ISSN 2078-5631
Издается с 2002 года. Включен в Перечень ВАК

Серии научно-практических рецензируемых журналов

Медицинский алфавит

6 (343) 2018

Современная ГИНЕКОЛОГИЯ

том № 1

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal
Modern GYNECOLOGY

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

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

VI Междисциплинарный форум

Медицина молочной железы

31 мая — 2 июня 2018, Москва

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

ЧТО В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ?

Молочные железы: заболеваемость, смертность, современные тенденции лечения • Скрининг рака молочной железы: каковы новые возможности и перспективы? • Маммография: выбираем варианты • ДЗМЖ: ещё одна сфера ответственности акушера-гинеколога • Концепция и перспективы органосохраняющего лечения • Польза грудного вскармливания с позиций доказательной медицины • Грудное вскармливание недоношенных новорождённых: под особым контролем! • Медицинская реабилитация пациенток после мастэктомии: психолог — нужен! • Роль МРТ в диагностике: от малых форм рака до ответа на химиотерапию • Генетическое тестирование: можно ли прогнозировать рецидив рака молочной железы? • Возможности фармакотерапии ДЗМЖ: доказано и проверено на практике • Органосохраняющая тактика в лечении женщин с РМЖ • Предраковые и раковые заболевания молочных желёз: вопросы профилактики и лечения • Реконструкция молочных желёз после мастэктомии: эстетика или здоровье? • Рак молочной железы у беременных: каковы особенности маршрутизации?

МАРС

Тел./факс: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru.
Сайт: praesens.ru; группа ВКонтакте: vk.com/praesens;
группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens;
профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens

Только для медицинских работников

StatusPraesens
Profmedia

Современная гинекология Том №1

Медицинский алфавит №6 (343) 2018
Серии журналов для специалистов
www.medalfavit.ru

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

Учредитель и главный редактор издательства Т.В. Синицка

Почтовый адрес редакции:
129344, г. Москва, ул. Верхоянская, д. 18, к. 2
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Главный редактор журнала «Медицинский алфавит» А.С. Ермолов

Главный редактор серии «Современная гинекология» журнала «Медицинский алфавит» В.Е. Балан

Объединенная Редколлегия журнала «Медицинский алфавит»
В.Г. Акимкин, д.м.н., проф., академик РАН
Е.В. Артамонова, д.м.н., проф.
В.Е. Балан, д.м.н., проф.
Н.Ф. Берестень, д.м.н., проф.
В.Л. Голубев, д.м.н., проф.
Е.А. Евдокимов, д.м.н., проф.
А.С. Ермолов, д.м.н., проф.
А.А. Кулаков, д.м.н., проф., академик РАН
О.Н. Минушкин, д.м.н., проф.
Р.Г. Оганов, д.м.н., проф., академик РАН
С.Н. Щербо, д.м.н., проф.

Руководитель проекта «Современная гинекология»
И.В. Климова
klimova.medalfavit@mail.ru

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

Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов.

Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати теле-, радиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77–11514 от 04.01.2002. Уст. тираж 12000. Формат А4.

Подписан в печать 20 марта 2018 года.

Цена договорная. При перепечатке ссылка на журнал «МА» обязательна.

За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель.

За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»

Содержание

6 **Менопаузальная гормонотерапия: максимальная польза при минимальных рисках**
В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова

10 **Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов**
О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.Н. Громов, Т.Р. Гришина, А.Г. Калачева, Н.В. Керимкулова, О.А. Лиманова, С.И. Малявская, Н.К. Тетруашвили, В.Н. Серов, В.М. Коденцова, Е.В. Мозговая, О.Н. Грачева

24 **Витамин Д и фертильность: систематический обзор**
Я.З. Зайдиева

34 **Течение и исход беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью разных возрастных групп**
О.И. Лосева, С.Н. Гайдуков, Е.Н. Комиссарова, Т.А. Либова, Т.А. Прохорович

38 **Постменопаузальный остеопороз у женщин с ожирением в климактерии (обзор литературы)**
Я.З. Зайдиева, Е.В. Кручинина, М.А. Идрисова

44 **Особенности течения беременности и родов у женщин с предлежанием плаценты в Республике Мордовия**
Н.А. Тюрина,И.Е. Аверьянова, Е.В. Негоднова, Т.И. Завьялова

48 **Подписка**

Contents

6 ***Menopausal hormone therapy: maximum benefit with minimal risks***
V.E. Balan, E.V. Tikhomirova

10 ***Data mining in course and outcome of pregnancy: role of vitamin and mineral complexes***
O.A. Gromova, I. Yu. Torshin, A.N. Gromov, T.R. Grishina, A.G. Kalachyova, N.V. Kerimkulova, O.A. Limanova, S.I. Malyavskaya, N.K. Tetruashvili, V.N. Serov, V.M. Kodentsova, E.A. Mozgovaya, O.N. Grachyova

24 ***Vitamin D and fertility: systematic review***
Ya.Z. Zaydieva

34 ***Course and outcome of pregnancy in women with isthmic-cervical insufficiency of different age groups***
O.I. Loseva, S.N. Gaidukov, E.N. Komissarova, T.A. Libova, T.A. Prokhorovich

38 ***Postmenopausal osteoporosis in women with obesity in menopause (review of literature)***
Ya.Z. Zaydieva, E.V. Kruchinina, M.A. Idrisova

44 ***Features of pregnancy course and childbirth in women with placenta previa in Republic of Mordovia***

48 ***Subscription***

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Журнал включен в Перечень ВАК

Редакционный совет

Главный редактор

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

Аполихина Инна Анатольевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова», зав. гинекологическим отделением восстановительного лечения ФГБУ «НЦАГиП имени В. И. Кулакова»

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

Громова Ольга Алексеевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «ИвГМА», зам. директора по научной работе Российского сотрудничающего центра Института микроэлементов ЮНЕСКО при ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова», клинический фармаколог высшей врачебной категории

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

Ковалева Лариса Анатольевна (г. Москва), к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова»

Кузецова Ирина Всеволодовна (г. Москва), д.м.н. проф., гл. научный сотрудник научно-исследовательского отдела женского здоровья научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова»

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

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

Тапильская Наталья Игоревна (г. Санкт-Петербург), д.м.н. проф. кафедры акушерства и гинекологии, проф. кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», член диссертационного совета по акушероству, гинекологиии и урологии ФГАОУ ВО «РУДН», член отделения центральной аттестационной комиссии Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе

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

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

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

Editorial Board

Editor-in-chief

Balan V. E., MD, DMSci, professor

Apolikhina I. A., MD, DMSci, professor

Buyanova S. N., MD, DMSci, professor

Gromova O. A., MD, DMSci, professor

Zaydieva Ya. Z., MD, DMSci, professor

Kovalyova L. A., MD, PhD

Kuzneysova I. V., MD, DMSci, professor

Popov A. A.., MD, DMSci, professor

Rogovskaya S. I., MD, DMSci, professor

Tapilskaya N. I., MD, DMSci, professor

Tkachenko L. V., MD, DMSci, professor

Chernukha G. E., MD, DMSci, professor

Shchukina N. A., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

О цитировании и правилах оформления списка литературы

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

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

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

Например: *Алешанов И. С., Фомина М. Б. Критические состояния. // Медицинский алфавит.— 2016.— Том 1 (Современная гинекология), № 7.— С. 24-27.*

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

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

XIX Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя

26–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушерок России
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

Контактная информация

Участие в научной программе
Баранов Игорь Иванович
Тел.: +7 (495) 438-94-92
+7 (495) 438-77-44
E-mail: i_baranov@oparina4.ru

Участие в выставке
Ранская Светлана
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
Моб.: +7 (926) 610-23-74
E-mail: svetlana@mediexpo.ru

Регистрация участников
Сизова Мария
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
Моб.: +7 (929) 646-51-66
E-mail: reg@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц, авиа и ж/д билетов
Лазарева Елена
Тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
Моб.: +7 (926) 095-29-02
E-mail: lazareva@mediexpo.ru

МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»
Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: expo@mediexpo.ru
Сайт: www.mediexpo.ru

Подробнее на сайтах: www.mother-child.ru, www.mediexpo.ru

РЕКЛАМА

Менопаузальная гормонотерапия: максимальная польза при минимальных рисках

В. Е. Балан, д.м.н., проф.
Е. В. Тихомирова, к.м.н.

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

Menopausal hormone therapy: maximum benefit with minimal risks

V. E. Balan, E. V. Tikhomirova
Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Резюме
Статья посвящена рассмотрению современных положений о возможных рисках современной менопаузальной гормонотерапии, ее пользе при своевременном ее дебюте, индивидуальном выборе и длительном применении с минимизацией дозы.

Ключевые слова: ***менопауза, вегетативные менопаузальные симптомы, генитоуринарный синдром, вагинальная атрофия, сердечно-сосудистые заболевания, когнитивные функции, менопаузальная гормональная терапия.***

Summary
The article is devoted to the consideration of modern provisions on the possible risks of modern menopausal hormone therapy its benefits with its timely debut, individual choice and long-term use with dose minimization.

Key words: ***menopause, vegetative menopausal symphtoms, genitourinary syndrome, vaginal atrophy, cardiovascular diseases, cognitive functions, menopausal hormonotherapy.***

Климактерий — естественный, переходный период в жизни женщины, однако высокая частота и тяжесть симптомов дефицита половых гормонов значительно снижают качество жизни и превращают этот период в своеобразную болезнь. Самые ранние симптомы патологии климактерия складываются в понятие «климактерический» или «менопаузальный синдром» (КС) — комплекс нейропсихических, вегетативно-сосудистых, нейроэндокринных симптомов, характеризующихся резким снижением качества жизни и являющихся предиктором множества более поздних нарушений, в том числе сердечно-сосудистых и обменно-метаболических [1]. Самым ярким проявлением климактерия являются «приливы жара». Обзор большого количества публикаций по эпидемиологии приливов в перименопаузе показал повсеместную их распространенность: в Европе и США приливы отмечаются у 70 % женщин в менопаузе, а в Юго-Восточной Азии — 5–18 %. Распространенность в различных популяциях может быть обусловлена целым рядом факторов, включая диету и образ жизни [2]. Несмотря на общепринятое мнение о кратковременности приливов, они могут сохраняться от трех месяцев до 15 лет, а по данным отдельных авторов, даже до конца жизни [3].

До недавнего времени полагали, что приливы не наносят существенного ущерба здоровью, а только снижают качество жизни. Однако при использовании современных нейровизуальных методик в момент прилива выявлено резкое снижение кровотока в отдельных областях головного мозга, в том числе и в гиппокампе, ответственном за механизмы памяти [4]. В связи с этим кратковременные, но частые эпизоды ишемии могут внести свой вклад в развитие дегенеративных процессов в определенных участках головного мозга за счет снижения числа нейронов и синапсов, что особенно следует учитывать у женщин с неблагоприятной наследственностью: риском сосудистой деменции, болезни Альцгеймера [5]. Кроме того, полагают, что приливы могут являться индикаторами латентно протекающих сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Установлено, что вазомоторные симптомы ведут к развитию нарушений качества сна, эмоционально-психических нарушений, раздражительности, расстройствам концентрации внимания и, как следствие, снижению качества жизни (КЖ) [7] и общему ухудшению здоровья [8]. Как показало исследование Women's Health Across the Nation [9, 10, 11], вазомоторные симптомы сохраняются в среднем в течение 7,4 года. По сравнению с плацебо как моно-, так и комбинированная МГТ уменьшает еженедельную частоту вегетативных менопаузальных симптомов (ВМС) на 75 % (95 % CI 64,3–82,3) и значительно уменьшает их тяжесть (OR 0,13; 95 % CI 0,07–0,23) [1] и ни одна другая схема фармакологической или альтернативной терапии не дает большего эффекта. Ключевыми моментами, позволяющими минимизировать риски и максимально повысить эффективность МГТ у женщин, являются: возраст моложе 60 лет и (или) длительность постменопаузы менее 10 лет при отсутствии противопоказаний. Именно в этой возрастной группе риски рака молочной железы, гиперплазии и рака эндометрия при неадекватном назначении эстрогенов, ВТЭ и билиарных осложнениях являются самыми низкими, а польза МГТ — наиболее высокой.

Исследования рисков МГТ сосредоточены на изучении возможного повышения риска рака репродуктив-

ных органов. Вопрос о влиянии экзогенных половых гормонов на риск РМЖ остается сложным и противоречивым. По данным крупного проспективного когортного французского исследования (E3N Cohort Study, 2008, n = 80377, наблюдение — восемь лет) [33] определено, что при использовании микронизированного прогестерона и дидрогестерона в составе комбинированной МГТ риск РМЖ не повышается. При использовании других прогестагенов в этом исследовании отмечено некоторое повышение риска РМЖ. Кроме того, по результатам финского когортного исследования [34] выявлены значимые отличия (повышение риска РМЖ) в применении МПА и норэтистерона в комбинации с эстрадиолом по сравнению с отсутствием МГТ. Анализ «случай — контроль», проведенный на данных общей врачебной практики Великобритании (n = 69412), [31] показал, что применение комбинации 17β-эстрадиол / дидрогестерон в течение нескольких месяцев или нескольких лет не связано с увеличением риска рака молочной железы по сравнению с отсутствием МГТ или использованием других видов МГТ. Таким образом, риск применения разных прогестагенов в составе МГТ оценивается по-разному: применение дидрогестерона или прогестерона может быть предпочтительнее.

Известно, что с возрастом растут риски инфаркта миокарда, инсульта и деменции. В связи с этим вопрос начала МГТ через 10–20 лет постменопаузы или в возрасте старше 60 лет крайне важен. Для этих женщин соотношение пользы и риска МГТ уже не будет благоприятным из-за более высоких рисков развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, ВТЭ и деменции.

Сегодня уже нет сомнений в доказанных преимуществах МГТ при раннем ее назначении. Ключевым моментом, доказывающим пользу МГТ, является тот факт, что в любом режиме МГТ, назначенная в ранней постменопаузе и (или) в возрасте моложе 60 лет, снижает общую смертность на 30–52 %. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) остается наиболее эффективным методом лечения вазомоторных менопаузальных симптомов (ВМС), генитоуринарного менопаузального синдрома синдрома (ГУМС), а также профилактики потери костной ткани и тяжелых переломов позвоночника и шейки бедра. Мета-анализ РКИ [13] свидетельствует о значительном снижении смертности от всех причин у женщин, начинающих МГТ в возрасте моложе 60 лет и (или) в течение 10 лет после наступления менопаузы. Однако никакого защитного эффекта при начале МГТ более чем через 10 лет от наступления менопаузы уже не оказывает. Крупное многоцентровое исследование WHI показало, что курс МГТ в течение 5–7 лет в сравнении с плацебо на протяжении приема МГТ и 18 лет наблюдения после прекращения курса МГТ [35] не сопровождался повышением общей смертности и не повышал смертности от сердечно-сосудистых и онкологических причин. Таким образом, у женщин 50–59 лет при приеме МГТ в сравнении с плацебо на протяжении курса и 18 лет наблюдения после прекращения курса МГТ [35]: курс лечения сопровождался снижением общей смертности на 31 % (p = 0,01; ОР = 0,69; 95 % ДИ = 0,5–0,94); последующее наблюдение показало тенденцию к снижению онкологической смертности на 10 % (p = 0,05; ОР = 0,90; 95 % ДИ = 0,75–1,09); кроме того, в периоде наблюдения было отмечено значимое снижение смертности от болезни Альцгеймера на 15 % (p = 0,03; ОР = 0,85; 95 % ДИ = 0,74–0,98).

Возможные риски и побочные действия МГТ отличаются в зависимости от ее типа, дозы, длительности применения, способа введения, времени начала терапии и наличия прогестагена в схеме лечения. Уже не вызывает сомнения, что лечение должно быть индивидуализированным, а выбор наиболее подходящего типа МГТ, дозы, способа введения и длительности применения должен зависеть от личных особенностей пациентки, возраста и длительности постменопаузы при первом назначении. Многочисленными исследованиями доказано, что при отсутствии противопоказаний для женщин моложе 60 лет или при длительности постменопаузы менее 10 лет соотношение пользы и риска является наиболее благоприятным для назначения длительной МГТ. Длительная терапия должна быть обоснована наличием таких симптомов, как рецидивирующие ВМС и ГУМС, снижение костной массы, развитие риска переломов с периодической переоценкой возможности развития противопоказаний и осложнений (повышения риска). Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является частью единой стратегии поддержания качества жизни и здоровья женщин в пери- и ранней менопаузе [14] и возможностью замедлить или исключить прибавку массы тела и развитие абдоминального ожирения, развитие инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, нарушения обмена липидов, потерю минеральной плотности костной ткани и структуры хряща, снижение мышечной массы, снижение когнитивной функции, развитие урогенитальной атрофии. Вазомоторные нарушения в перименопаузе способствуют развитию ССЗ. Вазомоторная нестабильность отражает повышенную чувствительность сердечно-сосудистой системы к дефициту эстрогенов. Обнаружена взаимосвязь между такого рода симптомокомплексом и эндотелиальной дисфункцией, повышением кальцификации аорты, толщины комплекса интима-медиа сонной артерии и уровнем маркеров нарушения коагуляции и воспаления.

В обзоре литературы за 2015 год установлено, что ГТ в виде низкодозированного эстрогена и прогестина снижает выраженность расстройств сна у женщин в менопаузе, 14 из 23 рассмотренных исследований демонстрируют это [15], но сведения о связи между ВМС при климаксе и объективными полисомнографическими показателями противоречивы [16]. Пероральный прогестерон оказывает умеренное седативное действие, улучшает нарушения сна, не влияя на дневную когнитивную активность, возможно, оказывая ГАМК-агонистический эффект [17]. В ран-

домизированном плацебо-контролируемом исследовании по оценке влияния на сон различных прогестагенов в составе МГТ [31] продемонстрировано значительное улучшение сна на фоне приема эстрадиола с дидрогестероном уже через месяц. Однако такой эффект, по-видимому, связан с эстрогенным воздействием, и значимых различий между дидрогестероном и микронизированным прогестероном не отмечалось.

Большой вклад в развитие симптомов, связанных с эстрогенным дефицитом, вносят ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников. Женщины с ранней менопаузой и ПНЯ проживают больший период времени со сниженным уровнем гормонов яичников по сравнению с женщинами с нормальной менопаузой. Женщины, у которых были сохранены яичники после гистерэктомии имеют двухкратный риск недостаточности яичников [18], и у 20% или более из них могут развиться симптомы уменьшения овариального резерва в течение одного года, что сопровождается снижением АМГ [19].

Для ранней менопаузы и ПНЯ характерно развитие стойких ВМС, ускоренная потеря костной массы, развитие вульвовагинальной атрофии, повышение риска развития ишемической болезни сердца, деменции, инсульта, болезни Паркинсона, офтальмологических нарушений и повышение общей смертности [20, 20, 21, 22, 23].

У женщин с ПНЯ более высок риск смерти от ишемической болезни сердца, а также от всех других причин по сравнению с женщинами с нормальным возрастом естественной менопаузы, что может быть следствием преждевременного старения. У них выявлен высокий риск развития рака ЖКТ, но более низкие риски смертности от рака молочной железы, матки и рака эндометрия [24, 25]. Ведение таких женщин должно включать, помимо соответствующей дозы МГТ, препараты кальция, витамин D, физическую активность. После отмены МГТ ВМС возобновляются примерно у 50% женщин. Однако до сих пор нет единого мнения, является ли это синдромом отмены или рецидивом. При прекращении МГТ фактически все женщины теряют костную массу, повышается риск переломов, возрастает смертность от переломов бедра, хотя при анализе WHI в отношении переломов не было отмечено ребаунд-эффекта, практически всегда рецидивируют симптомы ГУМС. Чем раньше начинается МГТ у женщин с симптомами климактерического синдрома, тем ниже риск смерти от заболеваний коронарных сосудов сердца, и более выражен протективный эффект МГТ [26]. Несомненно, нивелирование приливов остается первым показанием для назначения МГТ, но при этом не следует забывать о других максимальных преимуществах МГТ, которые она может оказать в случае ее раннего назначения. Резкое прекращение приема МГТ, особенно исчезновение вазодилятирующего эффекта эстрадиола, может привести к спазму коронарных артерий, который, в свою очередь, потенциально может привести к фатальному инфаркту миокарда. Более того, возобновление приливов после прекращения приема МГТ ассоциировано с повышением симпатической активности и учащенным сердцебиением, что может привести у некоторых женщин к фатальным аритмиям. Низкодозированные и ультранизкодозированные пероральные эстрогены имеют наиболее благоприятный профиль безопасности по сравнению со стандартными дозами гормонов. Согласно последним рекомендациям нет жестких ограничений по продолжительности МГТ. В связи с этим вопросы безопасности терапии приобретают ключевое значение [26].

Важнейшим в выборе МГТ является выбор гестагена. Одним из высокоселективных гестагенов является дидрогестерон. Дидрогестерон взаимодействует только с рецепторами прогестерона, обладает высокой биодоступностью и высоким сродством с рецепторами прогестерона 28%. Согласно рекомендациям ведущих мировых организаций по менопаузе (IMS, NAMS, РОАГ) предпочтительными гестагенами в МГТ являются микронизированный прогестерон и дидрогестерон [28, 29, 30]. При этом биодоступность микронизированного прогестерона при пероральном либо трансдермальном применении низкая [30], поэтому именно дидрогестерон оптимален для пероральной МГТ. К препаратам МГТ, содержащим дидрогестерон, относится Фемостон, представленный для всех периодов климактерия.

Фемостон® — широкая линейка препаратов, содержащих идентичный эндогенному 17β-эстрадиол и оптимальный для МГТ прогестаген дидрогестерон. Различные дозировки удовлетворяют все возможные потребности женщин в МГТ.

Фемостон 1® содержит 1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, рекомендован женщинам с ВМС и может применяться в качестве стартовой терапии в период перехода в менопаузу и ранней постменопаузе.

Фемостон 2® содержит 2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона, показан пациенткам с тяжелыми и умеренными симптомами в период перехода в менопаузу и ранней постменопаузе (не более шести месяцев после последней менструации), в том числе при ранней и хирургической менопаузе, а также при неэффективности более низких доз.

Фемостон конти® содержит 1 мг эстрадиола и 5 мг дидрогестерона для женщин в постменопаузе длительностью не менее 12 месяцев с любыми симптомами ВМС и переходе с циклического режима.

Фемостон мини® содержит 0,5 мг эстрадиола и 2,5 мг дидрогестерона дает возможность купировать климактерические симптомы через 3–5 лет после последней менструации при клинической возможности снижения дозы эстрогена и позволяет:

- избежать гиперпластических процессов эндометрия;
- сохранить положительное влияние эстрадиола на ВМС, ГУМС и сохранение костной массы;
- снизить риски, связанные с прогестероновым компонентом различных схем МГТ.

Ультранизкодозированные препараты для МГТ (в частности, 0,5 мг эстрадиола и 2,5 мг дигидрогесте-

рона — Фемостон® мини) показали высокую безопасность даже в отношении наиболее существенных осложнений гормональной терапии, в частности, отсутствие увеличения риска венозных тромбозов [36].

Согласно современным взглядам на МГТ с позиции доказательной медицины можно резюмировать, что раннее назначение МГТ является не только эффективной терапией климактерических симптомов, но и профилактикой поздних обменных нарушений.

Препараты линейки Фемостон® обладают уникальной возможностью персонифицированного подхода к воздействию на менопаузальные симптомы с момента их раннего проявления и позволяют вести пациентку до тех пор, пока МГТ необходима, не меняя гестагена.

Таким образом, МГТ отличается режимом терапии у разных женщин. Риски МГТ могут быть минимизированы, а преимущества максимально увеличены путем выбора оптимального режима в оптимальный период времени [27].

Список литературы

1. *Сметник В. П. Приливы: загадка климактерия // Климактерий. Медицинский научно-реферативный журнал Российской ассоциации по менопаузе. 2009. № 1. С. 3–4.*
2. *Freeman E. W., Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review // Climacteric. 2007. № 10 (3). P. 197–214.*
3. *Raus K. Выступление на конференции Pres 2011 — Gynecology and Urology. Phytoneering research and experience summit (Майорка, 2011). Botanical Medicine for Womens Health, 2011.*
4. *Geller S. E. et all. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial // Menopause. 2009. Nov-Dec. № 16 (6). P. 1156–1166.*
5. *Birge S. J. Estrogen and the brain: implications for menopause management // In: Menopause. The State of the Art-reserch and management / Ed. P. G. Schneider. The Parthenon Publishing Group, 2002. P. 191–195.*
6. *Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk // Climacteric 2011. Vol. 14. P. 535–536.*
7. *Nelson HD. Menopause. Lancet 2008; 371: 760–770.*
8. *Whiteley J, Wagner JS, Bushmakin A, Kopenhafer L, Dibonaventura M, Racketa J. Impact of the severity of vasomotor symptoms on health status, resource use, and productivity. Menopause 2013; 20: 518–524.*
9. *Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. JAMA Intern Med 2015; 175: 531–539.*
10. *Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. Circulation 2008; 118: 1234–1240.*
11. *Maki PM. Verbal memory and menopause. Maturitas 2015; 82: 288–290.*
12. *Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev 2004; 4: CD 002978.*
13. *The 2017 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. Menopause 2017; 24 (7): 728–753.*
14. *Юренева С. В., Ильина Л. М. «Старение репродуктивной системы женщин: от теории к практике. Часть II: Роль гормональной терапии в решении проблем переходного периода и ранней менопаузы». Акушерство и гинекология, 2014, 4, 17–24.*
15. *Attarian H, Hachul H, Guttuso T, Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature. Menopause 2015; 22: 674–684.*
16. *Joffe H, Massler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. Semin Reprod Med 2010; 28: 404–421.*
17. *Schu¨ssler P, Kluge M, Yassouridis A, et al. Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effect on cognition in healthy postmenopausal women. Psychoneuroendocrinology 2008; 33: 1124–1131.*
18. *Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, Iversen ES, Wang F, Warren N. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. Obstet Gynecol 2011; 118: 1271–1279.*
19. *Trabuco EC, Moorman PG, Algeciras-Schimnich A, Weaver AL, Cliby WA. Association of ovary-sparing hysterectomy with ovarian reserve. Obstet Gynecol 2016; 127: 819–827.*
20. *Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw Y. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause 2006; 13: 265–279.*
21. *Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. Am J Epidemiol 2005; 162: 1089–1097.*
22. *Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. JAMA Cardiol 2016; 1: 767–776.*
23. *Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. Am J Epidemiol 2005; 162: 1089–1097.*
24. *Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. JAMA Cardiol 2016; 1: 767–776.*
25. *Hong JS, Yi SW, Kang HC, et al. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. Maturitas 2007; 56: 411–419.*
26. *Mikkola TS, et al. New evidence for cardiac benefit of postmenopausal hormone therapy. Climacteric, 2017; 20: 1, 5–10.*
27. *Mueck A. O., Harald Seeger et al «Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy». Maturitas 2009, 51–60.*
28. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации РОАГ. КР 117. 2016.— 45 с.*
29. *R. J. Baber et al. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, Climacteric, 19: 2, 109–150.*
30. *The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society / Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. Vol. 24, No. 7, pp. 728–753*
31. *Leeangkoonsathian E, Pantasri T, Chaovisitseree S, Morakot N. The effect of different progestogens on sleep in postmenopausal women: a randomized trial. Gynecol Endocrinol. 2017 Dec; 33 (12): 933–936.*
32. *Schneider C et al. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. Climacteric 2009; 12: 514–24.*
33. *Fournier A et al. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat 2008; 107: 103–11.*
34. *Lyytinen H et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. Obst Gyn 2009; 113: 65–73.*
35. *JoAnn E. Manson, Aaron K. Aragaki, Jacques E. Rossouw, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality The Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA. 2017; 318 (10): 927–938.*
36. *Piróg M. et al. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Oct 5. doi: 10.1111/aogs.13239. [Epub ahead of print]*

Интеллектуальный анализ данных по течению и исходу беременности: роли различных витаминно-минеральных комплексов

О. А. Громова, зав. лабораторией фармакоинформатики[1,2]; **И. Ю. Торшин,** с.н.с. лаборатории фармакоинформатики[1,3]; **А. Н. Громов**[1]; **Т. Р. Гришина,** д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии[2]; **А. Г. Калачева,** к.м.н., доцент кафедры фармакологии[2]; **Н. В. Керимкулова,** к.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии и перинатологии педиатрического факультета[2]; **О. А. Лиманова,** к.м.н., доцент кафедры фармакологии[2]; **С. И. Малявская,** д.м.н., проф.[3]; **Н. К. Тетруашвили,** д.м.н., проф.[4]; **В. Н. Серов,** д.м.н., проф. академик РАН, заслуженный деятель науки России[4]; **В. М. Коденцова**[5]; **Е. В. Мозговая**[6]; **О. Н. Грачева,** к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии[7]

[1]Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, г. Москва

[2]ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

[3]ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск

[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова Минздрава России, г. Москва

[5]ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» Российской академии наук, г. Москва

[6]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», г. Санкт-Петербург

[7]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара

Data mining in course and outcome of pregnancy: role of vitamin and mineral complexes

O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, A. N. Gromov, T. R. Grishina, A. G. Kalachyova, N. V. Kerimkulova, O. A. Limanova, S. I. Malyavskaya, N. K. Tetruashvili, V. N. Serov, V. M. Kodentsova, E. A. Mozgovaya, O. N. Grachyova

Federal Research Centre 'Informatics and Management' of the Russian Academy of Sciences, Moscow; Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; Northern State Medical University, Arkhangelsk; National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow; Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety of the Russian Academy of Sciences, Moscow; Ott's Institute of Obstetrics and Gynecology n.a. D. O. Ott, Saint Petersburg; Samara State Medical University, Samara; Russia

Резюме

Адекватная обеспеченность витаминами и минеральными веществами имеет принципиальное значение для поддержания физиологической беременности, профилактики хронического воспаления, ожирения и пороков развития. Важным вопросом является выбор витаминно-минерального комплекса (ВМК), который обеспечивал бы наиболее эффективную нутритивную поддержку беременности. В настоящей работе представлены результаты анализа выборки беременных (n = 1251) из базы данных Института микроэлементов (ИМБД). Среди обследованных только 33,1% (n = 414) принимали те или иные ВМК. Проведено сравнение исходов беременности у женщин, получавших фолиевую кислоту (n = 126), Элевит Пронаталь (n = 133), Фемибион Наталкер 1,2 (n = 132), препараты на основе сульфата железа (n = 37). Прием Элевита Пронаталь был ассоциирован с достоверно более низкой встречаемостью неблагоприятных исходов беременности: осложнений беременности (P = 0,0001), тошноты (P = 0,0001), анемии беременных (P = 0,0202), сыпи на коже и зуда (P = 0,0420), запоров (P = 0,0230) и патологий плода (P = 0,0001). В целом прием Элевита Пронаталь в течение шести месяцев беременности и более соответствовал достоверному снижению риска осложнений беременности и пороков плода. На основании результатов исследования получены набор логических правил и верифицированная балльная шкала для прогнозирования нормального течения беременности на основании данных анамнеза.

