

Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких в период перименопаузы

А.С. ПАНЕВИНА¹, Н.С. СМЕТНЕВА², А.М. ВАСИЛЕНКО³, М.В. ШЕСТАКОВА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Определение влияния различных доз менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в биологических жидкостях у пациенток с коморбидностью сахарного диабета 2-го типа (СД2) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в период перименопаузы.

Материалы и методы. В исследование включены 119 женщин в период перименопаузы, страдающих СД2 на фоне стабильно протекающей ХОБЛ с проявлениями климактерического синдрома. Были исследованы следующие цитокины: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерферон- γ (ИФ- γ). МГТ 17-бета-эстрадиол/дидрогестерон (стандартная – 2 мг, низкодозированная – 1 мг, ультранизкодозированная – 0,5 мг): 0,5/2,5 (0,5 мг эстрадиола на 2,5 мг дидрогестерона) – ультранизкодозированная МГТ; 1/10 (1 мг эстрадиола на 10 мг дидрогестерона) – низкодозированная МГТ; 2/10 (2 мг эстрадиола на 10 мг дидрогестерона) – стандартная МГТ. Исследованы показатели углеводного обмена: гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, гликированный гемоглобин во всех группах.

Результаты и обсуждение. МГТ 2/10 наиболее выражено снижал уровни цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ИФ- γ в бронхоальвеолярной жидкости и сыворотке крови, но это различие было статистически не достоверно в сравнении с МГТ 0,5/2,5 и 1/10. Исходно сниженные уровни IgM, IgG и IgA повышались под влиянием всех трех видов МГТ без достоверных различий между группами. Во всех группах отмечалось достижение индивидуальных целевых показателей углеводного обмена на фоне МГТ.

Заключение. Стандартная, низко- и ультранизкодозированная МГТ оказывают положительное влияние на уровень провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов, характерных для коморбидности СД2, ХОБЛ и климактерического синдрома. Различные режимы МГТ с дидрогестероном у данной категории пациенток помогают достигать индивидуальных целевых показателей гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хроническая обструктивная болезнь легких, перименопауза, менопаузальная гормональная терапия, цитокины, иммуноглобулины.

The effects of menopausal hormone therapy on proinflammatory cytokines and immunoglobulins in perimenopausal patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

A.S. PANEVINA¹, N.S. SMETNEVA², A.M. VASILENKO³, M.V. SHESTAKOVA¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Russian Scientific Center of Medical Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To determine the effects of menopausal hormone therapy dosage on levels of proinflammatory cytokines and immunoglobulins in bodily fluids of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during perimenopause.

Materials and methods. The study included 119 perimenopausal females with moderate type 2 DM and stable COPD with signs of menopausal syndrome. Cytokine levels in bronchoalveolar lavage fluid and blood serum were measured with flow cytometry (Beckman Coulter FC500, USA) using a multiplex kit for human cytokines (BMS810FF) in adherence to the manufacturer's instructions. The lower limit of quantification was 2.5–52.7 pg/mL. The following cytokines were studied: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α and IF- γ . The data was analyzed with Flow CytomixProver 3.0 manufacturer-licensed software package. IgM, IgG and IgA in the blood serum (Vektor-Best, Russia) were detected using an immunoenzymatic assay (Stat Fax 3200Analyzer, Awareness Technology, USA). Menopausal hormone therapy (MHT) with 17 beta-estradiol/dydrogesterone (standard – 2 mg, low – 1 mg, ultralow – 0.5 mg): 0.5/2.5 (estradiol 0.5 mg/dydrogesterone 2.5 mg) – ultralow-dose MHT, 1/10 (estradiol 1 mg/dydrogesterone 10 mg) – low-dose MHT; 2/10 (estradiol 2 mg/dydrogesterone 10 mg) – standard-dose MHT. Carbohydrate metabolism was assessed in three groups.

Results and discussion. While 2/10 MHT yielded the most prominent decrease in IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α and IF- γ levels in bronchoalveolar lavage fluid and blood serum, the effect was statistically insignificant compared to 0.5/2.5 and 1/10 MHT. Initially decreased IgM, IgG and IgA levels were elevated in all the three dosage groups with no significant differences between them. As to carbohydrate metabolism target values of glycemia were achieved in all three groups taking MHT.

