ML, Lipschultz LI. Varicocele-induced infertility: Newer insights into its pathophysiology. *Indian J Urol* 2011; 1: 58–64. DOI: 10.4103/0970-1591.78428
42. Sarkar O, Bahrainwala J, Chandrasekaran S et al. Impact of inflammation on male fertility. *Front Biosci (Elite ed.)* 2011; 3: 89–95. DOI: 10.2741/e223
43. Жуков О.Б., Евдокимов В.В., Жуков А.А. и др. Профессиональное медицинское сопровождение супружеской пары при бесплодии: современный подход. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (7): 38–43. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20267649> [Zhukov O.B., Evdokimov V.V., Zhukov A.A. et al. Professional'noe meditsinskoe soprovozhdenie supruzheskoj pary pri besplodii: sovremennyy podkhod. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (7): 38–43. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20267649> (in Russian).]
44. Abad C, Amengual MJ, Gosálvez J et al. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA. *Andrologia* 2013; 45 (3): 211–6. DOI: 10.1111/and.12003
45. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И. Подготовка мужчины к зачатию. *Урология*. 2015; 3: 97–104. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23766606> [Efremov E.A., Kasatonova E.V., Mel'nik Ja.I. Male preconception care. *Urologiya*. 2015; 3: 97–104. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23766606> (in Russian).]
46. Marnett LJ, Riggins JN, West JD. Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. *Clin Invest* 2003; 111 (5): 583–93. DOI: 10.1172/JCI18022
47. Трухан Д.И. Путешествие в лабиринте БАД. *Московские аптеки*. 2006; 9 (153). <https://www.mosapteki.ru/modules/articles/article.php?id=447> [Trukhan D.I. Puteshestvie v labirinte BAD. *Moskovskie apteki*. 2006; 9 (153). <https://www.mosapteki.ru/modules/articles/article.php?id=447> (in Russian).]
48. Abbasi AA, Prasad AS, Rabbani P, DuMouchelle E. Experimental zinc deficiency in man. Effect on testicular function. *J Lab Clin Med* 1980; 96: 544–50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6772723/>
49. Netter A, Hartoma R, Nahoul K. Effect of zinc administration on plasma testosterone, dihydrotestosterone, and sperm count. *Arch Androl* 1981; 7: 69–73. DOI: 10.3109/01485018109009378
50. Kruczynski D, Passia D, Haider SG, Glassmeyer M. Zinc transport through residual bodies in the rat testis; a histochemical study. *Andrologia* 1985; 17: 98–103. DOI: 10.1111/j.1439-0272.1985.tb00967.x
51. Miura T, Yamauchi K, Takahashi H, Nagahama Y. Hormonal induction of all stages of spermatogenesis in vitro in the male Japanese Eel (*Anguilla japonica*). *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5774–8. DOI: 10.1073/pnas.88.13.5774
52. Favier AE. The role of zinc in reproduction. *Hormonal mechanisms. Biol Trace Elem Res* 1992; 32: 363–82. DOI: 10.1007/BF02784623
53. Prasad AS. Zinc: an overview. *Nutrition* 1995; 11: 93–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7749260/>
54. Merker HJ, Günther T. Testis damage induced by zinc deficiency in rat. *J Trace Element* 1997; 11: 19–22. DOI: 10.1016/S0946-672X(97)80004-1
55. Prasad AS. Zinc deficiency. *British Med J* 2008; 326: 409–10. DOI: 10.1136/bmj.326.7386.409
56. Jalali GR, Roozbeh J et al. Impact of oral zinc therapy on the level of sex hormones in male patients on hemodialysis. *Ren Fail* 2010; 32 (4): 417–9. DOI: 10.3109/08860221003706958
57. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Кешисhev Н.Г. и др. Роль селена и цинка при нарушениях фертильности у мужчин. *Урология*. 2009; 6: 59–62. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13216440> [Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Keshishev N.G. et al. Rol' selena i cinka pri narusheniyah fertill'nosti u muzhchin. *Urologiya*. 2009; 6: 59–62. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=13216440> (in Russian).]
58. Неймарк А.И., Клепикова И.И. Применение препарата Селцинк плюс у мужчин с нарушением фертильности. *Андрология и генитальная хирургия*. 2013; 4: 77–80. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21149905> [Neymark A.I., Klepikova I.I. Use of the drug selzinc plus in men with impaired fertility. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2013; 4: 77–80. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21149905> (in Russian).]
59. Сивков А.В., Ощепков В.Н., Евдокимов В.В. и др. Эффективность и безопасность препарата Селцинк плюс у пациентов с хроническим неинфекционным простатитом и нарушениями фертильности. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (7): 5–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20226024> [Sivkov A.V., Oshchepkov V.N., Evdokimov V.V. et al. Effektivnost' i bezopasnost' preparata Seltzinc plus u patsientov s khronicheskim neinfektsionnym prostatitom i narusheniyami fertill'nosti. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (7): 5–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20226024> (in Russian).]
60. Bunk MJ, Dnistrian AM, Schwartz MK, Rivlin RS. Dietary Zn deficiency decreases plasma concentrations of vitamin E. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989; 190: 379–84. DOI: 10.3181/00379727-190-42876
61. Bieri JG. Effect of excessive vitamins C and E on vitamin A status. *Am J Clin Nutr* 1973; 26 (4): 382–3. DOI: 10.1093/ajcn/26.4.382

62. Zu K, Ip C. Synergy between selenium and vitamin E in apoptosis induction is associated with activation of distinctive initiator caspases in human prostate cancer cells. *Cancer Res* 2003; 63 (20): 6988–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583501/>
63. Scott R, MacPherson A, Yates RW et al. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol* 1998; 82: 76–80. DOI: 10.1046/j.1464-410x.1998.00683.x
64. Vezina D, Mauffette F, Roberts KD, Bleau G. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men. Effects on semen parameters and micronutrient levels and distribution. *Biol Trace Elem Res* 1996; 53: 65–83. DOI: 10.1007/BF02784546
65. Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl* 2003; 49 (2): 83–94. DOI: 10.1080/01485010390129269
66. Eroglu M, Sahin S, Durukan B. Blood serum and seminal plasma selenium, total antioxidant capacity and coenzyme Q10 levels in relation to semen parameters in men with idiopathic infertility. *Biol Trace Elem Res* 2014; 159 (1–3): 46–51. DOI: 10.1007/s12011-014-9978-7
67. Patrick L. Selenium biochemistry and cancer: review of the literature. *Altern Med Rev* 2004; 9: 239–58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15387717/>
68. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчицын В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630
[Grinevich V. B., Gubonina I. V., Doshchitsyn V. L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-88002020-2630 (in Russian).]
69. Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK et al. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88 (24): 11003–6. DOI: 10.1073/pnas.88.24.11003
70. Dawson EB, Harris WA, Teter MC, Powell LC. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertil Steril* 1992; 58: 1034–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1426355/>
71. Harris WA, Harden TE, Dawson EB. Apparent effect of ascorbic acid medication on semen metal levels. *Fertil Steril* 1979; 32 (4): 455–9. DOI: 10.1016/s0015-0282 (16)44304-9
72. Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR et al. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 2005; 20 (4): 1006–12. DOI: 10.1093/humrep/deh725
73. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated with male infertility. *Fertil Steril* 1995; 64: 825–31. DOI: 10.1016/s0015-0282 (16)57861-3
74. Zu K, Ip C. Synergy between selenium and vitamin E in apoptosis induction is associated with activation of distinctive initiator caspases in human prostate cancer cells. *Cancer Res* 2003; 63 (20): 6988–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14583501/>
75. Momeni HR, Eskandari N. Effect of vitamin E on sperm parameters and DNA integrity in sodium arsenite-treated rats. *Iran J Reprod Med* 2012; 10 (3): 249–56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25243001/>
76. Ключников С.О. Кознзим Q10. Перспективы клинического применения. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2014; 16 (3): 84–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22514383>
[Kliuchnikov S.O. Koenzim Q10. Perspektivy klinicheskogo primeneniia. Pediatrics. Consilium Medicum. 2014; 16 (3): 84–8. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22514383> (in Russian).]
77. Wang Y, Hekimi S. The Complexity of Making Ubiquinone. *Trends Endocrinol Metab*. 2019; 30 (12): 929–43. DOI: 10.1016/j.tem.2019.08.009
78. Beyer RE. The analysis of the role of coenzyme Q in free radical generation and as an antioxidant. *Bioche Cell Biol* 1998; 70: 390–403. DOI: 10.1139/o92-061
79. Mancini A, De Marinis L, Littarru GP, Balercia G. An update of Coenzyme Q10 implications in male infertility: biochemical and therapeutic aspects. *Biofactors* 2005; 25: 165–74. DOI: 10.1002/biof.5520250119
80. Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol* 2007; 37: 31–7. DOI: 10.1007/s12033-007-0052-y
81. Mancini A, Milardi D, Conte G. Seminal antioxidants in humans: preoperative and postoperative evaluation of coenzyme Q10 in varicocele patients. *Horm Metab Res* 2005; 37 (7): 428–32. DOI: 10.1055/s-2005-870232
82. Cervellione RM, Cervato G, Zampieri N. Effect of varicolectomy on the plasma oxidative stress parameters. *J Pediatr Surg* 2006; 41 (2): 403–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.11.018
83. Balercia G, Mancini A, Paggi F et al. Coenzyme Q10 and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 626–32. DOI: 10.1007/BF03346521
84. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind., placebo controlled., randomized study. *J Urol* 2012; 188 (2): 526–31. DOI: 10.1016/j.juro.2012.03.131
85. Галимова Э.Ф. Механизмы протективного действия коэнзима Q10 при мужском бесплодии. Дальневосточный мед. журн. 2013; 3: 40–2. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20376359>
[Galimova E.F. Mechanisms of the protective action of coenzyme q10 in male infertility. Dal'nevostochny med. zhurn. 2013; 3: 40–2. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20376359> (in Russian).]
86. Banihani SA. A Systematic Review Evaluating the Effect of Vitamin B6 on Semen Quality. *Urol J* 2017; 1–5. DOI: 10.22037/uj.v0i0.3808
87. Ebisch IM, Thomas CM, Peters WH et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update* 2007; 13 (2): 163–74. DOI: 10.1093/humupd/dml054
88. Трухан Д.И. Роль и место L-карнитина в цитопротекции и коррекции метаболических процессов у пациентов с метаболическим синдромом. Мед. совет. 2017; (12): 182–7. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-182-187>
[Trukhan D.I. Role and location of L-carnitine in cytoprotection and correction of metabolic processes in patients with metabolic syndrome. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2017; (12): 182–7. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-182-187> (in Russian).]
89. Павлов В.Н., Галимова Э.Ф., Катаев В.А. и др. Сравнительный анализ антиоксидантных эффектов коэнзима Q и L-карнитина у мужчин с идиопатической патоспермией. Мед. вестн. Башкортостана. 2013; 6: 161–3. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20523092>
[Pavlov V.N., Galimova E.F., Kataev V.A. et al. The comparative analysis of coenzyme q and l-carnitine antioxidant effects in men with idiopathic pathospermia. Med. vestn. Bashkortostana. 2013; 6: 161–3. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20523092> (in Russian).]
90. Lenzi A, Lombardo F, Gandini L, Dondero F. Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail function. *Arch Ital Urol Nefrol Androl* 1992; 64: 187–96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1509274/>
91. Costa M, Canale D, Filicori M et al. L-carnitine in idiopathic astheno-zoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia* 1994; 26: 155–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8085668/>
92. Lenzi A, Sgro P, Salacone P et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 2004; 81: 1574–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.034
93. Abd-Allah AR, Helal GK, Al-Yahya AA. Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine. *Oxid Med Cell Longev* 2009; 2: 73–81. DOI: 10.4161/oxim.2.2.8177
94. Виноградов И.В., Блохин А.В., Афанасьева Л.М. Опыт применения L-карнитина в лечении секреторного бесплодия у мужчин (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия. 2009; 2: 19–22. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12838097>
[Vinogradov I.V., Blokhin A.V., Afanaseva L.M. et al. Usage of L-carnitine in the treatment of the male infertility (a review). Andrologiya i genital'naya hirurgiya. 2009; 2: 19–22. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12838097> (in Russian).]
95. Фесенко В.Н., Михайличенко В.В., Новиков А.И., Фесенко С.В. Оценка влияния L-карнитина тартрата на репродуктивную мужчин фертильного возраста. Проблемы репродукции. 2011; 6: 63–5. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18948758>
[Fesenko V.N., Mikhailichenko V.V., Novikov A.I., Fesenko S.V. The influence of L-carnitine tartrate of male reproductive function in fertile age. Problemy reproduktsii. 2011; 6: 63–5. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18948758> (in Russian).]
96. Галимов Ш.Н., Громченко Д.С., Галимова Э.Ф. и др. Влияние L-карнитина на показатели эякулята у мужчин у бесплодных пар. Урология. 2012; 1: 47–51. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17706085>
[Galimov Sh.N., Gromchenko D.S., Galimova E.F. et al. Effects of L-carnitine on ejaculate parameters in males from infertile couples. Urologiya. 2012; 1: 47–51. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17706085> (in Russian).]
97. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Оптимизация клинического применения комплекса L-карнитина и ацетил-L-карнитина в современной фармакотерапии идиопатического мужского бесплодия. Эффективная фармакотерапия. 2013; 1: 44–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22267188>
[Tuzikov I.A., Kalinchenko S.Yu., Vorslov L.O., Grekov E.A. Optimizatsiya klinicheskogo primeneniya kompleksa L-karnitina i acetil-L-karnitina v sovremennoy farmakoterapii idiopateskogo muzhskogo besplodiya. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013; 1: 44–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22267188> (in Russian).]
98. Иванов Н.В., Ворохобина Н.В. Изучение влияния ацетил-L-карнитина на основные параметры эякулята у мужчин с идиопатической астенозооспермией. Проблемы репродукции. 2014; 1: 74–6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21369825>
[Ivanov N.V., Vorobobina N.V. Izuchenie vliyaniya acetil-L-karnitina na osnovnyye parametry eyakulyata u muzhchin s idiopateskoy astenozoospermiyey. Problemy reproduktsii. 2014; 1: 74–6. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21369825> (in Russian).]
99. Banihani SA. Vitamin B (12) and Semen Quality. *Biomolecules*. 2017; 7 (2): 42. DOI: 10.3390/biom7020042
100. Qi YN, Ma J, Han RY et al. Correlation of the levels of seminal plasma homocysteine, folate and cobalamin with semen parameters in obese men. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2018; 24 (10): 883–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32212442/>
101. Шварц Г.Я. Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция. Лекарственные средства. 2011; 2 (3): 33–42. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21104467>
[Shvarts G.Ya. Types of Vitamin D Deficiency and Their Pharmacological Correction. Lekarstvennye sredstva. 2011; 2 (3): 33–42. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21104467> (in Russian).]

102. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016; 103 (4): 1033–44. DOI: 10.3945/ajcn.115.120873
103. Громова О.А. Витамин D и его синергисты. Лекция. *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2015; 1: 14–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23414484>
[Gromova O.A. Vitamin D and its synergists. Lecture. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2015; 1: 14–9. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23414484> (in Russian).]
104. Трухан Д.И. Остеопороз. Клинико-диагностические подходы на амбулаторно-поликлиническом этапе. *Справочник поликлинического врача*. 2016; 2: 14–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26183328>
[Trukhan D.I. Osteoporosis. Clinical and diagnostic approaches at the outpatient stage. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2016; 02: 14-7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26183328> (in Russian).]
105. Fu L, Chen YH, Xu S et al. Vitamin D deficiency impairs testicular development and spermatogenesis in mice. *Reprod Toxicol* 2017; 73: 241–9. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.06.047
106. Jeremy M, Gurusubramanian G, Roy VK. Vitamin D3 mediated regulation of steroidogenesis mitigates testicular activity in an aged rat model. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019; 190: 64–75. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.016
107. Zhu CL, Xu QF, Li SX et al. Investigation of serum vitamin D levels in Chinese infertile men. *Andrologia* 2016; 48 (10): 1261–6. DOI: 10.1111/and.12570
108. Abbashormozi S, Kouhkan A, Alizadeh AR et al. Association of vitamin D status with semen quality and reproductive hormones in Iranian subfertile men. *Andrology* 2017; 5 (1): 113–8. DOI: 10.1111/andr.12280
109. Jensen BM, Bjerrum PJ, Jessen TE et al. Vitamin D is positively associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2011; 26 (6): 1307–17. DOI: 10.1093/humrep/der059
110. Jensen BM, Lawaetz JG, Petersen JH et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Semen Quality, Reproductive Hormones, and Live Birth Rate: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (3): 870–81. DOI: 10.1210/jc.2017-01656
111. Dabrowski FA, Grzechocinska B, Wielgos M. The role of vitamin D in reproductive health – a Trojan Horse or the Golden Fleece? *Nutrients* 2015; 7 (6): 4139–53. DOI: 10.3390/nu7064139
112. Scibona M, Meschini P, Capparelli S et al. L-arginine and male infertility. *Minerva Urol Nefrol* 1994; 46 (4): 251–3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7701414/>
113. Ma P, Zhang Z, Zhou X et al. Characterizing semen abnormality male infertility using non-targeted blood plasma metabolomics. *PLoS One* 2019; 14 (7): e0219179. DOI: 10.1371/journal.pone.0219179
114. Kaya OS, Kandemir FM, Gur S et al. Evaluation of the role of L-arginine on spermatological parameters, seminal plasma nitric oxide levels and arginase enzyme activities in rams. *Andrologia* 2020; 52 (1): e13439. DOI: 10.1111/and.13439
115. Melik Z, Zaletel P, Virtic T, Cankar K. L-arginine as dietary supplement for improving microvascular function. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017; 65 (3): 205–17. DOI: 10.3233/CH-16159
116. El Taieb M, Hegazy E, Ibrahim A. Daily Oral L-Arginine Plus Tadalafil in Diabetic Patients with Erectile Dysfunction: A Double-Blinded, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Sex Med* 2019; 16 (9): 1390–7. DOI: 10.1016/j.jsxm.2019.06.009
117. Abd-Elrazek AM, Ahmed-Farid OAH. Protective effect of L-carnitine and L-arginine against busulfan-induced oligospermia in adult rat. *Andrologia* 2018; 50 (1). DOI: 10.1111/and.12806
118. Mirhafez SR, Harii M. L-arginine effect on inflammatory mediators: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *Int J Vitam Nutr Res* 2019. DOI: 10.1024/0300-9831/a000619
119. Smits MR, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A et al. Antioxidants for Male Subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3 (3): CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4
120. Garolla A, Petre GC, Francini-Pesenti F et al. Dietary Supplements for Male Infertility: A Critical Evaluation of Their Composition. *Nutrients* 2020; 12 (5): 1472. DOI: 10.3390/nu12051472
121. Филиппова О.В. Антиоксиданты как способ повышения мужской фертильности. Эффективная фармакотерапия. 2020; 3: 26–32. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-3-26-32
[Filipova O.V. Antioxidants as a way to increase male fertility Effective pharmacotherapy. 2020; 3: 26–32. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-3-26-32 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Макушин Дмитрий Геннадьевич – канд. мед. наук, зав. урологическим отд-нием ФГБУЗ ЗСМЦ, ассистент каф. факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmg1@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6401-0687

Белкина Лариса Владиславовна – канд. мед. наук, преподаватель акушерства и гинекологии БУ ДПО ОО ЦПК РЗ. E-mail: belkinav2807@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8961-6631

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии, доц. ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Dmitry G. Makushin – Cand. Sci. (Med.), West Siberian Medical Center, Omsk State Medical University. E-mail: dmg1@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6401-0687

Larissa V. Belkina – Cand. Sci. (Med.), Omsk Regional Center for the Advanced Training of Health Care Workers. E-mail: belkinav2807@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8961-6631

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020

Эффективность применения фосфомицина трометамола 3 г (Овеа®) для антибактериальной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений при биполярной энуклеации простаты

А.Г. Мартов^{1,2}, Д.В. Ергаков²

¹Кафедра урологии и андрологии ИППО ФГБУ ГНЦФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА РФ (зав. кафедрой – проф., д.м.н. А.Г. Мартов);

²ГБУЗ ГКБ имени Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач И. А. Назарова), 2-е урологическое отделение
✉ martovalex@mail.ru

Аннотация

Актуальность. Успешный опыт применения фосфомицина трометамола 3 г в терапии инфекций нижних мочевыводящих путей, а также сохраняющаяся чувствительность основных микроорганизмов к фосфомицину послужили предпосылками для проведения собственного исследования в виде открытого проспективного сравнения эффективности применения фосфомицина трометамола 3 г (Овеа®) со стандартной антибиотикопрофилактикой инфекционно-воспалительных осложнений эндоскопической биполярной энуклеации простаты.

Материалы и методы. С июня по сентябрь 2019 г. в ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» 93 пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы проведено оперативное лечение. В окончательный анализ включен 61 человек, отобранная группа пациентов рандомизирована на основную, которая до и после операции получала антибиотикопрофилактику препаратом Овеа® (фосфомицин трометамол 3 г), и контрольную, которая в качестве антибиотикопрофилактики получала внутримышечно цефтриаксон 1 г 2 раза в день. Исходные клинические параметры, к которым относятся симптоматика заболевания, данные уродинамических, ультразвуковых и лабораторных исследований, являлись сходными в обеих группах исследования. Всем пациентам выполнена трансуретральная биполярная энуклеация доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Результаты. Функциональные результаты лечения обеих групп одинаковы. В основной группе гипертермия выше 37,5°C в первые сутки после операции отмечена у 11 (37%) пациентов, в контрольной группе – у 13 (42%). Смена антибактериального препарата произошла у 4 пациентов в основной группе и 6 – в контрольной. Ни в одном случае не зафиксировано отмены препарата в связи с развитием нежелательных явлений. В течение 1-го месяца у 3 пациентов основной группы и 4 больных из контрольной группы отмечена клиническая картина обострения хронического простатита и у одного пациента в контрольной группе – левосторонний эпидидимоорхит (C-DII). В 1-й группе диарея на 4-е сутки отмечена у одного пациента и 3 в контрольной группе, сыпь зафиксирована у 2 пациентов в контрольной группе, головная боль – у 1, еще в одном случае пациент отметил дискомфорт в эпигастрии после приема 2-й дозировки фосфомицина. У 6 пациентов в контрольной группе отмечены жалобы на боль в месте внутримышечных инъекций, причем 3 человека отказались от антибактериальной терапии на 4-е сутки.

Заключение. Соотношение показателей эффективности и безопасности Овеа® позволяет нам рекомендовать его в качестве препарата для антибактериальной профилактики и терапии при выполнении трансуретральной анатомической энуклеации предстательной железы.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, фосфомицин, антибиотикопрофилактика.

Для цитирования: Мартов А.Г., Ергаков Д.В. Эффективность применения фосфомицина трометамола 3 г (Овеа®) для антибактериальной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений при биполярной энуклеации простаты. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 58–63. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200243

Original Article

Effectiveness of fosfomycin trometamol 3 g (Ovea®) in antibacterial prevention of infectious and inflammatory complications of bipolar prostate enucleation

Alexey G. Martov^{1,2}, Dmitry V. Ergakov²

¹Federal Medical Biological Agencies' State Institute of Continuous Medical Education named after A.I. Burnazyana, Moscow, Russia;

²Department of Urology, D.D. Pletnev's Moscow Municipal City Hospital
✉ martovalex@mail.ru

Abstract

Rationale. Experience of successful of fosfomycin trometamol 3 g use in lower urinary tract infections treatment and remaining sensitivity of most microorganisms to fosfomycin lead up to this trial conduction. An open prospective study comparing effectiveness of fosfomycin trometamol 3 g (Ovea®) use with standard antibacterial prevention of infectious and inflammatory complications of bipolar prostate enucleation.

Materials and methods. Surgery was performed in 93 patients with benign prostatic hyperplasia in the period from June to September 2019 in D.D. Pletnev Municipal Clinical Hospital. The final analysis included 61 patients, the group was randomized into study group in which patients received Ovea® (fosfomycin trometamol 3 g) as antibacterial prevention before and after surgery and control group in which patients received intramuscular injections of ceftriaxone 1000 mg 2 times a day. Baseline clinical parameters including symptoms, results of urodynamic, ultrasound, and laboratory studies were similar in both study groups. In all patients transurethral bipolar prostate enucleation of benign prostatic hyperplasia was performed.

Results. Functional results of treatment were similar in both groups. Hyperthermia more than 37.5°C was observed in (37%) in study group, and in 13 (42%) in control group. Antimicrobial drug was changed in 4 patients in study group and in 6 patients in control group. There were no cases of antimicrobial drug discontinuation associated with adverse events development. During the first month after surgery 3 patients in study group and in 4 patients in control group developed clinical symptoms of chronic prostatitis exacerbation and 1 patient in control group developed left sided epididymo-orchitis (C-DII). Diarrhea developed in 1 patient in control group on the 4th day, and in 3 patients in control group, rash – in 2 patients in control group, headache – in 1 patient, and 1 patient complained of upper abdomen discomfort after second fosfomycin intake. Six patients in control group developed injection site pain, and 3 patients gave up on antibacterial therapy after 4 days.

Conclusion. Effectiveness and safety results of Ovea® use allow us to recommend its use as a medication for antibacterial prevention and treatment after transurethral anatomic prostate enucleation.

Key words: benign prostatic hyperplasia, fosfomycin, antibacterial prevention.

For citation: Martov A.G., Ergakov D.V. Effectiveness of fosfomycin trometamol 3 g (Ovea®) in antibacterial prevention of infectious and inflammatory complications of bipolar prostate enucleation. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 58–63. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200243

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является весьма распространенным заболеванием мужчин пожилого возраста [1]. Успешное внедрение в клиническую практику α -адреноблокаторов позволило значительно сократить количество оперативных вмешательств в 1990-е годы, однако последующие популяционные исследования, убедительно показавшие, что ДГПЖ является прогрессирующим заболеванием, вновь сделали актуальным выбор идеального метода оперативного лечения [2].

Применение эндоскопической анатомической энуклеации предстательной железы, выполненной с помощью лазерных или электрохирургических технологий, постепенно приходит на смену трансуретральной резекции, так как данный метод более радикален при объемном увеличении железы и сопровождается меньшим количеством геморрагических осложнений. Причинами высокой эффективности данных операций являются быстрое снижение субъективной и объективной симптоматики заболевания, что позволяет пациентам быстро достигнуть социальной реабилитации. Развитие осложнений во время операции и после энуклеации, а также длительное сохранение симптомов заболевания после операции являются двумя наиболее серьезными недостатками оперативного лечения ДГПЖ [1–3].

Тщательное предоперационное обследование в сочетании с антибиотикопрофилактикой позволили значительно снизить частоту инфекционно-воспалительных осложнений после трансуретральной резекции простаты (ТУРП). Согласно данным нашей клиники (n=5003, 1991–2003 г.) частота развития острого уретрита и простатита после ТУРП составляет 5,9%, частота острого орхоэпидидимита – 2,9%, случаев острого пиелонефрита после ТУРП не зафиксировано [4]. Стойкая дизурия, которая с трудом поддается консервативной терапии, по нашим данным, отмечена у 10,6% пациентов. Скорейшая ликвидация дизурии после трансуретральной резекции является очень важной задачей современного этапа развития урологии, так как это позволяет социально реабилитировать пациента после его выписки из стационара [3].

Частота возникновения инфекционных осложнений после энуклеации остается неизученной, хотя и считается, что она не должна отличаться от таковой после ТУРП [3, 5].

Наиболее частыми возбудителями инфекций после операций на предстательной железе является энтерококк среди

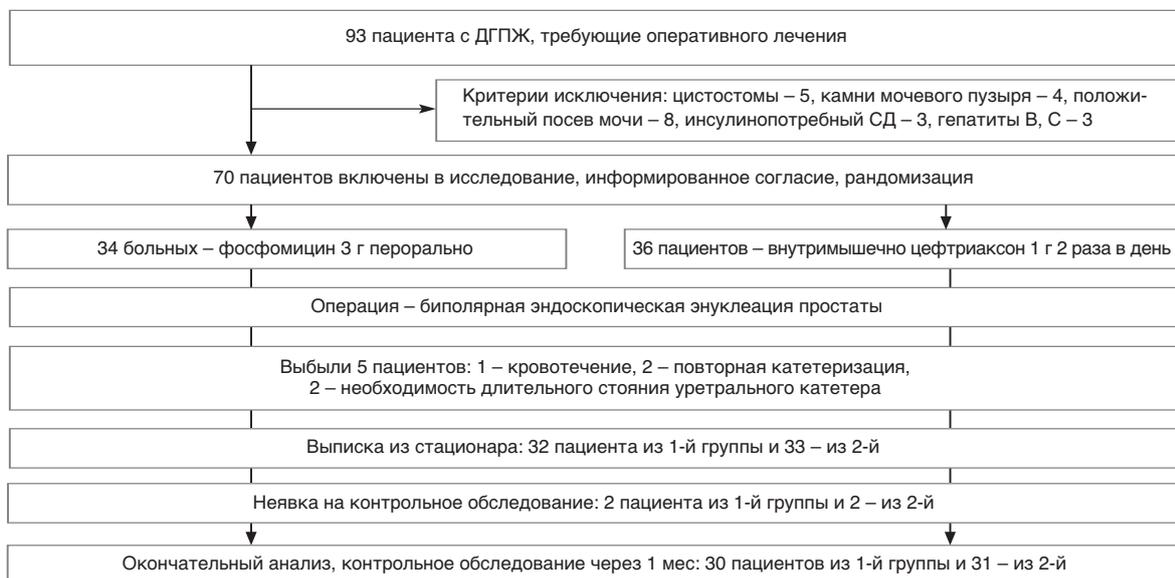
грамположительных бактерий и представители кишечных бактерий, в частности *Escherichia coli*. Растущая антибиотикорезистентность и повсеместное использование антибиотиков (фторхинолоны, цефалоспорины) делают проблему выбора препарата для антибактериальной профилактики актуальной [5–7].

Успешный опыт применения фосфомицина трометамола 3 г в терапии инфекций нижних мочевыводящих путей [8, 9], а также сохраняющаяся чувствительность основных микроорганизмов к фосфомицину [7] послужили предпосылками для проведения собственного исследования, направленного на открытое проспективное сравнение эффективности фосфомицина трометамола 3 г со стандартной антибиотикопрофилактикой инфекционно-воспалительных осложнений при выполнении трансуретральной биполярной энуклеации простаты.

Материалы и методы

С мая по сентябрь 2019 г. в ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» 93 пациентам с ДГПЖ проведено оперативное лечение. Исследование одобрено этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». Из исследования исключены пациенты с наличием цистостомического дренажа (n=5), камнями мочевого пузыря (n=4), признаками инфекции мочевых путей (положительные результаты микробиологического исследования мочи, n=8). Помимо указанных критериев исключения в исследование не включались пациенты с возможным наличием факторов риска развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений (инсулинозависимый сахарный диабет – СД, n=3, пациенты с наличием вирусов гепатита В и С, n=3). Также мы исключили из исследования больных, у которых отмечены интра- и послеоперационные невоспалительные осложнения: кровотечение (n=1), необходимость смены уретрального катетера (n=2), длительное стояние катетера (n=2), которые могли оказать влияние на результаты исследования (повышение вероятности развития инфекционно-воспалительных осложнений). С целью исключения возможного влияния других факторов на результаты исследования все пациенты оперированы в эндоскопической операционной одним и тем же оборудованием одним оперирующим урологом (профессором А.Г. Мартовым) методом трансуретральной биполярной энуклеации простаты. Дизайн исследования представлен на рисунке. Основаниями для

Дизайн исследования.