Ключевые слова: ***беременность, витамины, железодефицитная анемия, фолиевая кислота, сульфат железа, ВМК, Элевит Пронаталь.***

Summary

An adequate supply of vitamins and minerals is of fundamental importance for maintaining a physiological pregnancy, preventing of chronic inflammation, obesity and congenital malformations. An important issue is the choice of vitamin-mineral complexes (VMC) which would provide the most effective nutritional support for pregnancy. In this paper, we present the results of the analysis of the sample of pregnant women (n = 1,251) from the IMBD (Microelement Institute database). Among the participants surveyed, only 33.1% (n = 414) took certain VMCs. Comparison of the pregnancy outcomes was performed among the women receiving folic acid (n = 126), Elevit Pronatal (n = 133), Femibion Natalcare 1,2 (n = 132) and preparations based on ferrous sulfate (n = 37). Intake of Elevit Pronatal was associated with a significantly lower incidence of adverse pregnancy outcomes such as complications of pregnancy (P = 0.0001), nausea (P = 0.0001), anemia of pregnant women (P = 0.0202), skin rashes and pruritus (P = 0.0420), constipation P = 0.0230) and fetal pathologies (P = 0.0001). In general, the intake of Elevit Pronatal for at least 6 months corresponded to a significant reduction in the risk of complications of pregnancy and of fetal malformations. Based on the results of the study, a set of logical rules and a verified scoring scale were obtained in order to predict the normal course of pregnancy on the basis of medical history of a patient.

Key words: ***pregnancy, vitamins, iron-deficiency anemia, folic acid, iron sulfate, Elevit Pronatal, data mining.***

Введение

Обеспеченность витаминами и другими микронутриентами играет колоссальную роль для поддержания репродуктивного здоровья женщины. Формирование устойчивого менструального цикла, рост яйцеклетки, зачатие и вынашивание ребенка, равно как и эффективная первичная профилактика врожденных пороков развития, крайне затруднены на фоне дефицита витаминов D, A, E, C, фолатов, магния, цинка и других микронутриентов [1–3]. Принимая во внимание, что большинство россиянок потребляют микронутриенты в количествах, существенно ниже установленных норм [4, 5], использование ВМК при подготовке и во время беременности — насущная необходимость современного акушерства [6, 7].

Результаты оценок потребления витаминов с пищей в работе [8] по опросникам и по уровням активных форм витаминов в эритроцитах и сыворотке крови показали, что в таком, казалось бы, обеспеченном регионе, как современная Западная Европа, реальное потребление женщинами репродуктивного возраста почти всех витаминов не достигает минимально рекомендуемых норм суточного потребления. Например, среднее потребление витамина B_6 составило всего 1,6 мг в сутки (при норме 2 мг в сутки), витамина E — 6,2 мг в сутки (при норме 15 мг в сутки); ниже нормы было потребление магния, калия, кальция и железа и др. Анализ данных показал, что у россиянок установлены выраженные дефициты многих микронутриентов — прежде всего фолатов, витамина D, витаминов группы B, железа, магния, кальция, селена и цинка [8].

Эффективность приема ВМК во время беременности охарактеризована обширной доказательной базой. Например, мета-анализ 17 исследований, суммарно включивших данные о 137791 беременной, показал, что прием ВМК достоверно ассоциирован со снижением числа новорожденных с низким весом при рождении и мертворождений. Заметим, что в 15 из 17 вошедших в мета-анализ исследований используемые ВМК обязательно содержали фолиевую кислоту и соли железа [9].

Поэтому применение микронутриентов закреплено в нормативных документах Министерства здравоохранения России: «Стандарт медицинской помощи женщинам с нормальным течением беременности, приказ МЗ РФ № 662 от 14.09.06» (в котором прописаны рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до трех лет), приказ № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» от 21.06.2013, в ГОСТе 58040–2017 «Комплексы витаминно-минеральные. Общие технические условия» (приказ № 2094-ст от 26 декабря 2017), в методических рекомендациях «О применении специализированных продуктов и витаминно-минеральных комплексов в лечебном питании» и др. [5].

Следует отметить, что приказы № 662, 395н зарегистрированы в Минюсте РФ и являются нормативными правовыми актами, исполнение которых обязательно всеми медицинскими учреждениями. В этих и других нормативных актах подчеркивается, что композиционный состав витаминно-минеральных комплексов и доз, включенных в него микронутриентов, должен одновременно обеспечивать эффективность и безопасность их применения. Применение витаминно-минеральных комплексов должно восполнять наиболее часто выявляемые алиментарные дефициты, а также способствовать коррекции метаболических нарушений у больных и снижению риска сопутствующей патологии. Концентрация активных веществ в витаминно-минеральных комплексах должна быть подобрана таким образом, чтобы компенсировать потери витаминов при термической обработке пищи. Содержание активных компонентов, включенных в ВМК должно обеспечивать от 50 до 100 % суточной потребности в витаминах и минеральных веществах [5].

Результаты анализа базы данных ИМБД, представленные в настоящей работе, показывают, что прием специальных ВМК является важным способом профилактики осложнений беременности. Имеющаяся в ИМБД информация позволяет анализировать комплексные взаимодействия между использованием ВМК, коморбидными заболеваниями, исходами беременности и др. Для установления комплексных взаимодействий были использованы современные математические методы, основанные на теории метрического анализа данных [10–12]. Использование именно этих новейших математических методов связано с тем, что обычные статистические модели, повсеместно используемые для анализа «больших» биомедицинских данных, не позволяют выявить исчерпывающие характеристики взаимосвязей в больших массивах разнородных признаковых описаний (тысячи биомедицинских параметров).

Материалы и методы

База данных

ИМБД постоянно пополняется и содержит медицинскую информацию для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ ЮНЕСКО за последние 18 лет. Для каждого пациента в ИМБД введена такая информация, как демографические параметры, род занятий, антропометрия, состояние сердечно-сосудистой системы, оценка физической активности, употребление алкоголя и курение табака детьми и (или) родителями, стандартный и биохимический анализы крови (в т. ч. глюкоза, инсулин, С-пептид, гликированный гемоглобин, витамины, микроэлементы и др.), подробный медицинский анамнез (в т. ч. эндокринологический, дерматологический, урологический и др.), основной и сопутствующие диагнозы, прием лекарств, оценка потребления витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и дневникам диеты. В ходе проведения настоящего исследования из ИМБД были выбраны данные для 1251 беременной в возрасте 18–40 лет. Большинство обследованных проживали в городах центрального и северо-западного регионов России (Москва, Санкт-Петербург, Архангельск, Иваново, Владимир, Кострома, Самара). Участницы были разделены на две возрастные группы: 18–24 года (n = 382; 30,5 %) и 25–40 лет (n = 869; 69,5 %).

Методы интеллектуального анализа данных

Для стандартной обработки результатов исследования использовали методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводили с помощью критерия χ^2, Т-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни и теста Стьюдента. Использовали прикладную программу Statistica 10.0 и электронные таблицы Microsoft Excel. Помимо стандартных методов статистики в ходе анализа данных были использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений числовых показателей, метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования, построения метрических карт [10].

Установление интервалов информативных значений числовых показателей состояний пациентов

Диагностические критерии в медицине формируются как совокупности логических правил «если… то…» и других, т.е. врачи-исследователи, как правило, сводят диагностические критерии к некоторой бинарной форме (например, «температура выше или равна 37 °С» — «температура ниже 37 °С», «уровни гемоглобина ниже 100 г/л» — «гемоглобин более 100 г/л») или комбинациям нескольких бинарных признаков («гемоглобин ниже 120 г/л, возраст более 30 лет»). Поэтому при анализе данных необходимо проведение некоторой процедуры разбиения значений числовых показателей на интервалы информативных значений (т.н. факторизация).

Таким образом, после сбора данных исследования каждый пациент характеризуется набором описаний — клиническими симптомами, демографическими, биохимическими и другими параметрами. Пусть $\boldsymbol{T}$ — исходная таблица данных описаний n пациентов, в которой каждая строка соответствует массиву данных из m признаков о состоянии конкретного пациента; $r_\lambda = (r_1, r_2,..., r_m)$ — λ-й вектор размерности факторизации, $\lambda = 1…\Lambda$ и X_λ — λ-я факторизованная таблица бинарных описаний. *Факторизующей функцией* φ_λ назовем отображение $\varphi(r_\lambda): X_\lambda = \varphi(r_\lambda, T)$. Определим *операцию конкатенации матриц описаний* «$X_1 \bigcup X_2$» как теоретико-множественное объединение столбцов матриц X_1 и X_2. Тогда $X = \bigcup X_\lambda = \{x_{ij}\}$ — *таблица элементарных бинарных описаний пациентов* над заданным $\{r_\lambda\}$, в которой x_{ij} — значение i-го элементарного бинарного описания j-го пациента.

Очевидно, что бинарные признаки в X соответствуют интервалам информативных значений, а элементы вектора r_λ задают число этих интервалов. При факторизации на основе установления интервалов типичных значений функция $\varphi(r_\lambda)$ определяется как композиция элементарных факторизующих функций $\varphi(r_\lambda) = \prod_{k=1}^{m} \varphi_\lambda(r_k)$, причем каждая из элементарных функций $\varphi_\lambda(r_k)$ построена так, что строит интервалы значений на основе выделения максимумов частоты распределения значений k-го признака таблицы T при заданном числе информативных интервалов (т.е. r_k). В настоящей работе вычисляли автоматически как плато максимальной длины на графике распределения числа получаемых интервалов в зависимости от шага разбиения.

Нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования

Одной из основных проблем анализа биомедицинских данных является адекватное проведение мультипараметрического анализа, что связано с эффектами т.н. множественного тестирования (термин математической статистики) или «смешивания эффектов различных факторов» (биостатистика). В настоящей работе использован подход, основанный на фундаментальной концепции *метрики* (в математике метрика — функция измерения расстояния между точками, которая удовлетворяет аксиоме треугольника). Точками в данном случае являются изученные параметры пациентов. Набор точек с заданной метрикой называется *метрической конфигурацией*. Измеряя попарные расстояния между этими точками, становится возможным установление *метрических сгущений* (кластеров близко лежащих точек) и затем построение *метрических карт* (проекций метрических конфигураций на плоскость), которые являются наглядными диаграммами, отражающими весь массив исследованных корреляций биомедицинских параметров. Ниже приведены краткое описание алгоритма поиска метрических сгущений на основе ρ-сетей, выбор вершин ρ-сети, построение метрической конфигурации как матрицы попарных расстояний и процедур поиска собственно метрических сгущений.

Пусть X — таблица элементарных бинарных описаний пациентов, в которой каждый из пациентов описывается набором из N признаков. Будем считать каждый из признаков точкой в пространстве соответствующей размерности, тогда $X = \{x_1,...x_N\}$ — множество, состоящее из N точек. Задана метрика $\rho_{ij} = \rho(x_i, x_j)$, определенная на всех парах точек из X. *Метрическим сгущением* называется множество близких, в смысле заданной метрики, точек, образующих компактные области.

Полученные в работе [10] теоретические результаты позволили разработать семейство новейших алгоритмов поиска сгущений (или т.н. «алгоритмов кластеризации»), которые основаны на «восстановлении» множества по компонентам его проекции на оси метрической конфигурации. Параметрами произвольного алгоритма из этой группы являются способ вычисления значений метрики ρ_{ij} и распределение σ. Алгоритмы могут отличаться друг от друга используемым определением обобщенной плотности η, способом построения непрерывных представлений i-спектров $\{\gamma_i^\sigma(r)\}$ (осуществляемым, причем с точностью до σ), способом выбора окрестности точки при анализе сгущений, способом выбора границ «сгущений» (или, наоборот, «разрежений»), критериями оценки качества набора сгущений и др.

В целом алгоритм данного семейства строится следующим образом. *На первом шаге алгоритма,* при заданном распределении σ-изоморфизма, для каждой i-й точки ρ-конфигурации α вычисляются i-спектры $\{F_i(r) = \gamma_i(r)\}$,

НОВИНКА

RU.77.99.88.003.E.001560.04.17 от 03.04.2017

ЭЛЕВИТ®

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

Единственный[1] комплекс для беременных, содержащий 400 мкг фолатов[2] в форме «чистого» метафолина со 100%* усвоением.

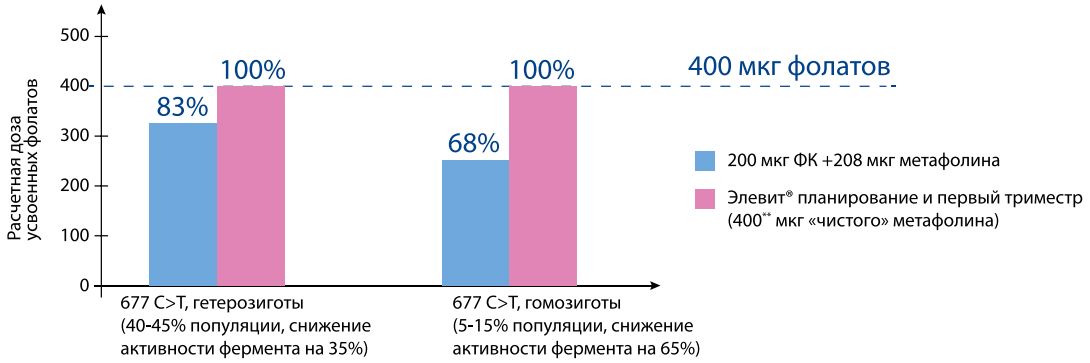
Уникальная[1] полная формула[3], в которую согласно самым современным рекомендациям, включены йод, железо и витамин D.

1. По результатам исследования, проведенного ЗАО ДСМ групп, по состоянию на август 2017.
2. 400 мкг метафолина — это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т. к. согласно инструкции его 451 мкг.
3. Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.
* В отличие от фолиевой кислоты, не требует предварительной активации, поэтому не зависит от полиморфизмов гена MTHFR.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Элевит® планирование и первый триместр обеспечивает 100%* усвоение фолатов, независимо от генетического полиморфизма, т. к. содержит 400 мкг** «чистого» метафолина

Сравнение уровня усвоения фолатов в зависимости от состава комплексов и полиморфизма гена MTHFR[1]



Элевит® планирование и первый триместр имеет полную формулу[4] с 400 мкг** «чистого» метафолина, йодом, железом и витамином D

	Элевит планирование и первый триместр	Фемибион 1
ФОЛАТЫ И ДРУГИЕ ВАЖНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ ДЛЯ ПРЕГРАВИДАРНОГО ПЕРИОДА И ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА		
Метафолин	400**	200
Фолиевая кислота	нет	200
Йод	150 мг	150 мг
Железо	14 мг	нет
Витамин D	5 мкг	нет
ДРУГИЕ ИНГРЕДИЕНТЫ		
	Витамины A, B1, B2, B3, B5, B6, B12, C, E, биотин, кальций, магний, медь, цинк, марганец, селен	Витамины B1, B2, B3, B5, B6, B12, C, E, биотин

Метафолин:
«Улучшенная» форма фолиевой кислоты со 100% усвоением.*

Железо:
Предупреждает железодефицит, рекомендовано ВОЗ и РОАГ[2,3].

Витамин D:
Участвует в формировании скелета, поддерживает развитие иммунитета матери и ребенка, рекомендован РОАГ[3].

1. Донников А.Е. Мультивитаминные препараты для прегравидарной подготовки: оптимальное содержание фолиевой кислоты. // Медицинский алфавит. 2016. № 17, том № 2 Современная гинекология. с. 13-19. **2.** WHO. Guideline: Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. Geneva: World Health Organization; 2016. **3.** Серов В.Н. «Информационное письмо для акушеров гинекологов» РМЖ, 2017 № 15. **4.** Под полной формулой подразумевается наличие в составе 12 витаминов и основных минералов, необходимых матери и ребенку.

* В отличие от фолиевой кислоты, не требует предварительной активации, поэтому не зависит от полиморфизмов гена MTHFR.
** 400 мкг метафолина — это количество в пересчете на фолиевую кислоту, т. к. согласно инструкции его 451 мкг.

Реклама

АО «БАЙЕР», 107113, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02.

L.RU.MKT.CC.03.2018.2178

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

их непрерывные представления $\{F_i(r) = \gamma_i^{\sigma}(r)\}$ и профили обобщенной плотности $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$. *i-спектром* называется функция $\gamma_i(r)$, которой соответствует подстановка $\gamma_t = ((\rho_{ij1}, |\hat{O}_i(\alpha, \rho_{ij1})| / N), \rho_{ij1} \le \rho_{ij2} ... \le \rho_{ijN})$, где $\hat{O}_i(\alpha, x) = \{j \in \alpha \mid \rho_{ij} \le r\}$ — замкнутая сферическая x-окрестность i-й точки в α.

На втором шаге для каждой точки находится соответствующее множество $\tilde{S}_j$ множество множеств S_{ik}, в которые входит j-я точка α, $\tilde{S}_j = \{S_{ik} \mid j \in S_{ik}\}$.

Множества S_{ik} определяются как $S_{ik} = \{s_{ikm} = j \mid \rho_{ij} \in \pi_{ik}, m = 1..n_{ik}, j = 1..N\}$, где $n_{ik} = |S_{ik}|$, а множества $\{\pi_{ik}\}$ представляют собой множества интервалов, локализующих пики обобщенной плотности $\eta_i(r)$ на i-й оси. Множества $p_i = \{\pi_{ik}\} = \{[lb(r_k, k_{i,min}) ... rb(r_k, k_{i,min})] \mid rk \in k_{i,max}\}, k = 1...|k_{i,max}|$ вычисляются с использованием функции выделения элемента множества k, ближайшкго к r слева, $lb(rk) = a \in k, a < r \mid \forall b \in k, b < r : r - b > r - a$, функции выделения элемента множества k, ближайшего к r справа, $rb(r, k) = a \in k, a > r \mid \forall b \in k, b > r : b - r > a - r$. Множества $k_{i,min}$ и $k_{i,max}$ вычисляются на основании определенных на первом этапе профилей обобщенной плотности $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$, $k_{i,min} = \{r \in R \mid (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) > 0)\}$, а множество координат всех максимумов обобщенной плотности — как $k_{i,max} = \{r \in R \mid (\eta_i'(r) = 0) \wedge (\eta_i''(r) < 0)\}$.

На третьем шаге на основании множества $\{\tilde{S}_j\}$ находится множество $X_\alpha = \{\chi_j = |\tilde{S}_j| / N\}$, каждый элемент которого является оценкой того, насколько часто j-ая точка входит в пики плотности (и, потенциально, входит в сгущение). Строится упорядоченное множество $\hat{\tau}^{-}X_\alpha$, в котором точки α расположены по убыванию значений оценок $|\tilde{S}_j| / N$. Одновременно для каждой точки в списке $\hat{\tau}^{-}X_\alpha$ определяется система β-окрестностей $\hat{O}_\beta(j, r)$ и находится соответствующее зерно, $\hat{O}_\beta(j, 0)$. Альтернативно, возможно вычислить значения $B_\alpha = \{1/N \sum \lambda_i(j), i = 1 ... N\}$, где $\lambda_i(j)$ оценивает выполнимость условия вхождения j-й точки в максимум обобщенной плотности i-й оси, $\lambda_i(j) = (\exists r \in k_{i,max} \mid \sigma(r - \rho_{ij}|) < 1$ и провести упорядочение точек и зерен по списку $\hat{\tau}^{-}B_\alpha$. Далее на основании упорядоченного списка зерен и окрестностей $\hat{O}_\beta(j, r)$ строится дерево возможных (ξ, γ)-разбиений точек α и на основании тех или иных критериев оценки качества набора сгущений проводится анализ дерева возможных (ξ, γ)-разбиений. Пример реализации такого алгоритма нахождения сгущений посредством итеративной процедуры более подробно описан в работах [9, 11].

Построение метрических карт. Как было указано выше, карта метрической конфигурации или *метрическая карта* является наглядной диаграммой, отражающей весь массив исследованных корреляций. С математической точки зрения метрическая карта представляет собой проекцию метрической конфигураций на плоскость. Эта проекция осуществляется на основе определенной ранее матрицы C расстояний точек ρ-сети то остальных точек X. Посредством гомоморфного преобразования метрическая конфигурация (X, ρ), описанная матрицей V, проецируется в декартово пространство R^n размерности n. Подпространство $R^3 \subseteq R^n$, построенное на двух главных вершинах ρ-сети и содержит искомую проекцию исследуемой метрической конфигурации на плоскость.

Таблица 1
Композиционный состав и дозы микронутриентов в исследуемых ВМК

Компонент	Элевит Пронаталь, 1 табл.	Фемибион Наталкер, 1 табл.
Витамин А	3600 МЕ	–
Витамин D_3	500 МЕ	–
Витамин Е	15 мг	13 мг
Витамин С	100 мг	110 мг
Фолиевая кислота	0,8 мг	400 мкг
Витамин B_1	1,6 мг	1,2 мг
Витамин B_2	1,8 мг	1,6 мг
Витамин B_6	2,6 мг	1,9 мг
Витамин B_{12}	4 мкг	3,5 мкг
Никотинамид	19 мг	15 мг
Биотин	0,2 мг	60 мкг
Кальция пантотенат	10 мг	6 мг
Кальций	125 мг	–
Магний	100 мг	–
Фосфор	125 мг	–
Железо	60 мг	–
Цинк	7,5 мг	–
Медь	1 мг	–
Марганец	1 мг	–
Йод (калия йодид)	–	150 мкг

Результаты и обсуждение

Среди обследованных только 33,1% (n = 414) принимали те или иные ВМК, в т.ч. содержащий 19 микронутриентов Элевит Пронаталь (№ П N015935/01, 2009–07–14, Bayer AG, Division Consumer Health, Швейцария) (n = 133), содержащий 11 микронутриентов Фемибион Наталкер (№ RU.77.99.11.003.E.002915.02.15 от 10,02.15, Merck KGaA & Co. Werk Spittal, Австрия) (n = 132), фолиевую кислоту (n = 126), препараты на основе сульфата железа (n = 37). Содержание микронутриентов в ВМК представлено в табл. 1.

Исследуемые ВМК различаются как по композиционному составу, так и по дозам микронутриентов, входящих в их состав. Одна таблетка Элевита Пронаталь содержит 12 витаминов и 7 минеральных веществ, но не содержит йод. В состав Фемибиона входят 10 витаминов и йод в дозах, составляющих 75–120% от рекомендуемого суточного потребления для беременных женщин. В состав Фемибиона не входят витамины А и D, из минеральных веществ содержится только йод, не содержится железа, цинка и др. Содержание витаминов А, D и железа в одной таблетке Элевита велико и приближается к терапевтическим дозам. Содержание фолиевой кислоты в Элевите в два раза выше, чем в Фемибионе [13].

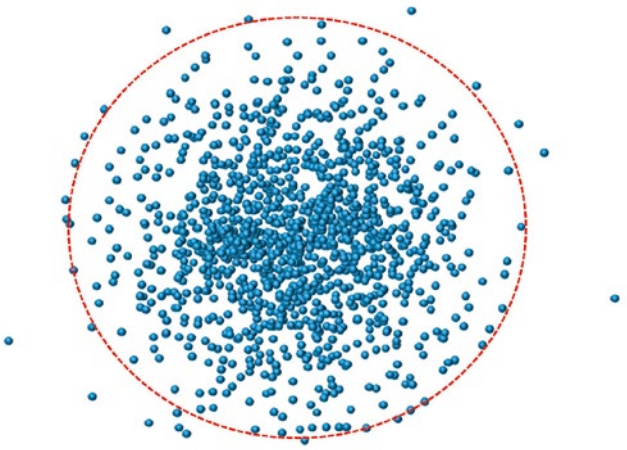


Рисунок 1. Результаты кластерного анализа данных о беременных, вошедших в исследование (n = 1251). Существование единственного кластера (границы которого обозначены штриховой линией) указывает на высокую однородность выборки данных о беременных.

Одним из значимых результатов исследования являлась достоверная ассоциация между приемом Элевита Пронаталь и более низкой встречаемостью железодефицитной анемии (ЖДА). Однако полученный нами комплекс результатов гораздо обширнее. Действительно, в ходе анализа данных для каждой беременной были собраны значения более чем тысячи показателей состояния здоровья. После проведения предварительного анализа только 85 показателей были достоверно ассоциированы с приемом обсуждаемых ВМК. Этим 85 показателям соответствует 85 × 84/2 = 3 570 парных взаимодействий, одним из которых и является ассоциация приема Элевита Пронаталь с более низкой встречаемостью ЖДА у беременных.

Для адекватного проведения анализа всего массива этих парных взаимодействий были использованы упоминаемые в методах современные математические способы интеллектуального анализа данных. Прежде всего с целью установления однородности рассматриваемой выборки беременных был проведен кластерный анализ данных обо всех пациентках, включенных в исследование (n = 1 251). В результате проведения анализа было показано, что выборка пациенток весьма однородна, т. к. содержит единственный кластер, в который входят данные для 99 % участниц (рис. 1).

Далее представлены результаты анализа всех 3 570 парных взаимодействий между параметрами исследования, в т. ч. приемом тех или иных ВМК (Элевит Пронаталь, Фемибион, фолиевая кислота, сульфат железа). Сложный характер взаимодействий между приемом ВМК, показателями метаболизма и различными патологиями обусловил применение в настоящей работе метода метрических карт. В метрической карте каждый из исследованных параметров состояния здоровья соответствует точке на плоскости, причем расстояние между двумя любыми точками пропорционально статистической значимости взаимодействия между соответствующими показателями. Соответственно кластеры (сгущения) на метрической карте отражают степень корреляции между группами параметров.

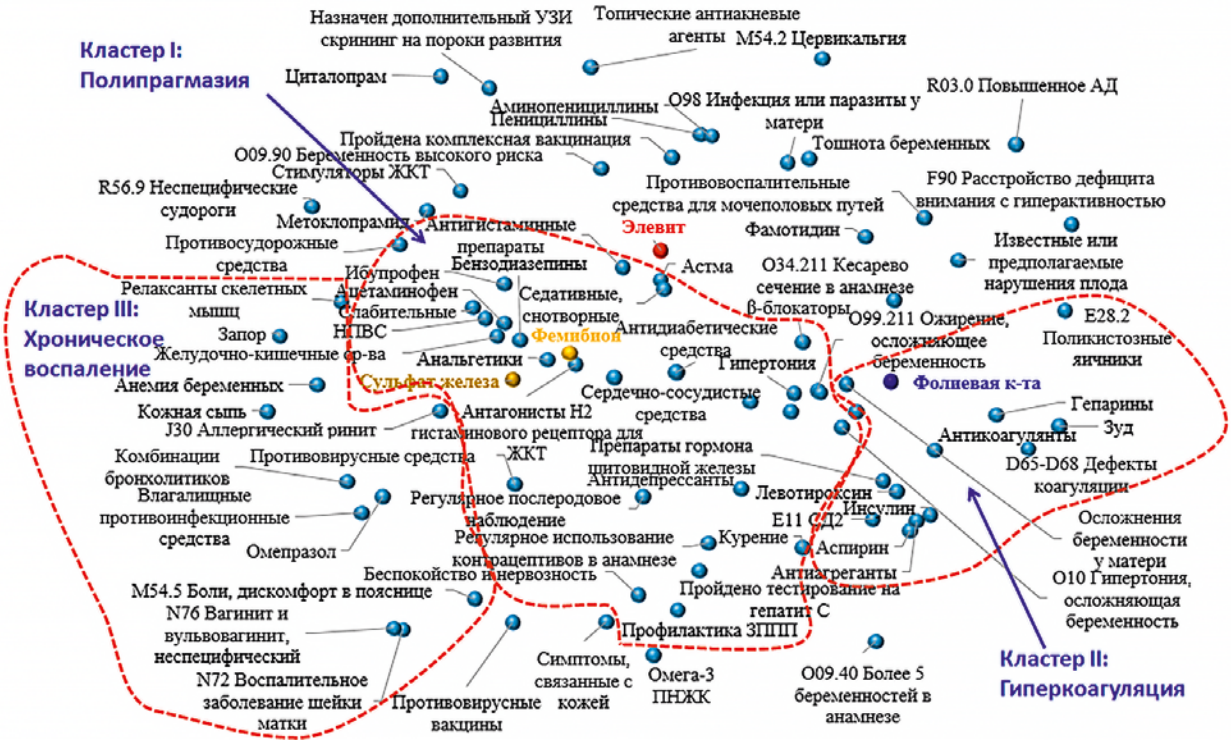


Рисунок 2. Сгущения параметров, установленные на метрической карте исследования, описывающие медико-биологические эффекты приема ВМК в когорте беременных (n = 1251). Точки на метрической карте отображают параметры, собранные в ходе исследования. Расстояния между точками отражают степень статистической значимости взаимодействия исследуемых показателей: чем ближе точки, тем сильнее ассоциация между соответствующими показателями.

Таблица 2

Назначение исследуемых ВМК и показатели состояния пациенток в кластере I «Полипрагмазия». Контроль, частота встречаемости признака в группе контроля (не назначен ни один ВМК). Значения P (по критерию χ^2) вычислены при сравнении с группой контроля

Переменная	Элевит	Контроль	P	Феми-бион	P	FeSO4	P
Коморбидные патологии							
O99.211 Ожирение, осложняющее беременность	0%	2,51%	0,0001	9%	0,0110	8,11%	–
Курение (активное или пассивное)	0%	0,92%	0,0004	6%	0,0004	2,70%	0,0004
Тест на гепатит С	0%	2,59%	0,0001	6%	0,0101	5,41%	–
Профилактика ЗППП	0%	0,75%	0,0010	3%	0,0010	1%	–
Назначенные препараты							
Регулярное использование контрацептивов в анамнезе	0%	3,85%	0,0001	6%	0,0371	8,1%	0,0254
Антагонисты H2 гистаминового рецептора для лечения ЖКТ	0%	3,10%	0,0001	16%	0,0280	0%	0,0001
Стимуляторы ЖКТ	0%	0,59%	0,0040	3%	0,0432	0%	0,0040
Желудочно–кишечные средства	8,2%	7,7%	–	31%	0,0040	13,5%	–
Слабительные средства	9,1%	2,2%	–	13%	0,0450	10,8%	0,0508
Неселективные бета-блокаторы	0%	1,1%	0,0002	3%	0,0570	0%	0,0002
Сердечнососудистые средства	3%	2,9%	–	13%	0,0550	10,8%	0,0631
Анальгетики	0%	2,6%	0,0001	13%	0,0480	16,2%	0,0138
Антидепрессанты	3%	7,0%	–	0%	0,0001	8,1%	–
Анксиолитики: бензодиазепины	0%	0,4%	0,0130	3%	0,0379	2,7%	0,0493

Анализ метрической карты настоящего исследования позволил установить наличие трех сгущений (кластеров) взаимодействий между исследованными показателями: кластер I «Полипрагмазия», кластер II «Гиперкоагуляция» и кластер III «Хроническое воспаление» (рис. 2).