Conclusion. Standard-, low- and ultralow-dose MHT has positive effects on levels of proinflammatory cytokines and immunoglobulins characteristic of the association between type 2 DM, COPD and menopausal syndrome. The differences between the three dosage groups were statistically insignificant. Different dosage of MHT with dydrogesterone provide for improving impaired carbohydrate metabolism.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, perimenopause, menopausal hormone therapy, cytokines, immunoglobulins.

БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость
 КС – климактерический синдром
 МГТ – менопаузальная гормональная терапия

СД2 – сахарный диабет 2-го типа
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Сочетание сахарного диабета 2-го типа (СД2) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – часто встречающаяся форма коморбидности [1]. С возрастом увеличивается число коморбидных пациентов, затруднен подбор многокомпонентной терапии [2]. Эти проблемы в полной мере касаются пациенток в период климактерия. Исследований коморбидности СД2, ХОБЛ и климактерического синдрома (КС) в доступной литературе обнаружить не удалось.

СД2 и ХОБЛ рассматривают как взаимные факторы риска каждого из этих заболеваний [3]. Ключевым звеном, связывающим СД2 и ХОБЛ, является развитие системного персистирующего воспаления, вызывающего изменения цитокинового профиля, способствующего развитию полиорганных поражений [4, 5]. Проблема метаболического синдрома и СД2 при климактерии подробно описана [6], но вопросы ведения пациенток с коморбидной триадой СД2+ХОБЛ+КС остаются открытыми.

Несмотря на общепризнанные рекомендации о целесообразности применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в период пери- и постменопаузы [7], многие женщины опасаются ее применения. Результаты исследований последних лет свидетельствуют, что МГТ не только купирует проявления КС, но и положительно влияет на сопутствующие заболевания [8–10].

Среди множества существующих средств МГТ при КС особое внимание в последнее время уделяется препаратам 17-бета-эстрадиола/дидрогестерона, отличающимся различными дозами и соотношением 17-бета-эстрадиола и гестеронового компонента – дидрогестерона. Данная комбинация положительно влияет на все симптомы пери- и постменопаузы, благоприятно действует на метаболические показатели, снижает резистентность к инсулину, уменьшает остеопоротические повреждения костной ткани [11]. Установлен выраженный положительный эффект стандартной МГТ на общее самочувствие женщин, благоприятное влияние на липидный профиль крови и минеральной плотности костей [12].

Ультранизкодозированная МГТ с дидрогестероном соответствует концепции минимально эффективной дозы, обеспечивающей минимальный риск развития и купирование сопутствующей патологии [13, 14]. Однако исследования влияния МГТ на содержание цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидной триаде СД2+ХОБЛ+КС пока немногочисленны [15].

Цель настоящей работы – определение влияния различных доз МГТ (17-бета-эстрадиол/дидрогестерон) на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в биологических жидкостях у пациенток с СД2 и ХОБЛ в период перименопаузы.

Сведения об авторах:

Сметнева Наталья Сергеевна – к.м.н., ассистент каф. внутренних болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова; ORCID: 0000-0002-2131-387X

Василенко Алексей Михайлович – д.м.н., проф., гл.н.с. НМИЦ реабилитации и курортологии; ORCID: 0000-0003-3186-3813

Шестакова Марина Владимировна – д.м.н., проф., академик РАН, зам. директора Центра по научной работе, директор Института диабета НМИЦ эндокринологии; ORCID: 0000-0003-3893-9972

