

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 4 / 2020



Modern
GYNECOLOGY

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Современная ГИНЕКОЛОГИЯ

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

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

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

Эстровэл®

ВЕРНИТЕ ЖЕНЩИНУ!



* Эстровэл® –
победитель фармацевтической премии
Russian Pharma Awards 2018 в номинации
«Женское здоровье» по результатам
голосования врачей.



НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ГАРМОНИИ С СОБОЙ

ФИТОЭСТРОГЕНЫ, ВИТАМИНЫ И МИКРОЭЛЕМЕНТЫ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПОДДЕРЖКИ ЖЕНЩИНЫ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

КОМПОНЕНТЫ СПОСОБСТВУЮТ:

- снижению частоты «приливов»¹
- улучшению синтеза эндорфинов –
естественных стимуляторов
настроения и эмоций¹
- нормализации уровня половых
гормонов¹
- нормализации нестабильного
артериального давления¹

Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей на территории РФ:

ООО «Ацино Рус», 129110, г. Москва,

Олимпийский просп., д. 16, стр. 5, этаж 5, пом. 1

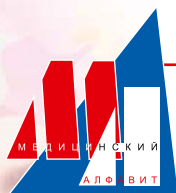
Тел. + 7 (495) 502-92-47

E-mail: info_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss



¹ Инструкция по применению БАД к пище Эстровэл® СГР № RU.77.99.88.003.R.004621.12.19 от 18.12.2019.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Медицинский алфавит № 4 / 2020

Серии журналов для специалистов № 4 (418)

Серия «Современная гинекология» (1)

www.medalfavit.ru

www.med-alphabet.com

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

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес редакции: 129515, г. Москва, а/я 94,
ООО «Альфамед»

Адрес редакции: 129515, г. Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, 8 этаж, к. 56, оф. 804 А, Б

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

Главный редактор серии «Современная
гинекология» И. В. Кузнецова

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

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

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

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

Редакция оставляет за собой право сокращения и 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, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал «Медицинский алфавит» обязательна.

За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 31 марта 2020 года.

Содержание

- 6 **Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение**
Н. И. Тапильская, К. Н. Мельников, И. А. Кузнецова, Р. И. Глушаков
- 11 **Роль прегравидарной массы тела и ее гестационного увеличения в развитии различных вариантов преэклампсии**
К. Б. Покусаева, Н. Ю. Каткова, В. Н. Покусаева, А. С. Вахрушина
- 16 **Дефицит 21-гидроксилазы и фертильность**
М. М. Амирасланова, И. В. Кузнецова
- 27 **Репродуктивное здоровье женщин с расстройствами жирового обмена**
Э. Р. Ведзизева, И. В. Кузнецова
- 33 **Нарушения функции печени в первой половине беременности в практике акушера-гинеколога**
Ю. Б. Успенская, И. В. Кузнецова
- 39 **Качество жизни и кардиоваскулярный риск у женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы**
И. В. Кузнецова, Н. А. Войченко, М. Ю. Кириллова
- 46 **Состояние микробиоты вагинального тракта у женщин с преждевременными родами (клинико-анамнестические особенности)**
З. А. Абусева, М. И. Омарпашаева, Т. Х.-М. Хашаева, С. Ш. Какваева
- 49 **Эффективность применения комбинированного препарата, содержащего кальций и витамин D, в лечении первичной дисменореи у девочек-подростков**
А. П. Геворгян, Л. В. Адамян, К. Н. Арслanian, Г. И. Иванова
- 55 **Показатели цитокинового баланса и сосудисто-эпителиального фактора роста в зависимости от уровня витамина D у пациенток с наружным генитальным эндометриозом**
С. Р. Ахмедова, Н. С.-М. Омаров
- 59 **Клинико-эпидемиологическое обоснование профилактики рака тела матки**
Т. В. Клинышкова
- 66 **Подписка**

Contents

- 6 **Placental insufficiency and fetal growth restriction: etiology, prevention, and treatment**
N. I. Tapil'skaya, K. N. Mel'nikov, I. A. Kuznetsova, R. I. Glushakov
- 11 **Role of pregravid body mass and its gestational increase in development of various variants of preeclampsia**
K. B. Pokusaeva, A. S. Krivenko, N. Yu. Katkova, V. N. Pokusaeva, A. S. Vakhrušina
- 16 **21-hydroxylase deficiency and fertility**
M. M. Amiraslanova, I. V. Kuznetsova
- 27 **Reproductive health of women with fat metabolism disorders**
E. R. Vedzizheva, I. V. Kuznetsova
- 33 **Impaired liver function in first half of pregnancy in practice of obstetrician-gynecologist**
Yu. B. Uspenskaya, I. V. Kuznetsova
- 39 **Quality of life and cardiovascular risk in women during menopausal transition and postmenopause**
I. V. Kuznetsova, N. A. Voichenko, M. Yu. Kirillova
- 46 **Status of microbiota of vaginal tract in women with premature birth (clinical and anamnestic features)**
Z. A. Abusueva, M. I. Omarpashaeve, T. Kh.-M. Khashayeva, S. Sh. Kakvaeva
- 49 **Effectiveness of combined drug containing calcium and vitamin D in treatment of primary dysmenorrhea in adolescent girls**
A. P. Gevorgyan, L. V. Adamyan, K. N. Arslanian, G. I. Ivanova
- 55 **Parameters of cytokine balance and vascular-epithelial growth factor depending on level of vitamin D in patients with external genital endometriosis**
S. R. Akhmedova, N. S.-M. Omarov
- 59 **Clinical and epidemiological rationale for prevention of uterus cancer**
T. V. Klinyshkova
- 66 **Subscription**

Редакционная коллегия

Главный редактор тома №4 серии «Современная гинекология»

Кузнецова Ирина Всеволодовна (г. Москва), д.м.н., проф., рук. направления «Гинекологическая эндокринология» НОЧУ ДПО Высшая медицинская школа

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

Editor-in-chief

Kuznetsova I. V., MD, DMSci, professor

Balan V. E., MD, DMSci, professor

Buyanova S. N., MD, DMSci, professor

Gromova O. A., MD, DMSci, professor

Dicke G. B., MD, DMSci, professor

Zaydieva Ya. Z., MD, DMSci, professor

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

Popov A. A., MD, DMSci, professor

Pustotina O. A., MD, DMSci, professor

Rogovskaya S. I., MD, DMSci, professor

Tapilskaya N. I., MD, DMSci, professor

Tikhomirov A. L., MD, DMSci, professor

Tkachenko L. V., MD, DMSci, professor

Chernukha G. E., MD, DMSci, professor

Shchukina N. A., MD, DMSci, professor

Журнал «**Медицинский алфавит**» включен в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки);
14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки);
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки);
14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки);
14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки);
14.01.12 – Онкология (медицинские науки);
14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
14.01.14 – Стоматология (медицинские науки);
14.01.17 – Хирургия (медицинские науки);
14.01.22 – Ревматология (медицинские науки);
14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки);
14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки);
14.02.01 – Гигиена (медицинские науки);
14.02.02 – Эпидемиология (медицинские науки);
14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных, в т.ч. Scopus, Research4Life, Worldcat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования по данному образцу.

Для цитирования: Тапильская Н.И., Мельников К.Н., Кузнецова И.А., Глушаков Р.И. Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение. *Медицинский алфавит*. 2020; (4): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>

For citation: Tapilskaya N.I., Mel'nikov K. N., Kuznetsova I.A., Glushakov R.I. Placental insufficiency and fetal growth restriction: etiology, prevention, and treatment. *Medical alphabet*. 2020; (4): 6–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-6-10>

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

Уважаемые коллеги!



И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.,
гл. редактор серии «Современная
гинекология» журнала
«Медицинский алфавит № 4»

Выпуск первого номера нашего журнала 2020 года пришелся на трудный период. Физическое и психологическое напряжение, которое испытывают сейчас медики, условия, в которых мы вынуждены работать, сравнимы разве что с обстоятельствами военного времени. Уверена, что многие из наших читателей, как и некоторые из авторов, трудятся сейчас не на привычных рабочих местах, а в инфекционных корпусах лечебно-профилактических учреждений, перепрофилированных для борьбы с эпидемией SARS-CoV-2. Я желаю вам всем, наши дорогие герои, стойкости в выполнении врачебного долга. На тех из нас, кто продолжает осуществлять акушерско-гинекологическую помощь, тоже легла повышенная нагрузка и вместе с тем возросла ответственность за качество оказываемой помощи. Будем держаться и поддерживать друг друга! Сейчас как никогда уместно вспомнить о врачебном братстве, о клятве Гиппократ и том,

что медицина – это не сеть гламурных салонов, предлагающих разнообразный спектр услуг, а профессия, целью которой является сохранение здоровья и жизни людей.

Информацию, размещенную в данном номере, нельзя назвать злободневной. Читатель не найдет в статьях упоминаний о коронавирусной инфекции. Возможно, опыт наших коллег, столкнувшихся с SARS-CoV-2, будет опубликован в следующих номерах, когда мы сможем осмыслить происходящее и дать ему не эмоциональную, а взвешенную научную оценку. Но в дальнейшем, когда жизнь вернется в нормальное русло, результаты собственных оригинальных исследований и данные литературных обзоров, которые публикуются в первом выпуске 2020 года, несомненно, пригодятся в вашей практической и теоретической деятельности.

**Желаю всем здоровья
и оптимизма!**

ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ» 2020

*Предварительные даты:

ИРКУТСК – 23 июня (онлайн конференция),
ЕКАТЕРИНБУРГ – 27 августа, **САМАРА** – 03 сентября,
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ – 29 сентября, **ЧЕЛЯБИНСК** – 06 октября,
КАЛИНИНГРАД – 19 октября, **ЯРОСЛАВЛЬ** – 29 октября,
ТЮМЕНЬ – 13 ноября, **ПЕРМЬ** – 17 ноября,
МОСКВА – 26 ноября, **ВОРОНЕЖ** – 08 декабря,
КРАСНОЯРСК – 14 декабря

* Возможны изменения.

Лекторы проекта:

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

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

ШИХ ЕВГЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА, д.м.н., профессор, директор Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
БУРЧАКОВ ДЕНИС ИГОРЕВИЧ, врач-эндокринолог, сомнолог, доцент кафедры эндокринологии НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа»

ОРГАНИЗАТОРЫ:

EMED
EVIDENCE MEDICINE
АВТОНОМНАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ
ОРГАНИЗАЦИЯ «ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ
МЕДИЦИНА»



МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
МИОМЫ МАТКИ

ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
ОРГАНИЗАТОР:

МБК
МОСКОВСКИЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛАСТЕР

Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода: этиология, профилактика, лечение

Н. И. Тапильская, д.м.н. проф., в.н.с. отделения вспомогательных репродуктивных технологий¹, проф. кафедры акушерства и гинекологии²

К. Н. Мельников, к.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии³

И. А. Кузнецова, к. м. н., доцент кафедры патологической физиологии³

Р. И. Глушаков, к.м.н., докторант⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

Placental insufficiency and fetal growth restriction: etiology, prevention, and treatment

N.I. Tapilskaya, K.N. Mel'nikov, I.A. Kuznetsova, R.I. Glushakov

Scientific and Research Institute for Obstetrics and Gynecology n.a. D.O. Ott, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, First Saint Petersburg State Medical University n.a. I.P. Pavlov, Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В обзоре представлены современные аспекты этиологии плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода и преэклампсии, которые являются следствием недостаточного ремоделирования спиральных артерий матки. Рассмотрены эмбриональные, материнские и плацентарные факторы возникновения плацентарной недостаточности. Рассмотрены вопросы профилактики и лечения плацентарной недостаточности с учетом общности патогенеза данного патологического состояния.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, преэклампсия, антикоагулянт прямого действия, сулодексид, Вессел® Дуэ Ф.

Summary

The review presents modern aspects of the etiology of placental insufficiency (uteroplacental vascular insufficiency), fetal growth restriction and preeclampsia, which arises primarily due to deficient remodeling of the uterine spiral arteries supplying the placenta during early pregnancy. The embryonic, maternal and placental factors of the occurrence of placental insufficiency and placental-related pathology considered. The issues of prevention and treatment of placental insufficiency are considered taking into account the common pathogenesis of this pathological condition.

Key words: placental insufficiency, fetal growth restriction, preeclampsia, direct oral anticoagulants, sulodexide, Vessel Due F.