проведения оперативного вмешательства являлась симптоматика нарушенного мочеиспускания (на основании значений шкалы I-PSS пациенты классифицировались как имеющие умеренную и выраженную симптоматику, общая сумма баллов не менее 8), снижение значений максимальной объемной скорости мочеиспускания менее 12 мл/с и/или присутствие остаточной мочи.

Случайным образом отобранная группа пациентов рандомизирована на основную, которая до и после операции получала в качестве антибиотикопрофилактики препарат Овеа® (фосфомицина трометамол 3 г), и контрольную, которая в качестве антибиотикопрофилактики получала внутримышечно цефтриаксон 1 г 2 раза в день.

Пациенты обеих групп начинали прием препарата утром перед операцией, пациенты основной группы получали 2-ю дозировку препарата Овеа® 1 раз в день через день (на 1, 3 и 5-е сутки, суммарно каждый пациент получил 4 пакета препарата), контрольная группа пациентов получала цефтриаксон дважды в день до удаления уретрального катетера (2–3-и сутки) и далее до момента выписки из стационара. Продолжительность антибактериальной терапии составила в обеих группах 5 дней, по окончании данной терапии пациенты обеих групп начинали прием стандартных уроантисептических препаратов и фитопрепаратов (фуразидин, нитроксилин) в течение месяца.

В соответствии с протоколом исследования перед операцией все больные проходили стандартное обследование, которое включало в себя оценку симптомов заболевания (I-PSS, QoL), физикальное обследование пациента (пальцевое ректальное исследование), клиничко-лабораторное исследование (ультразвуковое исследование, трансректальное ультразвуковое исследование, урофлоуметрия, общий анализ крови, общий анализ мочи, посев мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма).

Объем предстательной железы и ее переходной зоны рассчитывался посредством проведения трансректального ультразвукового сканирования. Для определения количества остаточной мочи применялось ультразвуковое сканирование с использованием трансабдоминального датчика. При проведении урофлоуметрии фиксировалась максимальная и средняя объемная скорость мочеиспускания. Перед включением в основную группу пациенты подписывали информированное согласие для участия в исследовании.

Через месяц после выполнения операции всем пациентам проводилось контрольное обследование в амбулаторных условиях, целью которого являлась оценка субъективных (I-PSS, QoL) и объективных (Vpr, Vres, Q_{max}) результатов оперативного лечения пациентов, регистрация возможных нежелательных явлений (НЯ), связанных с приемом препарата. В связи с неявкой на контрольное обследование из окончательного анализа исключены 4 пациента.

Таким образом, для окончательного анализа в исследование включены 30 пациентов в основной группе и 31 – в контрольной (см. рисунок).

Полученные результаты заносились в базу данных Microsoft Excel и с помощью встроенных статистических формул производился расчет среднего значения, стандартного отклонения. Достоверность межгрупповых отличий оценивалась с помощью критерия Фишера, достоверным считалась $p < 0,05$.

Результаты

Исходные характеристики пациентов – участников клинического исследования приведены в табл. 1. Данные таблицы свидетельствуют о том, что исходные клинические параметры, к которым относятся симптоматика заболевания, данные уродинамических, ультразвуковых и лабораторных исследований являлись сходными в обеих группах исследования.

	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=31)
Возраст, лет	67,5±5,6	66,4±5,7
I-PSS, баллы	23,2±5,7	23,5±5,7
QoL, баллы	4,8±1,2	4,9±1,2
Q _{max} , мл/с	8,3±3,4	8,4±3,5
Объем простаты, см ³	90,3±22,4	87,2±25,4
Объем остаточной мочи, мл	65,9±54,1	69,5±46,2
Простатспецифический антиген, нг/мл	2,8±1,4	2,7±1,4

	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=31)
Вес морцеллированной ткани, г	56,4±14,4	62,4±15,3
Время энуклеации, мин	58,4±14,6	60,5±15,2
Время морцелляции, мин	17,2±5,4	18,1±5,5
Сроки удаления уретрального катетера, сутки послеоперационного периода	2,7±1,4	2,8±1,5
Длительность макрогематурии, сут	2,3±1,7	2,3±1,7
Продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре, сут	5,1±2,2	5,1±2,2

	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
Орхоэпидидимит	–		1	3
Уретрит, простатит	3	10	4	13
Гипертермия свыше 37,5°C в первые сутки после операции	11	37	13	42
Частота смены антибактериальной терапии	4	13	6	19

	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=31)
I-PSS, баллы	14,5±1,8	14,6±1,9
QoL, баллы	2,6±0,2	2,7±0,3
Q _{max} , мл/с	18,2±2,3	18,3±2,3
Объем простаты, см ³	35,3±12,5	35,6±13,2
Объем остаточной мочи, мл	25,9±16,2	26,5±14,9

НЯ	Фосфомицин (n=30)		Цефтриаксон (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
Диарея	1	3	3	10
Сыпь	–		2	6
Головная боль	1	3	–	
Дискомфорт в эпигастрии	1	3	–	
Боль в месте инъекции	–		6	20
Отказ от внутримышечной терапии	–		3	10

Ближайшие результаты биоплярной энуклеации простаты приведены в табл. 2, которые свидетельствуют о сходных результатах оперативного лечения.

Сведения об осложнениях оперативного лечения, частоте смены антибактериального препарата приведены в табл. 3, последние указывают на одинаковую невысокую частоту развития осложнений в обеих сравниваемых группах. В основной группе гипертермия свыше 37,5°C в первые сутки после операции отмечена у 11 (37%) пациентов, в контрольной группе подобный показатель составил 13 (42%). Смена антибактериального препарата произошла у 4 пациентов в основной группе и 6 – в контрольной. Ни в одном случае нет отмены в связи с развитием НЯ. У всех больных усиление антибактериальной терапии связано с продолжением на 2-е сутки в утренние часы фебрильной гипертермии при наличии клинической необходимости (гематурия) в оставлении уретрального катетера или появлении признаков уретрита. В 1-й группе данный показатель составил 13% против 19% в контрольной группе пациентов ($p > 0,05$).

Данные контрольного обследования, проведенного через 1 мес после выполнения операции, приведены в табл. 4. Можно отметить отсутствие статистически достоверных различий в результатах контрольных обследований обеих групп.

В течение 1-го месяца у 3 пациентов основной группы и 4 больных из контрольной группы отмечена клиническая картина обострения хронического простатита и у 1 пациента в контрольной группе – левосторонний эпидидиморхит. Всем лицам проводилась антибактериальная и противовоспалительная терапия (левофлоксацин 500 мг перорально, ректальные суппозитории). При ультразвуковом контроле остаточной мочи и очагов деструкции в яичке и придатке не определялось, все послеоперационные осложнения удалось ликвидировать консервативно, пациенту с орхоэпидидимитом и 2 больным (по одному из каждой групп) с обострением хронического простатита проведена консервативная терапия с положительным эффектом.

Данные о НЯ, возможно связанных с приемом антибактериального препарата, приведены в табл. 5. В 1-й группе диарея на 4-е сутки зафиксирована у 1 пациента и 3 – в контрольной группе, сыпь отмечена у 2 пациентов в контрольной группе, головная боль – у 1, при этом нельзя достоверно утверждать о связи с приемом фосфомицина, еще в одном случае пациент отметил дискомфорт в эпигастрии после приема 2-й дозы фосфомицина. У 6 пациентов в контрольной группе отмечены жалобы на боль в месте внутримышечных инъекций, причем 3 пациента отказа-

лись от антибактериальной терапии на 4-е сутки.

Обсуждение результатов

Антибактериальная профилактика стала рутинной перед выполнением различных трансуретральных оперативных вмешательств [5]. Целью антибиотикопрофилактики является снижение частоты развития инфекционно-воспалительных осложнений после выполнения малоинвазивных операций. Наш опыт показывает, что только в совокупности с мерами по обеспечению асептики и антисептики до операции, при ее выполнении, а также после операции при обслуживании уретральных катетеров и мочеиспускников можно приблизиться к условиям, когда необходимость в дальнейшей антибактериальной терапии у стерильных пациентов после удаления катетера будет отсутствовать. На данный момент все пациенты на время госпитализации и после выписки получают те или иные антибактериальные препараты [3, 4].

Растущая резистентность уропатогенов, вызывающих послеоперационные инфекционные осложнения и сопутствующие риски и опасности, связанные с нерациональным длительным и повторным использованием антибактериальных препаратов, в том числе и антибиотиков резерва, до и после операции обуславливают актуальность данной проблемы, ее широкую дискуссию, а также удлиняют сроки оперативного лечения и минимизируют экономические преимущества от внедрения новых высокотехнологичных операций [6, 7].

С целью оценить выгоду от отказа в рутинном использовании цефалоспоринов III поколения, фторхинолонов и резервных антибиотиков в антибиотикопрофилактике при выполнении эндоскопической анатомической энуклеации предстательной железы мы провели собственное исследование по оценке эффективности использования фосфомицина трометамола 3 г (Овеа®).

Фосфомицин является дериватом фосфоновой кислоты и блокирует пируват-трансферазу – цитоплазматический фермент, который ответственен за начальные этапы биосинтеза пептидогликанов. Фосфомицин начали применять с 1980-х годов, несмотря на это, большинство уропатогенов сохраняют чувствительность к нему [10]. Пик концентрации препарата в плазме (22–32 мг/л) отмечается спустя 2–2,5 ч после перорального приема однократной терапевтической дозы (3 г). Фосфомицин в неизменном виде фильтруется клубочками, в течение 2 сут выделяется от 32 до 43%, при этом в первые сутки из них экскретируется 85–90%. Пиковая концентрация фосфомицина в моче отмечается через 4 ч от момента приема препарата. Коррекция дозировки требу-

ОВЕА

фосфомицин 3г

Однодозное решение острых проблем!



ПОКАЗАНИЯ

- острый бактериальный цистит
- бактериальный неспецифический уретрит
- бессимптомная бактериурия у беременных
- послеоперационные инфекции мочевыводящих путей
- профилактика инфекций мочевыводящих путей при хирургическом вмешательстве



Готовый к употреблению напиток имеет приятный цитрусовый аромат и вкус

Asfarma
InternationalPharmaMarketing

Реклама

ется лишь у диализных и преддиализных пациентов, при легкой и умеренной почечной недостаточности коррекции дозировки препарата не требуется.

Как отмечено, фосфомицин имеет широкий спектр антибактериальной активности против наиболее частых возбудителей инфекции мочевыводящих путей (*E. coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., включая метициллин-резистентные штаммы, и *Streptococcus*). Сохраняют высокую чувствительность к данному антибиотику 90% возбудителей из семейства кишечных бактерий. За последние годы не наблюдается роста антибиотикорезистентности к фосфомицину у *E. coli*, а также перекрестная резистентность микроорганизмов к фосфомицину и фторхинолонам чрезвычайно редка. Препарат обычно сохраняет свою активность в случае наличия кишечной палочки, продуцирующей β-лактамазу широкого спектра [5].

Препарат обладает хорошей переносимостью, среди наиболее частых НЯ указывается диарея – 4%, головная боль – 2%, тошнота – 2% и дискомфорт в эпигастрии – 1,3% [10]. В нашем исследовании также получены сходные данные (см. табл. 5), ни в одном случае препарат не отменен.

P. Periti и соавт. опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного исследования, включившего 900 пациентов, оперированных методом трансуретральной резекции предстательной железы в более чем 24 итальянских клиниках. Фосфомицина трометамол назначали 329 пациентам дважды за 3 ч до операции и спустя 24 ч. Группу сравнения составили 283 пациента, которым назначен амоксициллин (3 г), и 288 человек, которым назначен ко-тримоксазол. Столь необычный выбор антибиотикопрофилактики связан с тем, что это исследование проведено в 1990-х годах [8]. Частота возникновения бактериурии после операции оценена спустя 2 нед (в нашем исследовании спустя 1 мес). Продемонстрировано, что данный показатель в группе фосфомицина составил 16,4% против 24,7% в группе Амоксициллина и 27,4% – после использования ко-тримоксазола. Антибиотикопрофилактика оказалась также эффективной с позиции частоты возникновения послеоперационных инфекций мочевыводящих путей (3,3% в группе фосфомицина, 6,4 и 8,3% в соответствующих группах). В нашем исследовании данный показатель был выше и составил 10 и 13% в соответствующих группах. Одной из возможных причин данных расхождений является применение энуклеации, а не резекции при удалении тканей и необходимость переполнения мочевого пузыря при морцелляции тканей. Диарея, тошнота и дискомфорт являлись наиболее частыми НЯ, и их частота аналогична таковой в нашем исследовании.

Применение фосфомицина трометамол (3 г до операции и спустя 24 ч после операции) также описано при выполнении различных эндоурологических операций (трансуретральная резекция мочевого пузыря, внутренняя уретротомия, перкутанная нефролитотрипсия). Суммарный опыт назначения препарата по данному показанию охватывает 1614 пациентов [11].

Необходимость пролонгированного приема препарата в нашем исследовании обусловлена тем фактом, что, пока мочевого пузыря дренирован уретральным катетером, сохраняется необходимость в проведении антибактериальной терапии. В исследовании L. Vaert и соавт. показано уменьшение частоты бактериурии у пациентов с дренажами на фоне приема фосфомицина по сравнению с плацебо [9].

Таким образом, использование фосфомицина в качестве антибактериальной профилактики можно считать оправданным.

Преимуществом нашего исследования является то, что мы впервые исследовали использование препарата при выполнении энуклеации, и то, что результаты его применения мы сравнили с таковыми при использовании цефалоспори-

нов, т.е. антибактериальных препаратов, которые рутинно применяются по этому показанию, с учетом растущей к ним и фторхинолонам антибиотикорезистентности. Дополнительным аспектом данной проблемы является пероральный путь применения препарата, что позволяет избежать осложнений, связанных с инъекционным использованием цефалоспоринов (см. табл. 5).

Помимо изучения эффективности использования фосфомицина нами ставилась задача исследовать частоту возникновения инфекционно-воспалительных осложнений у пациентов после энуклеации. Для этого мы построили дизайн исследования так, чтобы по возможности исключить влияние таких факторов, как длительное стояние уретрального катетера, наличие инфекции мочевых путей до операции, иммунодефицит и т.д. В результате мы получили данные о частоте осложнений при использовании стандартных антибактериальных препаратов. Данные табл. 2 показывают схожесть полученных результатов с позиции субъективных и объективных показателей. При анализе табл. 3 можно отметить, что гипертермия в вечерние часы на первые сутки после операции встречается в 42% случаях, применение фосфомицина снижает данный показатель до 37%, однако такие различия не носят статистической достоверности. Важно отметить, что частота развития послеоперационного уретропростатита в течение месяца остается примерно одинаковой в обеих группах (10 и 13% соответственно). Небезынтересным представляется различие в частоте усиления антибактериальной терапии в послеоперационном периоде (13 и 19% соответственно) – возможно, эти цифры указывают на то, что применение цефалоспоринов не совсем оправдано по данному показанию, так как у каждого 5-го пациента в нашем исследовании антибактериальный препарат заменен.