Материалы и методы

Обследовано и пролечено 119 женщин – пациенток с СД2 на фоне стабильно протекающей ХОБЛ 2-й степени тяжести по критериям GOLD 2018 г. (среднетяжелой) и КС в период перименопаузы. Терапия ХОБЛ: антибиотики, муколитики, бронхолитики. Терапия СД2: пероральная сахароснижающая монотерапия – метформин в дозе 1000 мг/сут. Путем простой рандомизации пациентки были распределены на три группы, получавшие МГТ в дозах 0,5/2,5; 1/10 и 2/10 в соответствии с инструкциями по применению (в группу с ультранизкодозированной МГТ были включены женщины после экстирпации матки с придатками по поводу миомы матки и эндометриозной кисты яичников). Контрольную группу (СД2+ХОБЛ+КС) составили 38 женщин, получавших бета-аланин (аминокислота, неэстрогеновый механизм действия которой обусловлен блокадой глициновых рецепторов в термонейтральном ядре, блокадой гистаминовых рецепторов и стабилизацией энергетического обмена). Оценку содержания провоспалительных цитокинов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и сыворотке крови больных проводили методом проточной цитофлуорометрии (BeckmanCoulter FC 500, США) с использованием наборов реактивов для мультиплексного определения цитокинов (BMS810FF) человека в соответствии с инструкциями производителя. Анализ полученных данных проводили с использованием лицензированной программы разработчика FlowCytomixProver 3.0. Содержание иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA) определяли в сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе StatFax 3200 (AwarenessTechnology, США). Показатели определяли до лечения и через 6 мес после его окончания. Показатели углеводного обмена во всех группах: гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, гликированный гемоглобин – определялись в динамике. Для статистической обработки использовались программный продукт Statistica 12.5 (StatSoft, США), а также статистический пакет AtteStat. Для подготовки иллюстраций в графическом и табличном виде, кроме того, использовался Microsoft® Excel 2010. В данном исследовании при оценке двусторонних доверительных интервалов и проверке статистических гипотез использовался уровень значимости для двусторонних тестов $\alpha=5\%$. Известно, что возможность применения параметрических методов статистики, являющихся наиболее мощными, определяется близостью анализируемых данных к нормальному закону распределения. Учитывая сравнительно небольшой объем выборки (в анализируемых подгруппах пациентов было менее 50 человек), проверка на близость закона распределения исследуемых показателей к нормальному проводилась с помощью теста Шапиро–Уилка (*Shapiro–Wilk's W-test*). Статистический анализ данных

Контактная информация:

Паневина (Попкова) Анна Сергеевна – НМИЦ эндокринологии; ORCID: 0000-0003-2744-7550; e-mail: annapv3010@gmail.com

Таблица 1. Статистическое сравнение групп пациентов с СД2, коморбидным с ХОБЛ и КС, без МГТ и с проведением МГТ (по содержанию провоспалительных цитокинов в БАЛЖ)

Цитокин, пг/мл	Статистический показатель	СД2+ХОБЛ+КС	СД2+ХОБЛ+КС+ МГТ (ультразвук-кодированная – 0,5/2,5)	СД2+ХОБЛ+КС+ МГТ (низкодозированная – 1,0/10)	СД2+ХОБЛ+КС+ МГТ (стандартная – 2,0/10)
ИЛ-1 β	<i>n</i>	38	40	39	40
	Ме [25-й; 75-й перцентили] min-max	279,1 [253,4; 306,4] 189,3–376,6	94,3 [59,5; 134,1] 40,7–1125,3	87,2 [74,8; 101,7] 63,5–1456,5	64,3 [44,4; 142,9] 15,3–1035,5
ИЛ-6	<i>n</i>	38	40	39	40
	Ме [25-й; 75-й перцентили] min-max	618,2 [596,5; 652,0] 565,2–1455,2	115,3 [67,7; 222,7] 42,3–4138,0	149,6 [72,7; 246,7] 31,2–1470,5	112,5 [55,7; 232,3] 0,4
ИЛ-8	<i>n</i>	38	40	39	40
	Ме [25-й; 75-й перцентили] min-max	488,3 [262,24; 787,5] 61,6–8274,3	242,4 [189,1; 350,9] 134,4–5885,0	152,9 [103,5; 437,0] 13,5–5548,7	194,1 [134,1; 372,5] 84,6–5059,2
ФНО- α	<i>n</i>	38	40	39	40
	Ме [25-й; 75-й перцентили] min-max	257,6 [241,5; 280,7] 232,8–492,2	62,1 [51,1; 119,9] 21,6–2085,1	35,2 [24,8; 81,2] 3,1–1814,7	41,3 [27,3; 72,3] 11,8–1762,5
ИФ- γ	<i>n</i>	38	40	39	40
	Ме [25-й; 75-й перцентили] min-max	280,1 [275,0; 285,0] 272,5–502,2	72,9 [51,1; 137,1] 17,5–1760,5	87,8 [70,1; 129,9] 55,2–1477,7	84,9 [72,8; 112,2] 63,8–1490,8

Примечание. Здесь и далее: *n* – число пациенток, Ме – медиана, min-max – разброс значений (диапазон).