Плацентарная недостаточность (ПН) – клинический синдром, обусловленный морфофункциональными изменениями в плаценте и нарушениями компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих нормальный рост и развитие плода, а также адаптацию организма женщины к беременности. Плацентарная недостаточность представляет собой результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма и проявляется в комплексе нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, лежащих в основе патологии плода и новорожденного. В зарубежной литературе преэклампсию (ПЭ), синдром задержки роста плода (СЗРП) и преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты объединяют термином «ишемическая болезнь плаценты» [1].

Этиология СЗРП имеет многофакторную природу и подразделяется на две основные категории – материнские или эмбриональные (со стороны плода), причем сочетание этиологических факторов встречается крайне редко. Клинико-морфологическим субстратом патологии, возникающей в результате воздействия данных факторов, является плацентарная недостаточность [2].

Эмбриональные факторы (со стороны плода)

1. *Хромосомные нарушения* – прежде всего, трисомия по 13-й, 18-й и 21-й хромосомам. Эти нарушения являются причиной от 5 до 20% СЗРП, особенно когда имеется раннее начало дебюта заболевания. Также описаны редкие формы хромосомной патологии: однородительские дисомии, хромосомная нестабильность [3].

2. *Генетические синдромы* – большей частью некоторые генные мутации, такие как мутация гена, который определяет производство инсулиноподобного фактора роста (соматомедин, IGF-1). Имеются экспериментальные данные о мутациях в гене *IGF-1*, ограничивающие внутриутробный и постнатальный рост [4];

3. *Внутриутробные инфекции* – в основном вирусные с исходом в виде плацентита, вирусемии плода в случае проникновения через плацентарный барьер, что морфологически проявляется поражением сосудистого эндотелия, непосредственным ингибированием клеточного деления, облитерирующей ангиопатией, хромосомными разрывами и цитолизом. По данным эпидемиологических исследований, инфекционные заболевания плода присутствуют в 5–10% случаев СЗРП, особенно в случае инфицирования вирусом краснухи,

ЦМВ, вирусом гриппа, ветряной оспой и токсоплазмозом [5]. Многие вирусные инфекции, особенно ЦМВ, вирус краснухи и вирус гриппа, способны поражать плаценту, в результате чего возможно формирование нарушения маточно-плацентарного кровотока, также данные инфекции обладают прямым тератогенным действием на плод [6]. В ответ на вирусную инфекцию опосредованно через систему врожденного иммунитета (рецепторы врожденного звена иммунитета, так называемые толл-подобные рецепторы 3-го и 4-го типов и NOD-рецепторы 1-го и 2-го типов) происходит генерация цитокинового каскада клетками трофобласта в основном за счет экспрессии провоспалительных цитокинов [7]. Однако ответ на инфекцию сильно различается в зависимости от триместра беременности – в первом триместре наблюдается усиление провоспалительного ответа, сверхэкспрессия интерферонов инициирует апоптоз в клетках трофобласта. Поэтому на ранних сроках беременности вирусная инфекция за счет прямого (гибель инфицированных клеток) и косвенного (за счет гиперпродукции медиаторов воспаления) проапоптотического действия вирусов на трофобласт выступает в качестве триггера формирующего первичную ПН и (или) гибели эмбриона [8].

4. Многоплодная беременность – значимая причина СЗРП. Течение многоплодной беременности в 15–30% осложняется плацентарной недостаточностью и задержкой развития плода, что наиболее часто встречается при монохориальной двойне. Как правило, развитие плодов при многоплодной беременности до 28–30 недель не отличается от одноплодной, однако после данного срока гестации темпы роста замедляются на 15–20% [9]. В 2010 году опубликован мета-анализ исследований, посвященных исходам многоплодных беременностей, включивший 4385 беременных двойнями, беременность которых наступила в результате ВРТ. В результате был сделан вывод о повышении риска СЗРП (ОШ = 1,06; 95% ДИ: 0,72–1,55) и рождения маловесного новорожденного (менее 2500 г) (ОШ = 1,14; 95% ДИ: 1,06–1,22) [10].

5. Врожденные нарушения метаболизма – например, функциональная недостаточность генов фолатного цикла

(MTHFR) плода, генов системы глутатион-S-редуктаз, рецептора инсулиноподобного фактора роста также могут быть вовлечены в этиологию СЗРП [11].

Материнские факторы

1. Соматические заболевания. Гипертензия при беременности, вне зависимости от тяжести заболевания, в 2–3 раза увеличивает вероятность формирования СЗРП за счет уменьшения маточно-плацентарной перфузии. Существует стойкая корреляционная зависимость между артериальной гипертензией и развитием ПЭ и ПН [12].

Другие заболевания, такие как инсулинозависимый сахарный диабет, проявляющийся васкулопатией, атеросклеротическая болезнь сердца и сосудов, бронхолегочные заболевания, сопровождающиеся снижением парциального напряжения кислорода в крови, почечная недостаточность, аутоиммунные заболевания (коллагенозы, системные васкулиты, антифосфолипидный синдром), наследственная или приобретенная тромбофилия, гипергомоцистеинемия и тяжелая анемия [13]. По данным многих исследований, любые заболевания или состояния, патогенетически связанные с оксидативным стрессом, также могут способствовать возникновению и (или) усугублению СЗРП. Основными мишенями патологических эффектов при гипергомоцистеинемии в эндотелии являются эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF) и оксид азота. В серии экспериментальных работ продемонстрировано, что введение гомоцистеина в культуру эндотелиальных клеток ведет к значительному снижению продукции EDHF и донатора оксида азота нитрооксида [14]. При гипергомоцистеинемии имеет место разобщение реакции формирования оксида азота, что уменьшает продукцию этого важнейшего вазодилатора и антиагреганта. При увеличении концентрации гомоцистеина происходит нарушение вазомоторной, гемостатической и адгезионной функций эндотелия, поэтому гипергомоцистеинемия может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии в любом сроке беременности и, как следствие этой дисфункции, во второй половине беременности может проявляться в виде ПН и ПЭ [15].

2. Алиментарные факторы. Дефицит массы тела и хроническое недоедание до и во время беременности связаны в 40% случаев рождения новорожденных с низкой массой тела в результате как СЗРП, так и недоношенности, причем уровень смертности в течение первого года жизни таких детей повышен в четыре раза [16]. Дефицит витаминов Е, С и фолиевой кислоты также ассоциирован с риском развития СЗРП. С другой стороны, ожирение матери также представляет определенный риск развития СЗРП и повышает риск перинатальной смертности [17]. По данным J. M. Crane с соавт., существует прямая зависимость между патологической прибавкой веса во время беременности (свыше 11,2 кг) и развитием СЗРП, и риском развития гестационной гипертензии [18]. По данным мета-анализа, включающего 96 популяционно-эпидемиологических исследований, избыточная масса тела (индекс массы тела более 28 кг/м²), а также возраст матери (более 35 лет) являются основными факторами риска неблагоприятного исхода родов [19].

3. Курение, наркомания и прием лекарственных средств. Существует прямая связь между числом выкуриваемых сигарет и степенью задержки роста. Воздействие окиси углерода снижает кислородно-транспортную способность фетального гемоглобина, а никотин стимулирует синтез катехоламинов матери, которые снижают интенсивность плацентарного кровотока. Отрадно, что курение табака представляет собой предотвратимую причину СЗРП. Пассивное курение, применение наркотиков во время беременности (например, кокаина, героина и др.), алкоголя, непреднамеренное употребление тератогенных веществ (противосудорожных средств, варфарина, противоопухолевых средств, антагонистов фолиевой кислоты), воздействие радиации и пребывание в высокогорной местности также относят к этиологическим факторам СЗРП [20].

4. Эндокринные факторы. При гипотиреозе снижается экспрессия факторов ангиогенеза в эндометрии и плаценте, что может приводить к неполноценной инвазии трофобласта в эндометрий [21].

5. *Асептическое воспаление.* Триггеры воспаления неинфекционной природы – экзогенные (диоксид кремния, асбест, мочевая кислота, галогенированные ароматические углеводороды и др.) и эндогенные (внеклеточный АТФ, глюкоза, холестерин, гиалуроновая кислота, фибриллярный амилоид-β, мочевая кислота и др.) вызывают эпигенетические модификации генома, что сопровождается гиперпродукцией факторов, активирующих инфламмосомы, – DAMP's. Данные изменения приводят к дисфункции плаценты, что увеличивает риск возникновения ПН и СЗРП [22].

6. *Другие факторы.* Конституциональные, стресс, депрессия [23].

Плацентарные факторы

1. *Нарушение процессов инвазии плаценты.* ПН диагностируется в 40–60 % от всех случаев мертворождения [24]. Плацента является временным органом с коротким периодом биологического существования, на границе которой происходит существование клеток двух генетически разных организмов. Плацента является органом, осуществляющим передачу питательных веществ и газов от матери к плоду, а также реализующим ликвидацию продуктов метаболизма плода. Она также обладает барьерной функцией, защищая плод в отношении инфекционных агентов, а также эндокринной функцией, активно синтезируя и секретируя гормоны, факторы роста и цитокины. Адекватное взаимодействие между кровотоком матери и плода в плаценте является основополагающим для нормального обмена питательных веществ и кислорода. Считается, что адаптация в системе «мать – плацента – плод» достигается в результате непрерывного физиологического процесса, обозначаемого как волны инвазии трофобласта. Маточная плацентация характеризуется прикреплением ворсин хориона в материнской базальной децидуальной оболочке и установлением функционального кровотока. Ворсинчатый трофобласт, с одной стороны, прилегает к плоду, а с другой – контактирует с децидуальной оболочкой. Ворсины трофобласта состоят из нескольких слоев клеток: наружного – синцитиотрофобласта,

внутреннего – цитотрофобласта, а также мезинхимального слоя [25]. В сроке от 6 до 12 недель беременности происходит инвазия цитотрофобласта в строму децидуальных тканей, достигая эндометриальных сегментов спиральных артерий. Вторая волна происходит между 16-й и 18-й неделями беременности, когда эндovasкулярное проникновение расширяется до миометриальных сегментов спиральных артерий матки, где полностью ликвидируются мышечные клетки в артериальных сосудах субплацентарной зоны матки, в связи с чем сосудистая стенка становится ареактивной к действию вазопрессорных нервных и гуморальных регуляторов [26]. Данный период ознаменован дальнейшим приростом материнского кровотока. К 23-й неделе происходит окончательное закоривание ворсин, что обеспечивает дальнейший прирост материнского кровотока. Недостаточная плацентация обусловлена неполноценностью инвазивных процессов трофобласта и соответствующей гестационной перестройкой спиральных артерий матки, исходом которой является формирование недостаточности плацентарного ложа матки и высокой резистентности к кровотоку в маточных артериях [25]. Таким образом, в результате недостаточной плацентации снижаются обменные процессы в межворсинчатом пространстве. Генерирование данного состояния коррелирует с большей частотой ПЭ и СЗРП. Самой распространенной причиной задержки развития плода, не связанной с аномалией плодного яйца, является плацентарная недостаточность. К тому же около 25–30 % причиной СЗРП является нарушение маточно-плацентарной перфузии, ассоциированной с сосудистыми заболеваниями беременной женщины [27].

2. *Ограниченный плацентарный мозаицизм.* Хромосомный мозаицизм может возникать на различных этапах онтогенеза, затрагивая или все ткани организма, или ограниченное их число. Одним из таких типов мозаицизма является ограниченный плацентарный мозаицизм, при котором хромосомные аномалии обнаруживаются только в провизорных тканях зародыша – хорионе и плаценте, в то время

как кариотип самого эмбриона является нормальным. Частота плацентарного мозаицизма, обнаруживаемого при проведении биопсии ворсин хориона в случаях пренатальной диагностики хромосомных аномалий у плода, не превышает 2 %. Клетки трофобласта – предшественника плаценты – обособляются на 2–3-й день после оплодотворения и представлены наружным слоем клеток бластоцисты. На стадии обособления трофобласта и внутренней клеточной массы (5–6-й день) начинается процесс имплантации бластоцисты в эндометрий матки. Именно на этих этапах эмбриогенеза происходят нарушения расхождения хромосом и формирование ограниченного плацентарного мозаицизма, что нарушает естественное развитие временного органа – лимитирует процессы инвазии трофобласта в эндометрий с формированием ПН и СЗРП [28].