Заключение

Хорошее соотношение показателей эффективности и безопасности препарата Овеа® позволяет нам рекомендовать его в качестве препарата для антибактериальной профилактики и терапии при выполнении трансуретральной биполярной энуклеации предстательной железы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Мартов А.Г., Ераков Д.В., Андронов А.С. Трансуретральная электроэнуклеация доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Урология. 2014; 5: 95–101. [Martov A.G., Ergakov D.V., Andronov A.S. Transurethral/naia elektroenukleatsiia dobrokachestvennoi giperplazii predstatel'noi zhelezy. Urologia. 2014; 5: 95–101 (in Russian).]
2. Еникеев Д.В., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г. Сравнительный анализ тулиевого и гольмиевого лазера в лечении рецидивов доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Урология. 2017; 4: 50–4. [Enikeev D.V., Glybochko P.V., Aliaev Yu.G. Sravnitel'nyi analiz tulievogo i gol'mievogo lazera v lechenii retsidivov dobrokachestvennoi giperplazii predstatel'noi zhelezy. Urologia. 2017; 4: 50–4 (in Russian).]
3. Ераков Д.В., Мартов А.Г. Комбинированная терапия расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции предстательной железы. Урология. 2018; 1: 72–80. [Ergakov D.V., Martov A.G. Kombinirovannaya terapiia rasstroivstv mocheispuskaniia posle transuretral'noi rezeksii predstatel'noi zhelezy. Urologia. 2018; 1: 72–80 (in Russian).]
4. Мартов А.Г., Меринов Д.С., Корниенко С.И. Послеоперационные урологические осложнения трансуретральных операций на предстательной железе. Урология. 2006; 2: 25–32. [Martov A.G., Merinov D.S., Kornienko S.I. Posleoperatsionnye urologicheskie oslozhneniia transuretral'nykh operatsii na predstatel'noi zheleze. Urologia. 2006; 2: 25–32 (in Russian).]
5. Bonkat G, Pickard R et al. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018.
6. Pittet D. Healthcare-associated infection: moving behind headlines to clinical solutions. J Hosp Infect 2009; 73: 293–5.

7. Concia E, Azzini AM. Aetiology and antibiotic resistance issues regarding urological procedures. *J Chemother* 2014; 26 (1): 14–23.
8. Periti P, Novelli A, Reali EF et al. Prophylactic chemotherapy with fosfomycin trometamol salt in transurethral prostatectomy. A controlled clinical trial; in Neu HC, Williams JD (eds): *New Trends in Urinary Tract Infections. The Single-Dose Therapy International Symposium, Rome, January 1987*. Basel, Karger, 1988; p. 207–33.
9. Baert L, Billiet I, Vandepitte J. Prophylactic chemotherapy with fosfomycin trometamol versus placebo during transurethral prostatic resection. *Infection* 1990; 18 (Suppl. 2): S103–S106.
10. Fosfomycin Trometamol. Product Monograph. Milan, Springer Healthcare Italia, 2012.
11. Wagenlehner F, Thomas P, Naber K et al. Fosfomycin Trometamol (3,000 mg) in Perioperative Antibiotic Prophylaxis of Healthcare-Associated Infections after Endourological Interventions: A Narrative Review. *Urol Int* 2014; 92: 125–30.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мартов Алексей Георгиевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии и андрологии ИППО «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА РФ, заведующий урологическим отделением ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». E-mail: martovalex@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6324-6110

Ергаков Дмитрий Валентинович – канд. мед. наук, доц. каф. урологии и андрологии ИППО ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА РФ, врач-уролог урологического отделения, ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева». E-mail: dergakov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1682-7208

Alexey G. Martov – D. Sci. (Med.), Prof., Burnazyan State Institute of Continuous Medical Education, Pletnev's Moscow Municipal City Hospital. E-mail: martovalex@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6324-6110

Dmitry V. Ergakov – Cand. Sci. (Med.), Burnazyan State Institute of Continuous Medical Education, Pletnev's Moscow Municipal City Hospital. E-mail: dergakov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1682-7208

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020

Двунаправленный эффект энтомотерапии при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Е.В. Кульчавеня^{1,2}, А.А. Бреусов³

¹ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³Медицинский центр «БИОВЭР», Новосибирск, Россия

✉ urotub@yandex.ru

Аннотация

Введение. Монотерапия антибиотиками не обеспечивает достаточную эффективность ни при одной категории простатита, необходимо применение патогенетического лечения, но сегодня нет однозначных рекомендаций по подбору препаратов.

Цель. Оценить эффективность энтомпрепарата Аденопросин у больных хроническим абактериальным простатитом с признаками воспаления.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 больных хроническим абактериальным простатитом, средний возраст 36,2 года. Критерии включения: диагноз «хронический простатит» (ХП) категории 3-а, выраженность симптомов по шкале NIH-CPSI суммарно не менее 15 баллов, давность заболевания не менее 6 мес, число лейкоцитов в секрете простаты – не менее 15 клеток. Базовую терапию проводили в течение 1 мес; ею ограничивались в группе сравнения. Основная группа дополнительно получала ректальные суппозитории Аденопросина ежедневно в течение 30 дней. Оценивали непосредственные результаты лечения сразу после завершения терапии и через 2 мес после ее окончания. Эффективность определяли по уменьшению лейкоцитоза секрета простаты, шкалам симптомов NIH-CPSI и I-PSS и показателям уродинамики.

Результаты. Исходно статистически значимых различий в частоте и выраженности основных симптомов не выявлено, обе группы идентичны; в 1/2 случаев в обеих группах наряду с ХП у пациентов выявлена доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). По завершении терапии достоверные различия получены по параметрам «боль», «качество жизни», «нарушение мочеиспускания» и по сумме баллов; мочеиспускание также улучшилось в основной группе более значительно, что подтверждают и данные урофлоуметрии. Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы I-PSS подтвердила большую эффективность терапии, в комплекс которой входил энтомпрепарат. При контрольном обследовании через 2 мес пропорция клинико-лабораторных данных существенных изменений не претерпела, что подтверждает отсроченный пролонгированный эффект Аденопросина.

Заключение. В нашем исследовании у 1/2 больных ХП впервые диагностирована ДГПЖ. Мы полагаем, что ХП и ДГПЖ взаимно маскируют и отягощают течение друг друга, поэтому в лечении любого из этих заболеваний целесообразно предпочесть двунаправленный препарат.

Ключевые слова: хронический простатит, хронический абактериальный простатит, патогенетическое лечение, энтомотерапия, Аденопросин, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Для цитирования: Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Двунаправленный эффект энтомотерапии при хроническом простатите и доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 64–67. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200178

Original Article

Entomotherapy bidirectional effect in chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia management

Ekaterina V. Kulchavenya^{1,2}, Aleksandr A. Breusov³

¹Novosibirsk TB Research Institute, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³Medical Center "BIOVER", Novosibirsk, Russia

✉ urotub@yandex.ru

Abstract

Introduction. Antibiotic monotherapy does not provide sufficient effectiveness in any type of prostatitis. Thus, pathogenic treatment is required, but no definite guidelines on medication choice exist nowadays.

Objective. To evaluate Adenoprosin entomotherapy effectiveness in patients with chronic abacterial prostatitis with signs of inflammatory process.

Materials and methods. The study included 40 patients with chronic abacterial prostatitis, mean age of the patients was 36.2 years. Inclusion criteria: diagnosed chronic prostatitis (CP) 3a category, symptoms severity evaluated by NIH-CPSI total score more than 15 points, disease duration more than 6 months, leucocyte count in prostatic fluid more than 15 cells. Baseline therapy was conducted for 1 month. Control group patients received only baseline treatment. Study group patients received Adenoprosin rectal suppositories daily for 30 days in addition to baseline treatment. Treatment results were evaluated right after therapy course was complete and 2 months after. Treatment effectiveness was evaluated by decrease of prostate fluid leucocyte count decrease, symptoms questionnaires NIH-CPSI and I-PSS, and urodynamics characteristics.

Results. No statistically significant differences in frequency and severity of main symptoms were found at baseline, the study groups were identical. In 1/2 cases in both groups benign prostatic hyperplasia (BPH) was found in CP patients. After treatment was complete significant differences were found in parameters "pain", "quality of life", "urination disorders", and in total score. Urination in study group was also improved more significantly that was confirmed with uroflowmetry results. International Prostate Symptom Score (I-PSS) confirmed that baseline treatment combined with entomotherapy was more effective. At follow-up after 2 months clinical and laboratory results ratio did not change significantly that illustrates delayed prolonged effect of Adenoprosin.

Conclusion. In 1/2 patients with CP in our study BPH was diagnosed for the first time. We suggest that CH and BPH mask and confound each other's course and that is why it is preferable to use medication with bidirectional effects.

Key words: chronic prostatitis, chronic abacterial prostatitis, pathogenic treatment, entomotherapy, Adenoprosin, benign prostatic hyperplasia.

For citation: Kulchavenya E.V., Breusov A.A. Entomotherapy bidirectional effect in chronic prostatitis and benign prostatic hyperplasia management. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 64–67. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200178

Введение

Точные эпидемиологические показатели (заболеваемость и болезненность на 100 тыс. населения) по хроническому простатиту (ХП) неизвестны. Среди 12 743 китайских мужчин-добровольцев, заполнивших опросник National Institu-

tes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI), ХП диагностирован у 571 (4,5%). Это молодые мужчины (средний возраст 34,6 года); среди симптомов преобладала боль [1]. Подчеркивалось, что структура жалоб при ХП колеблется от региона к региону и зависит от многих факто-

ров. Это привносит дополнительные сложности в диагностику ХП [2]. Подобное исследование проведено в когорте африканских подростков (средний возраст 17 лет). У 13,3% опрошенных присутствовали те или иные симптомы ХП (преимущественно боль и нарушение мочеиспускания), причем у 5,4% интенсивность проявлений – средняя или выраженная. Все отметили негативное влияние симптомов ХП на качество жизни [3].

В структуре урологического поликлинического приема доля простатита колеблется от 4,5 до 42,5%, в зависимости от принадлежности лечебного учреждения – муниципальное или частное [4, 5]. ХП ни в коей мере нельзя рассматривать как «безобидное» доброкачественное заболевание. Недавнее исследование продемонстрировало резкое снижение качества жизни у больных ХП [6, 7]. Хронический воспалительный процесс в простате индуцирует развитие гиперплазии и даже провоцирует появление злокачественной опухоли [8–10].

Все чаще и больные ХП, и их врачи не удовлетворены результатами терапии [2, 11]. Монотерапия антибиотиками не обеспечивает достаточную эффективность ни при одной категории простатита [12], необходимо применение патогенетического лечения, но сегодня нет однозначных рекомендаций по подбору препаратов. Весь арсенал средств, применяемых в лечении больных ХП и гиперплазией предстательной железы, чреват теми или иными побочными эффектами: антибиотики вызывают дисбиоз, фторхинолоны фототоксичны и обладают кардионейротоксическим действием. На фоне приема α -адреноблокаторов могут развиваться гипотензия и ретроградная эякуляция, ингибиторы 5 α -редуктазы негативно влияют на сексуальную функцию, прием нестероидных противовоспалительных препаратов часто осложняется поражением желудочно-кишечного тракта и т.д. [11–13].

Цель нашего исследования – оценка эффективности энтомопрепарата Аденопросин у больных ХП категории 3-а по классификации NIH (абактериальный с признаками воспаления).

Материал и методы

В исследование были включены 40 больных хроническим абактериальным простатитом с признаками воспаления в возрасте от 25 до 52 лет (в среднем 36,2 \pm 4,7 года). Все пациенты прошли унифицированное обследование: трансректальное ультразвуковое исследование простаты, пальцевое ректальное исследование с изгоняющим массажем для получения секрета предстательной железы, исследование соскоба уретры методом полимераз-

ной цепной реакции для исключения заболеваний, передающихся половым путем, посев секрета простаты на микрофлору. Также больные самостоятельно заполняли опросник NIH-CPSI, переведенный на русский язык, и шкалу симптомов International Prostate Symptom Score (I-PSS). Скорость потока мочи определяли при помощи урофлоуметрии.

Критерии включения: диагноз ХП категории 3-а и выраженность симптомов по шкале NIH-CPSI суммарно не менее 15 баллов, давность заболевания не менее 6 мес, число лейкоцитов в секрете простаты при световой микроскопии – не менее 15 клеток в поле зрения.

Критерии невключения: острые или обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний любой локализации, альтернативные заболевания, препятствующие нор-

мальному мочеиспусканию (гиперактивный мочевой пузырь, опухоль мочевого пузыря или простаты, интерстициальный цистит, камень мочевого пузыря, стриктура уретры, нейрогенный мочевой пузырь и пр.), заболевания, передающиеся половым путем, соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Пациенты распределены в две группы: основная – ОГ (18 пациентов) и группа сравнения – ГС (22 пациента). Базовую терапию проводили согласно российским и европейским рекомендациям в течение 1 мес; ею ограничивались в ГС. ОГ дополнительно получала ректальные суппозитории Аденопросина, содержащие 150 мг активного вещества (в пересчете на общий белок 29 мг), на ночь ежедневно в течение 30 дней. Оценивали непосредственные результаты лечения сразу после завершения терапии и через 2 мес после ее



АДЕНОПРОСИН
облегчает жизнь мужчин

**ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЕВРОПЕЙСКИЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

- Уменьшает симптомы ДГПЖ*
- Улучшает уродинамику*
- Уменьшает симптомы хронического простатита*

БИОТЕННОС
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-495-150-24-71
www.adenoprosin.ru

ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы
* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аденопросин

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

На правах рекламы

Динамика состояния пациентов (n=40)						
Признак	Исходно		Через 1 мес терапии		Через 2 мес после окончания терапии	
	ОГ	ГС	ОГ (n=18)	ГС (n=22)	ОГ (n=17)	ГС (n=20)
<i>Баллы по шкале NIH-CPSI:</i>						
Боль	8,6±0,3	8,2±0,4	1,5±0,1*!	2,8±0,6*	1,7±0,2*!	2,7±0,3*
Нарушение мочеиспускания	4,6±0,8	4,4±0,7	0,3±0,04*!	1,9±0,3*	0,1±0,01*!	2,1±0,02*
Качество жизни	7,8±0,9	6,9±1,4	2,1±0,2*!	4,1±0,5*	2,4±0,4*!	3,9±0,5*
Сумма баллов	21,0±0,3	19,5±0,4	3,9±0,1*!	8,8±0,3*	4,2±0,1*!	8,7±0,3*
Баллы по шкале I-PSS	11,4±1,0	10,8±1,1	6,2±0,7*	8,6±0,6*!	5,8±0,8*!	8,4±0,7
Qmax, мл/с	12,2±1,3	13,8±1,6	19,3±1,2*!	14,5±1,3	18,7±0,9*!	13,5±1,1
Qave, мл/с	6,7±1,4	5,9±1,3	8,2±0,9	6,9±1,0	8,7±0,6*	6,3±1,0
Количество лейкоцитов в секрете простаты	32,3±5,7	28,6±6,9	8,9±3,2*!	12,4±2,7	6,7±2,4*!	11,9±3,1*

*Различия достоверны по сравнению с исходным показателем; !различия достоверны по сравнению с ГС.

окончания. Эффективность определяли по уменьшению лейкоцитоза секрета простаты, шкалам симптомов NIH-CPSI и I-PSS и показателям уродинамики.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Statistica 8. Для сравнения долей больных с тем или иным признаком применен критерий χ^2 .

Результаты

Ведущей жалобой при обращении была боль: в области промежности, с иррадиацией в органы мошонки, при эякуляции. Интенсивность боли в составила в среднем 8,6 балла, в ГС – 8,2. Нарушение мочеиспускания больные ОГ оценили в среднем в 4,6 балла и в 4,4 балла – в ГС. Качество жизни по шкале симптомов составило 7,8 балла в ОГ и 6,9 балла – в ГС. Сумма баллов по шкале NIH-CPSI в ОГ составила 21,0 и 19,5 – в ГС. Согласно Международной системе суммарной оценки заболеваний предстательной железы I-PSS в ОГ выраженность симптомов составила 11,4 балла, в ГС – 10,8 балла; ультразвуковые признаки гиперплазии предстательной железы установлены у 10 (45,5%) пациентов ГС и у 9 (50,0%) – ОГ.