Подчеркнем, что исследованные показатели состояния беременных подразделяются на три важные группы: 1) коморбидные состояния, существовавшие до начала беременности или обострившиеся во время беременности, 2) принимаемые пациентками препараты, 3) отклик пациенток на прием изучаемых ВМК во время беременности. Таким образом, метрическая карта на рис. 2 наглядно представляет эффекты рассматриваемых ВМК в контексте имеющихся патологий и лекарств, назначенных участницам исследования.

Кластер I «Полипрагмазия»

Назначение и эффекты взаимодействия сульфата железа и Фемибиона с другими показателями состояния беременных сконцентрированы прежде всего в кластере I «Полипрагмазия». Соответствующие ассоциации между исследуемыми показателями позволяют сформировать вполне конкретный профиль участниц, которым был назначен Фемибион (табл. 2).

Так, в подгруппе беременных, которым был назначен Фемибион, отмечалась достоверно более высокая встречаемость диагноза O99.211 «Ожирение, осложняющее беременность», курения (активного или пассивного), прохождения теста на гепатит С и профилактика ЗППП. Данные отличия были достоверны при сравнении с группой контроля (не назначен ни один ВМК) и с подгруппой пациенток, которым был назначен Элевит Пронаталь (см. далее).

Рассматриваемый кластер ассоциаций был назван «Полипрагмазия», т.к. соответствующие подгруппы беременных характеризовались сочетанным назначением одновременно нескольких фармацевтических средств (контрацептивов в анамнезе, лекарств для лечения патологий ЖКТ, сердечно-сосудистых средств, анальгетиков). В данной группе участниц отмечено достоверно более частое использование контрацептивов или средств для химического аборта в анамнезе (6%; P = 0,0371), антагонистов H2 гистаминового рецептора для лечения ЖКТ (16%; P = 0,0280), неселективных бета-блокаторов (3%; P = 0,0570), других сердечно-сосудистых средств (13%; P = 0,0550), анальгетиков (13%; P = 0,0480) и бензодиазепинов (3%; P = 0,0379).

Профиль коморбидных состояний участниц, которым был назначен сульфат железа, также характеризовался наличием ожирения, курения, тестирования на гепатит С, ЗППП, контрацептивов в анамнезе, сердечно-сосудистых средств, анальгетиков, бензодиазепинов.

Кластеры II «Гиперкоагуляция» и III «Хроническое воспаление»

Кластерный анализ показал, что назначение фолиевой кислоты осуществлялось преимущественно участницам с гиперкоагуляцией в анамнезе (табл. 3). Частоты встречаемости нарушений коагуляции (диагнозы D 65-D 68 по МКБ-10) были достоверно выше именно в подгруппе

Таблица 3

Назначение исследуемых ВМК и показатели состояния участниц в кластере II «Гиперкоагуляция». Контроль, частота встречаемости признака в группе контроля (не назначен ни один ВМК). Значения P (по критерию χ^2) вычислены при сравнении с контролем

Переменная	Элевит	Контроль	P	Фемибион	P	Фолиевая кислота	P	$FeSO_4$	P
E11 Сахарный диабет второго типа	0%	2,01%	0,0001	0%	0,0001	0%	0,0001	2,7%	–
D65–D68 Дефекты коагуляции	0%	0,59%	0,0040	0%	0,0040	8%	0,0012	0%	0,0023
E28.2 Поликистозные яичники	0%	0,33%	0,0230	0%	0,0230	4%	0,0187	0%	0,0227
Антикоагулянты: гепарины	0%	0,67%	0,0020	0%	0,0020	12%	0,0483	0%	0,0013
Аспирин	0%	0,75%	0,0010	3%	–	8%	0,0541	2,7%	–
Антикоагулянты	6,1%	1,67%	–	3%	–	23%	0,0083	2,7%	–
Препараты гормонов щитовидной железы	3%	2,68%	–	3%	–	4%		0%	0,0001
Левотироксин	3%	2,26%	–	3%	–	4%		0%	0,0001
Инсулин	3%	0,42%	–	3%	–	0%	0,0071	0%	0,0071
Антиагреганты	3%	1,09%	–	3%	–	15%	0,0274	2,7%	–

пациенток, которым была назначена фолиевая кислота (8%, контроль — 0,59%; P = 0,0012). Также именно в этой подгруппе пациенток отмечены достоверно более высокие частоты назначения антикоагулянтов (23%; P = 0,0083) и, в частности, гепарина (12%; P = 0,0483), антиагрегантов (15%; P = 0,0274) и, в частности, ацетилсалициловой кислоты (8%; P = 0,0541). Назначение фолиевой кислоты пациенткам с гиперкоагуляцией вполне понятно: ведь дотации фолиевой кислоты способствуют обезвреживанию гомоцистеина, который является одним из факторов риска повышенной коагуляции и хронического воспаления.

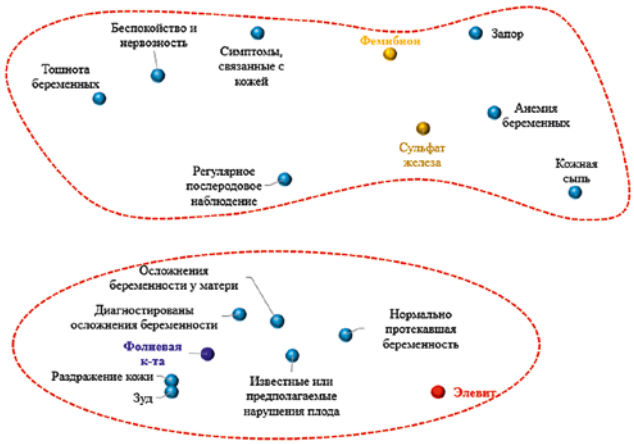


Рисунок 3. Результаты кластерного анализа откликов состояния пациенток и исходов беременности на прием различных ВМК во время беременности.

Более высокая частота назначения фолиевой кислоты отмечена и в подгруппе беременных, у которых были диагностированы патологии, представленные в кластере III «Хроническое воспаление» (табл. 4). Это наблюдение вполне очевидно вследствие того, что гипергомоцистеинемия поддерживает хроническое воспаление.

Прием различных ВМК и исходы беременности

Приведенные выше результаты кластерного анализа указывают на характерные особенности назначения исследуемых ВМК (которые во многом определяют и эффективность этих ВМК с точки зрения исходов беременности). В частности, проведенный анализ указал на внекластерный статус назначения препарата Элевит (т.е. прием Элевита не был привязан ни к одному из трех найденных кластеров). Анализ показал, что назначение Элевита было достоверно ассоциировано только с повышенной частотой назначения антигистаминных препаратов (21%, контроль — 4.4%; P = 0,014), чего не было отмечено для другого изучаемого ВМК и монопрепаратов.

Таблица 4

Назначение исследуемых ВМК и показатели состояния пациенток в кластере III «Хроническое воспаление»

Переменная	Элевит	Контроль	P	Фемибион	P	Фолиевая кислота	P	$FeSO_4$	P
N72 Воспалительное заболевание шейки матки	0%	0,33%	0,0230	0%	0,0230	4%	–	0%	0,0227
N76 Вагинит и вульвовагинит, неспецифический	0%	0,25%	0,0420	0%	0,0420	4%	–	0%	0,0416
Влагалищные антибактериальные средства	0%	0,75%	0,0010	3%	–	4%	–	2,70%	–
Омепразол	0%	0,59%	0,0040	3%	–	4%	–	0%	0,0040
Комбинации бронхолитиков	3,03%	0,33%	–	3%	–	0%	0,0126	0%	0,0126
Беспокойство и нервозность	0%	0,92%	0,0004	0%	0,0004	4%	–	2,70%	–

Таблица 5
Прием различных ВМК и исходы беременности

Переменная	Элевит	Контроль	P	Фемибион	P	Фолиевая кислота	P	$FeSO_4$	P
Осложнения беременности у матери	1%	4,27%	0,0001	16%	0,0400	15%	0,0341	8,1%	0,0573
Известные или предполагаемые нарушения плода	0,5%	1,67%	0,0001	0%	0,0001	4%	0,0524	11%	0,0001
Тошнота беременных	0,4%	1,51%	0,0001	0%	0,0001	4%	0,0501	10%	0,0001
Беспокойство и нервозность	0%	0,92%	0,0441	0%	0,0004	4%	0,0497	2,70%	–
Анемия беременных	1,1%	6,70%	0,0202	22%	–	10%	–	28%	0,0499
Симптомы, связанные с кожей	0%	0,50%	0,0070	3%	–	1%	–	2,7%	0,0371
Запор	0%	0,33%	0,0230	3%	–	0,37%	–	2,7%	0,0227
Кожная сыпь	0%	0,25%	0,0420	0%	0,0420	0,37%	–	2,7%	0,0227
Зуд	0%	0,25%	0,0420	0%	0,0420	4%	0,0376	0,4%	–
Регулярное послеродовое наблюдение	3%	5,70%	0,0434	9%	–	4%	–	14%	0,0516
Нормально протекавшая беременность	45%	25%	0,0551	18%	–	23%	–	18%	–

Внекластерный статус приема препарата Элевит достоверно ассоциирован с положительными исходами беременности (табл. 5). По сравнению с контролем при приеме Элевита отмечена достоверно более низкая встречаемость таких неблагоприятных исходов беременности, как осложнения беременности у матери (P = 0,0001), тошнота беременных (P = 0,0001), анемия беременных (P = 0,0202), патологии плода (P = 0,0001), кожная сыпь, зуд (P = 0,0420) и запоры (P = 0,0230). В то же время в подгруппах пациентов, принимавших другой ВМК и монопрепараты, зачастую отмечалась несколько более высокая встречаемость этих состояний (что, впрочем, может быть ассоциировано с упоминаемой ранее структурой коморбидности в кластерах I «Полипрагмазия» и II «Гиперкоагуляция»).

Результаты кластерного анализа откликов состояния пациенток и исходов беременности на прием различных ВМК и монопрепаратов во время беременности (рис. 3) наглядно иллюстрируют, что именно прием Элевита был наиболее близок к состоянию «Нормально протекавшая беременность» (45%, контроль — 25%; P = 0,0551) и был наиболее отдален от кластера упомянутых выше неблагоприятных исходов беременности.

Важно отметить, что именно Элевит, содержащий железо в виде высокоусвояемого железа фумарата, способствовал эффективной профилактике ЖДА беременных (1,1%, контрольная группа — 6,7%; P = 0,0202), что соответствует шестикратному снижению риска ЖДА (ОР 0,15; 95% ДИ 0,03–0,82). В то же время использование монопрепаратов сульфата железа у беременных с ЖДА не было столь эффективным: после окончания курсового приема сульфата железа анемия по-прежнему наблюдалась у 28% беременных в этой подгруппе (P = 0,0499). Эффективность компенсации железодефицитной анемии наблюдалась только у 20% беременных, принимавших сульфат железа.

Анализ предикторов состояния «Нормально протекавшая беременность»

Таким образом, прием ВМК Элевит был достоверно ассоциирован с состоянием «нормально протекавшая беременность» (P = 0,0551). Представляет интерес рассмотреть, какие еще факторы, помимо приема Элевита, были ассоциированы с этим состоянием, и насколько учет этих факторов позволяет прогнозировать исход беременности. Анализ показал, что к этим факторам относятся возрастная группа, ожирение, глюкозотолерантность, а также прием определенных групп препаратов (антидепрессантов, анальгетиков, эстроген-содержащих контрацептивов в анамнезе, табл. 6).

На основании анализа показателей, перечисленных в табл. 6, нами были получены два прогностических инструмента: 1) набор логических правил для прогнозирования нормального течения беременности по данным анамнеза и 2) верифицированная балльная шкала. Практические аспекты применения этих прогностических инструментов описаны ниже с использованием показателей ξ (доля участниц с установленным диагнозом, распознанных диагностическим алгоритмом) и γ (доля ложнопозитивных определений), которые вычисляются при тестировании на контрольной выборке.

Полученный набор логических правил (табл.7, 8) характеризуется значениями показателей ξ (доля пациентов с установленным диагнозом, распознанных диагностическим алгоритмом) и γ, равными $\xi = 0{,}59$ и $\gamma = 0{,}20$ при частоте встречаемости нормальной беременности, равной 35%. Практически это означает, что при обследовании 100 последовательных беременных, данный набор логических правил позволяет прогнозировать нормальное течение беременности для $0{,}59 \times 35 = 21$ из 35 участниц с данным состоянием при ложном прогнозировании нормально протекающей беременности у 20 из 100 последовательных участниц.

Таблица 6

Показатели состояния пациенток, достоверно ассоциированные с нормальным течением беременности

Показатель	P	Нарушения беременности	Нормальная беременность
Ожирение	8,6 × 10–10	9,71%	1,60%
Возрастная группа (1 — «до 18 лет», 2 — «18–24 года», 3 — «25–44 года», 4 — более 45 лет)	1,2 × 10–9	2,77	2,50
Глюкозотолерантность	2,1 × 10–7	4,49%	0,00%
Прием анальгетиков	2,3 × 10–7	11,59%	3,74%
Эстроген-содержащие оральные контрацептивы в анамнезе	8,8 × 10–7	5,36%	0,53%
Кесарево сечение в анамнезе	0,000003	3,62%	0,00%
ВМК для беременных (Элевит)	0,000017	27,97%	39,3%
Приобретенный гипотиреоз	0,000024	3,04%	0,00%
Инфекция, паразиты	0,000162	2,46%	0,00%
Антидепрессанты	0,000185	12,46%	6,23%
Гипертония	0,000187	7,10%	2,49%
Мигрень	0,001052	1,88%	0,00%
Бронходилататоры	0,001311	11,01%	5,87%
Гиперкоагуляция	0,00424	1,45%	0,00%
Аллергический ринит	0,01069	1,16%	0,00%
Фолиевая кислота	0,02412	2,90%	1,07%
Заложенность носа	0,0269	0,87%	0,00%
Курение (активное или пассивное)	0,04738	1,45%	0,36%

Наиболее информативные простые предикторы (или элементарные предикторы) состояния «нормально протекавшая беременность» приведены в табл. 7. Наиболее информативными предикторами являлись возрастная группа 18–24 года, прием ВМК для беременных (Элевит), отсутствие ожирения и приема эстрогенсодержащих контрацептивов в анамнезе (табл. 7).

Очевидно, что у произвольной беременной могут встречаться самые различные сочетания перечисленных в табл. 7 признаков. В табл. 8 описаны полученные наборы логи-

Таблица 7

Элементарные предикторы нормального течения беременности и их статистическая значимость. a, порядковый номер информативности признака (1 — самый информативный), υ_1, υ_2 — частоты встречаемости признака в группах «случай» и «контроль», OP — относительный риск, χ^2, $P(\chi^2)$ — статистические характеристики предиктора по критерию χ^2

a	Признак	υ1	υ2	OP	χ2	P(χ2)
1	Возрастная группа 18–24 года	0,40	0,22	1,79	22,78	$1,8 \times 10^{-6}$
2	ВМК Элевит	0,39	0,24	1,61	16,08	$6,2 \times 10^{-5}$
3	Нет приема антидепрессантов	0,95	0,87	1,12	13,39	0,00025
4	Нет ожирения	0,99	0,92	1,07	13,24	0,00027
5	Нет приема эстроген-содержащих контрацептивов в анамнезе	1,00	0,95	1,05	12,25	0,00047
6	Нет кесарева сечение в анамнезе	1,00	0,96	1,05	9,82	0,00173
7	Нет приема анальгетиков	0,95	0,89	1,07	8,79	0,00303
8	Нет глюкозотолерантности	1,00	0,97	1,03	6,53	0,01061
9	Нет приобретенного гипотиреоза	1,00	0,97	1,03	5,73	0,01668
10	Прием фолиевой кислоты	0,99	0,97	1,03	5,32	0,02108
11	Нет депрессии	0,99	0,97	1,03	4,58	0,03235
12	Нет гипертонии	0,98	0,95	1,03	3,87	0,04916

ческих правил, т.е. сочетаний элементарных предикторов. Каждое правило описывается набором нулей и единиц. Например, правило 1 «10111» в табл. 8 означает, что элементарные предикторы № 1, 3, 4, 5 из табл. 8 встречаются у той или иной беременной. Иначе говоря, правило 1 описывает вот такую подгруппу пациенток: возрастная группа 18–24 года, нет приема психотерапевтических средств, нет ожирения, нет приема эстрогенсодержащих контрацептивов в анамнезе. Такая подгруппа пациенток составляет 22% от всех пациенток с нормальным протеканием беременности, и такое сочетание признаков встречается только у 6% беременных с теми или иными осложнениями в протекании беременности. Заметим, что в 4 из 5 правил в табл. 8 входит признак «принимает ВМК Элевит», что указывает на прием Элевита как информативного признака протекания нормальной беременности.

В результате проведенного анализа была также получена верифицированная балльная шкала ПНТБ (прогнозирование нормального течения беременности, табл. 9). При получении шкалы с использованием результатов анализа метрических сгущений для каждого из признаков, перечисленных в табл. 6, был вычислен вес признака. Признаками, вносящими позитивный вклад, являлись только возрастная группа 18–24 лет и прием ВМК для беременных (Элевит Пронаталь), а наличие гипертонии, ожирения, гиперокоагуляции, приема психотерапевтических средств, эстрогенсодержащих контрацептивов и др. являлось негативным фактором (в табл. 9 и на рис. 4 эти факторы имеют отрицательное значение веса). Аккуратность прогнозов по этой балльной шкале сравнима с аккуратностью описанных выше наборов логических правил ($\xi = 0{,}63$, $\gamma = 0{,}19$).

Верификация шкалы ПНТБ с использованием независимой выборки беременных (n = 140; рис. 5) показала, что значения балла по шкале ПНТБ более 4,5 встречаются у 55% участниц с нормальной протекавшей беременностью и у 25% участниц с патологией беременности (что соответствует минимальному риску патологии беременности, ОР 0,27; 95% ДИ 0,19–0,39; $P = 10^{-12}$). Значения балла по шкале ПНТБ. Равные 3,5–4,5 соответствуют двухкратному повышению риска (ОР 1,8; 95% ДИ 1,2–2,6; P = 0,0018), а значения менее 3,5 балла — весьма выраженному повышению риска патологии беременности (в шесть раз и более, ОР 5,7; 95% ДИ 3,8–8,5; $P = 10^{-20}$).

Заключение

Адекватная обеспеченность витаминами и минеральными веществами — условие физиологического течения беременности, профилактики хронического воспаления, избыточной массы тела, анемии [1], пороков развития [14] и др. Соответственно, необходим профессиональный выбор ВМК, который обеспечивал бы наиболее эффективную нутритивную поддержку беременности. Профессионализм в данном случае подразумевает, во-первых, выбор ВМК с максимально полным набором эссенциальных микронутриентов [5] и, во-вторых, выбор ВМК на основе субстанций микронутриентов, отличающихся высокой степенью очистки и высокой биоусвояемостью [15]. Отсутствие даже одного эссенциального микронутриента (например, в составе ВМК для беременных неизбежно порождает множество проблем: при отсутствии среди компонентов ВМК железа возрастает риск ЖДА; при отсутствии в составе цинка снижается иммунитет, возрастает риск малых пороков развития и др. [16].

В настоящей работе представлены результаты анализа выборки беременных (n = 1251) из ИМБД. Среди обследованных только 33,1% (n = 414) принимали те или иные

Таблица 8

Логические правила для прогнозирования нормального течения беременности. Описание правила — см. текст. А (пр.), порядковый номер информативности правила, υ_1, υ_2 — частоты встречаемости правила в группах «случай» и «контроль», ОР — относительный риск, χ^2; $P(\chi^2)$ — статистические характеристики правила, ξ — доля правильно диагностированных пациентов данным правилом и всеми предыдущими, γ — доля ложнопозитивных определений данным правилом и всеми предыдущими, $\Delta\pi$ — переобученность правила (характеризует потенциальную ошибку правила при применении к произвольной выборке беременных)

а(пр.)	Правило	υ1	υ2	ОР	χ2	P(χ2)	ξ	γ	Δπ
1	10111	0,22	0,12	2,22	18,99	$1{,}3 \times 10^{-5}$	0,22	0,06	0,02
2	11111	0,13	0,06	2,78	14,68	0,00013	0,35	0,10	0,01
3	01111	0,23	0,18	1,58	8,26	0,00405	0,57	0,18	0,02
4	11101	0,01	0,01	1,24	1,25	0,26355	0,58	0,19	0,01
5	11011	0,01	0,01	1,24	1,25	0,26355	0,59	0,20	0,01

Таблица 9

Верифицированная балльная шкала ПНТБ для прогнозирования нормального течения беременности. Признаки упорядочены по убыванию весов признаков

Вес признака	Признак
+2,1	Возрастная группа 18–24 лет
+1,8	Мультивитаминный препарат для беременных (Элевит Пронаталь)
–1,3	Бронходилататоры
–2,1	Гипертония
–2,2	Прием анальгетиков
–2,5	Прием антидепрессантов
–3,4	Ожирение
–4,1	Оральные контрацептивы в анамнезе
–4,5	Гиперкоагуляция
–4,5	Мигрень
–4,6	Приобретенный гипотиреоз
–4,6	Инфекция или паразиты у матери
–4,6	Глюкозотолерантность
–4,6	Кесарево сечение в анамнезе

Примечание. Для прогнозирования нужно суммировать вес признаков, наблюдаемых у конкретной беременной, и затем полученный результат прибавить к 8. Число баллов более 4,5 соответствует прогнозу нормального протекания беременности, менее 4,5 — тем или иным нарушениям беременности.

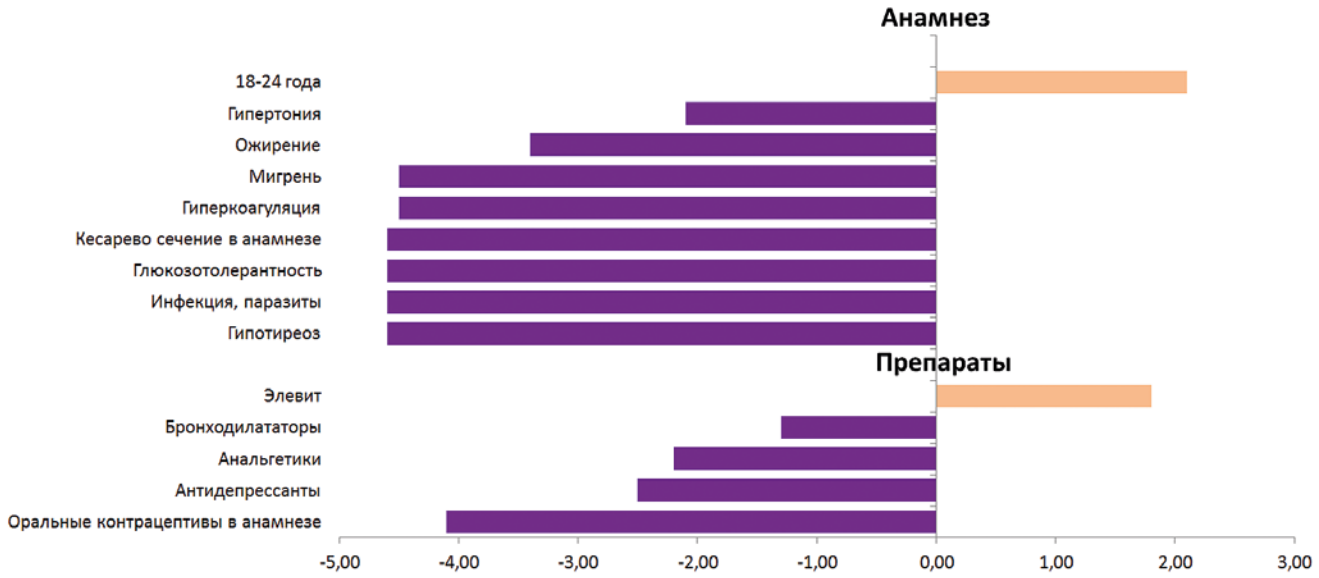


Рисунок 4. Балльная шкала ПНТБ для прогнозирования нормального течения беременности. Для прогнозирования нужно суммировать веса признаков, наблюдаемых у беременной, и полученный результат прибавить к 8. Суммарное число баллов более 4,5 соответствует прогнозу нормального протекания беременности, менее 4,5 — тем или иным нарушениям беременности.

ВМК, в т.ч. Элевит Пронаталь (n = 133), Фемибион (n = 132), фолиевую кислоту (n = 126), препараты на основе сульфата железа (n = 37). Прием Элевита Пронаталь был достоверно ассоциирован с шестикратным снижением риска железодефицитной анемии (ОР 0,15; 95% ДИ 0,03–0,82; P = 0,0202). Для Фемибиона и фолиевой кислоты такой ассоциации не наблюдалось. Данный результат вполне очевиден, т.к. Фемибион и монопрепараты фолиевой кислоты не содержат железа. Эффективность компенсации ЖДА посредством препаратов сульфата железа наблюдалась только у 20% беременных. Прием Элевита Пронаталь в течение по меньшей мере шести месяцев беременности соответствовал не только достоверному снижению риска анемии, но и других осложнений беременности и патологий плода. На основании результатов настоящего исследования получены набор логических правил и верифицированная балльная шкала для прогнозирования нормального протекания беременности на основании данных анамнеза.

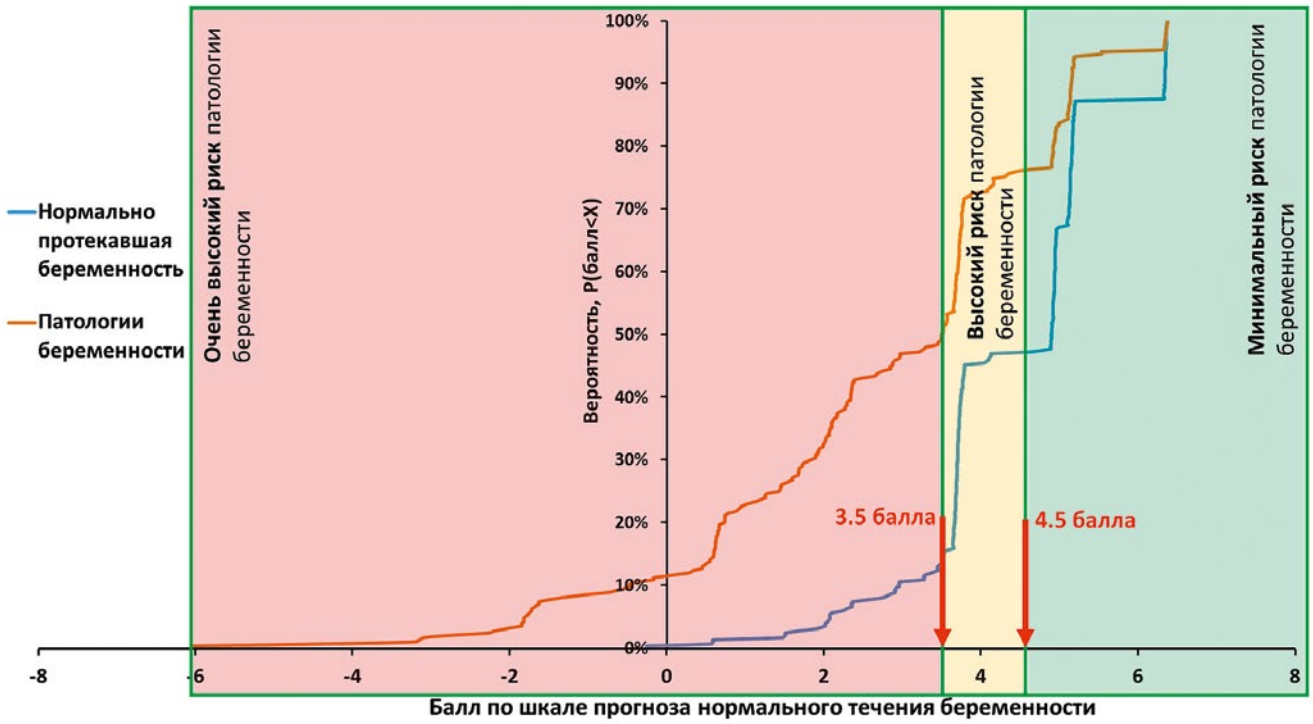


Рисунок 5. Верификация балльной шкалы ПНТБ на независимой выборке беременных (n = 140). Значения балла ПНТБ более 4,5 соответствуют минимальному риску патологии беременности, 3,5–4,5 — высокому риску, а значения менее 3,5 балла — очень высокому риску патологии беременности.