Лечение и профилактика

Профилактика и лечение ПН являются сложной задачей, направленной на пролонгирование и улучшение исхода беременности и требующей коррекции имеющихся метаболических нарушений плода, таких как ацидемия и гипоксемия, которые могут привести к поражению органов и систем при внутриутробном развитии и к декомпенсации адаптационных механизмов особенно у недоношенных и (или) маловесных новорожденных [29]. Решение о целесообразности терапевтического лечения в настоящее время производится на основании гестационного возраста (зрелости и жизнеспособности плода), этиологии задержки роста, оценки степени жизнеспособности плода, а также имеющегося опыта и технологического оснащения лечебного учреждения, причем предпочтение в лечении должно отдаваться родильным домам третьего уровня и перинатальным центрам. Необходимо исключить возможные предотвратимые факторы риска, участвующие в этиологии СЗРП, главным образом – курение, а также чрезмерное употребление кофе и кофеинсодержащих продуктов (более 300 мг кофеина в сутки) [30], алкоголя и лекарственных средств, прием которых можно временно ограничить. В случаях раннего дебюта СЗРП, структурной или

хромосомной аномалии, внутриутробной инфекции рекомендуется провести исследование маточно-плацентарного кровообращения, при этом в первых двух ситуациях специфического лечения нет [3, 29].

Среди профилактических мероприятий следует указать на:

- лечение экстрагенитальных заболеваний до наступления беременности [13, 18, 24, 25, 29];
- коррекцию метаболических нарушений и артериального давления с ранних сроков гестации [12, 13, 18];
- соблюдение рационального режима питания и режима дня беременной [16, 17];
- назначение антикоагулянтов [2, 5, 13];
- использование гестагенов (микронизированный прогестерон) у беременных с привычной потерей беременности при использовании ВРТ и отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе с ранних сроков гестации непрерывно длительно и во II триместре беременности [31, 32];
- профилактика гипергомоцистемии во время беременности [11–15].

Накапливается все больше данных о применении антикоагулянтов, в частности низких доз аспирина и низкомолекулярных гепаринов в профилактике и лечении СЗРП [33]. В 2013 году опубликован систематический обзор, касающийся профилактики СЗРП и перинатальной смертности, обобщающий данные 834 рандомизированных контролируемых исследований с общим количеством 668672 беременных и включающий данные о 45 различных методах и фармакологических группах лекарственных средств. Самым эффективным средством для профилактики СЗРП, по данным исследования, названы антикоагулянты, назначенные до 16 недель беременности у женщин с риском ПЭ (ОШ = 0,47; ДИ: 0,30–0,74). Применение антикоагулянтов способствовало снижению перинатальной смертности на 30 % (ОШ = 0,69; ДИ: 0,53–0,90) [34].

Опираясь на научные доказательства, можно с уверенностью сказать,

что эффективность лекарственной терапии ПН крайне низка [24, 25, 29]. Не следует приписывать себе победы, опираясь на собственный клинический опыт, а понимать, что ситуацию спасли от поражения скрытые компенсаторные возможности плода. Однако бездействие в случае развития ПН является невозможным, и в данном случае антикоагулянты являются единственной группой лекарственных средств, лечение которыми может нивелировать дисфункцию плаценты и пролонгировать беременность.

Гепарин предотвращает потерю беременности путем ингибирования активации системы комплемента в тканях трофобласта в дополнение к антикоагулянтному эффекту. Нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярный гепарин (НМГ) могут быть использованы в любом сроке беременности, однако следует помнить, что основным побочным эффектом терапии нефракционированным гепарином во время беременности является остеопороз, поскольку его использование во время беременности несколько усиливает деминерализацию костей. Адекватное потребление кальция и витамина D₃ и умеренные физические нагрузки способны предотвратить снижение минеральной плотности костной ткани. НМГ имеют высокий профиль безопасности по сравнению с обычным гепарином и поэтому более часто используются во время беременности. НМГ обладает антитромботическим действием за счет ингибирования фактора Ха, в то время как обычный гепарин имеет антикоагулянтный эффект через его действие на антитромбин III и фактор Па. При режиме дозирования раз в сутки отмечается более низкий риск развития тромбоцитопении и остеопороза. Нефракционированный гепарин и НМГ не проникают через гемоплацентарный барьер [2, 5, 23].

В 2013 году опубликован Кокрейновский обзор о влиянии антитромботической терапии на течение и исходы беременности. Показано, что прием гепарина (нефракционированного или низкомолекулярного, отдельно или в сочетании с другими антикоагулянтами) во время беременности более чем в два раза снижает риск перина-

тальной смерти (ОШ = 0,40; 95 % ДИ: 0,20–0,78), преждевременных родов до 34 недель беременности (ОШ = 0,46; 95 % ДИ: 0,29–0,73), развития ПЭ (ОШ = 0,43; 95 % ДИ: 0,28–0,65), рождения ребенка менее 10-го перцентиля кривой веса для соответствующего гестационного возраста (ОШ = 0,41; 95 % ДИ: 0,27–0,61), а также рождения ребенка с оценкой по шкале Апгар менее 7 баллов на 5-й минуте с момента рождения (ОШ = 0,42; 95 % ДИ: 0,29–0,60) [33].

Однако длительное использование НФГ и НМГ ограничено особенностями введения (подкожные инъекции) препаратов [2, 5, 23]. Имеется лекарственное средство натурального происхождения, которое отличается от гепаринов более выраженным действием – сулодексид (глюкуронил-гликозаминогликана сульфат), представляющий собой смесь, состоящую из 80 % идурунил-гликозаминогликана сульфата (быстродействующий гепариноид) и 20 % дерматана сульфата. Сулодексид назначается перорально и в сравнении с гепарином имеет более длительный период полувыведения, меньше влияет на параметры гемостаза и характеризуется низким риском кровотечения [35, 36]. В настоящее время установлены и хорошо изучены антитромботический, профибринолитический, антикоагулянтный и эндотелиопротективный эффекты сулодексида [37].

Антитромботическая активность сулодексида связана с его взаимодействием с ингибиторами плазменных протеаз, включая антитромбин III и II кофактора гепарина [38]. Сулодексид также способствует выбросу тканевого фактора плазминогена и уменьшает активность ингибитора активации плазминогена, а также стимулирует синтез и секрецию простагландина I₂ (простациклина), который снижает агрегацию тромбоцитов и вызывает вазодилатацию, усиливая антикоагулянтное действие гепарина [39]. Эффекты сулодексида включают также повышение отрицательного заряда и антиагрегационной активности эндотелиальных клеток, что увеличивает резистентность к воздействию гомоцистеина, цитокинов и лейкоцитарных протеаз, ингибированию адгезии тромбоцитов и лейкоцитов

в случае повреждения эндотелия. При использовании Вессел® Дуэ Ф были зарегистрированы противовоспалительные эффекты, которые проявлялись в снижении интерлейкинов -1b, -6 и -8, матриксных металлопротеиназ -2 и -9, циркулирующих эндотелиоцитов [38].

Накапливается опыт применения сулодексида для профилактики осложнений со стороны плода. Так, включение сулодексида (Вессел® Дуэ Ф) в дозе 250 ЛЕ (единицы высвобождения липопротеинлипазы – липосемические единицы, ЛЕ) дважды в сутки внутрь на протяжении 25–30 дней в комплекс традиционного антигипертензивного лечения у женщин с гестационной артериальной гипертензией уменьшало относительный риск развития фетоплацентарной недостаточностью на 63 % [40].

У беременных с аутоиммунным гипертиреозом, осложненным гипергомоцистеинемией, применение сулодексида приводило к существенному изменению показателей всех звеньев гемостаза, в частности нормализации показателей общего коагуляционного потенциала и фибринолитической системы, снижению активности внутрисосудистого свертывания крови и агрегации тромбоцитов, а также уровня гомоцистеина. Клиническая эффективность терапии выражалась в устранении симптомов угрозы прерывания беременности [41].

Высокий профиль безопасности, дополнительные положительные свойства препарата, удобство применения и изученные клинические эффекты делают сулодексид (Вессел® Дуэ Ф) препаратом выбора для профилактики и длительного лечения ПН. Отсутствие прямых показаний в области гинекологии компенсируется возможностью использования препарата при наличии заболеваний, ассоциированных с ангиопатией, или при высоком риске их развития (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и др.), аутоиммунной патологии, тромбофилии и связанных с ними осложнений.

Вессел® Дуэ Ф (Сулодексид) для профилактики и лечения ПН назначается внутрь по 1–2 капсулы (250 ЛЕ) два раза в день до приема пищи длительно.

Список литературы

1. Parks W.T., Catov J.M. The Placenta as a window to maternal vascular health. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020; 47 (1): 17–28. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.10.001.
2. Резник В., Тапильская Н., Гайдуков С. и др. Терапевтические стратегии профилактики и лечения преэклампсии. *Врач.* 2017; 3: 9–14.
3. García-de Teresa B., Hernández-Gómez M., Frías S. DNA Damage as a Driver for Growth Delay: Chromosome Instability Syndromes with Intrauterine Growth Retardation. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 8193892. DOI: 10.1155/2017/8193892.
4. Kawashima Y., Higaki K., Fukushima T. et al. Novel missense mutation in the IGF-I receptor L2 domain results in intrauterine and postnatal growth retardation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77 (2): 246–54. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2012.04357.x.
5. Weckman A.M., Ngai M., Wright J. et al. The impact of infection in pregnancy on placental vascular development and adverse birth outcomes. *Front Microbiol.* 2019; 10: 2924. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01924.
6. Rasmussen SA, Erickson JD, Reef SE, Ross DS. Teratology: from science to birth defects prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85: 82–92. DOI: 10.1002/bdra.20506.
7. Прошин С.Н., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д. и др. Значение экспрессии TLR-рецепторов для выбора фармакологической коррекции патологии шейки матки и эндометрия. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2011; 6 (1): 91–97.
8. Kovacs I.J., Hegedus K., Pal A., Pusztai R. Production of proinflammatory cytokines by syncytiotrophoblasts infected with human cytomegalovirus isolates. *Placenta* 2007; 28: 620–623. DOI: 10.1016/j.placenta.2006.09.008.
9. Townsend R., Khalil A. Fetal growth restriction in twins. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 49: 79–88. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.004.
10. McDonald S.D., Han Z., Mulla S. et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 148 (2): 105–13. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2009.09.019.
11. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Оценка значимости восполнения дефицита фолатов и полиненасыщенных жирных кислот во время беременности и лактации: данные доказательной медицины. *Эффективная фармакотерапия.* 2013; 36: 12–23.
12. Veerbeek J.H., Nikkels P.G., Torrance H.L. et al. Placental pathology in early intrauterine growth restriction associated with maternal hypertension // *Placenta.* 2014; 35 (9): 696–701. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.06.375.
13. Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quéré I, Dauzat M, Marès P. Prophylaxis and treatment of thrombophilia in pregnancy. *Curr Opin Hematol.* 2006 Sep; 13 (5): 376–81. DOI: 10.1097/01.moh.0000239711.55544.9b
14. Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Устранение дефицита фолатов – основная стратегия коррекции гомоцистеинзависимой эндотелиальной дисфункции. *Гинекология.* 2013; 15 (3): 70–74.
15. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M. et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71 (4): 962–8. DOI: 10.1093/ajcn/71.4.962.
16. Galjaard S., Devlieger R., Van Assche F. A. Fetal growth and developmental programming. *J Perinat Med.* 2013; 41 (1): 101–5. DOI: 10.1515/jpm-2012-0020.
17. Stephansson O., Dickman P. W., Johansson A., Cnattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184 (3): 463–69. DOI: 10.1067/mob.2001.109591.
18. Crane J.M., White J., Murphy P., et al. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; 31 (1): 28–35. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)34050-6.
19. Flenady V., Koopmans L., Middleton P. et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011; 377 (9774): 1331–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62233-7.
20. Iñiguez C., Ballester F., Costa O. et al. Maternal smoking during pregnancy and fetal biometry: the INMA Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2013; 178 (7): 1067–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62233-7.
21. Глушаков Р.И., Козырко Е.В., Соболев И.В. и др. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии. *Казанский медицинский журнал.* 2017; 98 (1): 77–84.
22. Gomez-Lopez N., Motomura K., Miller D. et al. Inflammation: their role in normal and complicated pregnancies. *J Immunol.* 2019; 203 (11): 2757–2769. DOI: 10.4049/jimmunol.1900901.
23. Nardoza L.M., Araujo Júnior E., Barbosa M.M. et al. Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obst/Gyn. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286 (1): 1–13 DOI: 10.1007/s00404-012-2330-6.
24. da Cunha Castro E.C., Popek E. Abnormalities of placenta implantation. *APMIS.* 2018; 126 (7): 613–620. DOI: 10.1111/apm.12831.
25. Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M., Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019; 366: i2381. DOI: 10.1136/bmj.i2381.
26. Тапильская Н.И. Роль иммунной системы в патогенезе невынашивания беременности. *предпосылки для фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2002. Т. 1. № 2. С. 15–26.
27. Knöfler M., Haider S., Saleh L. et al. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76 (18): 3479–3496. DOI: 10.1007/s00181-019-03104-6.
28. Mallia T., Grech A., Hill A. et al. Genetic determinants of low birth weight. *Minerva Ginecol.* 2017; 69 (6): 631–643. DOI: 10.23736/S0026-4784.17.04050-3.
29. Zur R.L., Kingdom J.C., Parks W.T., Hobson S.R. The placental basis of fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020; 47 (1): 81–98. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.10.008.
30. Brent R.L., Christian M.S., Diener R.M. Evaluation of the reproductive and developmental risks of caffeine // *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2011; 92 (2): 152–87. DOI: 10.1002/bdrb.20288.
31. Miller N.R., Dolinsky B.M., Napolitano P.G. Micronized progesterone reduces vasoconstriction in the placenta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28 (13): 1581–4. DOI: 10.3109/14767058.2014.961008.
32. Корхов В.В., Тапильская Н.И. Гестационный скрининг акушерско-гинекологической практики: рук. для врачей / СПб.: СпецЛит, 2005 (ГУП Тип. Наука). – 139 с.
33. Dodd J.M., McLeod A., Windrim R.C., Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 7: CD006780. DOI: 10.1002/14651858.CD006780.pub3.
34. Morris RK, Oliver EA, Malin G, Khan KS, Meads C. Effectiveness of interventions for the prevention of small-for-gestational age fetuses and perinatal mortality: a review of systematic reviews. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013; 92 (2): 143–51. DOI: 10.1111/aogs.12029.
35. Elmi G., Di Pasquale G., Pesavento R. The optimal duration of anticoagulant therapy after unprovoked venous thromboembolism – still a challenging issue. *Vasa.* 2017; 46 (2): 87–95. DOI: 10.1024/0301-1526/a000597.
36. Попова Т.А., Перфилова В.Н., Жакупова Г.А. и др. Влияние сулодексида на функциональное состояние митохондриальной плазмы клеток крыс с экспериментальной преэклампсией. *Биомедицинская химия.* 2016; 62 (5): 572–576.
37. Gavornik P., Dukát A., Gašpar L., Gavorniková E. [Present and future in the management of venous vascular diseases]. *Vnitř Lek.* 2015; 61 (2): 151–6.
38. Кузнецова И.В. Эндотелиальная дисфункция в контексте нарушений здоровья женщин от менархе до менопаузы. *Медицинский алфавит.* 2019; 4 (33): 6–14.
39. Ширинбек О. Фармакотерапия хронических заболеваний вен: возможности сулодексида. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия.* 2015; (1–2): 26–30.
40. Федоренко А.В., Дикке Г.Б. Плацентарная недостаточность у беременных с гестационной артериальной гипертензией и патогенетический подход к ее профилактике. *Фарматека* 2015; 3.
41. Щербakov A.Y., Мельникова Т.А. Мониторинг эффективности применения натурального антикоагулянта сулодексида у беременных с аутоиммунным гипертиреозом на фоне гипергомоцистеинемии. *Патология.* 2017; 14 (39): 57–56.