Таким образом, исходно статистически значимых различий в частоте и выраженности основных симптомов не выявлено, обе группы были идентичны по этому параметру; в 1/2 случаев в обеих группах наряду с ХП у пациентов выявлена доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ).

По данным урофлоуметрии максимальная скорость потока мочи (Qmax) в ОГ группе составила в среднем 12,2 мл/с, в ГС – 13,8 мл/с. Средняя скорость потока мочи (Qave) соответственно – 6,7 и 5,9 мл/с.

Комплексную терапию в течение 1 мес завершили все пациенты; в обеих группах переносимость терапии была хорошей, и в ГС, и в ОГ по одному пациенту отмечали некоторое послабляющее действие ректальных суппозиторий в первые дни лечения, не потребовавшее отмены препаратов.

Через 1 мес отмечена выраженная положительная динамика по всем параметрам. На контрольное обследование через 2 мес явились 20 пациентов ГС и 17 – ОГ. Результаты представлены в таблице.

Достоверные различия получены по параметрам «боль», «качество жизни», «нарушение мочеиспускания» и по сумме баллов; мочеиспускание также улучшилось в ОГ более значительно, что подтверждают и данные урофлоуметрии. Международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы I-PSS подтвердила большую эффективность терапии, в комплекс которой входил энтотрепарат.

При контрольном обследовании через 2 мес пропорция клинико-лабораторных данных существенных изменений

не претерпела, что подтверждает отсроченный пролонгированный эффект Аденопросина.

Обсуждение

По данным некоторых авторов [14], каждый четвертый пациент, обратившийся к урологу, страдает ХП; причем по-прежнему считается, что до 90% – это абактериальный простатит, категории 3-а–3-б. ХП категории 3-а полагают абактериальным, но с признаками активного воспаления, что проявляется в первую очередь повышенным числом лейкоцитов в секрете простаты и болью. Вопрос, насколько ХП 3-а истинно абактериален, остается открытым. Трудности идентификации уропатогенов могут быть обусловлены формированием биопленок. Формально «абактериальный» ХП может маскировать туберкулез [15–17], а в Российской Федерации до сих пор остается напряженной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу [18].

ХП – собирательное понятие в силу разнообразия этиологических факторов и патогенетических механизмов. Соответственно, лечение больных ХП трудно стандартизировать, оно преимущественно эмпирическое [13]. В лечении ХП с учетом роста резистентности патогенной микрофлоры на ведущие позиции сегодня выходят фитотерапия [19], попытки регуляции фагоцитоза [20], нормализация микроциркуляции [21]. В отечественной и восточной литературе большое отражение получило применение физиолечения, акупунктуры [22–24].

Появились сообщения о злокачественном течении ХП, с развитием абсцессов и генерализации инфекции [25]. Подчеркивают, что в ведении больных ХП нельзя ограничиться наблюдением, так как без лечения заболевание будет прогрессировать [26].

ДГПЖ, почти неизбежное заболевание возрастного мужчины, является мультифакторным заболеванием. Недавнее исследование показало ключевую роль хронического воспаления простаты в запуске процесса ее гиперплазии [10]. В операционном материале больных ДГПЖ, подвергнутых хирургическому вмешательству, найдены признаки воспаления [27]; более того, обнаружена сильная корреляция между степенью выраженности воспаления простаты и серьезностью симптомов ДГПЖ [28–30]. Высказано предположение, что ДГПЖ по сути является иммунозависимым воспалительным заболеванием и, следовательно, хроническое воспаление может напрямую провоцировать рост простаты [31]. Проведено экспериментальное исследование [10], доказавшее этиологическую роль ХП при гиперплазии предстательной железы. В такой ситуации купирование воспаления простаты является по сути профилактикой развития ДГПЖ. Обнаружена роль оксидативного стресса в развитии ДГПЖ [32, 33], что делает оправданным назначение антиоксидантной терапии для этой категории пациентов.

Аденопросин – препарат энтомологического происхождения, содержащий липопептиды, получаемые путем экстракции из биомассы личинок непарного шелкопряда (*Lutnantia dispar*) при помощи инновационной биотехнологии. Доклинические исследования показали антиоксидантные, антипролиферативные и иммуномодулирующие свойства нового энтомопрепарата. Биологически активные компоненты Аденопросина вызывают уменьшение образования фосфолипазы A₂ и элиминацию арахидоновой кислоты, снижают уровень простагландина и лейкотриена.

На экспериментальной модели с крысами линии Wistar изучен противовоспалительный эффект Аденопросина и оценена частота побочных реакций [34]. Крысам вводили препарат в виде ректальных суппозиторий; группа сравнения получала тем же путем плацебо. На 45-й день животных выводили из опыта. В группе плацебо патоморфологическое исследование простаты выявило интерстициальный отек, васкулярную конгестию, лимфоцитарную инфильтрацию паренхимы, атрофию секреторного эпителия и пролиферацию фибробластов. В группе крыс, получавших Аденопросин, уровень интерстициального отека и конгестии был значительно ниже, секреторная функция эпителия сохранена до терминальных отделов протоков предстательной железы. Ни в одном образце ткани в группе Аденопросина не обнаружено признаков избыточного коллагенообразования [34].

Заключение

В нашем исследовании у 50% больных ХП впервые диагностирована ДППЖ. Аденопросин в ректальных суппозиториях в течение 1 мес статистически значимо снизил интенсивность клинических проявлений как ХП, так и ДППЖ, улучшил показатели уродинамики, уменьшил выраженность воспаления. Мы полагаем, что ХП и ДППЖ взаимно маскируют и отягощают течение друг друга, поэтому в лечении любого из этих заболеваний целесообразно предпочесть двунаправленный препарат.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Liang CZ, Li HJ, Wang ZP et al. The prevalence of prostatitis-like symptoms in China. *J Urol* 2009; 182 (2): 558–63. DOI: 10.1016/j.juro.2009.04.011
- Mi H, Chen K, Mo ZN. Epidemiological characteristics of chronic prostatitis in China. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2012; 18 (7): 579–82.
- Tripp DA, Nickel JC, Pikard JL, Katz L. Chronic prostatitis-like symptoms in African males aged 16–19 years. *Can J Urol* 2012; 19 (1): 6081–7.
- Кульчавеня Е.В., Холтобин Д.П., Шевченко С.Ю. и др. Частота хронического простатита в структуре амбулаторного урологического приема. Экспериментальная и клиническая урология. 2015; 1: 16–9. [Kulchavenya E.V., Holtobin D.P., Shevchenko S.Yu. et al. The frequency of chronic prostatitis in the structure of outpatient urological administration. *Exp Clin Urol* 2015; 1: 16–9 (in Russian).]
- Bartolotti R, Cai T, Mondaini N et al; Italian Prostatitis Study Group. Prevalence, incidence estimation, risk factors and characterization of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in urological hospital outpatients in Italy: results of a multicenter case-control observational study. *J Urol* 2007; 178 (6): 2411–5; dis. 2415.
- Кульчавеня Е.В. Как повысить качество жизни больных хроническим простатитом. Справочник поликлинического врача. 2019; 4: 64–9. [Kulchavenya E.V. How to improve the quality of life of patients with chronic prostatitis. *Handbook of Outpatient Physician*. 2019; 4: 64–9 (in Russian).]
- Mandar R, Korovits P, Rahu K et al. Dramatically deteriorated quality of life in men with prostatitis-like symptoms. *Andrology* 2020; 8 (1): 101–9. DOI: 10.1111/andr.12647

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ НИИИТ, проф. каф. туберкулеза ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Александр Алексеевич Бреусов – канд. мед. наук, дир. МЦ "БИОВЭР". E-mail: breusoff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3539-8042

- Porter CM, Shrestha E, Peiffer LB, Stanos KS. The microbiome in prostate inflammation and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21 (3): 345–54. DOI: 10.1038/s41391-018-0041-1
- Zhang JL, Yuan B, Wang MQ et al. Prostatic Artery Embolization for Benign Prostatic Hyperplasia: Bleomycin-Eluting versus Bland Microspheres in a Canine Model. *J Vasc Interv Radiol* 2020; 31 (5): 820–30. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.11.028
- Zhang M, Luo C, Cui K et al. Chronic inflammation promotes proliferation in the prostatic stroma in rats with experimental autoimmune prostatitis: study for a novel method of inducing benign prostatic hyperplasia in a rat model. *World J Urol* 2020 Jan 21. DOI: 10.1007/s00345-020-03090-6
- Zhang J, Liang C, Shang X, Li H. Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Disease or Symptom? Current Perspectives on Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Am J Mens Health* 2020; 14 (1): 157988320903200.
- Franco JVA, Turk T, Jung JH et al. Pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a Cochrane systematic review. *BJU Int* 2020. DOI: 10.1111/bju.14988
- Nickel JC. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: it is time to change our management and research strategy. *BJU Int* 2020; 125 (4): 479–80. DOI: 10.1111/bju.15036
- Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998; 159: 1224–8.
- Shukla P, Gulwani HV, Kaur S. Granulomatous prostatitis: clinical and histomorphologic survey of the disease in a tertiary care hospital. *Prostate Int* 2017; 5 (1): 29–34. DOI: 10.1016/j.pri.2017.01.003
- Кульчавеня Е.В. Контроль внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008; 85 (9): 16–9. [Kulchavenya E.V. Extrapulmonary tuberculosis control in Siberia and the Far East. *Problems of tuberculosis and lung diseases*. 2008; 85 (9): 16–9 (in Russian).]
- Chen CH, Lin J, Lin JS, Chen YM. Mycobacterium abscessus complex bacteremia due to prostatitis after prostate biopsy. *Indian J Tuberc* 2016; 63 (4): 273–5. DOI: 10.1016/j.ijtb.2015.07.014
- Кульчавеня Е.В., Жукова И.И. Внелегочный туберкулез – вопросов больше, чем ответов. Туберкулез и болезни легких. 2017; 95 (2): 59–63. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63
- Кульчавеня Е.В., Жукова И.И. Extrapulmonary tuberculosis – there are more questions than answers. *Tuberculosis and lung diseases*. 2017; 95 (2): 59–63. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-2-59-63 (in Russian).]
- Cai T, Tamani I, Kulchavenya E et al. The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: What we need to know? *Archivo Italiano di Urologia e Andrologia*. 2017; 89: 1–6. DOI: 10.4081/aiua.2017.1
- De Nunzio C, Giglio S, Stoppacciaro A et al. Autophagy deactivation is associated with severe prostatic inflammation in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Oncotarget* 2017 Feb 7. DOI: 10.18632/oncotarget.15144. DOI: 10.1177/1557988320903200
- Hajjighorbani M, Ahmadi-Hamedani M, Shahab E et al. Evaluation of the protective effect of pentoxifylline on carrageenan-induced chronic non-bacterial prostatitis in rats. *Inflammopharmacology* 2017 Mar 9. DOI: 10.1007/s10787-017-0335-2
- Han WJ, Guo YG, Wang YQ, Wang JW. The effectiveness of electrical stimulation for the management of benign prostatic hyperplasia: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (19): e19921. DOI: 10.1097/MD.00000000000019921
- Kim HB, Kim YI, Jeon JH et al. Effectiveness and safety of electroacupuncture and its cotreatment with electronic moxibustion in the treatment of patients with moderate benign prostatic hyperplasia using alpha blocker: Study protocol for an assessor-blinded, randomized controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (15): e19678. DOI: 10.1097/MD.00000000000019678
- Li J, Dong L, Yan X et al. Is Acupuncture Another Good Choice for Physicians in the Treatment of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome? Review of the Latest Literature. *Pain Res Manag* 2020; 2020: 921038. DOI: 10.1155/2020/921038
- Liu JW, Lin TC, Naouar S et al. Spontaneous rupture into the peritoneal cavity: Unusual presentation of prostatic abscess. *Int J Surg Case Rep* 2017; 32: 73–5. DOI: 10.1016/j.ijscr.2017.02.006
- Magri V, Wagenlehner FM, Marras E et al. Influence of infection on the distribution patterns of NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index scores in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS). *Exp Ther Med* 2013; 6 (2): 503–8.
- Kohnen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979; 21 (6): 755–60. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)56980-3
- Mishra VC, Allen DJ, Nicolaou C et al. Does intraprostatic inflammation have a role in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia? *BJU Int* 2007; 100 (2): 327–31. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06910.x
- Robert G, Descasez A, Nicolaiew N et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate* 2009; 69 (16): 1774–80. DOI: 10.1002/pros.21027
- Wu ZL, Yuan Y, Geng H, Xia SJ. Influence of immune inflammation on androgen receptor expression in benign prostatic hyperplasia tissue. *Asian J Androl* 2012; 14 (2): 316–9. DOI: 10.1038/aja.2011.154
- Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahan S et al. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr Opin Urol* 2013; 23 (1): 5–10. DOI: 10.1097/MOU.0b013e32835abd4a
- Ishola IO, Tijani HK, Dosumu OO et al. Atorvastatin attenuates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and cyclo-oxygenase-2. *Fundam Clin Pharmacol* 2017; 31 (6): 652–62. DOI: 10.1111/fcp.12301
- Jena AK, Vasisht K, Sharma N et al. Amelioration of testosterone induced benign prostatic hyperplasia by *Prunus* species. *J Ethnopharmacol* 2016; 190: 3–45. DOI: 10.1016/j.jep.2016.05.052
- Dumbraveanu I, Ciuhrii C, Tanase A. Anti-inflammatory activity of Adenoprosin in nonbacterial prostatitis. *Moldovan Medical Journal* 2017; 60 (4): 4–10.

Ekaterina V. Kulchavenya – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk TB Research Institute. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Aleksandr A. Breusov – Cand. Sci. (Med.), Medical Center "BIOVER". E-mail: breusoff@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3539-8042

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020

Актинический ретикулоид – редкая форма фоточувствительного дерматоза

Н.П. Теплюк, Т.А. Белоусова[✉], Т.С. Плохотниченко, М.В. Каиль-Горячкина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[✉]belka-1147@mail.ru

Аннотация

В статье проанализированы данные литературы, посвященные редкому дерматозу – актиническому ретикулоиду. Приведены данные литературы о причинах возникновения дерматоза, триггерных факторах, методах лечения и профилактики. Акцентируется внимание на ключевой роли ультрафиолетового излучения и видимого солнечного света в дебюте и течении данного дерматоза, локализацией которого являются в основном открытые участки кожи. Подчеркивается важная роль фотопротекции с высокой степенью фотозащиты как наиболее радикального метода профилактики и лечения данной патологии. Приводится собственное клиническое наблюдение.

Ключевые слова: актинический ретикулоид, псевдолимфома, хронический актинический дерматит, стойкая световая реактивность, фотодерматит, актинический ретикулоидный синдром, фотопротекторы.

Для цитирования: Теплюк Н.П., Белоусова Т.А., Плохотниченко Т.С., Каиль-Горячкина М.В. Актинический ретикулоид – редкая форма фоточувствительного дерматоза. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 68–72. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200325

Clinical Case

Actinic reticuloid is a rare form of photosensitive dermatosis

Natalia P. Tepluk, Tatiana A. Belousova[✉], Tatiana S. Plokhotnichenko, Mariia V. Kail'-Goriachkina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]belka-1147@mail.ru

Abstract

The article has analyzed the literature data on a rare dermatosis – actinic reticuloid. It provides the literature data on causes, trigger factors, methods of treatment and prevention of dermatosis. Attention is focused on the key role of ultraviolet radiation and visible sunlight in the onset and course of this dermatosis, which is mainly localized on open skin areas. The article emphasizes the important role of high degree photoprotection as the most radical method for prevention and treatment of this disorder. The authors present data of their own clinical observation.