Список литературы

1. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамины и минералы — между Сциллой и Харибдой. О мисконцепциях и других чудовищах. М., МЦНМО, 2013, 754 с.
2. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Боровик Т. Э., Лададо К. С., Захарова И. Н., Конь И. Я., Гмошинская М. В., Макарова С. Г., Коденцова В. М., Громова О. А., Шабалов Н. П., Беляева И. А., Хавкин А. И., Новик Г. А., Краснов В. В., Комарова О. В., Козлов И. Г., Каркашадзе Г. А., Косенко И. М., Комарова О. Н. и др. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. Москва, 2017.
3. Серов В. Н., Торшин И. Ю., Громова О. А. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе «мать-плацента-плод». Гинекология. 2010, Т. 12. № 6. С. 24–34.
4. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, 2008, Методические рекомендации 2.3.1.2432–08.
5. Хотимченко С. А., Погожева А. В., Коденцова В. М., Кочеткова А. А., Е. А. Пырьева. О применении витаминно-минеральных комплексов (ВМК) в лечебном питании, Методические рекомендации ФГБУН «Федеральный центр питания и биотехнологий», Москва, 2017.
6. Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетруашвили Н. К., Сидельникова В. М. Нутрициальный подход к профилактике избыточной массы тела новорожденных. Гинекология. 2010, Т. 12. № 5. С. 56–64.
7. Громова О. А., Торшин И. Ю., Захарова И. Н., Спиричев В. Б., Лиманова О. А., Боровик Т. Э., Яцык Г. В. О дозировании витамина D у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. 2015. Т. 14. № 1. С. 38–47.
8. Лиманова О. А., Торшин И. Ю., Калачева А. Г., Хабапашев А., Карпухин Д., Кудрин А., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Белинская А. Ю., Гришина Т. Р., Громов А. Н., Федотова Л. Э.; Рудаков К. В., Громова О. А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.— 2014.— № 2.— С. 6–16.
9. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Apr 13; 4: CD 004905. doi: 10,1002/14651858.CD 004905.pub5.
10. Torshin I. Yu., Rudakov K. V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016. Т. 26. № 3. С. 483–496.
11. Громова О. А., Калачева А. Г., Торшин И. Ю.; Рудаков К. В., Грустливая У. Е., Юдина Н. В., Егорова Е. Ю., Лиманова О. А., Федотова Л. Э., Грачева О. Н., Никифорова Н. В., Сатарина Т. Е., Гоголева И. В., Гришина Т. Р., Курамшина Д. Б., Новикова Л. Б., Лисицына Е. Ю., Керимкулова Н. В., Владимирова И. С., Чекмарева М. Н. с соавт. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. 2013. № 6 (259). С. 116–129.
12. Керимкулова Н. В., Никифорова Н. В., Владимирова И. С., Торшин И. Ю., Громова О. А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. Земский врач, № 2 (19), 2013, 34–38.
13. Kodentsova V. M., Vrzhesinskaya O. A. Science-based approaches to the selection and dosage of vitamin and mineral complexes. // Traditional Medicine.— 2011.— № 5.— С. 351–357.
14. Цейцель Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? Гинекология 2012. № 5. С. 38–46.
15. Керимкулова Н. В., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р., Громов А. Н., Гоголева И. В., Громова О. А. Фармакоэкономический анализ витаминно-минеральных комплексов и препаратов отдельных микронутриентов для нутрициальной поддержки беременности. Мать и дитя в Кузбассе. 2014. № 1. С. 30–40.
16. Громова О. А., Торшин И. Ю., Тетруашвили Н. К. Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков развития. Акушерство и гинекология. 2017. № 8. С. 10–20.

Витамин Д и фертильность: систематический обзор

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

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

Vitamin D and fertility: systematic review

Ya. Z. Zaydieva

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

Резюме

Цель данного обзора — оценить результаты исследований, которые изучали взаимосвязь между витамином Д и фертильностью как у женщин, так и у животных. Систематический поиск литературы проведен в Pubmed. Рецепторы витамина Д (РВД) и витамин Д-связанные ферменты были найдены в репродуктивных органах мужчин и женщин. Мыши с отсутствием РВД имели значительное недоразвитие гонад, яичников и матки. Предоставлены свидетельства, что витамин Д участвует в репродуктивном здоровье женщин, влияя на результаты искусственного оплодотворения и синдром поликистозных яичников (СПЯ). У женщин с СПЯ низкий уровень 25-гидроксивитамина Д (25(OH)Д) связан с ожирением, метаболическими и гормональными нарушениями, а потребление витамина Д может способствовать регуляции менструального цикла и метаболических нарушений. Более того, витамин Д может влиять на стероидогенез половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) у здоровых женщин, при этом высокий уровень 25(OH)Д может быть связан с эндометриозом.

Ключевые слова: ***фертильность, рецептор витамина Д, синдром поликистозных яичников.***

Summary

The aim of this review was to assess the studies that evaluated the relationship between vitamin D and fertility in women and in animals. A systematic literature search performed in Pubmed. The vitamin D receptor (VDR) and vitamin D metabolizing enzymes are found in reproductive tissues of women and men. VDR knockout mice have significant gonadal insufficiency, ovary and uterus. Moreover, we present evidence that vitamin D is involved in female reproduction including IVF outcome and polycystic ovary syndrome (PCOS). In PCOS women, low 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels are associated with obesity, metabolic, and endocrine disturbances and vitamin D supplementation might improve menstrual frequency and metabolic disturbances in those women. Moreover, vitamin D might influence steroidogenesis of sex hormones (estradiol and progesterone) in healthy women and high 25(OH)D levels might be associated with endometriosis.

Key words: ***fertility, vitamin D receptor, polycystic ovary syndrome.***

Введение

Витамин Д известен своими функциями по поддержанию кальциево-фосфорного гомеостаза и минерализации костной ткани [1]. Появляется все больше свидетельств того, что гиповитаминоз витамина Д связан с повышенным риском развития рака [2], аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2, 3], что говорит о важности достаточного количества витамина Д. Есть данные, что в дополнение к половым стероидным гормонам, классическим регуляторам репродуктивного здоровья, витамин Д также принимает участие в репродуктивных процессах у женщин и мужчин.

Бесплодие — это комплексное заболевание, которое влечет за собой значительные медицинские, психосоциальные и экономические составляющие [4] и затрагивает около 15 % супружеских пар [5]. Одной из главных причин бесплодия у женщин является синдром поликистозных яичников (СПЯ). Женщины с СПЯ часто имеют нарушения менструального цикла по типу задержек и ановуляцию, равно как ожирение и инсулинорезистентность. Популяционные исследования свидетельствуют, что у 30–40 % пар причиной бесплодия является мужской фактор [6]. В этой связи следует отметить, что общие качества мужского семени снижаются, что частично можно объяснить влиянием факторов окружающей среды [7]. Более того, у 20 % молодых мужчин концентрация спермы ниже уровня рекомендаций ВОЗ, у 40 % концентрация спермы ниже уровня, который считается оптимальным для размножения [8]. Имеются данные, подтверждающие связь метаболизма андрогенов и витамина Д, а многие неблагоприятные аспекты старения мужчин объясняются не только снижением уровня тестостерона, но и недостатком витамина Д [9, 10, 11].

Основное внимание в рамках этого обзора уделяется изучению результатов исследований, касающихся витамина Д и фертильности, у женщин с эндокринными расстройствами, СПЯ и эндометриоза, а также результатам ЭКО. Учитывая относительно небольшое количество данных, полученных у людей, данный обзор включает и обсуждение животных моделей, у которых изучали роль витамина Д в размножении. Роль витамина Д во время беременности, в перинатальном периоде и лактации подробно рассматривали практически повсеместно [12, 13], поэтому этот вопрос мы детально не обсуждали.

Метаболизм витамина Д

Витамин Д — стероидный гормон. Предшественник витамина Д — 7-дегидрохолестерин в норме является посредником метаболического пути холестерина и присутствует в коже [1]. УФ-В-излучение способ-

ствует превращению 7-дегидрохолестерина в провитамин $Д_3$, который спонтанно изомеризуется в холекальциферол (витамин $Д_3$) [1]. Витамин $Д_3$ высвобождается в кровоток и переносится витамин-Д-связывающим протеином (ВДСП). Около 80–90% витамина синтезируется в коже под действием солнечных лучей. Небольшая часть общего количества витамина Д также поступает из еды и (или) добавок. Это могут быть растения или грибы, которые содержат эргокальциферол (витамин $Д_2$) или жирная рыба (рыбий жир), содержащие витамин $Д_3$ [1]. Витамин Д, поступающий из кожи или еды, перерабатывается в печени ферментом 25-гидроксилазой (кодируется CYP2R 1) до 25(ОН)Д, и это используют для определения статуса пациента в отношении витамина Д: достаточный (25[ОН]Д > 30 нг/мл; нужно умножить на 2,496, чтобы преобразовать нг/мл в нмоль/л), недостаточный (25[ОН]Д = 20–29 нг/мл) и дефицит витамина Д (25[ОН]Д < 20 нг/мл) [1]. Однако в докладе 2011 года Института медицины (Institute of Medicine) рекомендуемый уровень 25(ОН)Д составляет не менее 50 нмоль/л (20 нг/мл) относительно положительных эффектов витамина Д на здоровье костей [14]. 25(ОН)Д превращается в почках с помощью фермента 1α-гидроксилазы в свою активную форму — 1,25-дигидроксивитамин $Д^3$($1,25[ОН]_2Д_3$). Фермент 1α-гидроксилаза также присутствует во многих других тканях, где способствует местному преобразованию 25(ОН)Д в активный $1,25(ОН)Д_3$ [1].

Биологические эффекты витамина Д опосредованы рецептором витамина Д (РВД), который распределен в различных тканях, включая скелет и паращитовидные железы, а также репродуктивные органы [1, 15] (рис. 1 а, б).

Витамин Д связывается с ядерным РВД, который затем гетеродимеризуется ретиноидным Х рецептором. Он, в свою очередь, связывается с витамин Д-ответственным элементом в промоторе целевых генов [16]. РВД взаимодействует с другими факторами транскрипции, такими как белки ко-активаторы и интерграторы транскрипции вроде кальций-связывающих протеинов [17]. Этот геномный сигнальный путь, ведущий к изменениям в транскрипции генов, занимает от нескольких часов до нескольких дней [18]. Другим сигнальным путем является взаимодействие с поверхностным рецептором клетки и вторичными мессенджерами, что приводит к более быстрому реагированию в течение секунд и минут [1, 18]. Катаболизм $1,25(ОН)_2Д_3$ и 25(ОН)Д до биологически неактивной кальцитриоевой кислоты опосредован 24-гидроксилазой [1].

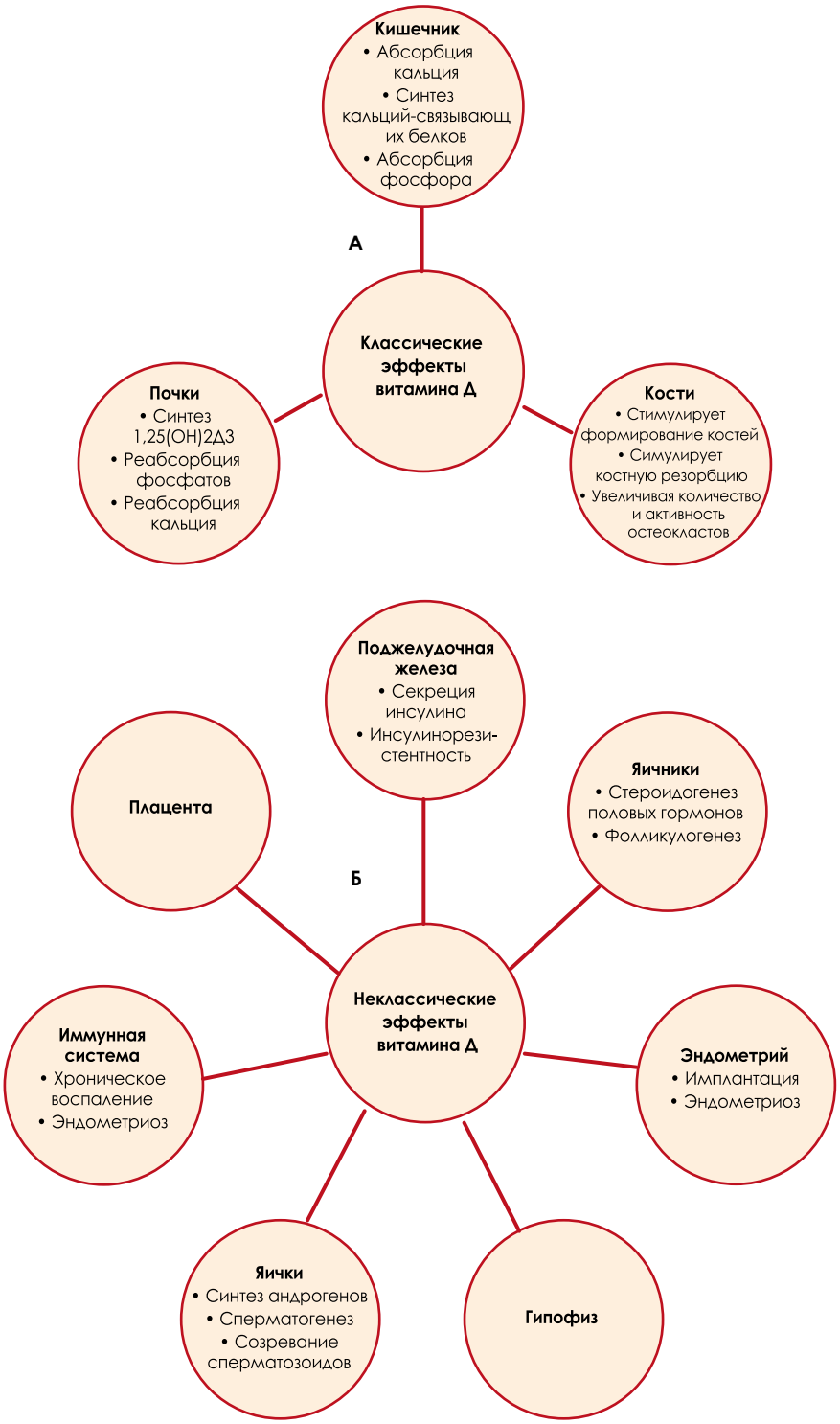


Рисунок 1: а) классические эффекты витамина Д; б) нетрадиционные эффекты витамина Д в различных тканях (связанных с фертильностью у людей). $1,25(ОН)_2Д_3$, 1,25-дихидроксивитамин $Д_3$.

Экспрессия РВД в женских репродуктивных тканях

РВД распределен в различных тканях, что предполагает активную роль в них витамина Д (рис. 1б). У женщин экспрессия мРНК РВД обнаружена в яичниках [19], в смешанных клетках яичников и в очищенной культуре гранулезных клеток, что указывает на его роль в стероидогенезе половых гормонов [20]. Аналогичным образом человеческая плацента экспрессирует CYP27B1 (кодирует 1α-гидроксилазу) и РВД [21, 22]. Кроме того, у женщин РВД обнаружены в гипофизе [23] и в эндометрии [19]. Эндометрий отвечает за экстраренальный синтез активной формы витамина Д, что доказано исследованием Vigano et al. [24] при измерении уровня $1,25(OH)_2Д_3$ в надосадочной жидкости эндометриальных клеток, обработанных витамином Д. Авторы также показали, что активная форма гена 1α-гидроксилазы экспрессируется в стромальных клетках эндометрия у женщин независимо от фазы цикла, но значительно повышается в ранний децидуальный период [24].

Эффекты витамина Д в женских репродуктивных тканях

Витамин Д играет важную биологическую роль в репродуктивном здоровье женщин. В ткани яичников женщин $1,25(OH)_2Д_3$ повышал продукцию прогестерона на 13%, эстрадиола на 9% и эстрона на 21% [20]. Аналогичным образом продемонстрировали, что в клеточных культурах хорионкарциномы активность ароматазы P450 (катализатор биосинтеза эстрогенов) и ее экспрессия стимулируются кальцитриолом, и что атипичный витамин-Д-ответственный элемент находится в CYP19 (CYP19A1) промоторе (кодирующем ароматазу P450) [25]. $1,25(OH)_2Д_3$ регулирует экспрессию хорионического гонадотропина человека и секрецию в человеческих синцитиотрофобластах [26], а также увеличивает продукцию плацентарных половых гормонов [27]. Предыдущие исследования продемонстрировали, что кальцитриол способствует транспорту кальция в плаценте [28], стимулирует экспрессию плацентарного лактогена [29] и регулирует экспрессию HOXA10 в клетках стромы эндометрия человека [30]. Экспрессия HOXA10 необходима для развития матки и имеет важное значение в функционировании эндометрия, повышая восприимчивость матки к имплантации [31].

Витамин Д и фертильность в исследованиях на животных

Ниже приведены данные о влиянии витамина Д на репродуктивные результаты у животных.

Памятуя о важной роли витамина Д в метаболизме кальция, следует заметить, что исследования на животных установили роль кальция в активации и созревании ооцитов, что приводит к активации и прогрессированию роста фолликулярного аппарата [32]. Результаты исследования in vivo показали, что $1,25(OH)_2Д_3$ значительно увеличивает массу матки и вызывает децидуальную реакцию [33], указывая на физиологическую роль дифференцировки клеток эндометрия в децидуальные клетки, решающего этапа процесса имплантации бластоцисты. Однако очень высокие дозы $1,25(OH)_2Д_3$ приводят к редукции желтого тела, снижению прогестерона и изменениям эстрального цикла у крыс [34]. У крыс, страдающих диабетом, лечение $1,25(OH)_2Д_3$ оказывает защитное действие на индуцированное аллоксаном повреждение репродуктивной системы, повышая уровень тестостерона и 17b-эстрадиола, последовательно защищая от оксидативного стресса, клеточной токсичности и поддерживая количество и подвижность сперматозоидов [35].

Витамин Д-дефицитные животные (самки крыс)

Было показано, что дефицит витамина Д снижает спаривание и рождаемость у самок крыс. В частности, самки крыс с дефицитом витамина Д в пище способны к размножению, но общая рождаемость снижается, включая вероятность оплодотворения, а также повышенный риск осложнений беременности. Это не корректируется путем компенсации гипокальциемии у крыс с дефицитом витамина Д, но требует $1,25(OH)_2Д_3$ [36]. Самки крыс как с отсутствием РВД, так и 1α-гидроксилазы, беременеют нечасто, имеют значительно меньшее количество жизнеспособных плодов in utero, более низкую массу тела, гипоплазию матки, нарушения фолликулогенеза, ановуляцию и отсутствие желтого тела [30, 40, 41, 42, 44]. У крыс-мутантов с полным отсутствием РВД потребление пищи с высоким содержанием кальция восстанавливает фертильность [15, 41, 43] и увеличивает уровень зачатий.

Самцы крыс

У крыс, страдающих дефицитом витамина Д, было показано, что, хотя они способны к воспроизведению, животные на 45% реже успешно спариваются, а также отмечено снижение общего коэффициента фертильности, который уменьшается на 73% по сравнению с контрольной группой [37]. В яичках витамин Д-дефицитных крыс обнаруживают неполный сперматогенез и дегенеративные изменения [38]. Uhland et al. [39] продемонстрировали, что замены одного только кальция у животных с дефицитом витамина Д достаточно для восстановления фертильности у самцов крыс. РВД-лишенные мутанты-самцы имеют значительную гонадную недостаточность, меньшее количество и меньшую подвижность сперматозоидов, гистологические аномалии яичка [15]. Интересно, что репродуктивные органы мутантов с отсутствием 1α-гидроксилазы макроскопически выглядели нормальными [42].

Витамин Д и фертильность у людей

Корреляции между сезоном и количеством света с размножением были широко исследованы. В то время как почти все исследования сосредоточены на эффектах видимого света посредством ретино-гипоталамических связей или мелатонина, секретируемого в отсутствие видимого света, роль витамина Д едва ли признается. Действительно, некоторые исследования предполагают наличие связи витамина Д с фертильностью у людей.

Уровень 25(OH)Д в сыворотке крови отражает сезонные колебания с высокими уровнями в летнее и осеннее время, и низкими зимой

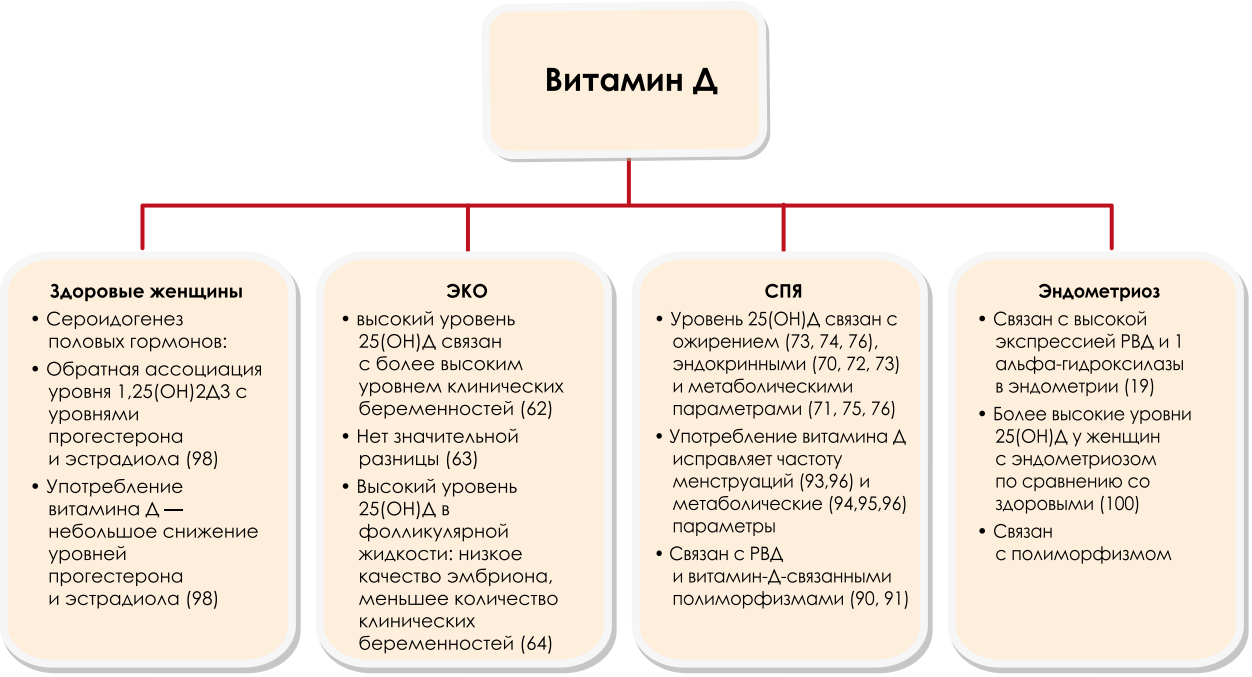


Рисунок 2. Предполагаемые связи статуса витамина Д с репродуктивным здоровьем женщин.

и весной. В северных странах, где существует сильный сезонный контраст в количестве света, уровень зачатий снижается в темные зимние месяцы, тогда как в течение лета наблюдается пик уровня зачатий, приводящий к максимальному уровню рождаемости весной [46]. Более того, уровень овуляций и восприимчивости эндометрия, по-видимому, снижается в течение длинных темных зим в северных странах [47]. Существует несколько возможных объяснений этих результатов, включая изменения гипоталамо-гипофизарной оси, нейротрансмиттеров в головном мозге, таких как серотонин, допамин и эндогенные опиоиды [46]. Роль мелатонина в этом уже давно исследовали и не получили каких-либо прямых эффектов. Однако этот факт также может частично объясняться сезонным изменением уровней витамина Д, которое может влиять на несколько путей, включая изменения в развитии эндометрия и ооцитов.

Имеются данные, что витамин Д оказывает определенное влияние на репродуктивное здоровье женщин, включая результаты ЭКО, СПЯ и эндометриоз, а также на стероидогенез у здоровых женщин (рис. 2). Мы обсуждаем эти эффекты витамина Д в следующем разделе.

ЭКО

Исследования, изучающие связь статуса витамина Д с исходами ЭКО, показывают непоследовательные результаты. В исследовании у 84 бесплодных женщин, подвергшихся процедуре ЭКО, женщины с более высоким уровнем 25(OH)Д в сыворотке и фолликулярной жидкости значительно чаще получали клиническую беременность после ЭКО, а высокие уровни витамина Д были связаны со значительно улучшенными параметрами контролируемой гиперстимуляции яичников [47]. Напротив, Aleyasin et al. [48] не выявили значительной связи уровней 25(OH)Д в сыворотке и фолликулярной жидкости с результатами ЭКО в исследовании с участием 82 бесплодных женщин, подвергшихся ЭКО. Anifandis et al. [49] исследовали случаи 101 женщины, которые прошли 101 цикл ЭКО со стимуляцией яичников и интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов (ИЦИС). В этом исследовании женщины с достаточным статусом витамина Д (25[OH]Д > 30 нг/мл в фолликулярной жидкости) имели более низкое качество эмбрионов и были менее склонны к развитию клинической беременности по сравнению с женщинами с недостаточным статусом витамина Д (фолликулярная жидкость 25[OH]Д 20,1–30,0 нг/мл) или дефицитом витамина Д (фолликулярная жидкость 25[OH]Д < 20 нг/мл). В целом на сегодняшний день недостаточно данных для точной оценки влияния витамина Д на женщин, подвергающихся ЭКО.

Синдром поликистозных яичников

СПЯ является наиболее частым женским эндокринным расстройством с распространенностью ~ 5–16 % среди женщин репродуктивного возраста [50, 51, 52]. СПЯ характеризуется повышенной секрецией андрогенов в яичниках и надпочечниках, гиперандрогенными симптомами, такими как гирсутизм, угри и (или) алопеция, нерегулярные менструации и поликистозные яичники. Кроме того, у женщин с СПЯ часто встречается резистентность к инсулину [53], что свидетельствует о повышенном риске развития сахарного диабета II типа [54]. В целом СПЯ является наиболее распространенной причиной ановуляторного бесплодия у женщин.

Есть данные, которые свидетельствуют, что дефицит витамина Д может быть вовлечен в патогенез резистентности к инсулину и метаболический синдром при СПЯ [55, 56], в то время как менее ясна роль витамина Д в отношении эндокринных параметров и фертильности при СПЯ.

Однако есть несколько исследований [55, 57, 58], которые показали корреляцию низкого статуса 25(ОН Д с симптомами СПЯ. В частности, в исследовании, проведенном среди 100 женщин с СПЯ в Турции, авторы наблюдали корреляцию уровня 25(ОН)Д с уровнями тестостерона и ДЭАС и отношением ЛГ/ФСГ [57]. Напротив, в исследовании, проведенном среди 120 пациентов с СПЯ, Hahn et al. [58] обнаружили связь уровней 25(ОН)Д с индексом свободных андрогенов и ГСПГ, но не с общим соотношением тестостерона, андростендиона, ДГЭА-С, эстрадиола или ЛГ/ФСГ. Следует отметить, что в этом исследовании не делали никаких поправок на ожирение или ИМТ [58]. Еще одно исследование у 206 женщин с СПЯ показало сходные результаты, свидетельствующие о связи витамина Д с ГСПГ и шкалой гирсутизма, но не с тестостероном и свободным тестостероном [55]; ассоциация витамина Д со шкалой гирсутизма оставалась значительной после учета ИМТ, но была ослаблена при анализе ГСПГ. Кроме того, дефицит витамина Д был независимо связан с низкой чувствительностью к инсулину (оценка проводилась с помощью количественного индекса чувствительности к инсулину) в исследовании, включающем 27 больных с СПЯ и 20 женщин из группы контроля [56]. Кроме того, было обнаружено, что дефицит витамина Д чаще встречается у женщин с СПЯ в иранской когорте, которая состояла из 85 женщин с СПЯ и 115 контрольных женщин [59], так же как и в более маленьком исследовании с участием 52 женщин (25 СПЯ и 27 контроль) из Эдинбурга [60]. В последнем исследовании в группе контроля регистрировался более низкий ИМТ, чем в группе СПЯ, что могло бы объяснить различия в уровнях 25(ОН)Д между женщинами с СПЯ и контрольными женщинами. Тем не менее авторы обнаружили, что дефицит витамина Д независимо связан с более низкой чувствительностью к инсулину и более низкими уровнями ХС-ЛПВП (независимо от ИМТ и соотношения ОТ/ОБ) [60]. Более того, Panidis et al. [61] обнаружили обратную связь 25(ОН Д с ожирением, а также взаимосвязь ИМТ и резистентности к инсулину в когорте из 109 здоровых и 291 женщины с СПЯ. В то же время потребление витамина Д не было связано с ановуляторным бесплодием, по данным исследования здоровья медицинских сестер (Nurses' Health Study II), проспективного исследования 18555 замужних женщин в пременопаузе без анамнеза бесплодия, которые пытались зачать или забеременели в течение восьми лет, но данных по фактическим уровням 25(ОН)Д не было [62].

Механизмы, лежащие в основе связи низкого уровня 25(ОН)Д и резистентности к инсулину, не полностью понятны. Поскольку ожирение связано с инсулинорезистентностью у женщин с СПЯ [53] так же, как у здоровых женщин, связь ожирения с дефицитом витамина Д заслуживает дальнейшего обсуждения. До сих пор неясно, является ли недостаток витамина Д результатом ожирения и (или) ожирение является следствием недостаточности витамина Д. С одной стороны, ожирение может способствовать низкому уровню циркулирующего витамина Д из-за поглощения витамина Д жировыми тканями. Wortsman et al. [63] продемонстрировали, что увеличение уровня 25(ОН)Д через 24 часа после экспозиции ультрафиолета на всю поверхность тела была ниже на 57 % у пациентов с ожирением по сравнению с пациентами без ожирения. С другой стороны, пациенты с ожирением могут избегать солнечного света, который необходим для синтеза витамина Д в коже [64]. Это может быть следствием гирсутизма у пациентов с СПЯ, которые могут стараться не появляться на публике из-за проблем с внешностью.

Согласно некоторым данным, низкие уровни витамина Д связаны с ожирением [58], и наоборот, потребление витамина Д может быть независимым предиктором ожирения [65]. Связь низкого уровня витамина Д с инсулинорезистентностью может быть частично опосредована ожирением. Следует отметить, что некоторые исследования подтверждают о связи низкого содержания витамина Д с инсулинорезистентностью только у женщин с ожирением и СПЯ [57, 58, 61]. Более того, сообщалось, что уровень 25(ОН)Д ниже у женщин с СПЯ, страдающих ожирением, чем у женщин с СПЯ и нормальным весом [58, 59, 61]. Таким образом, надлежащие исследования должны учитывать роль ожирения при изучении связи витамина Д и резистентности к инсулину.

Существуют, однако, и другие механизмы, кроме ожирения, которые могут объяснить связь дефицита витамина Д и инсулинорезистентности. Во-первых, витамин Д может оказывать положительное влияние на инсулин, стимулируя экспрессию инсулиновых рецепторов, тем самым повышая чувствительность транспорта глюкозы к инсулину [66]. Элемент, чувствительный к витамину Д, присутствует в промоторе гена человеческого инсулина [67], а транскрипция гена инсулина человека активируется 1,25(ОН)^{2}Д$_3$ [68]. Во-вторых, витамин Д регулирует внеклеточный и внутриклеточный кальций, который необходим для инсулин-опосредованных внутриклеточных процессов в тканях, чувствительных к инсулину, таких как скелетные мышцы и жировая ткань [66]. Более того, изменения уровня кальция могут оказывать неблагоприятное воздействие на секрецию инсулина, которая является кальцийзависимым процессом [69]. Наконец, поскольку витамин Д оказывает модулирующее действие на иммунную систему [70], гиповитаминоз Д может индуцировать более высокий воспалительный ответ, который опять-таки связан с резистентностью к инсулину [71].