Таблица 2. Статистическое сравнение групп пациентов с СД2, коморбидным с ХОБЛ и КС, без МГТ и с проведением МГТ (по содержанию провоспалительных цитокинов в сыворотке крови)

Цитокин, пг/мл	Статистический показатель	СД2+ХОБЛ+КС	СД2+ХОБЛ+КС+ МГТ (ультразвук-кодированная – 0,5/2,5)	СД2+ХОБЛ+КС+ МГТ (низкодозированная – 1,0/10)	СД2+ХОБЛ+КС+ МГТ (стандартная – 2,0/10)
ИЛ-1 β	<i>n</i>	38	40	39	40
	Ме [25-й; 75-й перцентили] min-max	234,5 [213,3; 251,2] 150,7–344,2	76,2 [67,9; 95,4] 62,8–1417,9	55,3 [27,7; 133,5] 5,3–640,5	56,1 [29,8; 78,9] 7,9–1783,6
ИЛ-6	<i>n</i>	38	40	39	40
	Ме [25-й; 75-й перцентили] min-max	432,4 [405,1; 530,6] 378,6–790,3	82,0 [58,5; 122,9] 45,5–2333,4	65,8 [37,7; 101,5] 19,8–2400,1	53,7 [27,9; 80,3] 15,2–2818,3
ИЛ-8	<i>n</i>	38	40	39	40
	Ме [25-й; 75-й перцентили] min-max	416,4 [252,4; 1010,1] 14,5–4933,5	211,6 [116,7; 312,7] 63,5–3685,2	164,1 [85,9; 306,6] 22,3–5573,7	181,2 [110,5; 276,3] 80,1–5169,2
ФНО- α	<i>n</i>	38	40	39	40
	Ме [25-й; 75-й перцентили] min-max	194,7 [181,6; 233,8] 167,9–394,8	37,5 [18,4; 52,8] 7,4–2096,7	35,2 [27,2; 52,2] 23,4–1870,5	38,2 [27,1; 49,8] 21,6–1235,0
ИФ- γ	<i>n</i>	38	40	39	40
	Ме [25-й; 75-й перцентили] min-max	242,5 [232,5; 257,8] 214,0–490,8	42,1 [27,9; 84,7] 15,5–2222,4	32,9 [18,3; 71,3] 6,7–2228,1	25,9 [13,8; 64,4] 1,2–1986,6

о пациентках показал, что для всех анализируемых показателей гипотеза о нормальности отклоняется ($p < 0,05$). С учетом этого в зависимости от показателя и вида сравнения при статистической обработке применялись следующие непараметрические методы: U-критерий Манна–Уитни (*Mann–Whitney U-test*) для сравнения двух независимых количественных или порядковых выборок; T-критерий Вилкоксона для сравнения двух связанных количественных или порядковых выборок с учетом связей; однофакторный дисперсионный анализ Фридмана (*Friedman ANOVA*) для сравнения нескольких связанных количественных или порядковых выборок; однофакторный дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса (*Kruskal–Wallis ANOVA*) для сравнения нескольких независимых количественных или порядковых выборок; критерий Данна (*Bonferroni–Dunn posthoc-test*) для попарного анализа нескольких независимых количественных или порядковых выборок при множественном сравнении. Для оцен-

ки доверительных интервалов (ДИ) медианы разности значений исследуемых показателей использовался свободный от распределения ДИ Мозеса, основанный на критерии ранговых сумм Вилкоксона. Кроме того, использовалась следующая описательная (дескриптивная) статистика: количества и доли пациентов в процентах с тем или иным признаком в виде таблиц и диаграмм; для количественных показателей с законом распределения, отличающимся от нормального, и для порядковых данных – медиана, межквартильный размах (первый и третий квартили), минимум и максимум, ДИ (где применимо).