Роль прегравидарной массы тела и ее гестационного увеличения в развитии различных вариантов преэклампсии

К. Б. Покусеева, ассистент кафедры акушерства и гинекологии²

А. С. Кривенко, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики¹

Н. Ю. Каткова, д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО²

В. Н. Покусеева, д.м.н., доцент¹

А. С. Вахрушина, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики¹

¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород

Role of pregravid body mass and its gestational increase in development of various variants of preeclampsia

K.B. Pokusaeva, A.S. Krivenko, N. Yu. Katkova, V.N. Pokusaeva, A.S. Vakhrushin

Smolensk State Medical University, Smolensk; Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; Russia

Резюме

Цель. Определить роль чрезмерного гестационного увеличения веса в генезе различных вариантов манифестации преэклампсии (ПЭ). **Материалы и методы.** Когортное исследование, включавшее 289 наблюдений: 41 пациентка с ранней (менее 34 недель) манифестацией ПЭ (РПЭ), 76 – с поздней (более 34 недель) манифестацией ПЭ (ППЭ), 172 женщины без преэклампсии (контрольная группа). Статистическому анализу подвергнута связь риска развития ПЭ и различных форм ее манифестации с антропометрическими показателями (рост, исходная масса тела и ее прирост на протяжении беременности, процент жировой массы тела в I, II, III триместрах и на 2–3-и сутки после родов). **Результаты.** Абсолютные значения исходной массы тела ($r = 0,36$; $p = 0,000$) и величина прегравидарного ИМТ ($r = 0,38$; $p = 0,000$) имеют умеренную положительную связь с вероятностью развития ПЭ. В свою очередь, гестационное увеличение веса связано с развитием ПЭ, и эта связь сохраняется при исключении влияния прегравидарной массы ИМТ ($r = 0,46$; $p = 0,000$). Чрезмерный прирост веса увеличивает частоту ПЭ при нормальном ИМТ в два раза ($OR = 2,2$; $p = 0,019$), при избыточной массе – почти в три раза ($OR = 2,7$; $p = 0,028$), а при ожирении – более чем в пять раз ($OR = 5,2$; $p = 0,000$). Риск ПЭ у пациенток с нормальной прегравидарной массой тела существенно возрастает при еженедельном приросте веса более 500 г в неделю во II триместре ($p = 0,000$) и 400 г в неделю в III триместре ($p = 0,000$), а прибавка веса 16,5 кг за беременность увеличивает этот риск в 3,4 раза ($OR = 3,4$; $p = 0,001$). Ожирение и избыточная масса тела увеличивают риск ППЭ в 4,9 раза ($OR = 4,9$; $p = 0,000$) и не оказывают существенного влияния на вероятность развития РПЭ ($p > 0,050$). Гестационное нарушение метаболизма является независимым фактором риска ППЭ: у пациенток с исходно нормальным весом его еженедельные прибавки и процент жировой массы тела при ППЭ превышают показатели при РПЭ и в контрольной группе. В I триместре показатель общей жировой массы у пациенток с ППЭ ($23,90 \pm 4,40\%$) достоверно отличался от такового в группе контроля ($20,50 \pm 4,30\%$; $p = 0,003$) и в группе с РПЭ ($21,2 \pm 3,65\%$; $p = 0,008$). В процессе беременности различия усугублялись ($p < 0,050$). **Выводы.** Исходные нарушения жирового обмена, чрезмерный прирост веса и его жировой составляющей в период беременности являются независимыми факторами риска развития ПЭ с взаимным усилением негативного эффекта при их совместном воздействии. Прегравидарные и гестационные нарушения липидного обмена преимущественно связаны с развитием поздней формы ПЭ. В исследовании не найдено их связи с вероятностью манифестации ПЭ до 34 недель.

Ключевые слова: масса тела, гестационное увеличение массы тела, преэклампсия.

Summary

Aim. To evaluate the effects of maternal pre-pregnancy body weight and excessive gestational weight gain (GWG) on the risk of different subtypes of preeclampsia (PE). **Methods.** A cohort study of 289 pregnant women: 41 with early-onset (less than 34 weeks) preeclampsia (EPE), 76 with late-onset (more than 34 weeks) preeclampsia (LPE) and 172 normotensive women (control). Associations between anthropometric indicators (pre-pregnancy BMI, GWG, fat mass in the 1st, 2nd, 3rd trimesters, on the 2–3rd day after birth) and risk of PE and its subtypes were evaluated. **Results.** Pre-pregnancy body weight ($r = 0,36$; $p = 0,000$) and BMI ($r = 0,38$; $p = 0,000$) moderately increased risk of PE. GWG had independent risk of developing PE ($r = 0,46$; $p = 0,000$). Women with excessive GWG had an increased risk of PE in normal BMI ($RR = 2,2$; $p = 0,019$), in overweight ($RR = 2,7$; $p = 0,028$), in obese ($OR = 5,2$; $p = 0,000$). The risk of developing preeclampsia increased in normal weight with GWG more than 500 g per week in the 2nd trimester ($p = 0,000$) and more than 400 g per week in the 3rd trimester ($p = 0,000$), total GWG more than 16,5 kg increased risk of preeclampsia in 3.4-fold ($OR = 3,4$; $p = 0,001$). Overweight and obesity had an increased risk of late-onset preeclampsia ($RR = 4,9$; $p = 0,000$). No association was found for early-onset preeclampsia ($p > 0,050$). Gestational metabolic disorders were independent risk of LPE: weekly GWG and the per cent of fat mass in normal weight pregnant women with EPE were significantly higher compared to the women with EPE and control. The per cent of fat mass in the 1st trimester in PPE ($23,90 \pm 4,40\%$) exceeded control ($20,50 \pm 4,30\%$; $p = 0,003$) and EPE ($21,20 \pm 3,65\%$; $p = 0,008$) groups. Differences were aggravated during pregnancy ($p < 0,050$). **Conclusions.** Pre-pregnancy overweight and obesity, excessive GWG and gain of fatty mass were an independent risk of developing PE with synergistic negative effect. Pre-pregnancy and gestational lipid metabolism were associated with LPE. Our results suggested that no correlation between pre-pregnancy BMI, GWG, fatty mass and risk of EPE.

Key words: pre-pregnancy body weight, gestational weight gain, preeclampsia.

На протяжении последних десятилетий изучение патогенеза больших акушерских синдромов, к числу которых относится преэклампсия (ПЭ), проводится

не только на системном, но и на молекулярном уровне. Сегодня мы уже информированы о роли различных субстанций, микроРНК и ряда генов в формировании этих грозных ослож-

нений гестации [10]. Тем не менее в повседневной деятельности врач опирается не только и не столько на лабораторные, сколько на клинико-анамнестические факторы риска

Таблица 1
Характеристика обследованных пациенток

Характеристика пациенток	Группа РПЭ (n = 41)	Группа ППЭ (n = 76)	Контрольная группа (n = 172)
Возраст, лет	27,1 ± 2,8*	31,3 ± 4,2**	28,3 ± 5,1
Первородящие	20* (48,8%)	25 (32,9%)	63 (36,6%)
Повторно родящие	21* (51,2%)	51 (67,1%)	109 (63,4%)
Средний срок родоразрешения, недель	32+4 ± 2+3*, **	38+2 ± 4+6	39+5 ± 3+4

Примечание: * – $p < 0,050$ при сравнении с группами РПЭ и ППЭ; ** – $p < 0,050$ при сравнении с контрольной группой.

[3]. Формирование на основании учета этих факторов групп высокого риска предполагает проведение соответствующих профилактических мероприятий. Однако эффективных мер противодействия, кроме возможности использования аспирина и кальция у определенной когорты пациенток, до настоящего времени не найдено [8]. Отметим, что распространенность гипертензивных расстройств у беременных не имеет тенденции к снижению, а тяжесть их проявлений неуклонно нарастает. Международные и российские клинические протоколы по ведению беременных с преэклампсией рекомендуют относить в группу высокого риска по ее развитию пациенток с многоплодием, хронической артериальной гипертензией, заболеваниями почек, ожирением, сахарным диабетом, аутоиммунной патологией, ЭКО, а также с анамнестическими указаниями на перенесенную ранее преэклампсию. Паритет родов, возраст, социально-экономический статус также относят к факторам риска преэклампсии [1, 3]. Однако практически все перечисленные факторы относятся к неуправляемым или малоуправляемым. В то же время в этом списке нет упоминания о значимости гестационного увеличения массы тела, хотя большое количество научных публикаций указывают на его потенциальную роль в генезе преэклампсии. Важно отметить, что с точки зрения модификации, прибавка веса может стать одним из рычагов управления рисками ПЭ. В свою очередь, высокая частота преморбидных состояний, вредных привычек, стрессовых ситуаций, отсроченное материнство, нерациональное питание беременных все чаще ассоциируются

с гестационной эндокринной патологией – чрезмерным увеличением веса [2].