Применение статинов для лечения СПЯ оказывает благоприятный эффект не только на липиды, но и на гиперандрогенемию [72]. Интересно отметить, что в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) у 40 пациентов с СПЯ было показано, что 12-недельное лечение аторвастатином в дозе 20 мг в сутки приводило к значительному увеличению концентрации 25(ОН)Д в сыворотке, которое не зависело от липидпонижающего эффекта аторвастатина [73]. Кроме того, наблюдалась значительная корреляция между увеличением концентрации 25(ОН)Д и снижением высокочувствительного С-реактивного белка.

Убеждение, что витамин Д причастен к метаболическим и эндокринным параметрам СПЯ, подтверждается тем фактом, что РВД регулирует более 3% генома человека, включая гены, которые имеют решающее значение для метаболизма глюкозы [1, 66]. В этом контексте было показано, что связанные с РВД полиморфизмы (Cdx2, Bsm-I, Fok-I, Apa-I и Taq-I) относятся к метаболизму витамина Д и могут способствовать восприимчивости к СПЯ [74]. Mahmoudi T. [74] обнаружена ассоциация полиморфизма РВД Apa-I с восприимчивостью к СПЯ в когорте, состоящей из 162 здоровых и 162 женщин с СПЯ.

В австрийской когорте, включающей 545 женщин с СПЯ и 145 женщин группы контроля, авторы обнаружили связь РВД Cdx2 с метаболизмом инсулина, тогда как вариант РДВ Apa-I ассоциировался с гиперандрогенемией [75]. Связь между РВД-связанными полиморфизмами и восприимчивостью к СПЯ не обнаружена. Более того, в небольшом исследовании, проведенном в Иране среди 56 женщин с СПЯ, обнаружена связь РВД Taq-I с повышенными уровнями ЛГ в сыворотке крови, а также взаимосвязь пониженного уровня ГСПГ с РВД Bsm-I [76]. В последнее время изучалась роль общих генетических вариантов в регуляции уровня 25(OH)Д на основании полногеномного анализа уровня 25(OH)Д у 33996 индивидуумов европейского происхождения из 15 когорт [77]. Было показано, что варианты близлежащих генов, участвующих в синтезе холестерина (DHCR 7), гидроксилирования (CYP2R 1) и транспорта витамина Д (GC), влияют на содержание витамина Д, что так же характерно для женщин с СПЯ [75].

Данные об эффекте употребления витамина Д женщинами с СПЯ являются скудными. Тем не менее есть несколько небольших интервенционных исследований, показывающих обнадеживающие результаты. В одном таком исследовании с участием 13 женщин в пременопаузе с хронической ановуляцией и гиперандрогенизмом, восполнение витамина Д эргокальциферолом 50000 Ед 1–2 раза в неделю в сочетании с введением 1500 мг кальция в день привело к нормализации менструальных циклов у семи женщин, а две из них забеременели [78]. Кроме того, клинические улучшения acne vulgaris наблюдались у всех трех женщин, страдавших от этого состояния [78]. Следует отметить, что в этом исследовании не удалось выявить зависимость эффекта кальция или витамина Д. Напротив, в экспериментальном исследовании с участием 13 женщин с ожирением и СПЯ введение разовой дозы в 300000 Ед витамина $Д_3$ перорально значительно не влияло на ИМТ или уровни ДЭАС, общего тестостерона, свободного тестостерона, уровень андростендиона, но положительно влияло на инсулинорезистентность, что оценивали по индексу оценки модели гомеостаза [79]. Аналогичным образом в небольшом исследовании, включавшем 15 женщин, страдающих ожирением и СПЯ, получавших 1 мг α-кальцидола ежедневно в течение трех месяцев, лечение витамином Д улучшило секрецию инсулина и благотворно повлияло на статус липидов, тогда как ИМТ существенно не изменился [80]. В другом исследовании, включавшем 57 женщин, получавших 50000 МЕ витамина $Д_3$ еженедельно в течение 24 недель, добавление витамина Д приводило к улучшению метаболизма глюкозы, а также к коррекции частоты менструаций без значительного изменения ИМТ [81]. Аналогичным образом, в исследовании с участием 60 женщин с СПЯ и бесплодием лечение метформином с добавлением кальция и витамина Д привело к увеличению числа доминирующих фолликулов по сравнению с приемом только метформина и плацебо, что может указывать на положительное влияние на фертильность [82]. Однако эти довольно перспективные данные получены в неконтролируемых исследованиях, и на сегодняшний день нет РКИ для оценки влияния лечения витамином Д на эндокринные и метаболические показатели у женщин с СПЯ. Принимая во внимание связь дефицита витамина Д с инсулинорезистентностью и диабетом II типа при СПЯ, а также в других когортах [1, 66], и связь низкого уровня витамина Д с сердечно-сосудистыми заболеваниями и фатальными событиями [3], дальнейшие исследования, в том числе большие РКИ, необходимы в этой группе высокого риска. Более того, связь уровня 25(OH)Д с метаболическими и эндокринными параметрами у женщин с СПЯ, а также многообещающие результаты интервенционных исследований у женщин с СПЯ могут привести к рекомендациям, говорящим о необходимости измерять 25(OH)Д и добавлять витамин Д для улучшения фертильности и коррекции метаболических нарушений.

Здоровые женщины

Доказательства эффекта потребления витамина Д здоровыми женщинами являются скудными. Исследование с участием 101 молодой женщины-добровольца, показало обратную связь между уровнями 25(OH)Д и прогестероном, а также эстрадиолом [83]. Аналогичным образом, в исследовании, проведенном среди 37 молодых женщин-добровольцев, четыре еженедельных дозы 28000 МЕ витамина $Д_3$ привели к небольшому снижению уровней эстрадиола и прогестерона, хотя ни один из них не изменился значительно [83]. Поскольку высокий уровень 25(OH Д связан с уменьшенным риском развития рака молочной железы [84], потенциальное понижающее действие витамина Д на уровни эстрадиола и прогестерона может частично объяснить эту связь и заслуживает дальнейшего изучения.

Эндометриоз

Патогенез эндометриоза связан с нарушением иммунных механизмов и воспалительных реакций. Данные о связи эндометриоза с метаболизмом витамина Д являются скудными, но есть две точки в пользу этой связи: 1) было показано, что РВД и 1α-гидроксилаза экспрессируются в эндометрии [24], что указывает на то, что эндометрий является экстраренальным локальным местом синтеза и действия витамина Д; и 2) витамин Д участвует в регуляции иммунной системы [1]. Учитывая, что витамин Д является эффективным регулятором иммунной системы, а эндометриоз, как было показано, свя-

зан со значительными нарушениями иммунитета, можно предположить, что витамин Д влияет на местную иммуносупрессию и развитие эндометриоза. Следует отметить, что Agic et al. [19] обнаружили значительно более высокую экспрессию РВД и 1α-гидроксилазы в эндометрии женщин с эндометриозом по сравнению со здоровой группой контроля, что также было продемонстрировано на белковом уровне. Однако уровни 25(OH)Д были одинаковыми в группе случаев и в группе контроля. В исследовании с участием 87 женщин с эндометриозом и 53 здоровых женщин, Somigliana et al. [85] наблюдали связь высоких уровней 25(OH)Д со значительно повышенным риском развития эндометриоза, а также биологический градиент, показывающий более высокие уровни 25(OH)Д у женщин с поздними стадиями заболевания. Напротив, в исследовании, проведенном среди 42 женщин с эндометриозом и 113 здоровых женщин, Hartwell et al. [86] обнаружили значительно более высокие уровни 1,25(OH)Д у женщин с эндометриозом, тогда как уровни 25(OH)Д были одинаковыми в обеих группах. Совсем недавно Vilarino et al. [87] исследовали связь полиморфизмов РВД с эндометриозом и бесплодием в одномоментном исследовании, в том числе у 132 женщин с бесплодием, связанным с эндометриозом, 62 женщин с идиопатическим бесплодием и 133 здоровых женщин. Авторы не обнаружили связи полиморфных рецепторов РВД с эндометриозом или бесплодием. Кроме уровня 25(OH)Д, также было установлено, что ВДСП также связан с эндометриозом. Faserl et al. [88] обнаружили, что избыток ВДСП отмечался во всех группах с эндометриозом в три раза чаще по сравнению с контрольной группой. Более того, полиморфизм ВДСП (GC-2) может быть вовлечен в патогенез эндометриоза. Borkowski et al. [89] сравнивали общие концентрации ВДСП в сыворотке и в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом и без него и не обнаружили различий. В другом исследовании, посвященном ВДСП, сообщалось, что одна изоформа ВДСП встречалась значительно реже в перитонеальной жидкости, но не в плазме женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами [90].

Беременность

Роль витамина Д у беременных женщин подробно рассматривается в работах Lewis S. et al. [13]. Достоверно установлено, что дефицит витамина Д распространен среди беременных женщин [91] и что беременные женщины имеют значительно более низкие уровни 25(OH)Д, в сравнении с небеременными женщинами из группы контроля [92]. Приблизительно две из трех беременных женщин в США имеют субоптимальный статус витамина Д, еще чаще это состояние встречается среди чернокожих и мексикано-американок [93]. Низкий показатель плазменного 25(OH)Д может способствовать падению уровня кальция в плазме крови во время беременности, что может быть вызвано усиленным метаболизмом у матерей или повышенным использованием витамина Д плодом [92]. Более того, дефицит витамина Д у матери может быть независимо связан с повышенным риском развития гестационного сахарного диабета (ГСД). Согласно данным Maghbooli Z. et al., уровни концентрации 25(OH)Д в сыворотке крови были значительно ниже у женщин с ГСД, нежели у беременных женщин без ГСД [95]. Кроме того, дефицит витамина Д среди беременных женщин был связан с повышенным риском других осложнений беременности, таких как преэклампсия [96] и бактериальный вагиноз [97]. В когортном исследовании матерей и детей, проведенном в Норвегии (Norwegian Mother and Child Cohort Study), в котором принимали участие 23423 ранее не рожавшие беременные женщины, низкое потребление витамина Д было связано с повышенным риском развития преэклампсии [98]. Концентрации 25(OH)Д в сыворотке матери связаны с низкой массой плода для конкретного гестационного периода [99, 100], а также с рахитом у потомства [101], сниженной плотностью костной ткани [102], астмой [103] и шизофренией [104]. Недавно Hollis et al. [105] оценили безопасность и эффективность добавления витамина Д во время беременности. В РКИ женщины с одноплодной беременностью на 12–16 неделе беременности получали 400, 2000 или 4000 МЕ витамина $Д_3$ в день до родов. Неблагоприятных событий связанных с добавлением витамина Д или уровнем циркулирующего 25(OH Д не было выявлено. Авторы пришли к выводу, что добавление витамина Д в дозе 4000 МЕ в сутки является безопасным для беременных женщин и наиболее эффективной дозировкой для достижения достаточного уровня витамина Д у всех женщин и их новорожденных. Более того, добавление витамина Д привело к 50-процентному сокращению преждевременных родов, 25-процентному сокращению инфекционных осложнений у матери и 30-процентному сокращению сопутствующих заболеваний (СД, артериальная гипертония и преэклампсия) [106].

Добавление витамина Д

Согласно последним рекомендациям Institute of Medicine [14] и Общества эндокринологов [107], на сегодняшний день нет конкретных рекомендаций по назначению витамина Д женщинам или мужчинам, страдающим эндокринными нарушениями, включая бесплодие или гипогонадизм.

В докладе Institute of Medicine от 2011 года рекомендуемый уровень 25(OH)Д составляет не менее 50 нмоль/л (20 нг/мл) на основе положительных эффектов витамина Д на здоровье костей [14]. В докладе утверждается, что ежедневное потребление витамина Д должно составлять 600 МЕ для лиц в возрасте до 70 лет и 800 МЕ для старшей возрастной группы в общей популяции, что соответствует рекомендуемой суточной норме (РСН покрывает потребности более 97,5% населения). Допустимый верхний уровень потребления (ВУ) определяется как 4000 МЕ в день. Комитет эндокринологов по практическим рекомендациям (Endocrine Practice Guidelines Committee) [107] предлагает ежедневное потребление витамина $Д_3$ в пределах 1500–2000 МЕ для взрослых от 18 лет до 70 лет

с целью повышения уровня в крови 25(OH)Д соответственно выше 30 нг/мл; ВУ определяли как 10000 МЕ в день. Такое же ежедневное потребление и ВУ было предложено для взрослых беременных и кормящих женщин.

В конечном счете добавление витамина Д в размере 1000 МЕ в день увеличивает уровень 25(OH)Д до 10 нг/мл [108]. Тем не менее некоторые авторы рекомендуют более высокие нагрузочные дозы (например, 50000 МЕ в неделю до восьми недель) у пациентов с серьезным дефицитом витамина Д, и, как было показано, это безопасно. Важно отметить, что интоксикация витамина Д, приводящая к гиперкальциемии, повреждению почек и кальцификации сосудов, не наблюдается вплоть до уровня 25(OH Д > 150 нг/мл [1].

Учитывая множественные неблагоприятные эффекты дефицита витамина Д на различные аспекты здоровья, добавление витамина Д для достижения достаточного статуса витамина Д имеет большое значение.

Заключение

Представлены доказательства того, что дефицит витамина Д может иметь важное значение в плане развития эндокринных нарушений, включая фертильность, как у женщин, так и у мужчин. На сегодняшний день доказательства основаны, главным образом, на исследованиях на животных и обсервационных исследованиях, но не на интервенционных исследованиях. Тем не менее некоторые многообещающие выводы заслуживают дальнейших исследований.

Учитывая высокую распространенность бесплодия, а также недостаточность витамина Д у здоровых молодых женщин [55] и мужчин [109] и возможную роль витамина Д в размножении человека, исследования могут привести к новым терапевтическим подходам, таким как добавление витамина Д при лечении репродуктивных нарушений у женщин и мужчин. Признавая тот факт, что качество сперматозоидов снижается, а бесплодие является проблемой, затрагивающей около 10–15 % пар, этот обзор может служить основанием для дальнейших исследований в этой области. Мы хотим подчеркнуть тот факт, что в случаях бесплодия существенная коррекция репродуктивной недостаточности может быть достигнута не только за счет витамина Д; однако добавление витамина Д представляет собой безопасное и дешевое лечение, которое может оказать какое-то положительное влияние на репродуктивное здоровье человека. Для определения оптимальных уровней 25(OH)Д и оценки влияния добавок витамина Д на фертильность необходимы высококачественные РКИ с большим размером выборки [110].

Рекомендуемым препаратом для лечения дефицита витамина Д является колекальциферол ($Д_3$)

Большинство исследований свидетельствуют о равнозначной роли витамина Д3 и Д2 в профилактике недостатка витамина Д. Две этих формы витамина D часто называют «нативными», поскольку синтез в коже человека и потребление из животных продуктов питания происходит в виде витамина $Д_3$, а $Д_2$ — из продуктов растительного происхождения. Витамин Д выпускается для приема внутрь (драже, капсулы, капли) и наружного применения — мази. Предпочтением для выбора формы витамина Д3 является сравнительно большая эффективность колекальциферола в достижении и сохранении целевых уровней 25(OH)D в сыворотке крови, низкая токсичность, широкий терапевтический диапазон и возможность применения в высоких дозах. Липофильность молекул делает возможным кумуляцию в жировой ткани, и, таким образом, создание депо, которое может поддерживать уровни витамина $Д_3$ длительное время при отсутствии его синтеза в коже или поступления с пищей.

В Российской Федерации доступно ограниченное количество препаратов колекальциферола в основном в виде водного и масляного растворов. В 2016 году официально утверждена биологически активная добавка УЛЬТРА-Д (ULTRA-D) в виде жевательных таблеток, содержащих 10,5 мг колекальциферола (в перерасчете на витамин $Д_3$–25 мкг [1000МЕ]).

Список литературы

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine 2007357 266–281. (doi:10.1056/NEJMra070553)
2. Pilz S, Dobnig H, Winklhofer-Roob B, Riedmiiller G, Fischer JE, Seelhorst U, Wellnitz B, Boehm BO, Marz W. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict fatal cancer in patients referred to coronary angiography. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2008 171228–1233. (doi:10.1158/1055–9965.EPI-08–0002)
3. Pilz S, Marz W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, Boehm BO, Dobnig H. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2008 933927–3935. (doi:10.1210/jc.2008–0784)
4. Benyamini Y, Gozlan M, Kokia E. Variability in the difficulties experienced by women undergoing infertility treatments. Fertility and Sterility 2005 83275–283. (doi:10.1016/j.fertnstert.2004. 10.014)
5. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989). Human Reproduction 1991 6811–816.
6. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: evaluation and treatment of the infertile couple. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1998 834177–4188. (doi:10.1210/jc.83.12. 4177)
7. Gyllenborg J, Skakkebaek NE, Nielsen NC, Keiding N, Giwercman A. Secular and seasonal changes in semen quality among young Danish men: a statistical analysis of semen samples from 1927 donor candidates during 1977–1995. International Journal of Andrology 1999 22 28–36. (doi:10.1046/j.1365–2605.1999.00137.x)
8. J0rgensen N, Asklund C, Carlsen E, Skakkebaek NE. Coordinated European investigations of semen quality: results from studies of Scandinavian young men is a matter of concern. International Journal of Andrology 2006 29 54–61. (doi:10.1111/j.1365–2605.2005.00635.x)
9. Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. Nature Reviews. Endocrinology 2009 5673–681. (doi:10.1038/nrendo.2009.212)
10. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, Marz W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. Clinical Endocrinology 2010 73243–248. (doi:10.1111/j.1365–2265.2010.03852.x)
11. Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, Wehr E, Zittermann A. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. Hormone and Metabolic Research 2011 43223–225. (doi:10.1055/s-0030–1269854)
12. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. American Journal of Clinical Nutrition 2008 88520S-528S.
13. Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth. Molecular Nutrition and Food Research 2010 541092–1102.
14. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011 96 53–58. (doi:10. 1210/jc.2010–2704)
15. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. Endocrinology 2000141 1317–1324. (doi:10.1210/en.141.4.1317)
16. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiological Reviews 1998 781193–1231.

17. Jenster G, Spencer TE, Burcin MM, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Steroid receptor induction of gene transcription: a two-step model. PNAS 1997 947879–7884. (doi:10.1073/pnas.94.15.7879)

18. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocrine Reviews 2008 29726–776. (doi:10.1210/er.2008–0004)

19. Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfler MM, Diedrich K, Frie-drich M, Taylor RN, Hornung D. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1a-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. Reproductive Sciences 2007 14486–497. (doi:10.1177/1933719107304565)

20. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, Seto-Young D. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. Hormone and Metabolic Research 2010 42754–757. (doi:10.1055/s-0030–1262837)

21. Tanamura A, Nomura S, Kurauchi O, Furui T, Mizutani S, Tomoda Y. Purification and characterization of 1,25(OH)2D3 receptor from human placenta. Journal of Obstetrics and Gynaecology 1995 21631–639.

22. Henry HL, Norman AW. Vitamin D: metabolism and biological actions. Annual Review of Nutrition 1984 4493–520. (doi:10. 1146/annurev.nu.04.070184.002425)

23. Perez-Fernandez R, Alonso M, Segura C, Munoz I, Garcfa-Caballero T, Diguez C. Vitamin D receptor gene expression in human pituitary gland. Life Sciences 1997 60 35–42. (doi:10.1016/S0024–3205(96)00586–3)

24. Vigano P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, Panina-Bordignon P, Besozzi M, Di Blasio AM. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. Journal of Molecular Endocrinology 2006 36415–424. (doi:10.1677/jme.1.01946)

25. Sun T, Zhao Y, Mangelsdorf DJ, Simpson ER. Characterization of a region upstream of exon I.1 of the human CYP19 (aromatase) gene that mediates regulation by retinoids in human choriocarcinoma cells. Endocrinology 1998139 1684–1691. (doi:10. 1210/en.139.4.1684)

26. Barrera D, Avila E, Hernandez G, Mendez I, Gonzalez L, Halhali A, Larrea F, Morales A, Diaz L. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. Reproductive Biology and Endocrinology 2008 6 3. (doi:10.1186/1477–7827–6–3)

27. Barrera D, Avila E, Hernandez G, Halhali A, Biruete B, Larrea F, Diaz L. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2007 103 529–532. (doi:10.1016/j.jsbmb. 2006.12.097)

28. Tuan RS, Moore CJ, Brittingham JW, Kirwin JJ, Akins RE, Wong M. In vitro study of placental trophoblast calcium uptake using JEG-3 human choriocarcinoma cells. Journal of Cell Science 1991 98333–342.

29. Stephanou A, Ross R, Handwerger S. Regulation of human placental lactogen expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Endocrinology 1994135 2651–2656. (doi:10.1210/en.135.6. 2651)

30. Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)2D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. Molecular Endocrinology 2005 192222–2233. (doi:10.1210/me.2004–0336)

31. Bagot CN, Troy PJ, Taylor HS. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. Gene Therapy 2000 7 1378–1384. (doi:10.1038/sj.gt.3301245)

32. De Felici M, Dolci S, Siracusa G. An increase of intracellular free Ca2 + is essential for spontaneous meiotic resumption by mouse oocytes. Journal of Experimental Zoology 1991260 401–405. (doi:10.1002/jez.1402600314)

33. Halhali A, Acker GM, Garabedian M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces in vivo the decidualization of rat endometrial cells. Journal of Reproduction and Fertility 1991 91 59–64. (doi:10. 1530/jrf.0.0910059)

34. Horii I, Takizawa S, Fujii T. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the female reproductive system in rats. Journal of Toxicological Sciences 1992 17 91–105. (doi:10.2131/jts.17.91)

35. Hamden K, Carreau S, Jamoussi K, Ayadi F, Garmazi F, Mezgenni N, Elfeki A. Inhibitory effects of 1a, 25dihydroxyvitamin D3 and Ajugaiva extract on oxidative stress, toxicity and hypofertility in diabetic rat testes. Journal of Physiology and Biochemistry 2008 64231–239. (doi:10.1007/BF03216108)

36. Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D3 restores fertility of vitamin D-deficient female rats. American Journal of Physiology 1989256 E483-E487.

37. Kwiecinski GG, Petrie GI, DeLuca HF. Vitamin D is necessary for reproductive functions of the male rat. Journal of Nutrition 1989119 741–744.

38. Osmundsen BC, Huang HF, Anderson MB, Christakos S, Walters MR. Multiple sites of action of the vitamin D endocrine system: FSH stimulation of testis 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors. Journal of Steroid Biochemistry 1989 34339–343. (doi:10.1016/0022–4731(89)90105–2)

39. Uhland AM, Kwiecinski GG, DeLuca HF. Normalization of serum calcium restores fertility in vitamin D-deficient male rats. Journal of Nutrition 1992122 1338–1344.

40. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, Takeda S, Sekine K, Yoshihara Y, Kawakami T, Arioka K, Sato H, Uchiyama Y, Masushige S, Fukamizu A, Matsumoto T, Kato S. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. Nature Genetics 1997 16391–396. (doi:10.1038/ng0897–391)

41. Kovacs CS, Woodland ML, Fudge NJ, Friel JK. The vitamin D receptor is not required for fetal mineral homeostasis or for the regulation of placental calcium transfer in mice. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism 2005289 E133-E144. (doi:10.1152/ajpendo.00354.2004)

42. Panda DK, Miao D, Tremblay ML, Sirois J, Farookhi R, Hendy GN, Goltzman D. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1a- hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. PNAS 2001 987498–7503. (doi:10. 1073/pnas.131029498)

43. Johnson LE, DeLuca HF. Vitamin D receptor null mutant mice fed high levels of calcium are fertile. Journal of Nutrition 2001131 1787–1791.

44. Sun W, Xie H, Ji J, Zhou X, Goltzman D, Miao D. Defective female reproductive function in 1,25(OH)2D-deficient mice results from indirect effect mediated by extracellular calcium and/or phosphorus. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism 2010299 E928-E935. (doi:10.1152/ajpendo. 00378.2010)

45. Rojansky N, Brzezinski A, Schenker JG. Seasonality in human reproduction: an update. Human Reproduction 1992 7735–745.

46. Rojansky N, Benshushan A, Meirsdorf S, Lewin A, Laufer N, Safran A. Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF. Fertility and Sterility 2000 74476–481. (doi:10.1016/S0015–0282(00)00669–5)

47. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, Pal L. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. Fertility and Sterility 2009 941314–1319. (doi:10.1016/j.fertnstert.2009.05.019)

48. Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, Abbasi M, Esfahani F. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology 2011159 132–137. (doi:10.1016/j.ejogrb.2011.07.006)

49. Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pournaras S, Messinis IE. Prognostic value of follicular fluid 25-OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. Reproductive Biology and Endocrinology 2010 8 91. (doi:10. 1186/1477–7827–8–91)

50. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2000 852434–2438. (doi:10.1210/jc.85.7.2434)

51. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999 844006–4011. (doi:10.1210/jc.84.11. 4006)

52. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocrine Reviews 1997 18774–800. (doi:10.1210/er.18.6.774)

53. Wehr E, Moller R, Horejsi R, Giuliani A, Kopera D, Schweighofer N, Groselj-Strele A, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Subcutaneous adipose tissue topography and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. Wiener Klinische Wochenschrift 2009121 262–269. (doi:10.1007/s00508–009–1162–2)

54. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. New England Journal of Medicine 2005352 1223–1236. (doi:10.1056/NEJMra041536)

55. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. European Journal of Endocrinology 2009161 575–582. (doi:10.1530/EJE- 09–0432)

56. Ngo DT, Chan WP, Rajendran S, Heresztyn T, Amarasekera A, Sverdlov AL, O'Loughlin PD, Morris HA, Chirkov YY, Norman RJ, Horowitz JD. Determinants of insulin responsiveness in young women: impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. Nitric Oxide 2011 25326–330. (doi:10.1016/j.niox. 2011.06.005)

57. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, Kolusari A, Yildizhan B, Sahin HG, Kamaci M. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. Archives of Gynecology and Obstetrics 2009280 559–563. (doi:10.1007/s00404–009–0958–7)

58. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, Schmidt M, Roesler S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes 2006114 577–583. (doi:10.1055/s-2006–948308)

59. Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, Yazdi RS, Ezabadi Z. Calciotropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility 2010 931208–1214. (doi:10.1016/j.fertnstert.2008.11.031)

60. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. Metabolism 2011 601475–1481. (doi:10.1016/j.metabol. 2011.03.002)

61. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Balaris V, Katsikis I, Zournatzi V, Diamanti-Kandarakis E. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. Clinical Chemistry 2005 511691–1697. (doi:10.13 73/clinchem.2005.052761)

62. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner B, Willett WC. A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. Human Reproduction 2007 221340–1347. (doi:10.1093/ humrep/dem019)

63. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. American Journal of Clinical Nutrition 2000 72690–693.

64. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TR. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. American Journal of Clinical Nutrition 1981 342359–2363.

65. Kamycheva E, Joakimsen RM. Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. Journal of Nutrition 2003133 102–106.

66. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007 922017–2029. (doi:10.1210/jc.2007–0298)

67. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2003 84223–230. (doi:10.1016/S0960–0760(03)00032–3)

68. Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25- dihydroxyvitamin D (3). Cell Biochemistry and Function 2002 20227–232. (doi:10.1002/cbf.951)

69. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. Diabetologia 1967 3 47–49. (doi:10.1007/BF01269910)

70. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2009 94 26–34. (doi:10.1210/jc. 2008–1454)

71. Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. Gastroenterology 2007132 2169–2180. (doi:10.1053/j.gastro.2007.03.059)

72. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, Duleba AJ. Effects of simvastatin and metformin on polycystic ovary syndrome after six months of treatment. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011 963494–3501. (doi:10.1210/jc.2011–0501)

73. Sathyapalan T, Shepherd J, Arnett C, Coady AM, Kilpatrick ES, Atkin SL. Atorvastatin increases 25-hydroxy vitamin D concentrations in patients with polycystic ovary syndrome. Clinical Chemistry 2010 561696–1700. (doi:10.1373/clinchem.2010. 144014)

74. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. Fertility and Sterility 2009 921381–1383. (doi:10.1016/j.fertnstert.2009.05.002)

75. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. European Journal of Endocrinology 2011164 741–749. (doi:10.1530/EJE-11–0134)

76. Ranjzad F, Mahban A, Shemirani AI, Mahmoudi T, Vahedi M, Nikzamir A, Zali MR. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2011 28225–232. (doi:10.1007/s10815–010–9506–4)

77. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, Kiel DP, Streeten EA, Ohlsson C, Koller DL, Peltonen L, Cooper JD, O'Reilly PF, Houston DK, Glazer NL, Vandenput L, Peacock M, Shi J, Rivadeneira F, McCarthy MI, Anneli P, de Boer IH. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. Lancet 2010376 180–188. (doi:10.1016/S0140–6736(10)60588–0)

78. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. Steroids 1999 64430–435. (doi:10.1016/S0039–128X(99)00012–4)

79. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, Ersoy C, Guclu M, Ozkaya G, Tuncel E, Erturk E, Imamoglu S. The effect of vitamin Dreplacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. Journal of Endocrinological Investigation 2010 33234–238.

80. Kotsa K, Yavropoulou MP, Anastasiou O, Yovos JG. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility 2009 921053–1058. (doi:10. 1016/j.fertnstert.2008.07.1757)

81. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women — a pilot study. Journal of Endocrinological Investigation 2011 34757–763. (doi:10.3275/7748)

82. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 2009 48142–147. (doi:10.1016/S1028–4559(09)60275–8)

83. Knight JA, Wong J, Blackmore KM, Raboud JM, Vieth R. Vitamin D association with estradiol and progesterone in young women. Cancer Causes and Control 2010 21479–483. (doi:10.1007/s10552–009–9466–0)

84. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. Journal of the National Cancer Institute 2007 991594–1602. (doi:10.1093/jnci/djm204)

85. Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, Vigano P. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. Human Reproduction 2007 222273–2278. (doi:10.1093/humrep/dem142)

86. Hartwell D, R0dbro P, Jensen SB, Thomsen K, Christiansen C. Vitamin D metabolites — relation to age, menopause and endometriosis. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 1990 50115–121. (doi:10.3109/00365519009089142)

87. Vilarino FL, Bianco B, Lerner TG, Teles JS, Mafra FA, Christofolini DM, Barbosa CP. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis. Human Immunology 2011 72359–363. (doi:10.1016/j. humimm.2011.01.006)

88. Faserl K, Golderer G, Kremser L, Lindner H, Sarg B, Wildt L, Seeber B. Polymorphism in vitamin D-binding protein as a genetic risk factor in the pathogenesis of endometriosis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011 96 E233-E241. (doi:10.1210/jc.2010–1532)

89. Borkowski J, Gmyrek GB, Madej JP, Nowacki W, Goluda M, Gabrys M, Stefaniak T, Chelmomka-Soyta A. Serum and peritoneal evaluation of vitamin D-binding protein in women with endometriosis. Postepy Higieny i Medycyny Ddoswiadczalnej 2008 62103–111.