Результаты

Изменения содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α и ИФ- γ в БАЛЖ и сыворотке крови под влиянием проведенного лечения представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 3. Статистическое сравнение групп пациентов с СД2, коморбидным с ХОБЛ и КС, без МГТ и с проведением МГТ (по содержанию иммуноглобулинов в сыворотке крови)

Класс Ig, г/л	Статистический показатель	СД2+ХОБЛ+КС	СД2+ХОБЛ+КС+	СД2+ХОБЛ+КС	СД2+ХОБЛ+КС
			МГТ (ультранизкодозированная – 0,5/2,5)	+МГТ (низкодозированная – 1,0/10)	+МГТ (стандартная – 2,0/10)
IgM	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили] min–max	0,10 [0,04; 0,21] 0,02–1,22	0,46 [0,39; 0,71] 0,32–1,18	0,50 [0,39; 0,76] 0,29–1,84	0,56 [0,37; 0,76] 0,22–1,64
IgG	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили] min–max	2,29 [2,14; 3,21] 1,81–22,38	3,86 [2,41; 7,14] 1,96–13,04	4,42 [4,09; 5,96] 3,73–13,48	5,26 [4,97; 5,87] 4,64–21,95
IgA	<i>n</i>	38	40	39	40
	Me [25-й; 75-й перцентили] min–max	0,48 [0,37; 0,67] 0,26–2,13	1,47 [1,39; 1,79] 1,21–3,17	1,59 [1,54; 1,68] 1,44–4,07	1,77 [1,48; 2,22] 1,27–3,58

Таблица 4. Статистическая оценка наличия динамики в значениях показателей контроля гликемии по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), Me [25-й; 75-й перцентили]

Группа	Показатели HbA1c (%) углеводного обмена			<i>p</i>
	исходно	через 6 мес	через 12 мес	
Контрольная группа (<i>n</i> =39)	6,3 [5,6; 8,6]	6,3 [5,7; 8,6]	6,3 [5,7; 8,6]	<0,001
МГТ ультранизкодозированная (<i>n</i> =40)	6,9 [5,1; 8,6]	6,6 [4,9; 8,5]	6,4 [4,7; 8,0]	<0,001
МГТ низкодозированная (<i>n</i> =39)	6,5 [5,8; 7,2]	6,3 [5,6; 6,9]	6,0 [5,3; 6,7]	<0,001
МГТ стандартная (<i>n</i> =40)	6,1 [5,9; 7,1]	6,0 [5,7; 6,8]	5,7 [5,4; 6,4]	<0,001

Данные **табл. 1** и **2** свидетельствуют о достоверном снижении повышенного содержания всех исследованных цитокинов как в БАЛЖ, так и в сыворотке крови пациентов. Положительный эффект МГТ выявлен при всех используемых дозах препарата. Несмотря на то что стандартная доза (2/10) оказывала наиболее выраженное действие, достоверных различий после применения низких и ультранизких доз (1/10 и 0,5/2,5) не наблюдалось.

Проведение МГТ положительно влияло и на адаптивный гуморальный иммунитет (**табл. 3**). Из представленных данных следует, что после применения МГТ сниженный уровень IgM, IgG и IgA в сыворотке крови больных с коморбидной патологией достоверно повышается при применении всех трех использованных доз препарата. Достоверных различий между группами, получавшими разные дозы препарата, также не наблюдалось. Во всех группах отмечено достижение индивидуальных целевых показателей углеводного обмена на фоне приема метформина 1000 мг/сут на фоне МГТ: гликемия натощак 4,8–4,9 ммоль/л, постпрандиальная гликемия 5,8–6,7 ммоль/л, гликированный гемоглобин 5,7–6,4 ммоль/л (**табл. 4**).

Обсуждение

Есть основания предполагать, что наблюдаемое увеличение концентраций провоспалительных цитокинов и снижение содержания иммуноглобулинов в период перименопаузы обусловлено дефицитом женских половых гормонов. Вероятно, восполнение этого дефицита путем МГТ, приводя к восстановлению баланса иммунологических механизмов, обеспечивает снижение выраженности клинических проявлений КС. При коморбидности СД2+ХОБЛ+КС развивается дефицит В-клеточного звена иммунитета, который проявляется в снижении синтеза IgM, IgG и IgA. Нарушение синтеза иммуноглобулинов на фоне подавления функций нейтрофилов и фагоцитоза

усугубляет синдром напряжения иммунитета. Это создает условия для прогрессирования воспалительного процесса, активации микрофлоры бронхов, персистенции бактерий, хронизации и усугубления бронхиальной обструкции, что обуславливает формирование хронической иммунной недостаточности [16].