Key words: actinic reticuloid, pseudolymphoma, chronic actinic dermatitis, persistent light reactivity, photodermatitis, actinic reticuloid syndrome, photoprotectors.

For citation: Tepluk N.P., Belousova T.A., Plokhotnichenko T.S., Kail'-Goriachkina M.V. Actinic reticuloid is a rare form of photosensitive dermatosis. Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 68–72. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200325

Многочисленные и разнообразные заболевания кожи, которые возникают и усугубляются при воздействии солнечного света, в большинстве случаев еще недавно считались редкими дерматозами, однако в последнее время они встречаются все чаще и чаще. Распространенность данной патологии способствуют климатические изменения, ухудшение экологии внешней среды, прием лекарств, обладающих фототоксическими и фотоаллергическими свойствами, а также распространенная в современном обществе мода на загар как демонстрация благополучия и респектабельности. Диагностика и терапия этих состояний является сложной задачей, так как представляет собой междисциплинарную проблему, в решении которой принимают участие врачи-дерматологи, косметологи, аллергологи-иммунологи. Доказано, что воздействие солнечного излучения (в основном УФ-А спектра 320–400 нм и УФ-Б спектра 280–320 нм) может оказывать влияние на многочисленные молекулярные процессы, которые повреждают кожу, вызывая различные кожные симптомы и заболевания. Одним из редких фоточувствительных дерматозов является актинический ретикулоид (АР). Он встречается в 1–5 случаях на 10 тыс. больных различными дерматозами, однако в последнее время отмечается возрастание его распространенности [1, 2].

АР – это тяжелый хронический персистирующий фоточувствительный дерматоз, впервые описанный в 1969 г. F. Ive и соавт. Термин «ретикулоид», по мнению его авторов, предполагает, что в основе заболевания лежит псевдомалигнизация, хотя у некоторых пациентов при длительном течении дерматоза могут развиваться злокачественные лимфомы. В современных литературных источниках существует два мнения о природе АР. Одними исследователями

данная патология рассматривается как псевдолимфома, индуцированная солнечным светом (PSL). Эта гипотеза основывается на данных гистологической картины АР, чрезвычайно напоминающей грибовидный микоз. Дебют и активация процесса провоцируется воздействием УФ-лучей, в связи с чем основная локализация дерматоза затрагивает открытые участки кожи (лицо, шея, верхняя часть груди, спины, кисти и предплечья) и подтверждается фототестированием. Другие авторы относят АР к группе фотодерматозов и интерпретируют клинические, гистологические и фотобиологические признаки заболевания как результат фотоаллергической реакции гиперчувствительности 4-го типа на фотоиндуцированные антигены, подобные аллергическому контактному дерматиту. Было показано, что фоточувствительность у больных с АР настолько высока, что обычный спектр солнечного излучения воспринимается ими подобно спектру излучений, провоцирующих солнечные ожоги у здоровых людей. Поэтому, по мнению большинства исследователей, основным методом лечения и профилактики АР является минимизация воздействия света как основного провоцирующего фактора, что приводит даже без применения других методов терапии к клиническому улучшению [3–5].

АР встречается преимущественно у мужчин, кавказской национальности, а также у латиноамериканцев, японцев и индейцев. Большинство пациентов – пожилые люди старше 60 лет, среди них примерно 10% – женщины. Последнее время описаны случаи АР у молодых пациентов с atopическим дерматитом, а также у молодых женщин с более темным цветом кожи (V и VI фототип по шкале Фитцпатрика) [6–8].

Патогенез этого состояния полностью не изучен. Большинство авторов считают, что в основе заболевания лежит

реакция гиперчувствительности 4-го типа, в развитии которой принимают участие УФ-индуцированные гены. Помимо инсоляции у ряда больных были выявлены другие триггерные факторы: прием лекарственных препаратов, вызывающих фототоксическую реакцию, предшествующий и/или сосуществующий с АР аллергический контактный дерматит и экзема, редко выявлялась ассоциация с ВИЧ [9, 10].

Хотя клиническая картина АР похожа на стойкую световую реакцию, но у больных при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании часто выявляются Т-активированные лимфоциты с фенотипом CD8+, многочисленные гистициты, макрофаги и В-клетки, напоминающие картину грибкового микоза. Из-за схожести клинических и гистологических проявлений АР следует дифференцировать в первую очередь с Т-клеточной лимфомой, а также последовательно исключать другие дерматозы, такие как: атопический дерматит, экзема, поздняя кожная порфирия, полиморфный фотодерматоз и др. [11].

Первоначальным симптомом АР обычно является стойкая эритема на открытых участках, подверженных воздействию солнца, особенно на коже лица, V-области груди, спине, на боковых поверхностях шеи и на верхних конечностях, часто с резким разграничением по линиям одежды. С течением времени в этих зонах развиваются пятнистые, папулезные высыпания, сопровождающиеся мучительным зудом и явлениями лихенификации. Цвет кожи в зонах поражения постепенно изменяется от застойно-красного цвета до буровато-коричневого. В последующем в зонах поражения образуются бляшки, сливающиеся между собой с отчетливой инфильтрацией и выраженной лихенификацией. При длительном течении заболевания кожа лица становится утолщенной, отечной с грубыми глубокими естественными складками кожи по типу *facies leonina*. Через некоторое время в процесс вовлекаются участки кожи, не подверженные воздействию солнечного света, появляются зудящие папулы и бляшки с периодическим распространением по всему кожному покрову в виде эпизодов эритродермии. У ряда больных отмечались появление ладонно-подошвенной экземы, а также выпадение волос на бровях и волосистой части головы, вызванное травмированием кожи волосистой части головы, которое развивалось после экскораций на фоне сильного зуда. Лимфатические узлы у больных АР, как правило не увеличены, однако у ряда больных выявлялась генерализованная лимфаденопатия [5–7].

С течением времени пациенты могут не ассоциировать обострение дерматоза с пребыванием на солнце, так как при этом заболевании развивается чрезвычайно высокая чувствительность кожи ко всем компонентам дневного света, даже проникающим через оконное стекло. Поэтому больные не отмечают никакого ухудшения своего состояния, связанного с инсоляцией.

Течение АР длительное, хроническое, с волнообразным течением, как правило, клинически ухудшающимся в весенне-летний период. Возможна ремиссия без специфического лечения при исключении провоцирующих факторов на ранних этапах развития заболевания [12, 13].

Эффективных методов лечения дерматоза на сегодняшний день нет. Пациенты с АР должны научиться тщательно соблюдать защитные меры, полностью исключаящие или максимально минимизирующие контакт с естественными и искусственными источниками света, а также с возможными фотоаллергенами. Учитывая тот факт, что заболевание может усугубиться даже во время пасмурной погоды, больные должны помнить, что окна и одежда не полностью блокируют воздействие солнечных лучей. Рекомендовано постоянно применять наружно фотопротекторы с максимальной степенью защиты, а также носить одежду, полностью закрывающую большую часть кожного покрова. Больным категорически запрещается выезжать в зоны с высокой солнечной активностью, особенно на морские и гор-

нольжные курорты. Следует обращать внимание пациентов на исключение приема системных лекарственных препаратов, обладающих фототоксическим и фотоаллергическим действием. Такими препаратами являются: тетрациклины, хинолоны, антиаритмические препараты (амиодарон, хинидин), диуретики (фуросемид, тиазиды), гризеофульвин, итраконазол, фурукумариновые препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, фенотиазины, производные сульфонилмочевины, изотретиноин, блокаторы кальциевых каналов, препараты для проведения фотодинамической терапии. Нередко провоцирующими факторами могут являться наружные лекарственные средства: красители (метиленовый синий, эозин), деготь и его компоненты, фурукумариновые препараты, бензокаин, бензоила пероксид, производные парааминобензойной кислоты, компоненты косметических средств (ароматические вещества, бергамотовое, лаймовое, сандаловое, лимонное и кедровое эфирные масла, консерванты), а также контакт с некоторыми растениями: борщевиком, зверобоем, петрушкой, сельдереем, луговыми травами. Следует обращать внимание пациентов, что необходимо исключить из диеты употребление ряда продуктов, содержащих триптофан (сыр, рыба, мясо, бобовые, творог, грибы, овес, сушеные финики, арахис, кунжут, кедровый орех, молоко, йогурт), продуктом метаболизма которого является кинореновая кислота, являющаяся активным фотосенсибилизатором [14].

В период обострения заболевания больным рекомендуется назначать длительный курс антималярийных препаратов (плаквенил или далагил). При отсутствии эффекта от проводимой терапии и тенденции к распространению кожного процесса и усилению зуда рекомендовано назначение системных глюкокортикостероидных (ГКС) препаратов в средних терапевтических дозах. Системную терапию сочетают с ГКС-мазями и кремами, а также с наружными ингибиторами кальциневрина (такролимус и пимекролимус), дополняя ее увлажняющими и улучшающими трофику кожи средствами лечебной косметики, применение которых чередуют с фотопротекторами. Описаны случаи положительного терапевтического воздействия при данной патологии системных иммуносупрессоров: циклоспорин и микофенолата мофетил в комбинации или отдельно, особенно на ранних этапах болезни. В ряде публикаций приводятся данные о положительных результатах использования дискретного плазмафереза в сочетании с системными кортикостероидами в особо резистентных случаях. Для достижения хороших результатов требуется не менее 10 процедур плазмафереза, во время которых удаляют около 700 мл плазмы с последующим замещением солевыми растворами (Трисоль) в адекватном объеме. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании была продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность азатиоприна. У 2/3 пациентов лечение азатиоприном в дозе 100–150 мг ежедневно в течение нескольких месяцев привело к клинической ремиссии. Имеются сообщения об эффективности применения низких доз ПУВА-терапии или узкополосного УФВ в качестве десенсибилизирующей терапии, особенно в сочетании с системными ГКС, однако данный метод следует проводить с повышенной осторожностью. Для большинства пациентов АР является пожизненным заболеванием, которое требует значительных коррекций в образе жизни, профессии, бытовых предпочтений для минимизации воздействия солнечного света и контакта с аллергенами. У некоторых пациентов состояние может самопроизвольно разрешиться, иногда даже спустя много лет после начала заболевания [15–19].

Клинический случай

В клинике кожных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с декабря 2019 г. наблюдался пациент Н.,

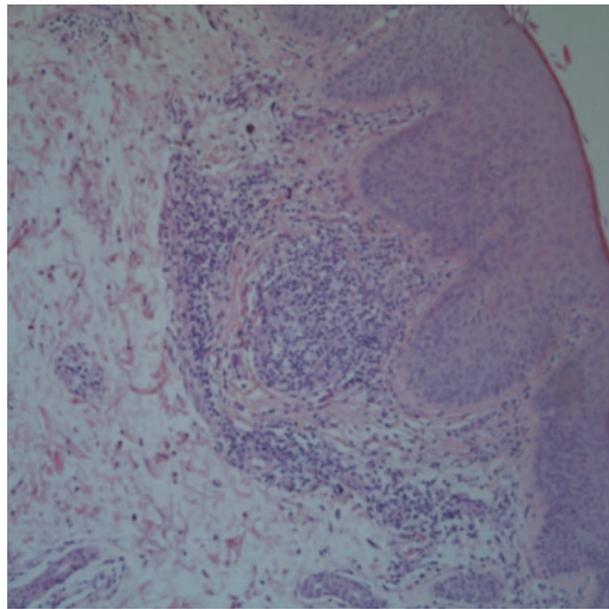
Рис. 1. Изменение кожи лица по типу *facies leonina* у больного АР.



Рис. 2. Буровато-коричневые полиморфные высыпания на туловище у больного АР.



Рис. 3. Гистопатологические изменения кожи у больного АР.



65 лет, военный пенсионер. Болен в течение 20 лет. По роду своей профессиональной деятельности в 1989–2005 г. регулярно находился в длительных командировках в Египте, Ливии, Судане, Тунисе по 4–5 раз в год. Первые признаки заболевания отметил в 2000 г. в виде покраснения кожи лица с переходом на шею, сопровождающегося зудом. В 2001 г. по поводу стойкого покраснения кожи лица и шеи, сопровождающихся зудом, впервые обратился в поликлинику по месту жительства, где был выставлен диагноз «розацеа». Получал лечение в течение 1 мес: метронидазол, димазолин, примочки с борной кислотой, цинковая паста – без эффекта. В связи с этим обратился на консультацию и был госпитализирован в Клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова, где клинически обсуждались диагнозы «грибовидный микоз» и АР. Проведены гистологические и гистохимические исследования, не выявившие признаков грибовидного микоза. По поводу АР было проведено следующее лечение: плазмаферез №10, местно: ГКС-кремы. Отмечалось улучшение со стороны кожного процесса: уменьшение зуда, гиперемии. Амбулаторно больному было рекомендовано избегать инсоляции (исключить командировки в страны Африки), постоянно пользоваться защитной одеждой и фотопротекторами. При обострении процесса использовать антигистаминные препараты и

ГКС-кремы. В течении последующих 4 лет пациент продолжал выезжать в командировки в страны Африки, фотозащитными кремами пользовался нерегулярно, обострения дерматоза и зуд купировал кремом Элоком, который оказывал положительный эффект. В 2005 г. в связи с нарастанием клинической симптоматики в виде стойкой эритемы, инфильтрации кожи и зуда, появления складчатости кожи на лице и отсутствием эффекта от проводимой местной терапии обратился в клинику «Медико-С», где по поводу АР проводилось лечение: Дипроспан 2 мл внутримышечно однократно, Телфаст 180 мг 1 раз в день, местно Сульфодекор-тэм крем, Белогент крем. Был получен хороший терапевтический эффект: зуд прекратился полностью, отмечен выраженный регресс гиперемии и инфильтрации кожного процесса. В дальнейшем пользовался различными ГКС-кремами в качестве поддерживающей терапии с удовлетворительным эффектом.

Очередное обострение кожного процесса произошло спустя год после возвращения из очередной командировки после длительной инсоляции, в связи с чем больной по рекомендации врачей одной из частных клиник Москвы повторил курс плазмафереза в сочетании с антигистаминными препаратами и эссенциале per os, ГКС-кремами. Отмечалось улучшение со стороны кожного процесса: регресс зуда, гиперемии, инфильтрации. В 2006 г. был госпитализирован в Центральный клинический военный госпиталь им. А.А. Вишневского по поводу абсцедирующих фурункулов лица и шеи. Получал лечение: антибиотики, витамины, гипосенсибилизирующие и антигистаминные препараты. Аутогемотерапия внутримышечно, местно: дезинфицирующие, противовоспалительные средства – с полным регрессом пиодермических высыпаний. В связи со стойким покраснением и уплотнением кожи лица было проведено повторное гистологическое и иммуногистохимическое исследование с очагов на лице. Полученные данные свидетельствовали в пользу диагноза АР. С 2007 по 2009 г. эпизодически применял ГКС-кремы с незначительным эффектом. После очередной консультации в частной клинике с 2009 г. на протяжении 10 лет по рекомендации врача-дерматолога применял инъекции Дипроспана 1,0 мл внутримышечно 1–2 раза в месяц, которые облегчали его состояние в виде регресса зуда и высыпаний, однако ремиссия продолжалась в течение нескольких недель после проведения инъекции, в связи с чем требовалось повторное введение препарата. В этот период неоднократно проводил

отпуск на морских и горнолыжных курортах, использовал фотозащитные кремы нерегулярно. Последняя инъекция была проведена в начале ноября 2019 г. после возвращения из туристической поездки в Тунис и не оказала терапевтического эффекта. В связи с прогрессирующим процессом и отсутствием ответа на Дипроспан в конце ноября 2019 г. больной обратился в поликлинику в Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, где была сделана третья биопсия, которая также подтвердила диагноз АР. Пациенту было рекомендован длительный прием Плаквенила по 1 таблетке 2 раза в сутки, местно ГКС-мази и кремы. На фоне проводимого лечения отмечался лишь незначительный и кратковременный эффект. В связи с этим в декабре 2019 г. обратился на консультацию и был госпитализирован в Клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова для подбора терапии.