90. Ferrero S, Gillott DJ, Anserini P, Remorgida V, Price KM, Ragni N, Grudzinskas JG. Vitamin D binding protein in endometriosis. Journal of the Society of Gynecological Investigation 2005 12272–277. (doi:10.1016/j.jsgi.2005.01.027)

91. Dent CE, Gupta MM. Plasma 25-hydroxyvitamin-D-levels during pregnancy in Caucasians and in vegetarian and nonvegetarian Asians. Lancet 1975 21057–1060. (doi:10.1016/ S0140–6736(75)90430–4)

92. Turton CW, Stanley P, Stamp TC, Maxwell JD. Altered vitamin-D metabolism in pregnancy. Lancet 1977 1222–225. (doi:10. 1016/S0140–6736(77)91017–0)

93. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. American Journal of Clinical Nutrition 2008 881519–1527. (doi:10.3945/ ajcn.2008.26182)

94. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, Williams MA. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. PLoS ONE 3 e3753. (doi:10.1371/journal.pone.0003753)

95. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. Diabetes Metabolism Research and Reviews 2008 24 27–32. (doi:10.1002/dmrr.737)

96. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2007 923517–3522. (doi:10.1210/jc.2007–0718)

97. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. Journal of Nutrition 2009139 1157–1161. (doi:10.3945/jn.108.103168)

98. Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, Meltzer HM. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. Epidemiologyт20720–726. (doi:10.1097/EDE.0b013e3181a70f08)

99. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, Cooper ME, Parrott MS, Roberts JM, Marazita ML, Simhan HN. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for gestational age births in white women. Journal of Nutrition 2010140 999–1006. (doi:10.3945/jn.109.119636)

100. Brooke OG, Brown IR, Bone CD, Carter ND, Cleeve HJ, Maxwell JD, Robinson VP, Winder SM. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. BMJ 1980280 751–754. (doi:10.1136/bmj.280.6216.751)

101. Wagner CL, Greer FR & American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008122 1142–1152. (doi:10.1542/peds.2008–1862)

102. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, Arden NK, Godfrey KM, Cooper C. Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. Lancet 2006367 36–43. (doi:10.1016/ S0140–6736(06)67922–1)

103. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, Kleinman K, Gillman MW. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. American Journal of Clinical Nutrition 2007 85788–795.

104. McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? Medical Hypotheses 2001 56367–371. (doi:10.1054/mehy.2000.1226)

105. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. Journal of Bone and Mineral Research 2011 262341–2357. (doi:10.1002/ jbmr.463)

106. Hollis BW. Randomized controlled trials to determine the safety of vitamin D supplementation during pregnancy and lactation. In Fourteenth Workshop on Vitamin D. Brugge, Belgium, 2009.

107. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011 961911–1930. (doi:10.1210/jc.2011–0385)

108. Heany RP. Vitamin D in health and disease. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2008 31535–1541. (doi:10. 2215/CJN.01160308)

109. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporosis International 1997 7439–443. (doi:10.1007/s001980050030)

110. Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility: a systematic review. European Journal of Endocrinology (2012) 166765–778.

Течение и исход беременности у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью разных возрастных групп

О.И. Лосева, аспирант
С.Н. Гайдуков, д.м.н., проф.
Е.Н. Комиссарова, д.б.н., проф.
Т.А. Либова, к.м.н, доцент
Т.А. Прохорович, к.м.н, доцент

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Course and outcome of pregnancy in women with isthmic-cervical insufficiency of different age groups

O.I. Loseva, S.N. Gaidukov, E.N. Komissarova, T.A. Libova, T.A. Prokhorovich
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Резюме
Возрастной фактор играет важную роль во время беременности. Нередко роды в позднем репродуктивном периоде заканчиваются преждевременно. Одна из основных причин этого — истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). В связи с этим мы проследили течение беременности и родов у 62 женщин разных возрастных групп и выявили, что в позднем репродуктивном периоде количество преждевременных родов составляло 52,9%, что значительно выше по сравнению с женщинами других возрастных групп. Показана достаточная эффективность использования акушерского пессария для коррекции ИЦН.

Ключевые слова: ***преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность, возрастной фактор.***

Summary
The age factor plays an important role during pregnancy. Quite often childbirth in the late reproductive period ends early. One of the main reasons for it is the isthmic-cervical insufficiency (ICI). Because of it we have watch the course of pregnancy and childbirth at 62 women of different age groups and have revealed that in the late reproductive period the number of premature birth was 52,9% that is much higher in comparison with women of other age groups. The sufficient efficiency of use obstetric a pessary for correction of ICI.

Key words: ***premature birth, isthmic-cervical insufficiency, the age factor.***

Введение

В последнее время растет показатель родов в позднем репродуктивном периоде. В этом периоде женщина, как правило, имеет груз не только осложненного акушерско-гинекологического анамнеза, но еще и ряд соматических заболеваний, которые, в свою очередь, влияют на течение беременности и исход родов. Нередко беременность в старшем возрасте заканчивается преждевременно. В мире каждые 10 родов являются преждевременными.

С возрастом в организме изменяется эластичность соединительной ткани из-за снижения качества или количества коллагена [10]. Также известен тот факт, что в несостоятельной шейке матки содержание коллагена снижено за счет увеличения гидрофильных гликозаминогликанов и не коллагеновых белков. В связи с этим является актуальным проследить течение и исход беременности в разных возрастных группах.

Шейка матки во время беременности обеспечивает сохранение плодного яйца с эмбрионом в полости матки и предотвращение проникновения патогенной бактериальной флоры путем секреции слизи в цервикальном канале. Термин «созревание» шейки матки в конце беременности подразумевает укорочение, размягчение шейки матки и открытие цервикального канала. Преждевременное «созревании» шейки матки до 37 недель гестации является патологическим и свидетельствует о несостоятельности шейки матки. Впервые о таком состоянии шейки матки было упомянуто в 1958 году. Позже появился термин «истмико-цервикальная недостаточность». Причины данного заболевания полиэтиологичны и многообразны. Выделяют органическую и функциональную ИЦН. К органической относится травматическое повреждение шейки матки (разрывы шейки матки), связанное с предыдущими родами крупным плодом, плодом в тазовом предлежании, стремительными родами, применением акушерских щипцов, а также оперативными вмешательствами на шейки матки по поводу дисплазии. К функциональным причинам ИЦН можно отнести гиперандрогенемию и гипофункцию яичников и, как правило, недостаточность прогестерона при беременности, повышение уровня релаксина в крови женщины при стимуляции овуляции. Отдельное место занимает генетический фактор. Так, 25% пациенток имеют первую степень родства с женщинами, у которых была цервикальная недостаточность [6]. К факторам, отягощающим течение ИЦН, можно отнести многоплодие, многоводие, тяжелый физический труд.

Основной задачей лечения ИЦН является предотвратить уменьшение длины шейки матки и расширение цервикального канала, что может спровоцировать преждевременные роды. В нашем времени это достигается двумя путями: хирургическим и консервативным. Хирургический метод заключается в наложении циркулярного шва на шейку матки.

Впервые был использован Широдкаром в 1955 году и через два года Макдональдом. Также к хирургическим методам относится абдоминальный серкляж, выполняющийся как лапаротомным, так и лапароскопическим методом. Хирургические методы всегда требуют анестезиологического пособия, и, как у всех хирургических вмешательств, эти методы имеют показания и противопоказания, а также осложнения [1]. Консервативный метод представляет собой помещение акушерского разгрузочного пессария во влагалище с целью сакрализации шейки матки и перераспределения массы беременной матки на переднюю брюшную стенку с целью снижения давления на несостоятельную шейку матки. Преимущество метода заключается в его неинвазивности и простоте применения [8].

В настоящее время обращают внимание на ряд характеристик у женщин с ИЦН. Так, в исследовании С. Н. Гайдукова с соавт. (2016) показана связь невынашивания беременности с типом телосложения женщины. Вместе с тем данные об особенностях течения беременности у женщин с ИЦН различных возрастных групп в литературе представлены недостаточно [7].

Цель исследования

Дать сравнительную оценку течения беременностей и исходов родов у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью разных возрастных групп.

Материалы и методы исследования

Нами проведен анализ анамнеза, течения беременности и родов у 62 беременных женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. Все пациентки находились в группе риска по развитию ИЦН. Они были разделены на три группы по возрастному диапазону. В первую группу вошли 22 (35,5 %) пациентки в возрасте от 18 до 29 лет, во вторую — 23 (37,1 %) в возрасте от 30 до 34 лет и в третью — 17 (27,4 %) пациенток старше 35 лет. Самой возрастной пациенткой являлась беременная 41 года.

В первой группе первобеременными были 13 (20,9 %) женщин, повторно беременными — 9 (14,6 %) женщин; имеющих роды в анамнезе — 3 (4,8 %). Беременность наступила с помощью ЭКО у 2 (3,2) женщин. Во второй группе было самое большое число повторно беременных — 17 (27,4 %) женщин, первобеременных –6 (9,7 %) человек. ЭКО у 8 (12,9 %) обследованных женщин. В третьей группе была только одна первобеременная женщина (1,6 %), повторная беременность отмечена у 16 (25,5 %). Предшествующие роды имели 10 (16,1 %) пациенток. Беременность после ЭКО наступила у 4 (6,5 %) женщин.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез выявлен у 34 (55,4 %) пациенток. Превалировали гинекологические заболевания, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, наличие ИЦН при предыдущей беременности (табл. 1). Наиболее значимыми являлись заболевания и оперативные вмешательства на шейке матки, которые увеличивают риск развития ИЦН. Следует отметить, что коррекция пациенткам с дисплазии шейки матки разной степени преимущественно производилась путем конусовидной диатермокоагуляции.

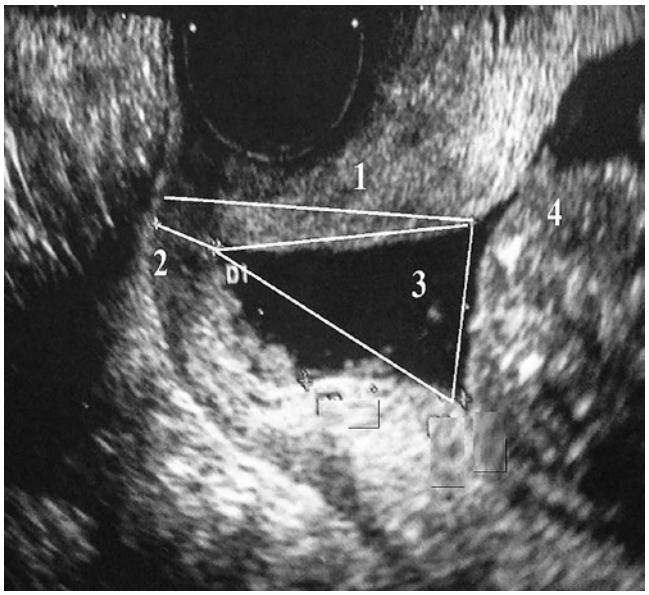


Рисунок 1. Ультразвуковая картина истмико-цервикальной недостаточности: 1) общая длина шейки матки; 2) воронкообразное открытие внутреннего зева; 3) сохраненная часть шейки матки; 4) предлежащая часть плода.

Диагноз ИЦН устанавливался на основе анамнестических данных, бимануального исследования, данных ультразвукового исследования. Шейка матки на сроке 25 недель беременности менее 30 мм у нерожавших, менее 25 мм у женщин с родами через естественные родовые пути, а также выявление при цервикометрии открытие цервикального канала и (или) воронкообразное расширение внутреннего зева являлись признаками несостоятельности шейки матки и требовали коррекции (рис. 1) Следует отметить, что данные, полученные при трансвагинальном ультразвуковом исследовании, в несколько раз превосходят данные, полученные абдоминальным доступом [4].

Результаты

Среднее значение срока гестации при которой выявлялась ИЦН в первой группе составляло 22 недели и 3 дня. Во второй и третьей группах — 24 и 23 недели беременности соответственно. Измерялась сохраненная часть шейки матки с помощью трансвагинального ультразвукового исследования от наружного зева до внутреннего или до вершины воронкообразного расширения внутреннего зева. В первой группе длина шейки матки была ниже по сравнению с другими группами — 15,6 мм; во второй и третьей группах — 20,2 и 19,6 мм соответственно. С помощью аппарата Pelvic Muscle Trainer, который используется для определения слабости тазовых мышц и их тренировки, производилось измерение силы мышц тазового дна. Датчик помещался во влагалище женщины, после того как автоматически надувалась манжетка датчика, женщина напрягала мышцы тазового дна и тем самым выталкивала воздух из манжетки. На циферблате фиксировались цифры максимального давления, с которым воздух проходил через датчик. Среднее значение измерения мышц влагалища обратно пропорционально возрастным группам: в первой группе — 64,1 мм рт. ст., во второй — 20,2 мм рт. ст., в третьей — 58 мм рт. ст.

Таблица 1
Особенности акушерско-гинекологический анамнез обследованных женщин

	1 группа		2 группа		3 группа	
	Абс. ч.	Процент	Абс. ч.	Процент	Абс. ч.	Процент
НМЦ разной этиологии	5	8,0	9	14,5	4	6,5
Воспалительные заболевания женских половых органов	3	4,8	5	8,0	7	11,3
Миома матки	1	1,6	2	3,2	2	3,2
Эндометриоз	0	–	4	6,5	2	3,2
Заболевания шейки матки	10	16,1	15	24,2	9	14,5
Коррекция дисплазии шейки матки	4	6,5	6	9,7	2	3,2
Искусственный аборт	1	1,6	5	8,0	9	14,5
Самопроизвольные выкидыши	5	8,0	5	8,0	9	14,5
Преждевременные роды	3	4,8	8	12,9	6	9,7
ИЦН	1	1,6	5	8,0	2	3,2

Таблица 2
Методы коррекции ИЦН

Методы коррекции	1 группа		2 группа		3 группа	
	Абс. ч.	Процент	Абс. ч.	Процент	Абс. ч.	Процент
Всего произведена коррекция ИЦН	17	77,3	17	73,9	14	82,4
Хирургическая коррекция	7	31,8	4	17,4	4	23,6
Коррекция АРП	10	45,5	13	56,5	10	58,8

Таблица 3
Особенности течения родового акта

Течение родов	1 группа		2 группа		3 группа	
	Абс. ч.	Процент	Абс. ч.	Процент	Абс. ч.	Процент
Через естественные родовые пути	19	86,4	16	69,6	14	82,4
Кесарево сечение	3	13,6	7	30,4	3	17,6
Родовозбуждение	11	50,0	6	26,1	5	29,4
Родостимуляция	7	31,8	3	13,0	2	11,8
Осложнения						
Преждевременные роды	5	22,7	8	34,7	9	52,9
Преждевременное излитие околоплодных вод	6	27,3	4	17,4	6	35,3
Стремительные роды	6	27,3	5	21,7	6	35,3
Разрывы мягких тканей родовых путей	4	23,5	2	8,7	3	17,6

Среднее значение измерение мышечной силы влагалищных мышц было меньшим в третьей группе женщин. Возможно, это обусловлено снижением коллагена в соединительной ткани, ее повышенной растяжимостью с возрастом женщин. J. Awwad с соавт. в 2012 году выявил, что слабость мышц тазового дна имеет место у 20,4 % женщин в возрасте 20–29 лет, у 50,3 % в возрасте 30–39 лет, у 77,2 % в возрасте 40–49 лет [2]. Это совпадает с данными литературы о том, что начальные формы дисфункции тазового дна обнаруживаются в репродуктивном возрасте [9]. Более того, относительно недавно установлено, что 25 % несостоятельности шейки матки связано с генетическим фактором, а именно с недостаточностью и заболеваниями соединительной ткани. [3, 5] В связи с этим можно предположить, что снижение мышечной силы тазового дна может являться предрасполагающим фактором к развитию ИЦН и в последующем к развитию пролапса тазовых органов.

В коррекции нуждались 48 (77,4 %) пациенток. У 8 (12,9 %) пациенток имелось пролабирование плодного пузыря во влагалище, и произвести коррекцию ИЦН было невозможно. Шести (9,7 %) пациенткам со сроком беременности 34–35 недель с признаками ИЦН коррекция не проводилась в связи со сроком гестации. Методы коррекции представлены в табл. 2. Как свидетельствуют приведенные данные, во всех обследованных группах наиболее часто использовался консервативный метод коррекции с применением разгрузочного акушерского пессария. В то же время наиболее высокий процент хирургической коррекции отмечен в первой группе беременных.

В табл. 3 представлены течение и осложнения при родоразрешении. Установлен более высокий процент преждевременных родов у пациенток в третьей группе. Также в этой группе наиболее часто встречались преждевременное излитие околоплодных вод и стремительные роды. Осложнения в виде разрыва тканей родовых путей наблюдались выше в первой группе (23,5 %). В первой группе более высокая частота эпизиотомии связана с большим процентом нерожавших женщин в этой группе и высокими показателями массы новорожденных. Так, масса тела новорожденных в первой группе составила 148,6 г, длина тела — 50,7 см; во второй и третьей группах — 2828,6 г и 49,5 см и 2639,4 г и 45,5 см соответственно. Все дети родились с оценкой по шкале Апгар не ниже 7 баллов. Исходя из того, что в третьей группе больший процент преждевременных родов, средние показатели физического развития не столь велики по сравнению с первой группой.

Выводы

Таким образом, развитие несостоятельности шейки матки у женщин в позднем репродуктивном периоде отягощает течение цервикальной недостаточности и увеличивает риск преждевременных родов при данном заболевании. На основании полученных данных, пациенток в возрасте 35 и более лет должны быть отнести в группу риска по развитию ИЦН. У пациентки следует измерять силу мышц тазового дна. При их недостаточности следует отнести в группу риска по ИЦН и преждевременным родам.

Список литературы

1. *Audu BM, Chama CM, Kyari OA. Complications of cervical cerclage in women with cervical incompetence. // Gynaecol Obstet 2003; 83: 299–300.*
2. *Awwad J., Sayegh R., Yeretzian J., Deeb M.E. Prevalence, risk factors, and predictors of pelvic organ prolapse: a communitybased study // Menopause. 2012 Vol. 19. № 11 P. 1235–1241.*
3. *DE Vos M, Nuytinck L, Verellen C, DE Paepe A. Preterm premature rupture of membranes in a patient with the hypermobility type of the Ehlers-Danlos syndrome. A case report. Fetal Diagn Ther 1999; 14: 244–7.*
4. *Hernandez-Andrade E, Romero R, Ahn H, et al. Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. // Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25:1682–9. doi: 10.3109/14767058.2012.657278.*
5. *Meijboom LJ, Drenthen W, Pieper PG, et al. Obstetric complications in Marfan syndrome. // Cardiol 2006;110:53–9.*
6. *Warren JE, Nelson LM, Stoddard GJ, Esplin MS, Varner MW, Silver RM. Polymorphisms in the promoter region of the interleukin-10 (IL-10) gene in women with cervical insufficiency. Am // Obstet Gynecol 2009;201:372 e1–5.*
7. *Гайдуков С.Н. Томаева К.Г. Комиссарова Е.Н. Невынашивание беременности у женщин разных типов телосложения. // Педиатр. 2016. Т. 7 № 4 с.— 57–60.*
8. *Гайдуков С.Н., Атласов В.О., Лосева О.И. и др. Истмико-цервикальная недостаточность. Хирургические и консервативные методы коррекции.— 2-е изд, перераб. и доп.— СПб.: Издание ГПМУ, 2016.— 32 с*
9. *Тигиева А.В. Несостоятельность тазового дна у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 2014.*
10. *Тихомирова Е.В. Урогенитальные расстройства. Перименопауза и урогенитальные расстройства. // Consilium medicum.— 2006.— 8.— № 6.*

МОСКОВСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ

Приглашает принять участие в ежегодной

XIX выездной сессии МНОАР

30 марта 2018 года, Голицыно

Вход на заседания сессии свободный. Бесплатная регистрация на месте в день проведения (выдаются материалы сессии). Помимо обширной научной программы проводится выставка продукции ведущих медицинских и фармацевтических компаний.

Постменопаузальный остеопороз у женщин с ожирением в климактерии (обзор литературы)

Я. З. Зайдиева, д.м.н., проф., рук. отделения[1]
Е. В. Кручинина, научный сотрудник отделения[1]
М. А. Идрисова, ассистент кафедры акушерства и гинекологии[2]

[1]Отделение гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва
[2]Кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВПО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Postmenopausal osteoporosis in women with obesity in menopause (review of literature)

Ya. Z. Zaydieva, E. V. Kruchinina, M. A. Idrisova

Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Moscow;
Dagestan State Medical University, Makhachkala; Russia

Резюме

Постменопаузальный остеопороз и ожирение — два метаболических заболевания, распространенность которых возросла за последние десятилетия. Отчасти это может быть связано с глобальным постарением населения многих стран мира. Эти два нарушения, ранее считавшиеся взаимоисключающими, имеют ряд особенностей и представляют спектр проблем для клиницистов. Обе болезни имеют генетическую основу и подвержены различным влияниям окружающей среды; они начинаются в молодом возрасте, хотя развитие полной клинической картины может занять десятилетия, связаны со значительной заболеваемостью и смертностью, и обе могут присутствовать у одного пациента одновременно, многократно усиливая свое патологическое влияние.

Ключевые слова: ***постменопаузальный остеопороз, ожирение, остеоденситометрия, лептин, костная ткань.***

Summary

Postmenopausal osteoporosis and obesity are two metabolic diseases, the prevalence of which has increased in recent decades. In part, this may be due to the global 'aging' of the population of many countries in the world. These two disorders, previously considered mutually exclusive, have a number of characteristics and represent a range of problems for clinicians. Both diseases have a genetic basis and are susceptible to various environmental influences; they begin at a young age, although the development of a complete clinical picture can take decades, associated with significant morbidity and mortality, and both can be present in one patient at the same time, multiplying their pathological impact many times.

Key words: ***postmenopausal osteoporosis, obesity, osteodensitometry, leptin, bone tissue.***

Постменопаузальный остеопороз (ОП) представляет собой полиэтиологическое заболевание, развитие которого зависит от генетической предрасположенности, эндокринологического статуса, наличия сопутствующих заболеваний, процессов старения человека и индивидуальной продолжительности жизни, физической активности, образа жизни [1].

В последние десятилетия ОП в связи с повсеместным распространением и прогрессивным увеличением численности больных приобрел характер неинфекционной эпидемии и закономерно признан одной из наиболее значимых общемировых проблем здравоохранения. По экспертной оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ОП входит в десятку важнейших заболеваний [2, 4, 5]. Медико-социальные последствия ОП — повышенная инвалидизация и смертность населения и связанный с этим рост материальных затрат системы здравоохранения — обусловлены прежде всего остеопоротическими переломами позвонков и периферических костей скелета [4, 6].

Среди лиц в возрасте 50 лет и старше ОП в России выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43 и 44% соответственно [7]. В целом ОП страдают около 14 млн человек и еще 20 млн людей имеют снижение минеральной плотности кости (МПК), соответствующее остеопении [2, 3, 5, 8].

Одним из самых обсуждаемых на сегодняшний день является вопрос взаимосвязи ОП с избыточной или недостаточной массой тела (МТ). Ассоциация низкой МТ и ОП в целом ясна, но постулат о том, что ожирение является фактором риска (ФР) ОП, все еще вызывает недоумение. Между тем патогенетическая взаимосвязь этих двух социально значимых заболеваний однозначно существует.

Таким образом, ОП и ожирение — это метаболические заболевания, распространенность которых сильно возросла за последние десятилетия, что может быть связано с глобальным постарением населения многих стран мира. Эти два нарушения, ранее считавшихся взаимоисключающими, имеют ряд особенностей и представляют спектр проблем для врачей различного профиля. Интересно, что обе болезни имеют генетическую основу и подвержены различным влияниям окружающей среды; они начинаются в молодом возрасте, хотя развитие полной клинической картины может занять десятилетия, связаны со значительной заболеваемостью и смертностью, и обе могут присутствовать

у одного пациента одновременно, многократно усиливая свое патологическое влияние [9].

Принимая во внимание тот факт, что ОП протекает без характерной клинической картины, а порою вплоть до появления перелома, важным направлением в изучении ОП является выявление новых факторов риска его развития и переломов. С позиций доказательной медицины расширение таких знаний даст возможность своевременно рекомендовать лечебно-профилактические мероприятия, которые смогли бы обеспечить эффективное снижение риска остеопоротических переломов, минимизируя тем самым немалые затраты здравоохранения по восстановлению здоровья лицам, подвергшихся данным переломам.

К причинам, приводящим к увеличению массы тела у женщин в постменопаузе, можно отнести: уменьшение физической активности и, как следствие, снижение энергозатрат; изменение адаптационных возможностей организма и метаболизма, в частности, нарушение липидного и углеводного обменов. Немаловажно и то, что увеличение массы тела с возрастом сопровождается не только приростом жировой массы (ЖМ), но и перераспределением ее в область передней брюшной стенки, т.е. переход от гиноидного (женского) типа ожирения к андроидному (мужскому) [10, 11, 12, 13].

Таким образом, выделяют два типа ожирения: 1) андроидный или центральный тип, характеризующийся избыточным отложением жировой ткани в области живота и верхней части туловища 2) гиноидный тип или периферический с локализацией жировой ткани преимущественно в области ягодиц и бедер, который чаще встречается у женщин. Особенности отложения жировой ткани в организме ассоциируются с риском развития ряда заболеваний. Наиболее неблагоприятным является андроидный или абдоминальный тип ожирения, сочетающийся, как правило, с комплексом гормональных и метаболических факторов риска [14, 15, 16].

Также в период менопаузы на фоне снижения продукции эстрогенов отмечается относительное преобладание андрогенов, секретируемых клетками стромы яичников под влиянием возросшего уровня гонадотропинов (ЛГ), что может, в свою очередь, способствовать перераспределению жировой ткани по андроидному типу [17].

Одним из самых обсуждаемых на сегодняшний день является вопрос взаимосвязи ОП с избыточной или недостаточной массой тела (МТ). Ассоциация низкой МТ и ОП в целом ясна, но постулат о том, что ожирение является фактором риска ОП, все еще вызывает недоумение. Между тем патогенетическая взаимосвязь этих двух социально значимых заболеваний однозначно существует.

Учитывая тот факт, что избыточная масса тела является причиной значительной доли общего бремени заболеваний в Европейском регионе, на эту проблему ежегодно приходится свыше 1 млн смертей и 12 млн лет жизни с плохим состоянием здоровья, нам представилась возможность рассмотреть патогенетические механизмы влияния ожирения на костную ткань у женщин в ПМ. Как известно, избыточная масса тела и ожирение являются факторами риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни, ишемического инсульта, рака ободочной кишки, рака молочной железы, рака эндометрия и остеоартрита, а также оказывают негативное влияние на психологическое здоровье людей и качество их жизни. Едва ли не единственным положительным аспектом наличия ожирения считался его защитный эффект в отношении развития остеопороза [9].

Одними из самых распространенных неинфекционных заболеваний современного мира, развитие которых обусловлено взаимодействием ряда генетических и средовых факторов, являются ожирение и ОП [18, 19]. Немалое количество эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что избыточный вес коррелирует с высокой минеральной плотности кости (МПК), а снижение массы тела может ассоциироваться с потерей костной ткани [20, 21]. Принято также считать, что большая масса тела оказывает механическую нагрузку на кость, что вызывает увеличение толщины и массы костных балок [22]. С другой стороны, адипоциты рассматриваются как важный источник синтеза эстрогенов, ингибирующих резорбцию кости. Следовательно, прирост жировой ткани и увеличение ИМТ в постменопаузе могут ассоциироваться с повышенной периферической продукцией эстрогенов, приводящей к увеличению костной массы. И, наконец, гиперинсулинемия, являющаяся следствием инсулинорезистентности (ИР) у тучных, может приводить к гиперпродукции андрогенов и эстрогенов при одновременном снижении синтеза глобулина, связывающего половые стероиды. Все описанные изменения могут приводить к угнетению функции остеокластов и, возможно, активации остеобластов [23], и у лиц с ожирением следует ожидать меньшей частоты ОП.

Однако исследования последних лет показали, что взаимоотношения ОП и ожирения более сложны и не столь однозначны. В частности, на животных моделях получены противоречивые данные о влиянии лептина на костеобразование у мышей с различной чувствительностью рецепторов [23, 24].

Проводимые ранее исследования о взаимоотношениях ожирения и ОП учитывали в основном взаимоотношения ИМТ и МПК, основываясь на мнении, что повышенная механическая нагрузка на кости приводит к росту МПК [22]. Однако указанные исследования не учитывали взаимоотношения соотношений тощей и жировой массы тела, в связи с чем их результаты не отражают в полной мере влияния собственно ожирения, как заболевания, на развитие ОП в качестве маркера повышенного риска переломов.

Интересным оказалось исследование, объектом которого были добровольцы двух рас: 1988 здоровых представителей азиатской расы (878 женщин и 1100 мужчин) в возрасте от 19 до 45 лет и 4489 европеоидов (2667 женщин и 1822 мужчины) от 19 до 90 лет. МПК измерялась в бедренной кости и поясничном отделе позвоночника методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии (ДРА). Композиционный состав тела также

оценивался с помощью ДРА по программе «Сканирование всего тела». При анализе полученных результатов принимались во внимание пол, возраст, рост, менопаузальный статус, курение, физическая активность, так как эти факторы могут оказывать влияние как на МПК, так и на динамику массы тела. Также был проведен большой статистический поиск в отношении фенотипических особенностей костной ткани в зависимости от действия на них генетических факторов и факторов внешней среды [25].