В результате проведенных исследований установлено, что ультранизкодозированные, низкодозированные и стандартные дозы МГТ оказывают практически одинаковое позитивное влияние на исследуемые показатели иммунитета. Эти данные согласуются с результатами исследований [17], в которых была показана эффективность ультранизкодозированной МГТ 0,5/2,5 для предотвращения менопаузального остеопороза и купирования вазомоторных симптомов, а также со данными обзоров [18, 19], в которых приведены сведения о разнообразных положительных эффектах низкодозированных и ультранизкодозированных доз этого препарата. Исследование WHI показало, что у женщин, принимавших комбинированную МГТ, на 21% достоверно ниже частота развития СД2, монотерапия эстрогенами снижает частоту СД2 на 12%, ультранизкие дозы комбинированной МГТ улучшают инсулин-чувствительность. Наше исследование позволяет говорить о том, что стандартная, низкодозированная, ультранизкодозированная МГТ при коморбидности СД2 и ХОБЛ в период перименопаузы способствует достижению индивидуальных целевых показателей гликемии у пациенток, стабилизирует течение СД2.

Заключение

Стандартная (2/10), низко- (1/10) и ультранизкодозированная (0,5/2,5) МГТ с дидрогестероном статистически достоверно снижает уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α и ИФ-γ в БАЛЖ и сыворотке крови. Различия эффектов трех исследованных видов препарата были статистически не достоверны. В целом стати-

стически значимое повышение уровня IgM, IgG и IgA в сыворотке крови отмечается под влиянием МГТ с дидрогестероном, но достоверных различий между стандартной, низко- и ультранизкодозированной МГТ обнаружено не было. Исходя из принципа минимальной эффективной дозы, следует признать целесообразность применения МГТ 0,5/2,5 в качестве средства менопаузальной гормональной терапии. Эпидемиологические исследования показывают, что в перименопаузе увеличивается распространенность СД2. В связи с этим особую актуальность приобретают полученные результаты исследования о влиянии МГТ в