При осмотре кожный процесс хронического воспалительного характера с преимущественным поражением открытых участков кожи. Локализуется на коже лица, шейно-воротниковой зоны, верхней трети груди и спины. Сыпь полиморфна. На фоне разлитой эритемы коричневатого цвета отмечаются единичные лентикулярные папулы с тенденцией к слиянию и образованию бляшек. Высыпания резко отграничены от окружающей здоровой кожи. Кожа в очагах на лице и шее утолщена, отечна с повышенной складчатостью в виде глубоких морщин по типу *facies leonina*. Поверхность кожи в очагах поражения сухая и шероховатая, покрыта мелкими серовато-белыми чешуйками, корочками и единичными эскориациями. Субъективно: интенсивный, временами мучительный зуд в местах высыпаний в течение всего дня (рис. 1, 2).

При обследовании в клинике: в клиническом анализе крови определяется повышенная скорость оседания эритроцитов по Вестергрену – 29 мм/ч, остальные показатели в норме; в биохимическом анализе крови повышение С-реактивного белка до 20,00 мг/л, глюкозы – до 6,3 ммоль/л, общего холестерина – до 5,87 ммоль/л. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, малого таза и щитовидной железы выявлено: гепатомегалия, стеатоз, липоматоз, дисформия желчного пузыря, диффузные изменения паренхимы и чашечно-лоханочной системы обеих почек; увеличение предстательной железы, диффузные изменения паренхимы простаты; киста левой доли щитовидной железы.

От определения фоточувствительности кожи пациент отказался.

С целью уточнения кожного процесса проведен пересмотр диагностической биопсии, сделанной в ноябре 2019 г. в ГНЦДК. Заключение: в эпидермисе – очаговый паракаротоз, акантоз. Устья отдельных волосяных фолликулов расширены, заполнены роговыми массами, обнаруживаются фокусы спонгиоза с экзцитозом лимфоцитов; в дерме – в верхних отделах отек, актинический эластоз, периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат с наличием многомерных гистиоцито- и фибробластоподобных клеток. Данных за Т-клеточную лимфому кожи не обнаружено, выявленные гистологические изменения кожи могут наблюдаться при АР (рис. 3).

На основании клинико-гистологических данных больному подтвержден диагноз АР.

В клинике проведено комплексное лечение: преднизолон 30 мг/сут с корригирующей терапией, Плаквенил 200 мг 2 раза в сутки, Реамберин 400 мг внутривенно капельно №4, системная озонотерапия №5, лоратадин 10 мг 2 раза в сутки, хлоропирамин 25 мг внутримышечно и амитриптилин 25 мг на ночь. Наружно: Адвантан крем 2 раза в сутки с чередованием с кремом Протопик 0,1% на очаги поражения кожи, фотозащитные кремы SPF 50+. В связи с отсутствием выраженного эффекта от проводимой терапии в течение 3 нед больному было рекомендован курс плазмафереза с последующим внутривенным вливанием 120 мг преднизоло-

на №7, наружно: Элоком крем на лицо 1 раз в сутки, Дермовеит крем на остальные пораженные участки тела 2 раза в сутки. На фоне проведенной терапии достигнута выраженная положительная динамика в виде регресса высыпаний на 30% и значительного уменьшения зуда. Больному было рекомендовано постоянное использование фотозащитных кремов в дневное время, особенно их тщательное нанесение при длительном пребывании на открытых пространствах.

Описанное клиническое наблюдение представляет интерес для дерматологов, косметологов, врачей общей практики, гематологов, аллергологов-иммунологов, так как АР может рассматриваться как междисциплинарная проблема. Необходимо подчеркнуть, что наиболее значимым лечебным подходом при ведении пациентов с АР, как и для всей группы фоточувствительных дерматозов, является минимизация воздействия провоцирующих факторов, наиболее важным из которых является инсоляция. В связи с этим больным следует с момента установления диагноза рекомендовать постоянное использование фотозащитных средств и избегание пребывания на солнце, особенно в географических зонах с повышенной солнечной активностью.

Следует отметить важность профилактических мер с постоянным использованием фотозащитных средств с высоким SPF-фактором как в процессе выполнения профессиональной деятельности, так и в быту. Необходимо обратить внимание пациента на исключение из диеты продуктов, богатых триптофаном, а также избегание приема лекарств, обладающих фотосенсибилизирующим действием. Больные с данной патологией нуждаются в постоянном клинико-гистологическом мониторинге в связи с возможностью перехода данной патологии в злокачественную лимфому.

У наблюдаемого нами больного отмечалась слабая приверженность рекомендациям по мерам профилактики заболевания. Пациент часто выезжал в регионы с повышенной солнечной активностью в связи с профессиональной деятельностью, а также на отдых на морские и горнолыжные курорты и регулярно не пользовался фотопротекцией, не соблюдал рекомендованной диеты. Это привело к прогрессивному течению заболевания с нарастанием воспалительных изменений и зуда и формированию обезображивающих дефектов кожи на открытых участках (*facies leonina*).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Booth AV, Mengden S, So-Ter NA, Cohen D. *Dermatol Online J* 2008; 14: 25.
- The portal for rare diseases and orphan drugs. Orphanet version 5.33.0-2020-01-2
- Artz CE, Farmer CM, Lim HW. Chronic Actinic Dermatitis: a Review. *Curr Derm Rep* 2019; 8: 104–9.
- Олисова О.Ю., Потеекаев Н.С. Псевдолимфомы кожи. М.: Практика, 2013. [Olisova O.Iu., Potekaev N.S. Pseudolymphomas of the skin. Moscow: Praktika, 2013 (in Russian).]
- Khatri ML, Shafi M, Ben-Ghazell M, Indian J. Actinic reticuloid: a study of 12 cases. *Dermatol Venereol Leprol* 1994; 60: 254.
- Roelandts R. Chronic actinic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 240.
- Hawk JLM. Chronic actinic dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 312.
- Tan KW, Haylett AK, Ling TC, Rhodes LE. Comparison of Demographic and Photobiological Features of Chronic Actinic Dermatitis in Patients With Lighter vs Darker Skin Types. *JAMA Dermatol* 2017; 153 (5): 427–35. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.5861
- Booth AV, Mengden S, Soter NA, Cohen D. (J). Chronic actinic dermatitis. *Dermatol Online J* 2008; 14 (5).
- Somani VK. Chronic actinic dermatitis—a study of clinical features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 409.
- Pseudo-lymphomas of the skin. *Cutaneous Lymphoma Network* 1996; 5 (1).
- Dawe R. Chronic actinic dermatitis in the elderly. *Drugs Aging* 2005; 22: 201.
- Потеекаев Н.С., Олисова О.Ю., Виноградова Ю.Э., Игнатьев Д.В. Актинический ретикулоид. *Рос. журн. кожных и венерических болезней*. 2013; 4: 15–9.

- [Potekaev N.S., Olisova O.Iu., Vinogradova Iu.E., Ignat'ev D.V. Aktinicheskii retikuloid. Ros. zhurn. kozhnykh i venericheskikh boleznei. 2013; 4: 15–9. (in Russian).]
14. Пальцев М.А., Потехаев Н.Н., Казанцева И.А. Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). М: Медицина, 2005; 356–9.
[Paltsev M.A., Potekaev N.N., Kazantseva I.A. Clinical and morphological diagnostics of skin diseases (atlas). Moscow: Meditsina, 2005; 356–9 (in Russian).]
15. Олисова О.Ю. Псевдолимфомы кожи (этиология, клиника, диагностика и лечение). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002.
[Olisova O.Iu. Pseudolymphomas of the skin (etiology, clinical, diagnosis and treatment). Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2002 (in Russian).]
16. Murphy GM, Maurice PD, Norris PG et al. Azathioprine treatment in chronic actinic dermatitis: a double-blind controlled trial with monitoring of exposure to ultraviolet radiation. Br J Dermatol 1989; 121 (5): 639–46.
17. August PJ. Azathioprine in the treatment of eczema and actinic reticuloid. Br J Dermatol 1982; 107 (Suppl. 22): 23.
18. Haynes HA, Bernhard JD, Gange RW. Actinic reticuloid. Response to combination treatment with azathioprine, hydroxychloroquine, and prednisone. J Am Acad Dermatol 1984; 10 (6): 947–52.
19. Nakayama F, Kurosu K, Yumoto N, Mikata A. Immunoglobulin gene analysis of cutaneous pseudolymphoma by polymerase chain reaction. J Dermatol (Tokyo) 1995; 22 (6): 403–10.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Теплюк Наталия Павловна – д-р мед. наук, проф. каф. кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: teplukn@gmail.ru; ORCID: 0000-0002-5800-4800

Белюсова Татьяна Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: belka-1147@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6496-8614

Плохотниченко Татьяна Сергеевна – клинический ординатор каф. кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: plokhotnichenko_ts@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6157-9982

Каиль-Горячкина Мария Владимировна – канд. мед. наук, врач-дерматолог клиники кожных и венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ultra1147@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1023-4279

Natalia P. Tepluk – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: teplukn@gmail.ru; ORCID: 0000-0002-5800-4800

Tatiana A. Belousova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: belka-1147@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6496-8614

Tatiana S. Plokhotnichenko – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: plokhotnichenko_ts@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6157-9982

Maria V. Kail'-Goriachkina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ultra1147@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1023-4279

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020

Влияние COVID-19 на фертильность. Какие предпосылки и риски возникнут в новой реальности?

А.Ю. Попова^{1,2}, С.И. Гамидов^{1,2}, Р.И. Овчинников¹, Т.В. Шатылко¹, Р.С. Гамидов²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

[✉]alina-dock@yandex.ru

Аннотация

Новое коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19), вызванное SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом-2), вызывает серьезную обеспокоенность в области общественного здравоохранения во всем мире. Вопрос о том, может ли SARS-CoV-2 проникать в ткань яичка и/или сперму, в настоящее время остается без ответа. Также повышает ли присутствие вирусов в сперме вероятность того, что болезнь может передаваться половым путем? В настоящее время много вопросов возникает у специалистов, занимающихся бесплодием. Но, к сожалению, на сегодняшний день достоверных данных нет. В этой статье анализируются имеющиеся работы по влиянию COVID-19 на репродуктивную функцию мужчин.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, бесплодие, ткань яичка, ангиотензинпревращающий фермент-2.

Для цитирования: Попова А.Ю., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. и др. Влияние COVID-19 на фертильность. Какие предпосылки и риски возникнут в новой реальности? Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 73–77. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200355

Review

Impact of COVID-19 on fertility. What prerequisites and risks will arise in the new reality?

Alina Iu. Popova^{1,2}, Safar I. Gamidov^{1,2}, Ruslan I. Ovchinnikov¹, Taras V. Shatyloko¹, Ruslan S. Gamidov²

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

[✉]alina-dock@yandex.ru

Abstract

2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 (Acute Respiratory Syndrome associated with Coronavirus-2) is a major public health concern worldwide. The question of whether SARS-CoV-2 can penetrate testicular tissue and/or sperm is currently unanswered. Also, does not the mere presence of viruses in semen mean that the disease can be sexually transmitted? Currently, a sufficient number of questions arise from specialists dealing with infertility. Unfortunately, there is no reliable data for today. This article analyzes the available publications on the impact of COVID-19 on male reproductive function.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, infertility, testicular tissue, angiotensin-converting enzyme 2.

For citation: Popova A.Iu., Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I. et al. Impact of COVID-19 on fertility. What prerequisites and risks will arise in the new reality? Consilium Medicum. 2020; 22 (6): 73–77. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200355

В канун Нового 2020 года мир охватила новость – город Ухань, столица китайской провинции Хубэй, стал эпицентром вспышки острого респираторного синдрома – коронавируса-2 (SARS-CoV-2). Позже Всемирная организация здравоохранения заявила, что это новая коронавирусная инфекция 2019 г. (COVID-19), и объявила пандемию. На сегодняшний день насчитывается уже 15,7 млн заболевших и примерно 640 тыс. погибших (WHO COVID-19 Dashboard, 2020).

Коронавирусная инфекция – острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемое РНК-содержащим вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. Коронавирусы (лат. *Coronaviridae*) – семейство, включающее на январь 2020 г. 40 видов РНК-содержащих сложноорганизованных вирусов, имеющих суперкапсид. Название связано со строением вируса: из суперкапсида выдаются большие шиповидные отростки в виде булав, которые напоминают корону.

SARS-CoV-2 является 7-м идентифицированным членом семейства коронавирусов, поражающим людей, и 3-м коронавирусом, появившимся в человеческой популяции за последние два десятилетия. Многие детали, связанные с его происхождением и способностью распространяться среди людей, остаются неизвестными [1]. Как известно, коронавирусы заражают не только людей, но и других млекопитающих, и птиц, приводя к респираторным, печеночным, желудочно-кишечным и неврологическим заболеваниям [2, 3].

Основными клетками-мишенями для коронавирусов являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит репликация вируса. Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что ведет к коллапсу альвеол в результате резкого нарушения газообмена, и развивается острый респираторный дистресс-синдром. Иммуносупрессивное состояние больного способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций респираторного тракта. Патогенез новой коронавирусной инфекции недостаточно изучен, и почти вся информация получена из предыдущих исследований тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и гриппа.

За последние 20 лет были две пандемии, связанные с коронавирусом, включая SARS (2002 и 2003) и ближневосточный респираторный синдром – MERS (2012), которые, с одной стороны, не вызвали такого количества случаев смерти, но с другой – именно данные о предыдущих пандемиях ускорили наше понимание эпидемиологии и патогенеза SARS-CoV-2 [4], и появилось некоторое количество исследований, связанных уже с настоящим заболеванием в первые сроки пандемии. Кроме того, по состоянию на 21 апреля 2020 г. было зарегистрировано более 500 клинических исследований в различных нацио-

нальных и международных реестрах клинических исследований, целью которых является оценка возможных вариантов лечения [5]. Тем не менее до настоящего времени нет никаких конкретных и эффективных терапевтических стратегий для снижения уровня смертности от COVID-19, и кажется, что карантин, изоляция и социальное дистанцирование остаются лучшими стратегиями для борьбы с этой новой пандемией [6]. Таким образом, в результате вспышки COVID-19 возникли серьезные проблемы для общественного и частного здравоохранения, научных исследований и медицинских сообществ [7]. Некоторые из этих проблем связаны с возможным неблагоприятным воздействием SARS-CoV-2 на репродуктивное здоровье мужчин. Кроме того, были высказаны опасения относительно того, может ли вспышка COVID-19 повлиять на рождаемость во всем мире [8]. Тем более что почти всеми международными репродуктивными сообществами было принято решение не проводить новых программ вспомогательных репродуктивных технологий в период пандемии. Поскольку сбор данных занимает время, уроки, извлеченные из других вирусов, могут предоставить много информации о возможном влиянии SARS-CoV-2 на фертильность мужчин.

Что известно о влиянии вируса на репродуктивную функцию мужчин?

Наиболее важным аспектом этого заболевания является необычайная продолжительность заболеваемости, в среднем 22 дня (Yang и соавт., 2020), и высокая степень иммунного ответа, который может повлиять на все органы и системы, вызывая необратимые последствия. В настоящее время уже многие специалисты высказали свои опасения за системное негативное воздействие данного вируса.

До сих пор неизвестно, может ли SARS-CoV-2 влиять на репродуктивное здоровье мужчин и в какой степени [9–11].