При анализе данных исследования получены как предполагаемые, так и совершенно неожиданные результаты, ключевые из которых можно охарактеризовать следующим образом. Жировая масса тела сама по себе не обладает протективным воздействием на МПК. Более того, при исключении влияния общей массы тела была получена обратная зависимость между МПК и жировой массой тела. Механическое же воздействие жировой массы оказывает позитивное влияние на МПК. Эти результаты наблюдались в обеих популяционных группах [25].

В дополнение следует заметить также, что полученные отрицательные генетические корреляции между жировой массы и костной массы могут быть объяснены так: развитие адипоцитов и остеобластов происходит из мезенхимальной стромальной клетки с дальнейшей их активацией через PPARγ. Вероятно, при ожирении превалирует адипогенез, обедняя при этом развитие остеобластов [25].

Таким образом, исследования, проведенные в последние годы, изменили взгляды на взаимоотношения костной массы и массы тела. Еще в одном масштабном исследовании, включавшем 60000 женщин и мужчин, было показано, что низкая костная масса ассоциировалась с риском переломов, но остеопения и ОП часто сопровождались абдоминальным ожирением (АО) [26, 27, 28]. Затем в одномоментном исследовании женщин в постменопаузе одного из районов города Москвы было отмечено, что у 66% женщин с остеопенией и ОП был высокий и очень высокий ИМТ [29]. Интересно, что исследования некоторых зарубежных авторов показали, что у женщин и мужчин с метаболическим синдромом, одним из проявлений которого является ожирение, низкая МПК проксимального отдела бедренной кости и периферические переломы встречались достоверно чаще по сравнению с лицами аналогичной возрастной группы без метаболического синдрома [30, 31]. Однако в других исследованиях отрицательная связь МС с низкой МПК не была подтверждена. У 195 женщин в постменопаузе показатели МПК с МС и без него не различались, а периферические переломы у женщин без МС встречались достоверно чаще [32]. Такие противоречивые результаты при изучении связи между МПК и МТ могут быть связаны с тем, что отдельные компоненты массы тела — тощая и жировая массы неодинаково влияют на МПК. Так, в ранее проведенных исследованиях не изучался состав тела (количество тощей и жировой массы), поэтому неизвестно, за счет какого именно компонента повышенная масса тела ассоциировалась с высокой или низкой МПК.

Еще в одном исследовании с участием 398 женщин и мужчин было показано, что у пациентов с ИМТ выше 30 кг/м масса тела обратно коррелировала с МПК, в то время как у пациентов с ИМТ 25,0–29,9 кг/м масса тела оказывала протективный эффект в отношении костной массы [33]. Premaor M. и соавт. показали значимое увеличение риска переломов бедренной кости у женщин в постменопаузе с ожирением [34]. Учитывая противоречивые результаты исследований, можно предположить, что региональные различия отложения жировой ткани в теле человека могут иметь разнонаправленное влияние на скелет. Возможно, положительно влиять на формирование кортикальной костной ткани может достаточное, но не избыточное количество жировой ткани, усиливая тем самым механическую нагрузку, особенно в период роста. Или же собственно жировая масса не влияет вообще на костную ткань, т.е. ее действие на скелет опосредовано другими факторами.

Вернемся к патогенности абдоминального (висцерального) ожирения, в частности, на костную ткань. Интересен тот факт, что преобладание секреторной или механической функции жировой ткани, являющейся одной из составляющих массу тела, обусловлено местом локализации жировых клеток (подкожным или висцеральным). Висцеральный жир незаметен, но более опасен, так как откладывается вокруг тела и в самих внутренних органах, проникая в мышечные волокна и ухудшая их функцию. Так, в работах Gilsanz V. и соавт., при исследовании костной ткани было показано, что у 100 здоровых женщин в возрасте 12–25 лет количество подкожной жировой ткани прямо связано с МПК, а количество висцерального жира обратно коррелировало с костной массой. Авторы предположили, что у висцерального и подкожного жира есть противоположные эффекты на скелет. Т. е. в то время как подкожный жир увеличивает прочность кости, висцеральный жир представляет собой патогенные жировые отложения [35, 36].

Крупное исследование было проведено американскими исследователями, в котором одномоментно измеряли МПК позвоночника, проксимального отдела бедренной кости, всего тела и оценивали состав тела методом ДРА у 4585 пременопаузальных, 2248 постменопаузальных женщин и 7137 мужчин. В результате обследования была выявлена обратная корреляция жировой массы с содержанием костного минерала в проксимальном отделе бедра и всего тела, в связи с чем авторы сделали вывод, что риск ОП был значительно выше у пациентов с большим содержанием ЖТ независимо от МТ [37].

Таким образом, ЖТ выступает как эндокринный орган, выполняющий ряд эндокринных, паракринных и аутокринных функций, т.е. активно секретирует эстрогены (ароматаза адипоцитов способствует синтезу эстрогенов из надпочечниковых андрогенов), ангиотензиноген, простагландины, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), лептин, резистин, адипонектин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1), ингибитор активатора плазминогена-I (ИТАП-I) [38, 39]. Как уже

было отмечено, наибольшей секреторной активностью обладает висцеральная жировая ткань [40]. Некоторые из выделяемых адипоцитами биологически активных факторов контролируют МТ, регулируя потребление пищи и поддерживая энергетический баланс. Другие, в частности, ФНО-α и ИЛ-6, являются провоспалительными цитокинами, способны ингибировать формирование костной ткани, в частности, путем внесения изменений в главный сигнальный путь остеогенеза — Wnt-β-катенин. Подавление дифференциации остеобластов также может быть связано с адипоцитогенными секреторными факторами, такими как свободные жирные кислоты и Dkk-1 (Dickkopf-related protein 1), ингибиторами Wnt-сигнального пути [41]. Преадипоцитарный фактор 1 (Pref-1) и эпидермальный ростовой фактор, которые выделяются пре-адипоцитами и индуцируют пролиферацию ЖТ в костном мозге, дополнительно обладают способностью подавлять активность остеобластов [42].

Важно отметить, что производимые жировой тканью гормоны и адипоцитокины определяют тип взаимодействия между костной и жировой тканью. В эксперименте клетки висцеральной жировой ткани показали способность подавлять активность остеобластов гораздо больше, чем клетки подкожной ЖТ [43].

Из всех известных адипоцитокинов, возможно, обладающих влиянием на костный метаболизм, наиболее изученным на сегодняшний день является лептин.

Лептин — это гормон пептидной природы, выделенный в 1994 году Y. Zhang и соавт. [44]. Лептин является секретируемым продуктом ob-гена, продуцируется он адипоцитами жировой клетчатки, а также в плаценте и желудке. Синтез его кодируется информационной РНК гена ожирения ob, находящейся на хромосоме 7g31 [45]. Секреция лептина в адипоцитах носит импульсивный характер с циркадным ритмом, с максимальной концентрацией преимущественно в ранние утренние часы и минимальным уровнем с 15 до 17 часов [46]. Концентрация лептина в крови находится в прямой зависимости от количества ЖТ в организме [45]. Уровень лептина зависит от пола, возраста, состояния развития организма как в норме, так и при патологии. При ожирении уровень плазменного лептина значительно повышается, причем у женщин гораздо выше, чем у мужчин [46,47]. Половой диморфизм однозначно определяет повышенное содержание жировых клеток в организме женщины.

Ducy P. и соавт., а также Takeda S. и соавт. в своих исследованиях показали, что МПК зависит от влияния гормона лептина и его действие может быть опосредовано через симпатическую нервную систему [48, 49]. Недавние исследования подтвердили, что усиление симпатической активности также способствует резорбции кости [50]. Эти выводы противоречат другим данным, показывающим, что лептин способствует дифференциации остеобластов и влияет непосредственно на процесс резорбции кости [51, 52, 53]. Однако как и его влияние на расход энергии и питание, комплекс действия лептина на кости лучше всего можно объяснить его способностью действовать положительно в периферических тканях или отрицательно, через центральные механизмы регуляции, с участием активации симпатической нервной системы. Преобладание периферического эффекта лептина над центральным на кости у тучных мышей по-прежнему остается спорным [54] и в конечном итоге зависит от неоднородности в составе костного мозга, эффекта лептинорезистентности на уровне гипоталамуса и степени симпатической иннервации [55, 56].

Антагонистом лептина является адипонектин, который синтезируется и секретируется исключительно жировой тканью [57, 58]. Адипонектин описан четырьмя независимыми исследовательскими группами в 1995–1996 годах в жировых клетках мышей и человека [59]. Также обладает эффектами потенцировать костный метаболизм, однако его действие не однозначно и требует дальнейшего изучения.

В настоящее время изучение и анализ жировой ткани в составе костной ткани, их взаимодействия и взаимосвязи началось как на молекулярном, так и на клиническом уровнях. Несколько исследований рассмотрели функции адипоцитов в костном мозге.

Как известно, остеокласты происходят из гемопоэтических предшественников в костном мозге, а остеобласты в результате дифференциации мезенхимальных стволовых клеток, которые являются также предшественниками адипоцитов и в значительной степени индуцируют интерес к изучению взаимосвязи ожирения и ОП.

При исследовании особенностей дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток после наступления менопаузы было показано, что мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, взятые у пациенток с ОП, выделяют больше маркеров для дифференцировки адипоцитов чем те, что были взяты у пациенток нормальной костной массой [60], и большее количество мезенхимальных стволовых клеток дифференцировалось в адипоциты, а не в остеобласты [61]. Важно отметить, что адипоциты в костном мозге могут не только подавлять остеобластогенез, но и могут способствовать резорбции кости, поскольку костно-мозговые адипоциты, так же как адипоциты любой другой локализации, выделяют провоспалительные цитокины, способные стимулировать остеокласты [62]. Martin R. и соавт. показали, что у крыс после овариэктомии была обнаружена выраженная инфильтрация адипоцитами костного мозга, что подтверждает важную роль эстрогенов в регулировании количества адипоцитов [63]. С другой стороны, наличие ароматазы в жировых клетках костного мозга способно обеспечить превращение тестостерона (Т) в эстрон и эстрадиол, которые, в свою очередь, могут сдерживать процессы резорбции кости [64]. Регуляция дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты или остеобласты происходит под контролем PPARγ 2. Активация PPARγ 2 способствует преимущественной дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты, а не в остеобласты [65]. Подтверждение ключевой роли PPARγ в распределении мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты получили Akune T. и соавт., показав, что его недостаточность привела к увеличению остеобластогенеза

в эксперименте in vitro и увеличению объема трабекулярной костной ткани в естественных условиях [66]. Кроме того, лечение СД у взрослых мышей с применением розиглитазона (повышающего чувствительность к инсулину, активируя PPARy) привело к значительному ухудшению в трабекулярной архитектуре, снижению формирования костей и увеличению ожирения костного мозга [67]. Однако в системном обзоре Rosen C.J. и Bouxsein M.L. также отмечено, что увеличение количества жира в костном мозге не означает, что адипоциты могут полностью перекрывать путь дифференцировки предшественникам остеобластов. Косвенным доказательством этого является эффект тиазолидиндионовых производных, которые могут активировать PPARy, приводя к ожирению костного мозга, но без изменения МПК [68].

Как видим, с возрастом у женщин происходит не только увеличение и перераспределение подкожного и висцерального жира, но и увеличивается количество жира в костном мозге вследствие повышенной продукции адипоцитов из мезенхимальных стволовых клеток, и при этом снижается количество образованных остеобластов из мезенхимальных стволовых клеток, нарушается их функция, что наряду с усиленной резорбцией приводит к дефекту формирования костной ткани.

На сегодняшний день, исходя из результатов немногих исследований взаимосвязи МПК и компонентов состава тела, можно предполагать, что нагрузка весом тела, обусловленная размерами самого скелета, мышечной массой, связочным аппаратом и внутренними органами, оказывает действие на костную массу. Вопрос о влиянии жировой массы на скелет остается до конца не изученным. Возможно, что воздействие жировой ткани на кость зависит от структуры жира, его локализации и эндокринной функции.

Таким образом, вопрос влияния ожирения на риск развития низкотравматичных переломов до настоящего времени остается открытым и требует проведения дальнейших крупных исследований.

В настоящее время для количественного исследования костной массы или ее эквивалента (МПК), а также качества кости является денситометрия — один из наиболее значимых в диагностике метаболических заболеваний скелета и практически единственный метод неинвазивной оценки риска костной травмы при постменопаузальном остеопорозе [69, 70].

Возможности ДРА не ограничиваются только определением количества МПК. Программное обеспечение «Сканирование всего тела» (Whole Body) позволяет определить содержание трех составляющих: минералов, жировой массы и безжировой массы (БМ) (мышцы, жидкие среды) [71].

Денситометрическое измерение состава тела включает:

- висцеральную жировую ткань в граммах;
- содержание костного минерала (BMC);
- общую массу в граммах (сравнение с показателем в молодом возрасте [YN] и с показателем того же возраста [AM] в перцентилях);
- соотношение процентов андроидной / гиноидной жировой массы;
- процент жировой массы (сравнение с показателем YN и AM в перцентилях);
- ИЖМТ (общая жировая масса тела в граммах/рост2)
- отношение жировой массы тела и конечностей в граммах (сравнение с показателем YN и AM в перцентилях);
- индекс периферической тощей массы (БМ конечностей в граммах/рост2) сравнение с показателем YN и AM в перцентилях);
- индекс тощей массы (общая БМ в граммах/рост2) (сравнение с показателем YN и AM в перцентилях) [72, 73].

По результатам определения количества жировой ткани, полученного в ходе проведения ДРА, в последнее время предложено рассчитывать такой показатель, как ИМЖТ, который, по мнению ряда авторов, более точно отражает степень избытка жировой ткани, чем расчет ИМТ. Принято считать, что у женщин нормальное количество жировой ткани не должно превышать 35% от общего веса, а у мужчин — 30%. Формула расчета ИМЖТ аналогична расчету ИМТ и отличается лишь тем, что учитывает не общий вес больного, а только количество жира. Однако по оценке количества жира с использованием данного индекса имеются единичные исследования [74].

Как видим, на сегодняшний день ДРА является единственным стандартизированным методом диагностики постменопаузального остеопороза с рядом таких преимуществ, как минимальная доза облучения, быстрота выполнения и низкая стоимость исследования.

Список литературы

1. *Евстигнеева Л.П., Солодовников А.Г., Ершова О.Б., и др. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение.2-е издание, переработанное и дополненное. М., 2010. 272 с. Сер. «Клинические рекомендации».*
2. *Лесняк О.М. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд.М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.272 с.*
3. *Лесняк О.М., Ершова О.Б. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. Издание Международного Фонда остеопороза. 2011. С. 46–52.*
4. *Bartl R. Osteoporose. Georg Thieme Verlag K.G. Stuttgart. 2008. 287 p.*
5. *Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. On behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF) (2012) // European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis. 2012.*
6. *Kanis J.A., Compston J., Cooper C. et al. The burden of fractures in the European Union in 2010 // Osteoporos. Int. 2012. V. 23 (Suppl 2). P. 57 (18).*
7. *Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003,524 с.*
8. *Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Clarke B.L., Harris S.T., Hurley D.L., Kleerekoper M., Lewiecki E.M., Miller P.D., Narula H.S., Pessah-Pollack R., Tangpricha V., Wimalawansa S.J., Watts N.B. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis // Endocr.Pract. 2016. 2. 22 (Suppl 4). P. 1–42.*
9. *Шишкова В.Н. Ожирение и остеопороз // Остеопороз и остеопатии. 2011. № 1. С. 21.*
10. *Genazzani A.R., Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution // Gynecol Endocrinol. 2006. V. 22 (3). P. 145–1450.*
11. *Guthrie J.R. Dennerstein L., Taffe J.R. et al.The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study // The Melbourne Women's Midlife Health Project. Climacteric. 2004. N7. P. 375–389.*
12. *Misso M.L., Jang C., Adams J. et al. Differential expression of factors involved in fat metabolism with age and the menopause transition // Maturitas. 2005. V. 51. P. 299–306.*

13. Noroozi M., Rastegari Z., Paknahad Z. Type of body fat distribution in postmenopausal women and its related factors // Iran J Nurs Midwifery Res. 2010. V. 15 (I). P. 27–31.

14. Аметов А. С., Камынина Л. Л. Проблема висцерального ожирения в диабетологии // Эндокринология. 2012. № 1. С. 1–8.

15. Douchi T., Yamamoto S., Yoshimitsu N. et al. Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions / /Maturitas. 2002. V. 42. P. 301–306.

16. Ley C. J., Lees B., Stevenson J. C. Sex — and menopause-associated changes in body-fat distribution // American Journal of Clinical Nutrition. 1992. V. 55. P. 950–954.

17. Milewicz A., BidzinskaB., Sidorowicz A. Perimenopausal obesity //Gynecol Endocrinol. 1996. V. 10 (4). P. 285–2891.

18. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение [Текст] / под ред. Л. И. Беневоленской, О. М. Лесняк. М.: ГЕОТАР–Медиа, 2005. 176 с.

19. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. № 3. С. 4–8.

20. Guney E., Kisakol G., Ozgen G. et al. Effect of weight loss on bone metabolism: comparison of vertical banded gastroplasty and medical intervention // Obes. Surg. 2003. V. 13. P. 383–388.

21. Radak T. L. Caloric restriction and calcium's effect on bone metabolism and body composition in overweight and obese premenopausal women // Nutr. Rev. 2004.V. 62. P. 468–481.

22. Skerry T. M., Suva L. J. Investigation of the regulation of bone mass by mechanical loading: from quantitative cytochemisty to gene array // Cell. Biochem. Funct. 2003. P. 223–229.

23. Red I. R. Relationships among body mass, its components, and bone // Bone 2002. V. 31. P. 547–555.

24. Ducy P., Amling M., Takeda S. et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass // Cell. 2000.V. 100. P. 197–207.

25. Zhao L. J., Jiang H., Papasianm Ch.J. et al. Correlation on obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis // J. Bone Miner Res. 2008. V. 23 (1). P. 17–29.

26. Blaauw R., Albertse E. C., Hough S. Body fat distribution as a risk factor for osteoporosis // S Afr Med J 1996. V. 86. P. 1081–1084.

27. De Laet C., Kanis J. A., Oden A. et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis // Osteoporosis Int. 2005.V. 16. P. 1330–1338.

28. Jankowska E. A., Roguska E., Medras M. Are general obesity and visceral adiposity in men linked to reduced bone mineral content resulting from normal ageing? Apopulation-basedstudy // Andrologia. 2001. V. 33. 384–389.

29. Скрипникова И. А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, и генерализованного остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде: дис. … д-ра мед. наук. М., 2008. 232 с.

30. Von Muhlen D., Safii S., Jassal S. K. et al. Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: the Rancho Bernardo Study // Osteoporosis Int. 2007. V. 18, N 10. P. 1337–1344.

31. Yaturu S., Humphrey S., Landry C et al. Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes // Med Sci Monit. 2009. V. 15, N 1. P. 5–9.

32. Скрипникова И. А., Косматова О. В., Новиков В. Е. и др. Метаболический синдром и костная масса у женщин в постменопаузальном периоде // Профилактическая медицина. 2009. № 5. С. 43–47.

33. Greco E. A., Foraary R., Rossi F. et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index// Int. J. Clin. Pract. 2010. V. 64, N6. P. 817–820.

34. Premaor M. O., Pilbrow L., Tonkin C. et al. Obesity and fractures in postmenopausal women // J. Bone Miner Res. 2010. V. 25 (2). P. 292–297.

35. Gilsanz V., Chalfant J., Mo A. O. et al. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength // J. Clin. Endocrinol Metab. 2009. V. 94 (9). P. 3387–3393.

36. Васендин Д. В. Современные подходы к терапии ожирения // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Биологические науки. 2015. № 6 (151). С. 72–80.

37. Hsu Y. H., Verniers S. A., Terwedow H. A. et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women // Am. J. Clin. Nutr. 2006. V. 83, N 1. P. 146–154.

38. Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies // QJM. 2005. V. 98 (7). P. 467–484.

39. Zeadin M. G., Butcher M. K., Shaughnessy S. G. et al. Leptin promotes osteoblast differentiation and mineralization of primary cultures of vascular smooth muscle cells by inhibiting glycogen synthase kinase (GSK)-3p// Biochem Biophys Res Commun. 2012. V. 425 (4). P. 924–930.

40. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 456 с.

41. Elbaz A., Wu X., Rivas D. et al. In hibition off attyacid biosyn thesis prevent sadipocytelipotoxicityonhumanosteoblastsin vitro // J. Cell. Mol. Med. 2010. V. 14 (4). P. 982–991.

42. Sul H. S. Minireview: Pref-1: role in adipogenesis and mesenchymal cell fate // Mol. Endocrinol. 2009. V. 23.P. 1717–1725.

43. Kawai M., Rosen C. J. Bone: Adiposity and bone accrual — still an established paradigm? Nature Reviews Endocrinology 2010; 6: 63–4.

44. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 456 с.

45. Никишова Т. В. Содержание лептина и показатели углеводного обмена у больных ожирением после дието-рефлексотерапии // Ожирение и метаболизм. 2009. № 4. С. 34–37.

46. Вербицкая О. Г., Попова В. А., Афонин А. А. Клинико-диагностическое значение определения лептина и андрогенов у мальчиков и подростков с ожирением // Медицинский вестник юга России. 2013. № 2. С. 37–43.

47. De Paoli A. M. 20 years of leptin: leptin in common obesity and associated disorders of metabolism // J. Endocrinol. 2014. V. 223, N 1. P. 71–81.

48. Ducy P., Amling M., Takeda S. et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass // Cell. 2000. V. 100. P. 197–207.

49. Takeda S., Elefteriou F., Levasseur R. et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system // Cell. 2002. V. 111 (3). 305–317.

50. Elefteriou F., Ahn J. D. Takeda S. et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. Nature. 2005. 434. P. 514–520.

51. Burguera B., Hofbauer L. C., Thomas T. et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats // Endocrinology. 2001. V. 142 (8). P. 3546–3553.

52. Cornish J., Callon K. E., Bava U. et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo // J. Endocrinol. 2002. V. 175. 405–415.

53. Steppan C. M., Craword D. T., Chidsey-Frink K.L. et al. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice // RegulPept. 2000. V. 92 (1–3). P. 73–78.

54. Reid I. R. Leptin deficiency — lessons in regional differences in the regulation of bone mass // Bone. 2004. V. 34. P. 369–371.

55. Dhillon H., Glatt V., Ferrari S. L. et al. Beta-adrenergic receptor KO mice have increased bone mass and strength but are not protected from ovariectomy-induced bone loss [abstract] // J. Bone Miner Res. 2004. V. 19 (Suppl 1). P. 32.

56. Hamrick M. W., Pennington C., Newton D. et al. Leptin deficiency produces contrasting phenotypes in bones of the limb and spine // Bone. 2004. V. 34. P. 376–383.

57. Парфенова Н. С., Танянский Д. А. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения // Артериальная гипертензия. 2013. Т. 19, № 1. С. 84–96.

58. Choi H. Y. Association of adiponectin, resistin, and vascular inflammation: analysis with 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography / H. Y. Choi, Kim S., S. J. Yang // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2011.V. 1, № 4. P. 944–949.

59. Копылова Д. А. Связь клинических проявлений остеоартроза с изменением уровня адипонектина крови // Сибирский медицинский журнал. 2012. Т. 27, № 1. С. 64–67.

60. Sekiya I., Larson B. L., Vuoristo J. T. et al. Adipogenic differentiation of human adult stem cells from bone marrow stroma (MSCs) // J. Bone Miner Res. 2004. V. 19 (2). P. 256–264.

61. Rodriguez J. P., Montecinos L., Rios S. et al. Mesenchymal stem cells from osteoporotic patients produce a type I collagen-deficient extracellular matrix favoring adipogenic differentiation // J. Cell Biochem. 2000. V. 79 (4). P. 557–565.

62. Weisberg S. P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue // J. Clin. Invest.2003. V. 112 (12). P. 1796–1808.

63. Martin R. B., Zissimos S. L. Relationships between marrow fat and bone turnover inovariectomized and intact rats // Bone. 1991. V. 12 (2). P. 123–131.

64. Gimble J. M., Robinson C. E., Wu X. et al. The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update // Bone. 1996. V. 19 (5). P. 421–428.

65. Aubin J. E. Bone stem cells // J. Cell Biochem Suppl. 1998. 30–31: 73–82.

66. Akune T., Ohba S., Kamekura S. et al. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors // J. Clin. Invest. 2004. V. 113 (6). P. 846–855.

67. Rzonca S. O., Suva L. J., Gaddy D. et al. Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone // Endocrinology. 2004. V. 145 (I). P. 401–406.

68. Ettinger B., Ensrud K., Wallace R. et al. Effects of Ultralow-Dose Transdermal Estradiol on Bone Mineral Density: A Randomized Clinical Trial // Obstetrics & Gynecology. 2004. V. 104 (3). P. 443–451. doi:10.1097/01.aog.0000137833.43248.79.

69. Власова И. С. Компьютерная томография в диагностике остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 2. С. 13–15.

70. Aoyama T. Estimated bone mineral content in the oscalcis by single energy X-ray absorptiometry // Nippon Ika Daidaku Zasshi. 1995. V. 62. № 3. P. 251–259.

71. Скрипникова И. А., Щеплягина Л. А., Новиков В. Е., Косматова О. В., Абирова А. С. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: методические рекомендации. 2-е издание, доп. М.: 2015. 36 с.

72. Tataranni P. A., Ravussin E. Use of dualnergy X-ray absorbtiometry in obese individuals // Am. J. Clin. Nutr. 1995. 62: 730–4.9.

73. Hans D., Genton L., Conicella G. et al. Halfbody DXA scan predicts whole body composition: a potential method to measure overweight patients // Clin. Nutr. 2001. V. 20 (Suppl. 3). 1.

74. Kelly T., Wilson K., Heymsfield S. Dual energy X-ray absorbtiometry body composition reference values from NHANES //PloS ONE. 2009. V. 4 (9). P. 7038.

Особенности течения беременности и родов у женщин с предлежанием плаценты в Республике Мордовия

Н. А. Тюрина, к.м.н., доцент
И. Е. Аверьянова, студентка
Е. В. Негоднова, студентка
Т. И. Завьялова, студентка

Кафедра акушерства и гинекологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева», г. Саранск

Features of pregnancy course and childbirth in women with placenta previa in Republic of Mordovia

N. A. Tyurina, I. E. Averyanova, E. V. Negodnova, T. I. Zavyalova
National Research Mordovia State University n.a. N. P. Ogarev, Saransk, Russia

Резюме
Одной из важнейших проблем современного акушерства является профилактика осложненного течения беременности, родов и репродуктивных потерь. Данная проблема не теряет актуальности в связи с высоким риском внезапного массивного маточного кровотечения в любом сроке беременности, что создает угрозу материнской и перинатальной смертности, требует экстренного оперативного родоразрешения. В исследовании дана оценка ряда социально-биологических факторов риска у пациенток, особенностей течения беременности, родоразрешения, перинатальных исходов при предлежании плаценты.

Ключевые слова: ***беременность, предлежание плаценты, факторы риска, маточное кровотечение, кесарево сечение, перинатальные исходы.***

Summary
One of the most important problems of modern obstetrics is the prevention of a complicated course of pregnancy, childbirth and reproductive losses. This problem does not lose relevance due to the high risk of sudden massive uterine bleeding in any period of pregnancy, which creates a threat of maternal and perinatal mortality, requires emergency surgical delivery. The study evaluated a number of socio-biological risk factors in patients, the characteristics of pregnancy, delivery, perinatal outcomes with placenta previa.

Key words: ***pregnancy, placenta previa, risk factors, uterine bleeding, cesarean section, perinatal outcomes.***

Предлежание плаценты — нарушение локализации плаценты в матке, при этом плацента располагается в нижнем отделе матки, частично или полностью перекрывая внутренний зев. К ведущим факторам риска предлежания плаценты относят: большое количество абортов и родов, хронический эндометрит; патологию матки (миома, наличия рубца, аномалии развития), эндокринные расстройства, курение [1, 2].

Актуальность

Предлежание плаценты является одной из важных проблем в современном акушерстве, так как аномалии расположения плаценты в нетипичном месте являются основной причиной массивных акушерских кровотечений [3, 5, 8]. Кровотечения, возникающие во время беременности или в родах, характеризуются высоким риском материнской и перинатальной смертности. Материнская смертность при предлежании плаценты, по данным многих авторов, колеблется от 2,3 до 10,1 % [2, 8, 9], а перинатальная смертность варьирует от 22,2 до 41,7 ‰, и она обусловлена недоношенностью, функциональной незрелостью плода, а также зависит от величины кровопотери. Предлежание плаценты, по данным литературы, встречается в 0,3–3,0 % к общему числу родов [1, 2, 3, 4].

Целью работы явилась оценка показателей факторов риска, осложнений беременности и родов, сроков и методов родоразрешения у беременных женщин с предлежанием плаценты в Республике Мордовия.

Материалы и методы

Ретроспективный анализ обменных карт и карт истории родов женщин с предлежанием плаценты в Республике Мордовия.

Результаты и обсуждение

Нами было изучено восемьдесят обменных карт и карт истории родов у женщин с предлежанием плаценты, находящихся на лечении и родоразрешении в Республике Мордовия.

При анализе социального анамнеза пациенток с предлежанием плаценты выявлено: средний возраст женщин, входящих в исследуемую группу, был 35 ± 2 года, возрастную структуру можно считать неблагоприятной, так как данный возраст является неоптимальным для деторождения. Средний срок гестации составлял 34–37 недель. Вредные привычки, а именно курение, встречались у 30 (38 %) женщин (каждая третья пациентка не бросила курить во время беременности), алкоголизм у 1 (1 %). При анализе трудового анамнеза существенной разницы между работающими и неработающими выявлено не было (40 [50 %] работают, из них 2 [3 %] с вредными условиями труда [тяжелое производство, токсическая промышленность], остальные 40 [50 %] не работают).

При анализе акушерского анамнеза пациенток с предлежанием плаценты выявлено: 28 (35 %) первобеременных, 52 (65 %) повторнобеременные. У повторнобеременных в 36 (70 %) случаях отмечались аборты (один и более), самопроизвольных выкидышей — 10 (20 %), операция кесарево сечение в анамнезе наблюдалась у 20 (40 %). При оценке акушерского анамнеза обследуемых нами беременных выяснилось, что риск формирования

предлежания плаценты высок у повторнобеременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом по абортам, выкидышам и операционным вмешательствам на матке.