Отметим еще один, важный, с нашей точки зрения, факт. Проводившееся ранее изучение связи гестационного прироста массы тела с риском гипертензивных нарушений при беременности не дифференцировало разные формы ПЭ – с ранней и поздней манифестацией. С учетом последних научных данных о различиях в патогенезе этих осложнений логично предположить, что для одного из вариантов прирост веса может оказаться значимым.

С целью выяснения роли чрезмерного гестационного увеличения веса в генезе различных форм манифестации преэклампсии мы провели когортное исследование, включавшее проспективное наблюдение за 206 беременными и ретроспективный анализ 83 случаев родоразрешения.

Критерии включения в исследование: постановка на учет по беременности до 12 недель, регулярное наблюдение до срока родов, отсутствие указаний на сахарный диабет первого и второго типа, уверенная информированность женщины о величине ее прегравидарного веса, подписание ею информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: многоплодная беременность, прерывание беременности до 22 недель, отказ пациентки от продолжения участия в исследовании.

Исследование проводилось в 2012–2018 годах на клинических базах двух университетов: Смоленского государственного медицинского университета (кафедра акушерства и ги-

некологии с курсом пренатальной диагностики) и Приволжского исследовательского медицинского университета (кафедра акушерства и гинекологии ФДПО). Дизайн проведенной научной работы одобрен этическими комитетами обоих университетов.

289 пациенток, включенных в исследование, были разделены на три группы. В первую (группа РПЭ) были включены 41 пациентка с манифестацией ПЭ в сроке до 34 недель беременности. Во вторую (группа ППЭ) – 76 женщин с поздней манифестацией преэклампсии после 34 недель гестации. Контрольную группу составили 172 женщины без гестационных гипертензивных расстройств. Всем пациенткам проведена антропометрия: определение роста (при первом визите в женскую консультацию) и измерение массы тела (при каждом визите). Для вычисления исходного индекса массы тела анамнестически уточняли прегравидарную массу женщины. Дополнительно у 21 женщины в группе РПЭ, 42 – в группе ППЭ и у 143 женщин в контрольной группе в 8–11-ю, 22–24-ю, 32–34-ю недели гестации и на 2–3-и сутки после родов проводилось определение толщины кожно-жировых складок с расчетом процента жировой массы тела по формуле А. Jackson и соавт. (1980) [7].

Гестационная прибавка массы тела оценивалась согласно «Руководству по прибавкам массы во время беременности» в зависимости от исходного ИМТ (ИОМ, 2009) [6]. Отклонения от рекомендуемой прибавки в меньшую сторону расценивали как недостаточное, в большую – как чрезмерное увеличение веса. Данные антропометрического исследования и медико-биологические характеристики приведены в табл. 1 и 2.

Статистический анализ проводился в соответствии с методологией анализа медико-биологических данных. Уровень значимости при проведении статистического анализа $p < 0,050$.

Результаты

Проведенный анализ продемонстрировал значимую связь между прегравидарной массой тела и рис-

Таблица 2
Антропометрическая характеристика обследованных пациенток

Характеристика пациенток	Группа РПЭ (n = 41)		Группа ППЭ (n = 76)		Контрольная группа (n = 172)	
	Абсолютное число	Процент	Абсолютное число	Процент	Абсолютное число	Процент
Прегравидарная масса тела						
Ожирение	4	9,8	18**	23,7	22	12,7
Избыточная масса тела	9	22,0	29**	38,2	24	14,0
Нормальная масса тела	25*	61,0	26**	34,2	114	65,1
Дефицит массы тела	3	7,2	3	3,9	12	7,0
Гестационное увеличение массы тела						
Недостаточное	3*	7,3	0**		29	16,9
Рекомендуемое	22*	53,7	11**	14,5	71	42,2
Чрезмерное	16*	39,0	65**	85,5	72	41,9

Примечание: * – $p < 0,050$ при сравнении с группами РПЭ и ППЭ; ** – $p < 0,050$ при сравнении с контрольной группой.

ком развития ПЭ. Абсолютные значения исходной массы тела ($r = 0,36$; $p = 0,000$) и величина прегравидарного ИМТ ($r = 0,38$; $p = 0,000$) имеют умеренную положительную связь с вероятностью клинической манифестации преэклампсии. После категоризации ИМТ эта связь становится несколько слабее ($r = 0,28$; $p = 0,000$), но остается значимой. Антропометрия беременных с ПЭ выявила принципиальные различия в группах РПЭ и ППЭ (табл. 3).

За счет более высокой частоты нарушений липидного обмена на прегравидарном этапе (ожирение и избыточная масса тела) пациентки с поздними клиническими проявлениями ПЭ имели более высокий ИМТ, чем пациентки контрольной группы и женщины с ранней манифестацией осложнения (рис. 1). Отметим, что беременные группы РПЭ не отличались по антропометрическим характеристикам от контроля ($p > 0,050$). В общей сложности нарушения жирового обмена на прегравидарном этапе увеличивают риск развития поздней манифестации ПЭ в 4,9 раза ($OR = 4,9$; 95 % ДИ: 2,6–9,3; $p = 0,000$).

Гестационное увеличение массы беременной играет не менее важную роль, чем прегравидарные нарушения жирового обмена, в формировании ПЭ ($r = 0,46$; $p = 0,000$). Так, анализ показал, что только у трех женщин с недостаточным

Таблица 3
Антропометрические характеристики обследованных пациенток ($M \pm SD$)

Антропометрическая характеристика	Группа РПЭ (n = 41)	Группа ППЭ (n = 76)	Контрольная группа (n = 172)
Рост, см	165,2 $\pm$ 6,6	167,0 $\pm$ 5,4	165,4 $\pm$ 4,9
Масса тела, кг	62,9 $\pm$ 4,4*	74,6 $\pm$ 6,8**	61,2 $\pm$ 3,3
ИМТ, кг/м ²	23,0 $\pm$ 5,4*	26,7 $\pm$ 4,7**	23,0 $\pm$ 4,0

Примечание: * – $p < 0,050$ при сравнении с группами РПЭ и ППЭ; ** – $p < 0,050$ при сравнении с контрольной группой.

увеличением веса зарегистрирована преэклампсия, в то время как чрезмерный прирост массы увеличивает ее риск более чем в три раза ($OR = 3,1$; 95 % ДИ: 1,9–5,3; $p = 0,000$). Причем этот риск пропорционален исходной массе: по срав-

нению с женщинами, имевшими нормальный прегравидарный вес и рекомендуемую прибавку веса, избыточный прирост массы увеличивает частоту преэклампсии при нормальном ИМТ в два раза ($OR = 2,2$; 95 % ДИ: 1,1–4,9; $p = 0,019$), при

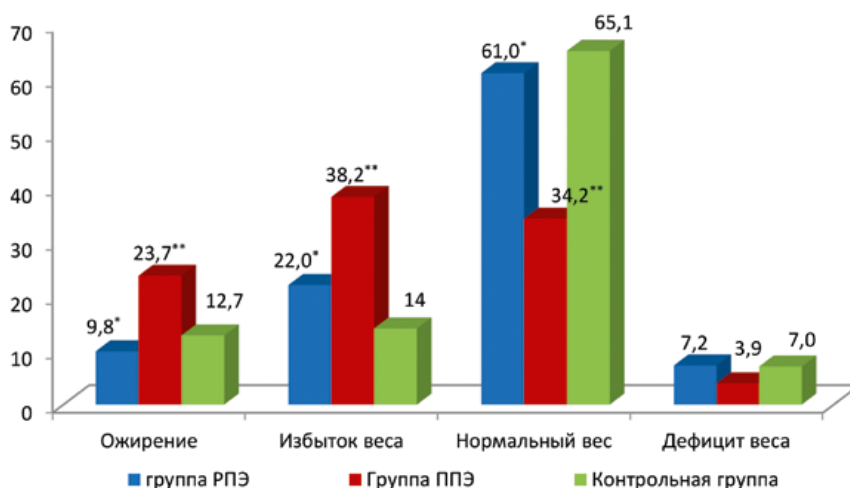


Рисунок 1. Распределение по прегравидарному ИМТ пациенток без преэклампсии и с различными вариантами преэклампсии. Примечание: * – $p < 0,050$ при сравнении с группами РПЭ и ППЭ; ** – $p < 0,050$ при сравнении с контрольной группой.

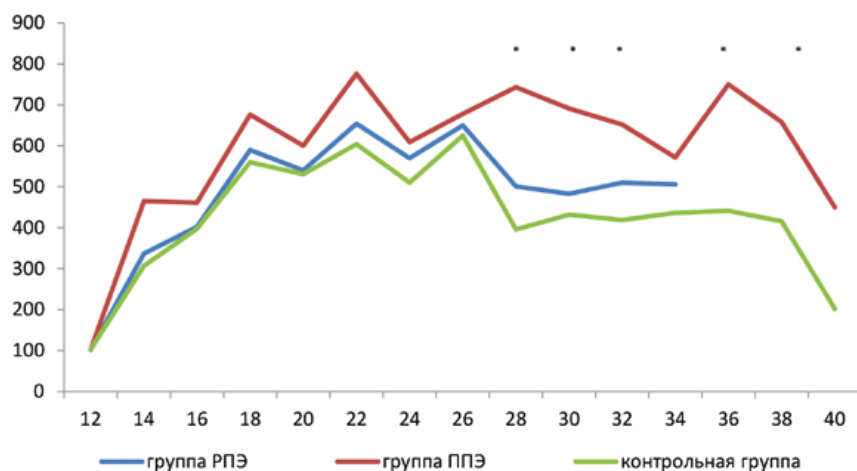


Рисунок 2. Динамика прибавок массы тела в процессе беременности и их разница у пациенток с нормальным весом при различных вариантах ПЭ и в контрольной группе. Примечание: * – периоды, когда различия при сравнении группы ППЭ с группами РПЭ и контроля достигают значимости; $p < 0,050$.

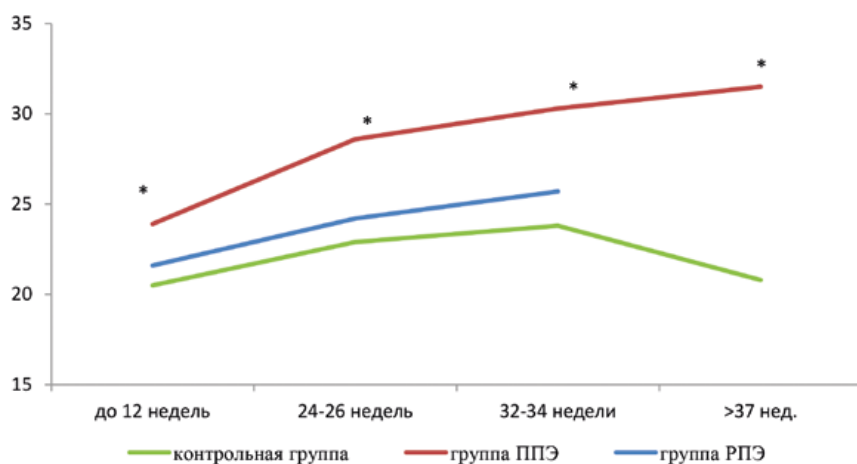


Рисунок 3. Гестационная динамика средних показателей процента ЖМТ у пациенток с нормальным весом при наличии различных вариантов ПЭ и в контрольной группе. Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей процента ЖМТ группы ППЭ с группой РПЭ и контрольной.

избыточной массе – почти в три раза ($OR = 2,7$; 95 % ДИ: 1,2–5,8; $p = 0,028$), а при ожирении – более чем в пять раз ($OR = 5,2$; 95 % ДИ: 2,2–5,2; $p = 0,000$). При исходном дефиците массы тела преэклампсия отмечена только у пациенток с чрезмерным увеличением веса. В свою очередь, недостаточная гестационная прибавка является защитным фактором, препятствующим развитию преэклампсии ($p = 0,001$).

Анализируя варианты клинической манифестации преэклампсии, мы отметили, что гестационное увеличение веса, превышавшее рекомендации ИОМ (2009), было характерно преимущественно для женщин с поздней преэклампсией. Умеренная положительная связь от-

мечена между гестационным сроком, когда диагностируется ПЭ, и абсолютной величиной увеличения веса во II ($r = 0,43$; $p = 0,000$) и III ($r = 0,42$; $p = 0,000$) триместрах.