SARS-CoV-2 содержит четыре ключевых структурных белка, а именно: нуклеокапсид (N), спайк (S), мелкие мембраны (SM) и мембраны (M). Белок S необходим для того, чтобы вирус слился с клеткой-хозяином через рецептор-связывающий домен [12]. Основным путем проникновения SARS-CoV-2 в клетку является присоединение белка S к ангиотензинпревращающему ферменту-2 (АПФ-2), который может присутствовать в альвеолярных клетках типа II, клетках миокарда, клетках проксимальных канальцев почки, эпителиальных клетках подвздошной кишки и пищевода, а также в уротелиальных клетках мочевого пузыря [13]. АПФ-2 также присутствует в клетках ткани яичка, так как он высоко экспрессируется в клетках Лейдига и Сертолли [14]. Таким образом, предполагается, что SARS-CoV-2 может связываться с АПФ-2 в ткани яичка, приводя к патологическим изменениям ввиду проникновения вирусной инфекции [8]. Исследования SARS-CoV демонстрировали, что именно орхит может быть возможной клинической картиной этого вируса, и есть доказательства негативного воздействия на яичко, полученные в посмертных гистологических образцах ткани яичка [15, 16]. Это послужило поводом для предположения, что яичко может быть уязвимо для инфекции SARS-CoV-2. Кроме того, жаловались на боли в яичке (орхит) 19% пациентов в исследовании [17]. Однако в другой работе, в которой оценивали параметры эякулята пациентов с COVID-19, было продемонстрировано полное отсутствие SARS-CoV-2 в сперме и яичках инфицированных мужчин [18]. Поэтому необходимы дополнительные исследования с большим числом пациентов, чтобы подтвердить, присутствует ли вирус в яичках.

Считается, что основной путь передачи SARS-CoV-2 от человека к человеку – воздушно-капельный или аэрозольный [19]. Однако мы уделяли особое внимание тому,

может ли происходить передача половым путем. Опубликованное исследование по оценке образцов спермы 38 мужчин с COVID-19 показало, что у 6 (15,8%) из этих пациентов SARS-CoV-2 был обнаружен в образцах спермы, даже среди тех, кто выздоравливал. Тем не менее исследование не смогло оценить выделение вируса, время выживания и концентрацию вируса в сперме. Это исследование ставит вопрос о том, может ли SARS-CoV-2 передаваться половым путем, поскольку это может представлять собой критический фактор в профилактике передачи [20].

Клиническая картина

Наиболее часто встречающиеся симптомы COVID-19: лихорадка, кашель, одышка, образование мокроты, головная боль и миалгия. Пациенты могут также жаловаться на рвоту, диарею, аносмию, а также на офтальмологические и кожные проявления [21]. Пациенты с COVID-19 были классифицированы как бессимптомные, легкие, тяжелые и критические. Легкие пациенты имеют тенденцию испытывать легкую пневмонию, в то время как тяжелые пациенты проявляют одышку и увеличенную частоту дыхания в течение 24–48 ч. Критические пациенты страдают от дыхательной недостаточности, острого повреждения сердца, септического шока и полиорганной недостаточности [2]. Интересно, что в недавно опубликованном исследовании, оценивающим присутствие коронавируса в сперме инфицированных пациентов, было отмечено, что хотя SARS-CoV-2 не был идентифицирован в образцах спермы, ≈18% инфицированных мужчин сообщили о мошончном дискомфорте во время инфекции [17].

SARS-CoV-2 является высокопатогенным вирусом, который может быть связан с неконтролируемым выбросом цитокинов, известным как «цитокиновый шторм», который может привести к утечке капилляров, токсичности тканей, отекам, недостаточности органов и шоку [13]. У COVID-19 наблюдается значительное повышение цитокинов (интерферона- γ , фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 6, 10, 2, 1 и др.). Принимая это во внимание, у пациентов-мужчин, инфицированных SARS-CoV-2, существует вероятность того, что вирус размером 70–90 нм может разрушить гематоэнцефалический барьер. Это, в свою очередь, может привести к разрушению иммунного барьера и вызвать аутоиммунные реакции против яичка и сперматозоидов. Однако в настоящее время нет подтвержденных данных по влиянию SARS-CoV-2. Мы имеем только доказательство, что ряд вирусов, таких как эпидемический паротит, ВИЧ, вирусы герпеса человека, вирусы Эбола и Зика, способны преодолевать гематоэнцефалический барьер, вызывая иммунный ответ в яичке (Чжао и соавт., 2014; Salam и соавт., 2017). В случае паротита у мужчин может развиться орхит, который связан с атрофией яичек и азооспермией (Philips, 2006). Существует также сообщение, касающееся инфекции SARS и орхита [15].

На самом деле не только присутствие самого вируса, но и клинические проявления и применяемая терапия могут оказывать негативное влияние на репродуктивную функцию мужчин. Всем известно, что при повышении температуры не рекомендуется сдавать спермограмму ввиду возможного ее ухудшения из-за оксидативного стресса, вызванного лихорадкой. Тем более лихорадка при SARS-CoV-2 может продолжаться в течение 20 и более дней и повышение температуры тела в течение такого длительного времени само по себе может обладать гонадотоксичным эффектом. Также предлагаемая терапия (антибиотики, гидроксихлорохин) для лечения данной инфекции может негативно влиять на сперматогенез. Нами был встречен ряд работ, которые демонстрируют гонадотоксичность этих препаратов, а следовательно, снижение репродуктивного

ГОТОВИТЬСЯ К БЕРЕМЕННОСТИ — ЭТО ПО-МУЖСКИ!



АНДРОДОЗ — СБАЛАНСИРОВАННЫЙ АНТИОКСИДАНТНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА СПЕРМЫ

- Способствует улучшению репродуктивной функции у мужчин
- Повышает концентрацию и подвижность сперматозоидов
- Может использоваться при подготовке к зачатию

STADA

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

ИЗГОТОВИТЕЛЬ: ООО «Витамер», 129110, г. Москва, Орлово-Давыдовский пер., д. 1, пом. III (адрес производства: Владимирская обл., г. Петушки, ул. Совхозная, д. 11), ООО НПО «ФармВИЛАР», 249096, Калужская область, г. Малоярославец, ул. Коммунистическая, д. 115. МАРКЕТИНГ И ДИСТРИБЬЮЦИЯ: АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, Бокс №459, тел. +7 (831) 278-80-88, факс: +7 (831) 430-72-13. Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.11.003.E.001623.04.17 от 04.04.2017 г. Продукт прошел добровольную сертификацию. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом. Реклама

потенциала мужчин (Das Roy и соавт., 2008). Также стоит обратить внимание на то, что в физиологических условиях окислительно-восстановительный баланс поддерживается ферментативными и неферментативными системами и способствует регуляции некоторых функций клеток. Вирусы нарушают это равновесие и вызывают окислительный стресс (ОС), который, в свою очередь, облегчает определенные этапы жизненного цикла вируса и активирует воспалительную реакцию. Индукция ОС посредством различных механизмов типична как для ДНК-, так и для РНК-вирусов. Избыточное накопление активных форм кислорода регистрируется при многих вирусных инфекциях (гепатит В и С, лихорадка денге, грипп, ВИЧ и др.). К ОС-опосредованным механизмам мужского бесплодия относят изменения основных параметров эякулята, нарушение функции и морфологии сперматозоидов, повреждение мембран и ДНК, а также индукцию апоптоза половых клеток. Как уже отмечено выше, вирус может вызывать орхит, который также может индуцировать ОС. Стимулируют высвобождение активных форм кислорода и усугубляют последующую фрагментацию ДНК лекарственные препараты, например рибавирин, и даже психологический стресс. Сообщается, что ОС и нарушение функционирования антиоксидантных систем связаны с патогенезом и тяжестью новой коронавирусной инфекции.

Также в условиях новой пандемии внимание исследователей должно быть обращено не только на параметры эякулята, но и на фрагментацию ДНК сперматозоидов, которая должна быть исследована для оценки фертильности пациентов. В свою очередь, снижение ОС и фрагментации ДНК может улучшить шансы пары на зачатие либо естественным путем, либо посредством вспомогательной репродукции. Ввиду этих данных появляется необходимость назначения антиоксидантов (АндроДоз) для коррекции оксидативных нарушений сперматозоидов, что может быть предложено пациентам, планирующих реализовывать свою репродуктивную функцию после перенесенной инфекции COVID-19.

Более того, в условиях растущего глобального числа погибших от пандемии COVID-19 данные Национального статистического управления Великобритании показывают, что уровень смертности среди мужчин в два раза выше, чем у женщин (ONS, 2020). Поскольку этот вирус затрагивает людей всех возрастов, в том числе детей до пубертатного периода, его влияние на фертильность остается серьезной проблемой.

Вывод

Существует теоретическая возможность того, что в результате инфекции COVID-19 могут возникнуть повреждение яичка и последующее бесплодие, а также возможность передачи половым путем, так как SARS-CoV-2 был идентифицирован в сперме инфицированных пациентов. Тем не менее имеющиеся данные и результаты исследований являются недавними, основаны на небольших размерах выборки и содержат противоречивую информацию. Таким образом, до настоящего времени нет достаточных данных, подтверждающих необходимость предохранения бессимптомных пар, чтобы избежать передачи вируса половым путем. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять долгосрочное влияние SARS-CoV-2 на репродуктивную функцию мужчин, включая его потенциальное влияние на фертильность и эндокринную функцию яичек, прежде чем прийти к окончательному пониманию воздействия потенциальных вирусных атак на яички. В связи с этим необходимо уделять особое внимание пациентам, обращающимся по поводу репродуктивных нарушений после перенесенной инфекции COVID-19, а также придерживаться утвержденных рекомендаций по подготовке мужчин к беременности партнерши.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

- Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N et al. A Novel Coronavirus Emerging in China – Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med* 2020; 382: 692–4. DOI: 10.1056/NEJMp2000929
- Mungroo MR, Khan NA, Siddiqui R. Novel Coronavirus: Current Understanding of Clinical Features, Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment Options. *Pathogens* 2020; 9: E297. DOI: 10.3390/pathogens9040297
- Zhu N, Zhang D, Wang W et al, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- Jin Y, Yang H, Ji W et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020; 12: E372. DOI: 10.3390/v12040372
- Thorlund K, Kron L, Park J et al. A Real-Time Dashboard of Clinical Trials for COVID-19. *Lancet Digit Health* 2020. DOI: 10.1016/S2589-7500(20)30086-8
- Hick JL, Biddinger PD. Novel Coronavirus and Old Lessons – Preparing the Health System for the Pandemic. *N Engl J Med* 2020; 382: e55. DOI: 10.1056/NEJMp2005118
- Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 – Navigating the Uncharted. *N Engl J Med* 2020; 382: 1268–9. DOI: 10.1056/NEJMe2002387
- Cardona Maya WD, Du Plessis SS, Velilla PA. SARS-CoV-2 and the Testis: Similarity with Other Viruses and Routes of Infection. *Reprod Biomed Online* 2020. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.009. S1472648320301887
- Wang Z, Xu X. ScRNA-Seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells* 2020; 9: 920. DOI: 10.3390/cells9040920
- Esteves SC, Lombardo F, Garrido N et al. SARS-CoV-2 Pandemic and Repercussions for Male Infertility Patients: A Proposal for the Individualized Provision of Andrological Services. *Andrology* 2020. DOI: 10.1111/andr.12809
- Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus Disease (COVID-19) and Fertility: Viral Host Entry Protein Expression in Male and Female Reproductive Tissues. *Fertil Steril* 2020. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001
- Monteleone PA, Nakano M, Lazar V et al. A review of initial data on pregnancy during the COVID-19 outbreak: implications for assisted reproductive treatments. *JBRA Assist Reprod* 2020; 24: 219–25. DOI: 10.5935/1518-0557.20200030
- Zhou G, Chen S, Chen Z. Advances in COVID-19: The Virus, the Pathogenesis, and Evidence-Based Control and Therapeutic Strategies. *Front Med* 2020; 14: 117–25. DOI: 10.1007/s11684-020-0773-x
- Fan C, Li K, Ding Y et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *MedRxiv* 2020.
- Xu J, Qi L, Chi X et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS)1. *Biol Reprod* 2006; 74: 410–6.
- Zhao J, Zhou G, Sun Y. SARS coronavirus could cause multi-organ infection. *Med J Chinese People's Liberation Army* 2003; 28: 697–8.
- Pan F, Xiao X, Guo et al. No Evidence of SARS-CoV-2 in Semen of Males Recovering from COVID-19. *Fertil Steril* 2020. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024. S0015028220303848
- Song C, Wang Y, Li W et al. Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients. *Biol Reprod* 2020. DOI: 10.1093/biolre/iaaa050
- Chan JF, Yuan S, Kok KH et al. A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster. *Lancet* 2020; 395: 514–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- Li D, Jin M, Bao P et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e208292. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8292
- Segars J, Katler Q, McQueen DB et al. for the ASRM Coronavirus/COVID-19 Task Force. *Fertil Steril* 2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Попова Алина Юрьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», доц. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: alina-dock@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1163-5602

Гамидов Сафар Исраилович – д-р мед. наук, рук. отд-ния андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9128-2714

Овчинников Руслан Игоревич – канд. мед. наук, зав. отд-нием андрологии и урологии по клинике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». E-mail: riododc@rambler.ru, r_ovchinnikov@oparina4.ru

Шатылко Тарас Валерьевич – канд. мед. наук, врач-уролог отд-ния андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». E-mail: dialectic.law@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3902-9236

Гамидов Руслан Сафар Оглы – студент 6-го курса ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1765-4874

Alina Iu. Popova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: alina-dock@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1163-5602

Safar I. Gamidov – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-9128-2714

Ruslan I. Ovchinnikov – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: riododc@rambler.ru, r_ovchinnikov@oparina4.ru

Taras V. Shatylo – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: dialectic.law@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3902-9236

Ruslan S. Gamidov – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1765-4874

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.08.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2020

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов (с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:



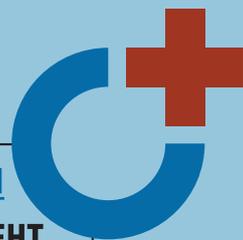
ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС



CONSILIUM MEDICUM

OmniDoctor.ru



КАЧЕСТВЕННЫЙ КОНТЕНТ
в свободном доступе
для специалистов во всех
областях клинической медицины

17

периодических изданий
для врачей и фармацевтов

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ



АВТОРЫ - ЛУЧШИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ И ЗАРУБЕЖНЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ:
2600+ ведущих экспертов в различных областях медицины
151 академик и член-корреспондент РАН
2234 доктора медицинских наук

По состоянию на март 2020 г.

НЕВРОЛОГИЯ И РЕВМАТОЛОГИЯ

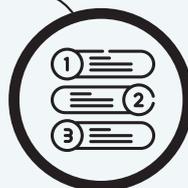
УЧАСТКОВЫЙ ПЕДИАТР

СПРАВОЧНИК ПРОВИЗОРА

ГИНЕКОЛОГИЯ
ПЕРВОСТОЛЬНИК

СИСТЕМНЫЕ ГИПЕРТЕНЗИИ

ТИПЫ ПУБЛИКАЦИЙ:
систематические обзоры и метаанализы
оригинальные статьи и клинические случаи
обзоры конгрессов, симпозиумов и конференций
международные и национальные рекомендации
схемы, алгоритмы, инфографика



ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ



УДОБНЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ:
печатные издания, электронная библиотека,
видео- и аудиоконтент, вебинары, соцсети

УЧАСТКОВЫЙ ТЕРАПЕВТ

СПРАВОЧНИК ПОЛИКЛИНИЧЕСКОГО ВРАЧА
ПЕДИАТРИЯ

CONSILIUM MEDICUM





ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ

**II МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
КАРДИОНЕФРОЛОГИЯ 2020**

**19 НОЯБРЯ 2020 Г.,
МОСКВА**



WWW.CARDIO-EUR.ASIA