различных дозировках на показатели углеводного обмена при коморбидности СД2 и ХОБЛ: МГТ с дидрогестероном у данной категории пациентов помогает достигать индивидуальных целевых показателей гликемии. Учитывая эффективность влияния препаратов МГТ на основные механизмы сочетания СД2 и ХОБЛ, менопаузальную гормональную терапию можно рассматривать как патогенетический подход к решению проблемы коморбидной триады СД2+ХОБЛ+КС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Недомолкина С.А., Великая О.В., Золоедов В.И., Черных Т.М. Взаимовлияние ХОБЛ и сахарного диабета 2 типа: факторы риска и механизмы развития. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(2):14 [Nedomolkina SA, Velikaya OV, Zolodov VI, Chernykh TM. The interaction of COPD and diabetes mellitus type 2: risk factors and mechanisms of development. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniia = Current Problems of Science and Education*. 2016;(2):14. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24165> (дата обращения: 27.06.2018).
2. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В., Ли Е.Д., Скотников А.С. Старение. Профессиональный врачебный подход. Москва: Эксмо; 2014. 320 с. [Lazebnik LB, Vertkin AL, Konev YuV, Li ED, Skotnikov AC. *Starenie. Professionalnyi vrachebnyi podkhod* [Aging. Professional physician approach]. Moscow: Eksmo; 2014. 320 p. (In Russ.).]
3. Naik D, Joshi A, Paul TV, Thomas N. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: Consequences of adult heart. *Ind J Endocrinol Metab*. 2014 Sep;18(5):608-616. doi: 10.4103/2230-8210.139212
4. Верткин А.Л., Скотников А.С., Губжогова О.М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта. *Лечащий врач*. 2013;(1):85-88 [Vertkin AL, Skotnikov AC, Gubzhokova OM. Comorbidity in case of chronic obstructive pulmonary disease. Role of chronic inflammation and pharmacological application of roflumilast. *Lechashchii Vrach = Treating Doctor*. 2013;(1):85-88 (In Russ.).]
5. Clini E, Crisafulli E, Radaeli A, Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association. *Intern Emerg Med*. 2013 Jun;8(4):283-289. doi: 10.1007/s11739-011-0700-x
6. Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Научно-практическое руководство. Москва: Видар. 2014; 64 с. [Grygoryan OR, Andreeva EN, Dedov II. *Menopauzal'nyy sindrom u zhenshchin s narusheniyami uglevodnogo obmena. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo* [Menopause syndrome in women suffering from impaired carbohydrate metabolism. Research and practical manual]. Moscow: Vidar; 2014. 64 p. (In Russ.).]
7. Сметник В.П., Кулаков В.И., редакторы. Руководство по климактерию. Москва: МИА; 2001. 685 с. [Smetnic VP, Kulakov VI, editors. *Rukovodstvo po klimakteriyu* [Management of climacterium]. Moscow: MIA; 2001. 685 p. (In Russ.).]
8. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. NS 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166
9. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и др. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте: Клинические рекомендации (протокол лечения). Москва; 2015. С. 30 [Sukhikh GT, Smetnik VP, Andreeva EN, et al. *Menopauzal'naya gormonoterapiya i sokhranenie zdorov'ya zhenshchin v zrelom vozraste: Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)* [Menopause hormone therapy and preserving women's health at middle age: Clinical recommendations (protocol of treatment)]. Moscow; 2015. P. 30 (In Russ.).]
10. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Data base Syst Rev*. 2017 Jan 17;(1):CD004143.207.93, 119, 183, 191, 207. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5
11. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Проблемы климактерия и заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе с использованием препарата «Фемостон (1/5)». *Русский медицинский журнал*. 2003;(14):808-812 [Tichomirov AL, Oleynik ChG. Menopause problems and hormone replacement therapy by «Femoston (1/5)» in postmenopause. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2003;(14):808-812 (In Russ.).]
12. Бутовская О.Н. Клинический опыт использования препарата Фемостон 2/10 у женщин позднего репродуктивного возраста с преждевременным истощением функции яичников. *Русский медицинский журнал*. 2006;(2):1958-1960 [Butovskaya ON. Femoston 2/10 clinical experience in late reproductive period in case of preterm ovary atrophy. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal = Russian Medical Journal*. 2006;(2):1958-1960 (In Russ.).]
13. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Казенашев В.В. Опыт применения гормонотерапии при климактерических расстройствах. *Фарматека*. 2006;(2):34-38 [Gevorkyan MA, Manuchin IB, Kazenashev VV. Experience of hormone therapy in menopause disorder. *Farmateka*. 2006;(2):34-38 (In Russ.).]
14. Baber RJ, Panay N, Fenton A. The IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016.19(2):109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166
15. Попкова А.С., Черкашина А.В., Чачиашвили М.В., Сметнева Н.С. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета типа II и ХОБЛ в период менопаузального перехода. *Аллергология и иммунология*. 2017;17(4):242-245 [Popkova AS, Cherkashina AV, Chachiashvili MV, Smetneva NS. Effects of menopausal hormone therapy during perimenopause on cytokine and immunoglobulin levels in diabetes mellitus type 2 associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Allergologiya i Immunologiya = Allergy and Immunology*. 2017;17(4):242-245 (In Russ.).]
16. Новиков Д.К. Клиническая иммунопатология. Москва: Медицинская литература; 2009. 464 с. [Novikov DK. *Klinicheskaya immunopatologiya* [Clinical immunopathology]. Moscow: Medical literature; 2009. 464 p. (In Russ.).]
17. Archer DF, Schmelter T, Schaeffers M, Gerlinger C, Gude K. A randomized, doubleblind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenonewith 17β-estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(3):227-235. doi: 10.1097/GME.0b013e31829c1431
18. Балан В.Е., Журавель А.С., Лопатина О.В., Орлова С.А. Эволюция менопаузальной гормонотерапии: от стандартных доз к ультранизким. *Медицинский совет*. 2016;(2):74-78 [Balan VE, Zhuravel AC, Lopatina JV, Orlova SA. Evolution of menopause hormone therapy: from standard dose to ultra – low dose. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2016;(2):74-78 (In Russ.).]
19. Сметник А.А. Менопаузальная гормонотерапия с дидрогестероном: аспекты эффективности и безопасности ультранизких доз. *Медицинский совет*. 2017;(2):92-99 [Smetnik AA. Menopause hormone therapy with dydrogesterone: efficacy and safety of ultra-low dose. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2017;(2):92-99 (In Russ.).] doi: 10.21518/2079-701X-2017-2-92-99

Поступила 16.07.2018