Анализ динамики гестационного прироста массы продемонстрировал, что наиболее значимыми в развитии преэклампсии является II ($r = 0,30$; $p = 0,000$) и III ($r = 0,36$; $p = 0,000$) триместры гестации, а также в целом ее вторая половина ($r = 0,34$; $p = 0,000$). Естественно предположить, что это происходит в основном за счет накопления внеклеточной жидкости при отеках. Не отрицая данного положения, мы провели калиперометрию и проанализировали изменение состава тела в I, II, III триместрах, а также на 2–3-й

день после родоразрешения, когда основные отеки уже купируются. Оказалось, что жировой компонент массы тела играет заметную роль в развитии преэклампсии, причем ее влияние возрастает с увеличением срока беременности: в I триместре $r = 0,40$ ($p = 0,000$), во II – $r = 0,46$ ($p = 0,000$), в III – $r = 0,51$ ($p = 0,000$), а к моменту родов $r = 0,50$ ($p = 0,000$). Причем количество жировой массы является фактором риска развития преэклампсии вне зависимости от исходного ИМТ ($p = 0,000$). В целом результаты многофакторного анализа демонстрируют, что чрезмерное увеличение веса и прегравидарные нарушения липидного обмена независимо друг от друга увеличивают риск развития преэклампсии ($p = 0,000$), а при совместном воздействии их негативный эффект значительно усиливается ($p = 0,000$).

Для уточнения вопроса о роли гравидарного метаболического фактора в патогенезе преэклампсии мы проанализировали риск развития преэклампсии у пациенток с исходно нормальной массой тела (ИМТ: 18,5–24,9 кг/м²). В анализ включены 165 беременных: у 51 зарегистрированы клинические проявления преэклампсии (25 в группе РПЭ и 26 в группе ППЭ), и у 114 гипертензивных нарушений в период беременности не отмечено. Как и в общей популяции беременных, в развитии ПЭ важную роль играет прегравидарная масса тела ($r = 0,33$; $p = 0,002$). Установлены значимые различия исходного ИМТ у пациенток с преэклампсией ($22,4 \pm 1,6$ кг/м²; 95 % ДИ: 21,7–23,1) и без нее ($20,8 \pm 1,7$ кг/м²; 95 % ДИ: 20,5–21,1; $p = 0,000$). При увеличении индекса до 23,9 кг/м² и выше в пределах значений для данной категории относительный риск составляет уже 3,1 (95 % ДИ: 1,4–5,4; $p = 0,001$). В абсолютных цифрах пороговая величина соответствует 60,1 кг ($OR = 3,3$; 95 % ДИ: 1,4–9,1; $p = 0,002$).

В отношении гестационного изменения веса анализ также продемонстрировал существенную роль его чрезмерного увеличения в развитии ПЭ ($r = 0,41$; $p = 0,000$).

Средний гестационный прирост массы у пациенток с ПЭ составил $18,6 \pm 5,2$ кг (95 % ДИ: 16,4–20,7), тогда как у пациенток в контроле – $13,5 \pm 4,7$ кг (95 % ДИ: 12,6–14,5; $p = 0,000$). По сравнению с женщинами, набравшими за беременность рекомендуемую массу, избыточная прибавка увеличивает, а недостаточная, в свою очередь, снижает риск преэклампсии ($p = 0,008$). Пороговая величина, достоверно увеличивающая этот риск, – 16,5 кг. В случае если пациентка набирает больше, вероятность преэклампсии возрастает в три раза ($OR = 3,4$; 95 % ДИ: 1,6–6,4; $p = 0,001$).

В отличие от ранней манифестации ПЭ, при ее позднем проявлении еженедельные прибавки веса уже с начала беременности превышают показатели в контрольной группе, достигая значимости с конца II триместра (после 26 недель) (рис. 2). Увеличение массы тела более 500 г в неделю во II триместре ($p = 0,000$) и 400 г в неделю в III триместре ($p = 0,000$) существенно увеличивает вероятность осложнения.

Не отрицая вклад патологической задержки жидкости в общее увеличение массы тела при ПЭ, заметим, что жировой компонент, его исходное количество и гравидарные изменения также имеют существенное значение. Выявленная умеренная связь риска развития ПЭ с процентом жира в организме женщины прогрессивно усиливается на протяжении беременности: I триместр – $r = 0,33$ ($p = 0,003$), II триместр – $r = 0,44$ ($p = 0,000$), III триместр – $r = 0,45$ ($p = 0,000$), к моменту родов – $r = 0,45$ ($p = 0,007$).

Мультифакторный анализ с исключением влияния прегравидарного веса показал, что процент жировой массы имеет прямую положительную связь с риском развития ПЭ ($p = 0,004$). Уже с ранних сроков беременности отмечаются существенные различия у пациенток, реализовавших и не реализовавших ПЭ, которые более выражены при позднем варианте ее манифеста-

ции. В I триместре показатель общей жировой массы у пациенток с поздней ПЭ ($23,9 \pm 4,4$ %; 95 % ДИ: 21,9–25,8) достоверно отличался от такового в группе контроля ($20,5 \pm 4,3$ %; 95 % ДИ: 19,3–21,6; $p = 0,003$) и в группе с ранней манифестацией ПЭ ($21,2 \pm 3,6$ %; 95 % ДИ: 19,9–22,6; $p = 0,008$). В процессе беременности указанная разница сохраняется ($p < 0,05$) (рис. 3).

Заключение

После пересмотра в 2009 году рекомендаций по гестационному увеличению массы тела в литературе появилось большое количество публикаций, пересмотревших наиболее серьезные последствия его неадекватного прироста. При этом одни авторы традиционно продолжают считать патологическую прибавку веса одним из основных осложнений чрезмерной прибавки веса. Другие, напротив, исключили ПЭ из списка его возможных последствий [5, 9]. Анализ литературных данных свидетельствует, что разногласия преимущественно связаны с разным дизайном исследований, включавших женщин с разной исходной массой тела, паритетом родов, возрастом и другими факторами риска ПЭ. Кроме того, до недавнего времени патогенез ПЭ рассматривался вне аспекта времени его клинических проявлений. В связи с этим нельзя без оговорок экстраполировать результаты исследований на выделяемые сегодня варианты ПЭ – с ранней и поздней манифестацией. Проведенное нами исследование позволяет утверждать, что, несмотря на важность прегравидарной массы в развитии ПЭ, ее гестационный прирост может играть не менее значимую роль в генезе ПЭ с поздней манифестацией. Особо подчеркнем важную роль жирового компонента массы тела, прирост которого происходит уже в I триместре беременности. При многофакторном анализе установлено, что имеется взаимное усиление негативного эффекта прегравидарных

и гестационных нарушений, а содержание жировой массы, независимо от прегравидарного веса женщины, имеет прямую положительную связь с риском формирования поздней формы ПЭ.

Таким образом, гестационное увеличение массы тела, как наиболее управляемый фактор риска развития преэклампсии с поздней манифестацией, должно находиться в фокусе особого внимания участкового акушера-гинеколога. Своевременное информирование женщины о здоровом образе жизни, а также адекватный контроль прибавок веса и коррекция выявленных отклонений могут стать одним из наименее агрессивных способов модификации акушерского риска ПЭ.

Список литературы

1. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», Москва, 2016. 72 с.
2. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Андреева М.Д., Макацария А.Д. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 3: 54–65.
3. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия в центре внимания врача-практика. Акушерство и гинекология. 2014; 6: 4–10.
4. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstetrics & Gynecology. 2019. 133 (1): e1–e25.
5. Hillesund ER, Seland S, Bere E, Sagedal LR, Torstveit MK, Lohne-Seiler H, Vistad I, Øverby NC. Preeclampsia and gestational weight gain in the Norwegian Fit for Delivery trial. BMC Res Notes. 2018 May 8; 11 (1): 282.
6. IOM (Institute of Medicine) and NRC (National Research Council). Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington, DC: The National Academies Press. 2009. 854 p.
7. Jackson A.S. Generalized equations for predicting body density of women / A.S. Jackson, M.L. Pollock, A. Ward // Medicine and Science in Sports and Exercise. 1980. 12. 175–182.
8. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C.Y., Syngelaki A., O'Gorman N., de Paco Matallana C., Akolekar R., Cicero S., Janga D., Singh M., Molina F.S., Persico N., Jani J.C., Plasencia W., Papaiannou G., Tenenbaum-Gavish K., Nicolaides K.H. AS-Pre trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Oct; 50 (4): 492–495.
9. Shao Y, Qiu J, Huang H, Mao B, Dai W, He X, Cui H, Lin X, Lv L, Wang D, Tang Z, Xu S, Zhao N, Zhou M, Xu X, Qiu W, Liu Q, Zhang Y. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and risk of preeclampsia: a birth cohort study in Lanzhou, China. BMC Pregnancy Childbirth. 2017 Dec 1; 17 (1): 400.
10. Wang F., Yan J. MicroRNA-454 is involved in regulating trophoblast cell proliferation, apoptosis, and invasion in preeclampsia by modulating the expression of ephrin receptor B4. Biomed Pharmacother. 2018 Aug 20; 107: 746–753.

Для цитирования: Покусаева К.Б., Каткова Н.Ю., Покусаева В.Н., Вахрушина А.С. Роль прегравидарной массы тела и ее гестационного увеличения в развитии различных вариантов преэклампсии. Медицинский алфавит. 2020; (4): 11–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-11-15>

For citation: Pokusaeva K.B., Krivenko A.S., Katkova N. Yu., Pokusaeva V.N., Vakhrushina A.S. Role of pregravid body mass and its gestational increase in development of various variants of preeclampsia. Medical alphabet. 2020; (4): 11–15. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-11-15>

Дефицит 21-гидроксилазы и фертильность

М. М. Амирасланова, врач – акушер-гинеколог клиники акушерства и гинекологии имени В. Ф. Снегирева¹

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф., рук. направления «гинекологическая эндокринология»²

¹ Университетская клиническая больница № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

² НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», г. Москва

21-hydroxylase deficiency and fertility

M. M. Amiraslanova, I. V. Kuznetsova

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

Резюме

Дефицит 21-гидроксилазы является самым распространенным генетически обусловленным дефектом стероидогенеза в надпочечниках. Одним из следствий заболевания, развивающегося в результате этого дефекта, – врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) – становится снижение фертильности в виде бесплодия или ранних потерь беременности. Проблема снижения фертильности, ассоциированного с ВДКН, до сих пор не преодолена ввиду отсутствия понимания причин негативных исходов беременности или происхождения бесплодия при сохраненной овуляторной функции яичников. Вероятным фактором снижения фертильности у больных ВДКН является гиперандрогенизм. Но попытки его терапии глюкокортикоидами не увенчались клиническим успехом. Таким образом, вопросы восстановления фертильности у женщин, больных ВДКН, остаются актуальными. На текущий момент единственным методом предотвращения привычного выкидыша и других осложнений беременности у больных ВДКН является использование прогестагенов при условии их раннего, прекоцепционного назначения.

Ключевые слова: врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, фертильность, бесплодие, беременность, привычный выкидыш, гиперандрогенизм, глюкокортикоиды, прогестагены.

Summary

21-hydroxylase deficiency is the most common genetically determined adrenal steroidogenesis defect. One of the consequences of the disease developing as a result of this defect, congenital dysfunction of the adrenal cortex (CDAC), is a decrease in fertility in the form of infertility or early pregnancy loss. The problem of reducing the fertility associated with CDAC is still not overcome due to a lack of understanding of the causes of negative pregnancy outcomes or the origin of infertility with preserved ovulatory function of the ovaries. A likely factor in reducing fertility in patients with CDAC is hyperandrogenism. But attempts at his glucocorticoid therapy have not been clinically successful. Thus, the issues of fertility restoration in women with CDAC are still relevant. At the moment, the only method of preventing the usual miscarriage and other complications of pregnancy in patients with CDAC is the use of progestogens, subject to their early, preconception purpose.

Key words: congenital adrenal cortical dysfunction, 21-hydroxylase deficiency, fertility, infertility, pregnancy, miscarriage, hyperandrogenism, glucocorticoids, progestogens.

Одна из важнейших медицинских проблем, определяющих неблагоприятную демографическую ситуацию, – снижение фертильности, обусловленное растущей распространенностью бесплодного брака и невынашивания беременности [1]. Согласно обновленным данным, во всем мире 8–12 % супружеских пар страдают бесплодием [2]. При этом, несмотря на снижение рождаемости, с одной стороны, и развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), с другой, частота infertility во втором десятилетии XXI века остается стабильно высокой [3, 4].