При анализе гинекологического анамнеза пациенток с предлежанием плаценты выявлено: хронические воспалительные заболевания женских половых органов наблюдались практически у всех беременных: миомы матки у 16 (20%), полипы эндометрия у 20 (25%), эктопия шейки матки у 48 (60%), ЗППП у 64 (80%). Важно отметить, что, по нашим данным, практически у всех беременных — 72 (90%) с предлежанием плаценты имелись одно или несколько гинекологических заболеваний. Отягощенный гинекологический анамнез как у первородящих, так и у повторнородящих женщин повышает риск формирования предлежания плаценты.

При анализе осложнений гестации пациенток с предлежанием плаценты выявлено: угроза преждевременных родов наблюдалась у 72 (90%) (угроза прерывания беременности, сопровождалась кровотечением у каждой шестой пациентки, по поводу чего пациентки были госпитализированы от одного до семи раз), из них количество ранних преждевременных родов наблюдалось у 29 (40%) пациенток. Плацентарные нарушения у 64 (80%), преэклампсия легкой степени тяжести у 4 (3%), анемия беременной первой степени у 6 (5%).

Также важно отметить, что, по нашим данным, практически во всех случаях — 72 (90%) — у женщин с предлежанием плаценты, имеющих отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, наблюдалась различная экстрагенитальная патология, среди наиболее распространенных — заболевания сердечно-сосудистой системы у 8 (11%), заболевания эндокринной системы у 4 (5%), заболевания почек у 13 (18%), ожирение у 36 (50%).

Все пациентки с предлежанием плаценты в 100% были родоразрешены путем операции кесарева сечения (до решения вопроса о родоразрешении все женщины находились под динамическим контролем в отделении патологии беременных). По отношению к общему числу операций кесарево сечение — 2000 за исследуемый период, по поводу предлежания плаценты родоразрешены 80 беременных, что составило 4%. Операция кесарева сечения в экстренном порядке — 36 (45%), в плановом порядке — 44 (55%), при доношенном сроке родоразрешалось 30 (37%), преждевременно — 50 (63%).

При анализе перинатальных исходов выявлено: гендерное распределение свидетельствует об одинаковом количестве мальчиков и девочек (39 [31,2%] и 41[32.8%]). Масса тела новорожденных варьировала от 800 до 3560 граммов. Родилось детей с очень низкой массой тела 2 (2,5%), с низкой — 20 (25%), с массой тела более 2500 граммов — 58 (71,5%). Состояние при рождении зависело главным образом от срока гестации. Так, среди доношенных: 72 (90%) ребенка родились в удовлетворительном состоянии, 7 (8,75%) — в состоянии средней степени тяжести, 1 (1,25%) — в тяжелом состоянии.

Выводы

Таким образом, нами были сделаны следующие выводы: частота предлежания плаценты по отношению к общему числу родов за десять месяцев 2016 года составила 1%, что соответствует данным литературы. Делая оценку всему вышеизложенному, можно выделить ряд факторов, влияющих на формирование предлежания плаценты:

- возраст матери на момент беременности (35 ± 2 года);
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (аборты, самопроизвольные выкидыши, внутриматочные вмешательства, хронические воспалительные заболевания женских половых органов: миомы матки; полипы эндометрия; эктопия шейки матки; заболевания, передающиеся половым путем);
- осложнения гестации (угроза прерывания беременности, плацентарные нарушения, преэклампсия, анемия);
- экстрагенитальная патология (заболевания сердечно-сосудистой системы, заболевания эндокринной системы, заболевания почек, ожирение).

Также важно отметить, исходя из проведенного анализа, что у женщин с предлежанием плаценты возникает угроза развития преждевременных родов (в том числе и ранних преждевременных родов), что в последствие негативно сказывается на состоянии матери и плода. Поэтому беременным с предлежанием плаценты стоит строго придерживаться рекомендациям акушера-гинеколога, наблюдающего за беременностью.

Профилактика предлежания плаценты заключается не только в рациональном ведении женщин с началом беременности, но и в качественном наблюдении за женщиной в амбулаторно-поликлинических условиях до планирования беременности — снижение числа абортов, раннее выявление и лечение воспалительных заболеваний женских половых органов, а также выявление и по возможности коррекция факторов риска и проведение предгравидарной подготовки [5, 6, 7, 10].

Список литературы

1. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: руководство для врачей / Э.К. Айламазян.— 4-е изд.— СПб.: СпецЛит, 2007.— 278 с.
2. Айламазян Э.К. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой /. М., 2007.— 1200 с.
3. Горин В.С. Аномалии расположения плаценты: акушерские и перинатальные аспекты / В.С. Горин, Р.К. Зайцева, Е.С. Серебрянникова, О.Ф. Чернякина, А.В. Кугушев / Российский вестник акушера-гинеколога.— 2010.— № 6.— С. 26–31.
4. Кирющенков П.А. Клинико-лабораторная и ультразвуковая оценка, тактика ведения беременности при различных формах патологии хориона в 1-м триместре / П.А. Кирющенков, Д.М. Белоусов, О.А. Александрина // Акушерство и гинекология.— 2010.— № 1.— С. 19–23.
5. Фадеева Н.И., Бельницкая О.А., Мяделец И.А. Факторы риска формирования предлежания плаценты // Журнал акушерства и женских болезней.— 2016.— № 3.— С. 25–31.
6. Cresswell J.A., Ronsmans C., Calvert C., Filippi V. Prevalence of placenta praevia by world region: a systematic review and meta-analysis // Trop Med Int Health. 2013. № 18. P. 712–724. DOI:10.1111/tmi.12100.
7. Silver RM. Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta // Obstet Gynecol. 2015. Vol. 126, № 3. P. 654–668. DOI:10.1097.
8. Министерство здравоохранения РФ, методическое письмо «Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 году». М., 2015.
9. Александрова Г.А. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Москва, 2013. С. 18–20.
10. С. Кэмпбелл. Акушерство от десяти учителей: Пер. с англ. / Под ред. С. Кэмпбелла, К. Лиза.— 17-е изд.— М.: Медицинское информационное агентство, 2004.— 464 с.

Ежегодно Форум собирает до 4000 специалистов из всех субъектов Российской Федерации, а также стран Европы, Азии и Америки.

Приглашаем всех специалистов к участию в главном отечественном событии года в области лучевой и функциональной диагностики!

год 2018
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА

X ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

22–24 МАЯ

Реклама

В РАМКАХ ФОРУМА

По вопросам участия в научной программе:
XII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2018»

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Кафедра лучевой диагностики и терапии
119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6/1
Тел.: +7 (499) 248–77–91, +7 (499) 248–75–07
E-mail: radiolog@inbox.ru

По вопросам участия в научной программе:
X Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Функциональная диагностика – 2018»

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
Заведующий отделом кардиологии
гпрофессор Иванов Геннадий Георгиевич
Тел.: +7 (495) 958–95–78
E-mail: ivgen2004@mail.ru

Регистрация и подробная информация на сайте www.mediexpo.ru
Тел.: +7 (495) 721–88–66

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

XII Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов **«Радиология – 2018»**

XI Научно-практическая конференция интервенционных онкорадиологов

isuog РАСУДМ

7–й Московский международный курс под эгидой ISUOG и РАСУДМ **«Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в медицине матери и плода»**

РАСФД

X Юбилейная Всероссийская конференция **«Функциональная диагностика – 2018»**

Сеченовский Университет

Студенческая научно–практическая конференция по лучевой диагностике **«Первые среди равных»**

МЕДИ Экспо

X Юбилейная Международная специализированная выставка **«МедФармДиагностика – 2018»**

IV ОБЩЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ СЕМИНАР

«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: СИБИРСКИЕ ЧТЕНИЯ»

НОВОСИБИРСК
17–19 мая 2018
ДК железнодорожников

StatusPraesens
Profmedia

МАРС

Беременные с экстрагенитальными заболеваниями: особенности ведения • Угроза прерывания беременности: реальные показания для госпитализации • Преэклампсия: возможности прогнозирования и профилактики • Микробные биоплёнки: как избежать рецидивов вагинальных инфекций? • Эндометриоз: когда лечить не нужно? • Эндокринная гинекология пубертатного периода: на что обращать внимание? • СПКЯ: эффективная терапия с позиции современных знаний • Комбинированная МГТ. Физиологические эффекты прогестерона сквозь призму женского старения • Гиперпластические процессы эндометрия и гормональные препараты: дискуссии не закончены • Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: адекватная тактика ведения • Школа юридической самообороны врача: как снизить правовые риски?

Тел.: +7 (499) 346 3902; e-mail: info@praesens.ru. Сайт: praesens.ru;
группа ВКонтакте: vk.com/praesens; группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens;
профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens

Только для медицинских работников

Электронная версия любого журнала — 800 руб. (годовая подписка). Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес: medalfavit@mail.ru.

БЛАНК-ЗАКАЗ
на подписку на журнал
2018 год

Медицинский алфавит

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

Адрес (с почтовым индексом) _____

_____

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

_____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия **«Стоматология»** — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия **«Современная лаборатория»** — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия **«Эпидемиология и гигиена»** — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия **«Больница — все для ЛПУ»** — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия **«Неотложная медицина»** — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия **«Диагностика и онкотерапия»** — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия **«Современная поликлиника»** — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия **«Кардиология»** — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия **«Практическая гастроэнтерология»** — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия **«Неврология и психиатрия»** — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия **«Современная гинекология»** — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия **«Современная функциональная диагностика»** — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия **«Артериальная гипертензия»** — 4 выпуска в год (1 600 руб в год)

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	**ООО «Альфмед»**
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____ _____» на 2018 год (наименование платежа)
Кассир	Дата_____ Сумма платежа_____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____ _____
Квитанция	**ООО «Альфмед»**
	(наименование получателя платежа) 7716213348
	(ИНН получателя платежа) Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа) ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты) К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____ _____» на 2018 год (наименование платежа)
Кассир	Дата_____ Сумма платежа_____ Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____ _____

Как подписаться

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

XXIV ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ
ЭКСПОЗИЦИЕЙ

«Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья»

3 –5 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Москва, Рэдиссон Славянская Гостиница и Деловой Центр (площадь Европы, д. 2)

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство Здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по контрацепции
- Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

ПРИ УЧАСТИИ:

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

По вопросам научной программы
проф. Прилепская В.Н.
e-mail: v.prilepskaya@inbox.ru
тел.: +7 (495) 438-69-34

Отели, заказ авиа- и ж/д билетов
e-mail: hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (105)
моб.: +7 (926) 095-29-02

МЕДИ Экспо
Подробнее: www.mediexpo.ru

Участие в выставке
Терен Виолетта
e-mail: teren@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (106)
моб.: +7 (926) 611-23-75

Регистрация участников
Сизова Мария
e-mail: reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (926) 095-29-02

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Амбулаторно-поликлиническая служба, новые направления, достижения и перспективы, роль в охране здоровья населения
- Стандарты, протоколы, рекомендации по оказанию акушерско-гинекологической помощи, вопросы внедрения новых медицинских технологий в амбулаторную практику
- Вопросы повышения доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям
- Аборты: правовые, социальные, медицинские аспекты, профилактика абортов и их осложнений
- Современные достижения и перспективы в развитии методов контрацепции. Новое в контрацепции
- Контрацепция у женщин с отягощенным соматическим анамнезом
- Генитальные инфекции с позиции клиники, молекулярной биологии и морфологии
- Инфекции, передаваемые половым путем, новые возможности диагностики и лечения
- Папилломавирусная инфекция – с позиций гинеколога, иммунолога, вирусолога, онколога
- Заболевания шейки матки у женщин различного возраста: диагностика, лечение, профилактика
- Спорные вопросы акушерства и гинекологии
- Актуальные проблемы гинекологии (ВЗОМТ; миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы, нарушение менструального цикла, нейрообменноэндокринный синдром и др.)
- Репродуктивная хирургия
- Актуальные проблемы акушерства: экстрагенитальные, инфекционные, онкологические заболевания и беременность, успехи и достижения в лечении и профилактике осложнений
- Подготовка к беременности
- Беременность и роды у женщин групп высокого риска: особенности предгравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродового периода
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Невынашивание беременности: современные тенденции, стандарты, протоколы
- Преэклампсия: прогнозирование, ранняя диагностика, тактика ведения
- Молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине, пренатальная диагностика
- Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия
- Вопросы андрологии, урогинекологии, сексологии – рекомендации специалистов на стыке дисциплин
- Заболевания молочных желез: профилактика, диагностика, лечение достижения и перспективы
- Амбулаторно-поликлинический этап медицинской реабилитации в современной гинекологии

РЕКЛАМА

Универсальный* препарат МГТ**

для индивидуального подхода

Фемостон®

Дидрогестерон + Эстрадиол

Регистрационный номер: RUFMS172275 от 05.07.17

Фемостон® 1
10 мг + 1 мг
Дидрогестерон + Эстрадиол

Фемостон 2
10 мг + 2 мг
Дидрогестерон + Эстрадиол

Фемостон® конти
5 мг + 1 мг
Дидрогестерон + Эстрадиол

Фемостон® мини
2,5 мг + 0,5 мг
Дидрогестерон + Эстрадиол

ФЕМОСТОН® 1 и **ФЕМОСТОН® 2**. **Регистрационный номер:** П N011361/01 и П N011361/02. **МНН или группировочное название:** Дидрогестерон + Эстрадиол. **Состав действующих веществ Фемостон® 1:** Дидрогестерон, 10 мг; Эстрадиол, 1 мг. **Состав действующих веществ Фемостон® 2:** Дидрогестерон, 10 мг; Эстрадиол, 2 мг. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** заместительная гормональная терапия расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в перименопаузе (не ранее чем через 6 месяцев после последней менструации) или у женщин в постменопаузе; профилактика постменопаузального остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов. **Противопоказания**: беременность и период грудного вскармливания; диагностированный или предполагаемый рак молочной железы; диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (например, рак эндометрия); диагностированные или предполагаемые прогестагензависимые новообразования (например, менингиома); кровотечения из влагалища неясной этиологии; тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз, тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения); множественные или выраженные факторы риска развития артериального или венозного тромбоза, связанные с врожденной или приобретенной предрасположенностью, например, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, недостаточность антитромбина III, наличие антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м²), заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий, транзиторные ишемические атаки, осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий; острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **Прием препарата следует прекратить при выявлении противопоказаний и/или при возникновении следующих состояний:** желтухи и/или нарушений функции печени; неконтролируемой артериальной гипертензии; впервые появившейся на фоне применения препаратов для ЗГТ мигренеподобной головной боли. **С осторожностью:** ЗГТ назначается женщинам, если в настоящее время или в анамнезе у них были диагностированы: лейомиома матки, эндометриоз; наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, родственников 1-й степени родства с раком молочной железы); артериальная гипертензия; доброкачественные опухоли печени; сахарный диабет – как при наличии сосудистых осложнений, так и в случае их отсутствия; холелитиаз; мигрень или сильная головная боль; системная красная волчанка; гиперплазия эндометрия в анамнезе; эпилепсия; бронхиальная астма; отосклероз. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. При возникновении беременности на фоне применения препаратом, терапия должна быть немедленно прекращена*. **Способ применения и дозы:** препарат **Фемостон® 1** или **Фемостон® 2** (в зависимости от назначенной дозировки) принимают внутрь ежедневно в непрерывном режиме – по 1 таблетке в сутки (желательно в одно и то же время суток), независимо от приема пищи. Каждая упаковка рассчитана на 28-дневный прием препарата. В первые 14 дней принимают ежедневно по 1 таблетке из половины упаковки со стрелкой, помеченной цифрой «1», а в оставшиеся 14 дней – ежедневно по 1 таблетке из половины упаковки со стрелкой, помеченной цифрой «2». Лечение должно продолжаться без перерыва, сразу после окончания 28-дневного цикла следует начинать следующий лечебный цикл. Обычно лечение следует начинать с препарата **Фемостон® 1**. В зависимости от клинической эффективности, дозировку можно корректировать в соответствии с индивидуальной потребностью. Если жалобы, связанные с недостаточностью эстрогена, сохраняются, дозировку можно увеличить, используя препарат **Фемостон® 2** . Пациентки, делающие переход с другого непрерывного последовательного или циклического режима приема препарата, должны закончить текущий цикл, а затем перейти на препарат **Фемостон® 1** или **Фемостон® 2** (в зависимости от назначенной дозировки). Пациентки, делающие переход с непрерывного комбинированного режима терапии, могут начать прием препарата **Фемостон® 1** или **Фемостон® 2** (в зависимости от назначенной дозировки) в любой день. Если пациентка пропустила прием таблетки, ее необходимо принять в течение 12 часов после обычного времени приема; в противном случае пропущенную таблетку принимать не следует, а на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Пропуск приема препарата может увеличивать вероятность прорывного маточного кровотечения или мажущих кровянистых выделений*. **Побочное действие:** головная боль, мигрень, головокружение; депрессия, нервозность; боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм; напряжение/болезненность молочных желез; мажущие кровянистые выделения в постменопаузе, метроррагия, обильное менструальноподобное кровотечение, скудные или отсутствие менструальноподобных кровотечений, ациклические кровянистые выделения, боль внизу живота, изменение влагалищной секреции, кандидоз влагалища; боль в спине (поясница); аллергические реакции, такие как крапивница, кожная сыпь и зуд; астенические состояния (слабость, недомогание, усталость), периферические отеки; увеличение массы тела*. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкциях по медицинскому применению препаратов **Фемостон® 1** или **Фемостон® 2** (в зависимости от назначенной дозировки). **Передозировка:** в случае передозировки могут развиться такие симптомы, как тошнота, рвота, напряжение молочных желез, головокружение, боль в области живота, сонливость/слабость и кровотечение «отмены». Лечение – симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** эстрогенное и гестагенное действие препарата **Фемостон® 1** или **Фемостон® 2** (в зависимости от назначенной дозировки) может снижаться в следующих случаях: метаболизм эстрогенов и гестагенов может усиливаться при одновременном приеме с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени (Р450 2В6, 3А4, 3А5, 3А7): противосудорожными (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) и противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз); препараты растительного происхождения, содержащие Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), могут усиливать метаболизм эстрогенов и гестагенов через CYP 450 3A4; ритонавир и нелфинавир хотя и известны как сильные ингибиторы CYP 450 3A4, A5, A7, но при одновременном применении с половыми гормонами могут усиливать их метаболизм; усиление метаболизма эстрогенов и гестагенов клинически может проявляться снижением эффекта от применения препарата и изменением интенсивности кровянистых выделений из влагалища. Эстрогены могут влиять на метаболизм других лекарственных средств за счет конкурентного связывания с ферментами (CYP 450), участвующими в их расщеплении. Это необходимо учитывать для препаратов с узкой широкой терапевтического действия, таких как такролимус и циклоспорин А (CYP 450 3A4, 3A3), фентанил (CYP 450 3A4) и теофиллин (CYP 450 1A2), так как данный вид взаимодействия может привести к увеличению концентрации в плазме крови вышеуказанных препаратов до токсического уровня. В связи с этим может потребоваться тщательное наблюдение за приемом лекарственных средств в течение длительного периода времени и, возможно, уменьшение дозы такролимуса, фентанила, циклоспорина А и теофиллина. Исследования по изучению взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводились*. **Особые указания:** препарат **Фемостон® 1** или **Фемостон® 2** (в зависимости от дозировки) назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни. Терапию следует продолжать до тех пор, пока польза от приема препарата превышает риск развития побочных эффектов. Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая рох возникновения побочных реакций со стороны нервной системы*. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту.
* Полная информация представлена в инструкциях по медицинскому применению препаратов **Фемостон® 1** или **Фемостон® 2** (смотрите в зависимости от назначенной дозировки). СИП от 19.12.2016 на основании ИМП от 06.12.2016.

ФЕМОСТОН® конти. **Регистрационный номер:** П N014320/01. **МНН:** Дидрогестерон + Эстрадиол. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** заместительная гормональная терапия расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе (не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации); профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных препаратов. **Противопоказания:** беременность и период грудного вскармливания; диагностированный или предполагаемый рак молочной железы; диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (например, рак эндометрия); диагностированные или предполагаемые прогестагензависимые новообразования (например, менингиома); кровотечения из влагалища неясной этиологии; нелеченная гиперплазия эндометрия; тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз, тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения); множественные или выраженные факторы артериального или венозного тромбоза, связанные с врожденной или приобретенной предрасположенностью, например, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, недостаточность антитромбина III, наличие антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м²), заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий, транзиторные ишемические атаки, осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий; острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **Прием препарата Фемостон® конти следует прекратить при выявлении противопоказаний и/или при возникновении следующих состояний:** желтухи и/или нарушения функции печени; неконтролируемой артериальной гипертензии; впервые появившейся на фоне применения препаратов для ЗГТ мигренеподобной головной боли. **С осторожностью ЗГТ назначается женщинам, если в настоящее время или в анамнезе у них были диагностированы:** лейомиома матки, эндометриоз; наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, родственников 1-й степени родства с раком молочной железы); артериальная гипертензия; доброкачественные опухоли печени; сахарный диабет – как при наличии сосудистых осложнений, так и в случае их отсутствия; холелитиаз; мигрень или сильная головная боль; системная красная волчанка; гиперплазия эндометрия в анамнезе; эпилепсия; бронхиальная астма; отосклероз. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. При возникновении беременности на фоне применения препаратом **Фемостон® конти** терапия должна быть немедленно прекращена. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь ежедневно в непрерывном режиме – по 1 таблетке в сутки (желательно в одно и то же время суток), независимо от приема пищи. Пациенты, делающие переход с другого непрерывного последовательного или циклического режима приема препарата, должны закончить текущий цикл, а затем перейти на **Фемостон® конти.** Пациенты, делающие переход с непрерывного комбинированного режима терапии, могут начать прием **Фемостон® конти** в любой день. Если пациентка пропустила прием таблетки, ее необходимо принять в течение 12 часов после обычного времени приема; в противном случае пропущенную таблетку принимать не следует, а на следующий день необходимо принять таблетку в обычное время. Пропуск приема препарата может увеличивать вероятность прорывных маточных кровотечений или мажущих кровянистых выделений. **Побочное действие*:** головная боль, мигрень, головокружение; депрессия, нервозность; боль в животе, тошнота, рвота, метеоризм; напряжение/болезненность молочных желез, мажущие кровянистые выделения в постменопаузе, метроррагия, обильное менструальноподобное кровотечение, скудные или отсутствие менструальноподобных кровотечений, ациклические кровянистые выделения, болезненные менструальноподобные кровянистые выделения, боль внизу живота, изменение влагалищной секреции, кандидоз влагалища; боль в спине (поясница); аллергические реакции, такие как крапивница, кожная сыпь и зуд; астенические состояния (слабость, недомогание, усталость), периферические отеки; увеличение массы тела. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка:** в случае передозировки могут развиться такие симптомы, как тошнота, рвота, напряжение молочных желез, головокружение, боль в области живота, сонливость/слабость и кровотечение «отмены». Лечение – симптоматическое. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** эстрогенное и гестагенное действие препарата **Фемостон® конти** может снижаться в следующих случаях: метаболизм эстрогенов и гестагенов может усиливаться при одновременном приеме с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени (Р450 2В6, 3А4, 3А5, 3А7): противосудорожными (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) и противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз); препараты растительного происхождения, содержащие Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), могут усиливать метаболизм эстрогенов и гестагенов через CYP 450 3A4; ритонавир и нелфинавир хотя и известны как сильные ингибиторы CYP 450 3A4, A5, A7, при одновременном применении с половыми гормонами могут усиливать их метаболизм; усиление метаболизма эстрогенов и гестагенов клинически может проявляться снижением эффекта от применения препарата и изменением интенсивности кровянистых выделений из влагалища. Эстрогены могут влиять на метаболизм других лекарственных средств за счет конкурентного связывания с ферментами (CYP 450), участвующими в их расщеплении. Это необходимо учитывать для препаратов с узкой широкой терапевтического действия, таких как такролимус и циклоспорин А (CYP 450 3A4, 3A3), фентанил (CYP 450 3A4) и теофиллин (CYP 450 1A2), так как данный вид взаимодействия может привести к увеличению концентрации в плазме крови вышеуказанных препаратов до токсического уровня. В связи с этим может потребоваться тщательное наблюдение за приемом лекарственных средств в течение длительного периода времени и, возможно, уменьшение дозы такролимуса, фентанила, циклоспорина А и теофиллина. Исследования по изучению взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводились. **Особые указания*:** препарат назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни. Терапию следует продолжать до тех пор, пока польза от приема препарата превышает риск развития побочных эффектов. Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая рох возникновения побочных реакций со стороны нервной системы. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска*:** по рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 13.10.2016 на основании ИМП от 29.09.2016.

ФЕМОСТОН® мини. **Регистрационный номер:** ЛП-003754. **МНН или группировочное название:** Дидрогестерон + Эстрадиол. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакологические свойства*.** Эстрадиол. Эстрадиола гемигидрат, входящий в состав препарата **Фемостон® мини**, при растворении переходит в 17-β-эстрадиол, идентичный эндогенному эстрадиолу человека, который является наиболее активным эстрогеном. Эстрадиол восполняет дефицит эстрогенов в организме у женщин в постменопаузальном периоде и уменьшает выраженность менопаузальных симптомов, Дидрогестерон, Дидрогестерон – прогестаген, эффективный при приеме внутрь и имеющий схожую с парентерально вводимым прогестероном активность. Поскольку эстрогены способствуют пролиферации эндометрия, заместительная гормональная терапия (ЗГТ) только эстрогенами повышает риск гиперплазии эндометрия и рака. Включение дидрогестерона значительно снижает увеличенный под действием эстрогенов риск развития гиперплазии эндометрия у женщин с сохраненной маткой, В ходе клинических исследований было показано, что препарат **Фемостон® мини** обеспечивает осталбление симптомов, связанных с нехваткой эстрогенов, и характера кровотечений. **Показания к применению.** Заместительная гормональная терапия расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе (не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; диагностированный или предполагаемый рак молочной железы; диагностированные или предполагаемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (например, рак эндометрия); диагностированные или предполагаемые прогестагензависимые новообразования (например, менингиома); кровотечения из влагалища неясной этиологии; нелеченная гиперплазия эндометрия; тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз, тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии; инфаркт миокарда; ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения); острые или хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации показателей функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени; порфирия; множественные или выраженные факторы артериального или венозного тромбоза, связанные с врожденной или приобретенной предрасположенностью, например, недостаточность протеина С, недостаточность протеина S, недостаточность антитромбина III, наличие антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт), стенокардия, длительная иммобилизация, тяжелые формы ожирения (индекс массы тела более 30 кг/м²), заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий, транзиторные ишемические атаки, осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий; беременность и период грудного вскармливания; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; менингиома. **Прием препарата Фемостон® мини следует прекратить при выявлении противопоказаний и/или при возникновении следующих состояний:** желтухи и/или нарушения функции печени; неконтролируемой артериальной гипертензии; впервые появившейся на фоне применения препаратов для ЗГТ мигренеподобной головной боли. **С осторожностью*.** ЗГТ назначается женщинам, если какое-либо из перечисленных состояний диагностировано в настоящее время, случалось ранее и/или усиливалось во время беременности или предшествующей гормональной терапии: лейомиома матки, эндометриоз; наличие факторов риска для возникновения эстрогензависимых опухолей (например, родственников 1-й степени родства с раком молочной железы); артериальная гипертензия; доброкачественные опухоли печени; сахарный диабет – как при наличии сосудистых осложнений, так и в случае их отсутствия; холелитиаз; мигрень или сильная головная боль, системная красная волчанка; гиперплазия эндометрия в анамнезе; эпилепсия; бронхиальная астма; отосклероз. **Необходимо соблюдать меры предосторожности в следующих случаях**: у пациенток с хронической сердечной и почечной недостаточностью; у пациенток в случае наличия факторов риска развития тромбозов и тромбоэмболий в семейном анамнезе (тромбоэмболические осложнения у родственников 1-й степени родства в молодом возрасте); у пациенток, получающих антикоагулянтную терапию. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания*.** Препарат противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы*.** Препарат принимают внутрь ежедневно в непрерывном режиме – по 1 таблетке в сутки (желательно в одно и то же время суток), независимо от приема пищи. Пациенты, делающие переход с другого непрерывного последовательного или циклического режима приема препарата, должны закончить текущий цикл, а затем перейти на препарат **Фемостон® мини.** Пациентки, не получающие препараты для ЗГТ или переходящие с непрерывного режима применения комбинированных препаратов для ЗГТ, могут начать прием препарата **Фемостон® мини** в любой день. Прием комбинированного препарата для ЗГТ **Фемостон® мини** у женщин с естественной менопаузой можно начинать не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации. Женщины, у которых менопауза обусловлена хирургическим вмешательством, могут начинать прием препарата сразу (по назначению врача в случае наличия симптомов). **Побочное действие*.** В клинических исследованиях у пациенток, получавших терапию комбинацией эстрадиол/дидрогестерон, наиболее часто встречались: головная боль, боль в животе, напряжение/болезненность молочных желез и боль в спине. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Передозировка*.** Симптомы: тошнота, рвота, напряжение молочных желез, головокружение, боль в области живота, сонливость/слабость и кровотечение отмены. **Лечение:** симптоматическое, **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** Исследований по изучению взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводилось. Метаболизм эстрогенов и прогестагенов может усиливаться при одновременном приеме с препаратами-индукторами микросомальных ферментов печени: противосудорожными (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин) и противомикробными препаратами (рифампицин, рифабутин, невирапин, эфавиренз); ритонавир и нелфинавир при одновременном применении с половыми гормонами могут усиливать их метаболизм; препараты, содержащие Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum), могут усиливать метаболизм эстрогенов и прогестагенов. Усиление метаболизма эстрогенов и прогестагенов клинически может проявляться снижением эффекта от применения препарата и появлением кровянистых выделений из влагалища. **Особые указания*.** Препарат назначают только при наличии симптомов, неблагоприятно влияющих на качество жизни. Терапию следует продолжать до тех пор, пока польза от приема препарата превышает риск развития побочных эффектов. Опыт применения препарата у женщин старше 65 лет ограничен. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.** Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, учитывая рох возникновения побочных реакций со стороны нервной системы. **Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте! **Условия отпуска.** Отпускается по рецепту. * Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению. СИП от 19.08.16 на основании ИМП от 26.07.2016.

* Универсальный – линейка препаратов, имеющих 4 различных дозировки для разных периодов менопаузы. ** МГТ – менопаузальная гормональная терапия.

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т. п.

125171, Москва, Ленинградское ш., д. 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис».
Тел.: +7 (945) 258 42 80, факс: +7 (945) 258 42 81
www.abbott-russia.ru

Abbott