Среди причин снижения женской фертильности лидирующие позиции занимают эндокринные нарушения, в том числе синдром гиперандрогении (СГА), который диагностируют у 10–20 % женщин репродуктивного возраста [5, 6]. В структуре СГА

чаще наибольшая доля принадлежит синдрому поликистозных яичников (СПКЯ), на втором месте находится гиперандрогенизм аденолового происхождения – врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) SES/SC [7–10].

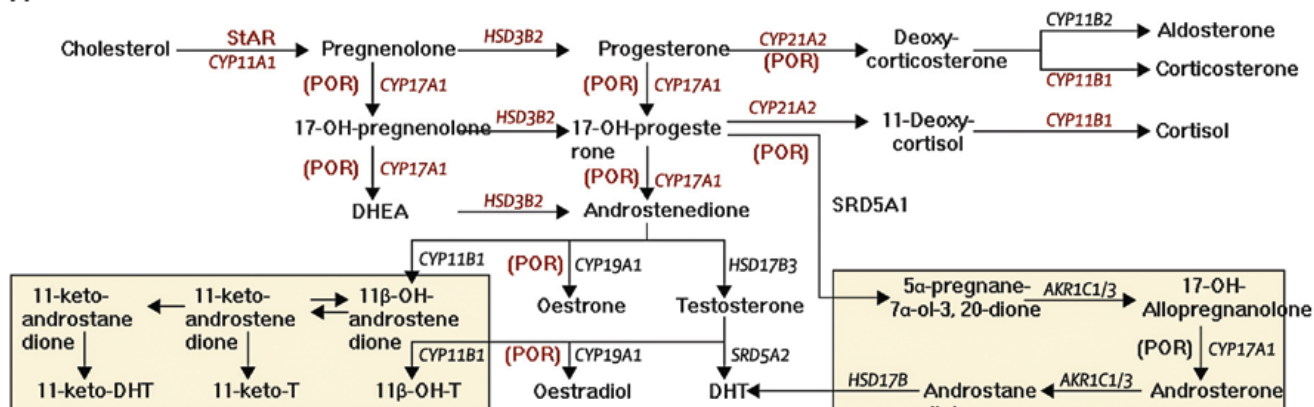
Эпидемиология ВДКН

ВДКН представляет собой группу аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных недостаточностью ферментов, участвующих в синтезе кортизола [11, 12]. Выделяют следующие клинические варианты ВДКН: липоидную гиперплазию надпочечников (дефект белка StAR или дефицит P450scc); дефицит 3β-гидроксистероида дегидрогеназы (3β-HSD); дефицит P450c17 (17α-гидроксилаза/17,20-лиаза); дефицит P450c21 (21-гидроксилаза); дефицит P450c11 (11-β-гидроксилаза); дефицит P450OR (оксидоредуктаза). Более чем в 90 %

случаев ВДКН развивается вследствие дефицита фермента 21-гидроксилазы (21-ОН) [11, 13, 14].

ВДКН подразделяют на классическую (кВДКН) и неклассическую (нВДКН) формы [15]. Распространенность кВДКН при недостаточности 21-ОН варьирует в пределах от 1 случая на 14000 до 1 случая на 28000 [8, 16], нВДКН – от 1 случая на 500 до 1 случая на 1000 новорожденных [17], существенно отличаясь в различных регионах. По данным Российского общества эндокринологов, частота кВДКН на территории РФ составляет 1 случай на 9500 новорожденных, нВДКН – 0,1–0,2 %, а в некоторых этнических группах достигает 1–2 % [11]. Наибольшая распространенность нВДКН отмечена среди евреев ашкенази, южных славян, коренного населения стран Средиземноморского региона, Кавказа и Закавказья, Латинской Америки.

A



Б

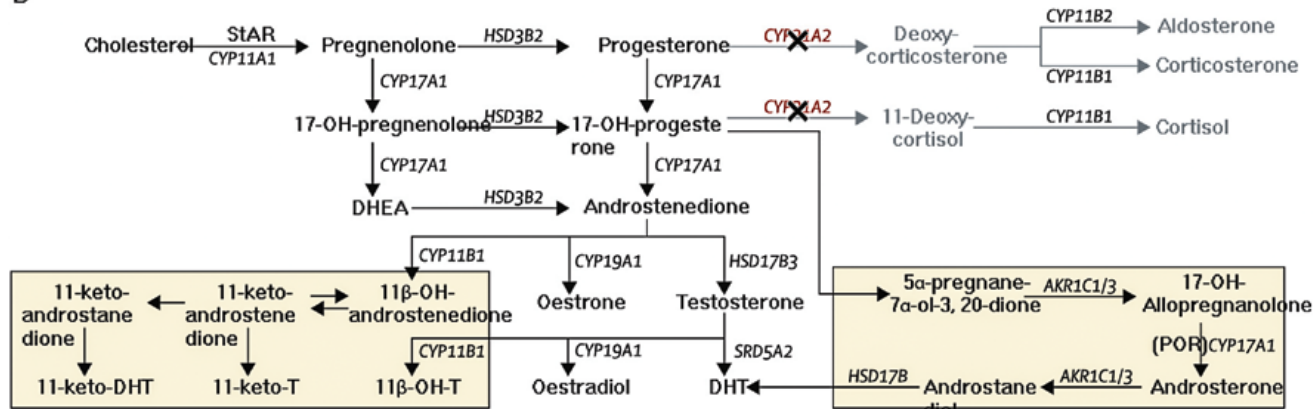


Рисунок 1. Классический и альтернативный пути синтеза андрогенов: А – в норме, Б – при дефиците 21-гидроксилазы [19]. Примечание: розовые блоки – альтернативные пути; POR – P₄₅₀ – оксидоредуктаза; красным указаны гены, мутации которых ответственны за развитие ВДКН; светло-серым указаны гормоны, концентрация которых снижена ввиду нарушений на предыдущем этапе стероидогенеза.

Этиология и патогенез ВДКН, ассоциированной с недостаточностью 21-гидроксилазы

Дефицит 21-ОН нарушает выработку 11-дезоксикортизола из 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), формируя недостаточную продукцию кортизола и компенсаторное повышение секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) (рис. 1). Усиленный рост клеток коры надпочечников в случаях стимуляции АКТГ обуславливает избыточную продукцию стероидов по неповрежденному пути биосинтеза [18]. В результате при дефиците 21-ОН, как и при других вариантах ферментативной недостаточности, усиливается секреция надпочечниковых андрогенов, вызывающих маскулинизацию особей женского пола [19].

За экспрессию 21-ОН отвечает ген *CYP21A2* (*CYP21*, *CYP21B*), расположенный в локусе 6p21.3. К настоящему времени выявлено около ста различных мутаций *CYP21A2*, приво-

дящих к дефициту фермента. Степень андрогенизации или вирилизации, обусловленная уровнем избыточной секреции мужских половых гормонов, зависит от характера генетического полиморфизма и индивидуальной чувствительности наружных гонад к андрогенам.

Клинические признаки ВДКН, связанной с дефицитом 21-гидроксилазы

Клиническая картина дефицита 21-ОН складывается из двух основных составляющих: недостаточности надпочечников вследствие недостаточного синтеза кортизола и альдостерона; гиперандрогенемии, возникающей ввиду избыточной продукции незаблокированных половых стероидов. Клиническая картина кВДКН связана прежде всего с пренатальной вирилизацией.

У человека половая дифференцировка начинается с 6–7-й недели эмбриогенеза. Чувствительный к адренокортикотропному гормону

(АКТГ) биосинтез кортизола фетальной корой надпочечников определяется с 50–52-го дня после зачатия. С того же времени надпочечники плода начинают секретировать андрогены (андростендион и тестостерон), а у плодов с хромосомным набором 46XY под действием тестостерона яичек начинается развитие наружных половых органов по мужскому типу.

У плодов с хромосомным набором 46XX в отсутствии андрогенных влияний должен сформироваться женский фенотип. Если плод женского пола развивается в условиях избытка андрогенов, клитор и лабиоскrotальные складки вирилизируются уже в I триместре. Влияние тестостерона во время II и III триместра приводит к дальнейшему увеличению клитора, потемнению и огрубению лабиоскrotальных складок. Одновременно высокая внутриутробная концентрация тестостерона может влиять на мозг, определяя дальнейшее формирование гендерной идентификации.

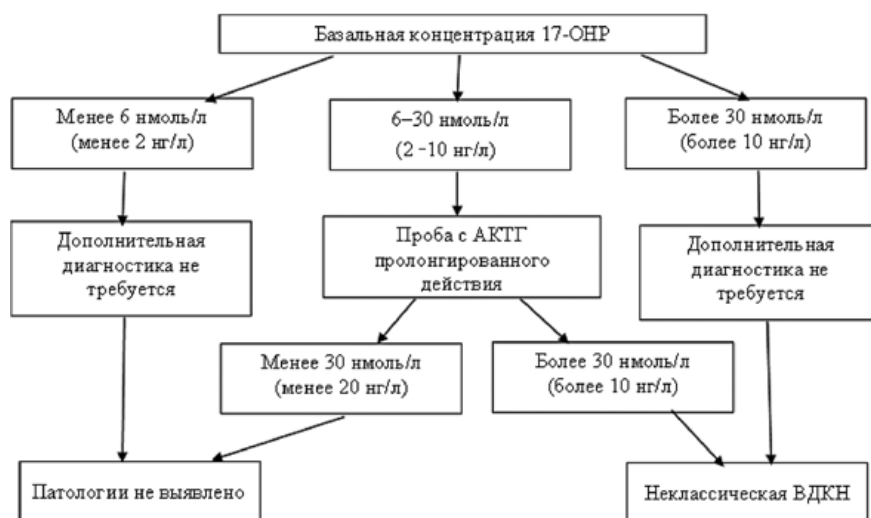


Рисунок 2. Диагностика неклассической формы ВДКН, ассоциированной с дефицитом 21-гидроксилазы [11].

Выраженная вирилизация наружных половых органов при кВДКН наблюдается с 20–25-й недели гестации. Именно в этот период под влиянием АКТГ в здоровых фетальных надпочечниках значительно повышается синтез кортизола. В условиях дефицита 21-ОН нарастает гиперсекреция андрогенов, происходит вирилизация наружных гениталий, драматичная для девочек [13].

В результате при осмотре новорожденной ее половые органы имеют бисексуальное строение, а иногда даже идентичны мужским – в таких случаях девочке ошибочно присваивают мужской пол и в последующем воспитывают как мальчика. Степень вирилизации у детей с недостаточностью 21-ОН варьирует и зависит от характера мутаций гена *CYP21A2*.

После рождения девочки продолжается постнатальная вирилизация. В раннем детстве наблюдается скачок роста с преждевременным закрытием зон роста, последующей относительной низкорослостью и формированием вирильного типа телосложения [20]. В пубертате возникают выраженный гирсутизм и различные нарушения менструального цикла. Далее к ним присоединяются нарушения репродуктивной и сексуальной функции, психоэмоциональные расстройства. При сольтерияющей форме кВДКН у выживших пациенток повышен риск развития нарушений липидного обмена, инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний [21].

Клинические проявления нВДКН существенно мягче. Девочка рождается с половыми органами, сформированными соответственно генетическому полу [14, 22]. Для нВДКН, манифестирующей в детстве, характерны гетеросексуальное преждевременное половое развитие, гирсутизм, андрогенный тип телосложения, возможна небольшая вирилизация половых органов. Клинические проявления нВДКН, манифестирующей в пубертате, включают гирсутизм, акне, нарушения менструального цикла, изредка – гипертрофию клитора. В репродуктивном возрасте к ним присоединяются проблемы с наступлением и вынашиванием беременности. Установлено также, что при нВДКН у взрослых женщин повышена частота депрессии и сексуальных расстройств [23].

Основными механизмами снижения фертильности при ВДКН считается негативное воздействие гиперандрогемии на овариальную функцию и имплантацию эмбриона. Частота спонтанной беременности и рождения доношенного ребенка у женщин с ВДКН вследствие недостаточности 21-ОН обратно коррелирует с тяжестью ферментного дефицита. По результатам проведенных исследований, частота спонтанных беременностей составила не более 10% при сольтерияющей форме кВДКН и 33–60% при вирильной форме заболевания [24]. Но, отчасти, это может быть объяснено более низкой, по сравнению с общей популяцией, сексуальной

активностью женщин с кВДКН, несомненно, влияющей на показатели фертильности [25]. В литературе имеются сведения об улучшении репродуктивной функции пациенток с ВДКН с течением времени [26], но, к сожалению, за это время женщина может приобрести другие факторы субфертильности, в том числе возрастное снижение способности к зачатию, поэтому рассчитывать на спонтанное разрешение проблемы все же не стоит.

Несмотря на явную нормальную беременность в 90% случаев, женщины с кВДКН имеют низкую плодовитость (0,25 живорождения у одной женщины в сравнении с 1,8 в общей популяции); при нВДКН 72% беременностей заканчиваются живорождением [27], что существенно ниже популяционной частоты данного показателя.

Крайне редко встречается носительство гетерозигонных *CYP21A2*, когда клиническая симптоматика отсутствует и фертильность сохранена. В этом случае диагноз нВДКН неправомерен, но при планировании беременности риск рождения детей с ВДКН возрастает при условии гетерозиготного носительства *CYP21A2* у обоих партнеров [13, 28].

Диагностика ВДКН с недостаточностью 21-гидроксилазы

Ведение девочек с кВДКН лежит в зоне ответственности детских эндокринологов. В качестве основного метода выявления кВДКН в РФ принят неонатальный скрининг [11]. Скрининг исходного уровня 17-ОНР в сыворотке крови проводят ранним утром (до 8 часов утра), оптимально – с помощью жидкостной хроматографии или тандемной масс-спектрометрии. При пограничных результатах 17-ОНР рекомендуется дополнительно провести тест с кортикотропином. Генетическое тестирование проводится в том случае, если результат теста с кортикотропином неоднозначен или необходим для консультации с генетиком [13].

Акушер-гинеколог в своей практике сталкивается, как правило, с неклассической формой заболевания. Диагностика нВДКН проводится у женщин с признаками СГА (гирсу-

тизм, алопеция, акне, нарушения менструального цикла, бесплодие и [или] привычное невынашивание беременности [11] и основана на результатах измерения утренней концентрации 17-ОНР в сыворотке крови в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла. При получении результата, превышающего 6 нмоль/л (2 нг/мл), следует выполнять диагностический тест с АКТГ [11, 13]. Трактовка результатов теста представлена на рис. 2.

При противоречивых результатах гормонального обследования, а также в случаях семейного генетического консультирования показано генотипирование. Генетическому консультированию в обязательном порядке подлежат родители ребенка с установленной ВДКН [11, 13]. Предимплантационная генетическая диагностика в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) может использоваться для принятия решения о последующем ведении беременности [29, 30], но с этим методом связаны собственные риски и этические противоречия [31].

Дифференциальную диагностику кВДКН проводят с заболеваниями, сопровождающимися ХУ-реверсией пола, – смешанная форма дисгенезии гонад (кариотип 45XO/46XY), неполная форма тестикулярной феминизации (кариотип 46XY) и истинный гермафродитизм (кариотип 46XX/46XY) – на основании кариотипа и повышения концентрации 17-ОНР.

При постнатальном гиперандрогенизме необходимо исключить андроген-секретирующие опухоли. Подозрение на новообразование должно возникать при быстром прогрессировании гирсутизма и симптомов вирильного синдрома, а также при высоких (более чем на 2,5 SD превышающих референсные значения в повторных пробах) уровнях одного или нескольких андрогенов или прогестагенов. Диагностика опухолей яичников основана на не прямой визуализации образования с помощью УЗИ, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), для диагностики опухолей надпочечников наиболее подходящим методом признана КТ.

У пациенток с нВДКН, особенно при неадекватной глюкокортикоидной терапии, встречаются доброкачественные гормонально неактивные опухоли надпочечников (инсиденталомы). Поэтому выносить диагностический вердикт следует только после изучения всех нюансов клинической картины и эндокринного профиля, включая результаты гормональных проб [11, 13].

Принципы лечения ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы

Основная цель терапии ВДКН – восполнение дефицита кортизола и подавление избыточного синтеза андрогенов. Пациенты с кВДКН должны постоянно принимать глюкокортикоиды под наблюдением эндокринолога [11, 13] и иметь при себе браслет или документы с указанием на болезнь в случае необходимости оказания неотложной помощи при развитии надпочечниковой недостаточности [11, 13]. Больных кВДКН обеспечивают набором для инъекций глюкокортикоида на экстренный случай и обучают самостоятельному парентеральному введению препаратов [13].

Позиции по терапии женщин с нВДКН не так однозначны. Гормональная терапия в настоящее время носит экспериментальный характер, большинство экспертов рекомендуют назначать глюкокортикоиды лишь при наличии клинически значимых симптомов СГА и бесплодия [11, 13]. Бессимптомное течение нВДКН не требует лечения. Пациентки, получающие глюкокортикоиды, должны находиться под постоянным наблюдением лечащего врача во избежание развития ятрогенного синдрома Кушинга [11, 13]. Если женщина с нВДКН получала терапию для купирования симптомов СГА, лечение прекращают при их устранении. Поскольку достичь целевых значений гормональных показателей с помощью глюкокортикоидов намного проще, чем обеспечить регресс гирсутизма, пациентам с андрогензависимыми дерматопатиями целесообразно дополнительное назначение гормональных контрацептивов и (или) нестероидных антиандрогенов.

Терапия глюкокортикоидами во время беременности рекомендуется женщинам, ранее родившим от того же партнера ребенка с ВДКН. Риск ВДКН у плода в таких случаях соответствует 1:4, вероятность рождения девочки – 1:2; таким образом, риск рождения плода женского пола с ВДКН будет равен 1:8.

Лечение должно быть начато не позднее 6–7 недель гестации, так как в этот период начинается вирилизация половых органов плода. В отличие от кортизола и преднизолона, дексаметазон не инактивируется плацентарной 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназой второго типа, поэтому в рекомендациях по пренатальному лечению ВДКН упоминается только этот глюкокортикоид (в дозе от 20 мкг/кг массы тела вне беременности, максимум до 1,5 мг в сутки).

Поскольку генетическая диагностика с помощью биопсии ворсин хориона не может быть выполнена до 10–12 недель, лечению подвергаются все беременные с риском развития ВДКН, хотя терапия направлена только на одного из восьми плодов. Определение пола по ДНК Y-хромосомы плода в материнской крови [32] позволяет вдвое сократить число беременных, нуждающихся в назначении глюкокортикоидов. В исследовании, проведенном с 2002 по 2011 год, пренатальное лечение было рекомендовано 258 плодам с риском развития ВДКН, и тестирование Y-хромосомы ДНК в материнской крови предотвратило назначение дексаметазона у 68 % плодов мужского пола [33]. Было бы целесообразным включить определение пола во все протоколы пренатального лечения, однако в некоторых странах, выступающих против искусственного прерывания беременности, пренатальное определение пола считается незаконным [34].

За последние годы опубликованы два отчета о результатах крупных проспективных исследований, посвященных пренатальному лечению ВДКН. В одном из них, продолжавшемся с 1978 по 2011 год, диагноз ВДКН был поставлен 719 плодам. Оценка состояния новорожденных женского пола показала, что прием дексаметазона

зона матерью, начатый до 9 недель беременности, ассоциировался с существенным снижением риска вирилизации половых органов: средний балл по шкале Прадера составил 1,70 у девочек, получавших дексаметазон внутриутробно, по сравнению с 3,73 у новорожденных, не получавших лечения [35].

Другое исследование оценивало исходы раннего назначения дексаметазона 258 женщинам с риском развития ВДКН у плода. Прием глюкокортикоида отменялся при диагностировании мужского пола плода или отсутствии ВДКН у плода женского пола. За 10 лет исследования диагноз кВДКН был поставлен 17 плодам (14–21-ОН дефицит, 3–11 β -ОН дефицит). Из 17 новорожденных девочек 12, начавших получать дексаметазон до 6 недель внутриутробного развития, имели нормальное строение женских половых органов, 3 (прием дексаметазона матерью начат в 6–7 недель гестации) – незначительную вирилизацию. Предотвратить внутриутробную вирилизацию не удалось в двух наблюдениях, когда терапия дексаметазоном была инициирована после 7 недель беременности [35]. Таким образом, пренатальное лечение дексаметазоном эффективно в профилактике вирилизации половых органов, но только при условии раннего назначения. Плохие результаты связывают с поздним началом терапии или несоблюдением ее режима [36].

Другим показанием к назначению глюкокортикоидов больным ВДКН является предотвращение материнских осложнений. Ведение беременных с кВДКН целесообразно осуществлять совместно акушером и эндокринологом [11, 13]. Если женщина на прегравидарном этапе принимала дексаметазон, она должна продолжить его использование в той же дозе; другие глюкокортикоиды следует заменить на эквивалентную дозу дексаметазона не позднее 5 недель беременности в интересах плода. Лечение продолжается на протяжении всего периода гестации. При появлении симптомов глюкокортикоидной недостаточности дозу корректируют. К моменту родоразрешения дозу необходимо повышать, учитывая высокую стрессовую нагрузку, переживаемую женщиной

в процессе родов. Корректировку глюкокортикоидной терапии и подбор стрессовой дозы осуществляет эндокринолог. Другой задачей эндокринолога является мониторинг толерантности к углеводам, поскольку беременные с ВДКН относятся к группе риска по развитию гестационного диабета [11, 13].

Применение глюкокортикоидов во время беременности у женщин с нВДКН ограничено в связи с отсутствием доказательств преобладания пользы такой терапии над рисками [37]. Если беременность наступает на фоне применения глюкокортикоидов, назначенных с целью регуляции менструального цикла и восстановления овуляции, препараты следует отменить до окончания II триместра беременности. Исключение составляют случаи подтвержденной ВДКН у плода женского пола, когда терапия глюкокортикоидами имеет целью предотвращение внутриутробной вирилизации [13].

Пациенткам с нВДКН, забеременевшим без глюкокортикоидов, терапия не требуется. Однако применение глюкокортикоидов у женщин со сниженной фертильностью может быть полезным. В ретроспективном исследовании [38] оценивались исходы беременности у больных нВДКН, получавших глюкокортикоиды с целью снижения риска самопроизвольного выкидыша: частота выкидышей при отсутствии глюкокортикоидной терапии составила 25% по сравнению с 6% выкидышей у пациенток, получавших глюкокортикоиды. В другом исследовании не было обнаружено различий в частоте выкидышей между женщинами, получавшими глюкокортикоиды и не получавшими лечение, но время до наступления зачатия у женщин, принимавших препараты, оказалось меньше [27]. Таким образом, у женщин со снижением репродуктивной функции лечение глюкокортикоидами может укорачивать период до зачатия и быть полезным для поддержания беременности.

История применения глюкокортикоидов с целью профилактики и терапии гестационных осложнений гиперандрогении начинается со второй половины 50-х годов

прошлого столетия, когда эту группу препаратов расценивали как безопасный и эффективный метод лечения угрозы самопроизвольного выкидыша. Однако последующий анализ результатов терапии не подтвердил ее эффективность. В одном из наиболее крупных исследований были проанализированы исходы 203 беременностей у 101 женщины с доказанным дефицитом 21-ОН [39]. У женщин, получавших и не получавших глюкокортикоиды, число доношенных беременностей и самопроизвольных выкидышей существенно не отличалось: 75 и 82%, 15 и 13,6% соответственно. Отсутствие доказанного улучшения течения беременности и прежде всего предотвращения самопроизвольного выкидыша при использовании глюкокортикоидов стало причиной прекращения исследований в этой области.

В РФ использование глюкокортикоидов при угрозе выкидыша обосновывалось тем, что в спектре гормональных нарушений, приводящих к невынашиванию беременности, значительное место занимает избыток андрогенов. При неклассических формах врожденной ферментопатии клинические симптомы минимальны, а наступившая беременность является сильнейшим провоцирующим фактором, впервые выявляющим скрытую дисфункцию стероидогенеза. Клиническая манифестация нВДКН, действительно, может провоцироваться стрессовыми факторами, в том числе беременностью. Но оценить концентрации надпочечниковых гормонов во время беременности в контексте диагностики ВДКН невозможно, потому что в синтез гормонов включаются еще две железы внутренней секреции – плацента и надпочечники плода. Практика неверной интерпретации биохимических маркеров СГА у беременных приводит к гипердиагностике так называемой надпочечниковой гиперандрогении, основанной на обнаружении уровней ДГЭА-С или 17-ОНР, превышающих референсные значения небеременных женщин.

Более того, даже убедившись в наличии гиперандрогении, врач не может воспользоваться ни одним из методов редукции синтеза андрогенов. Применение глюкокортикоидов

здесь неуместно по той причине, что с самых ранних стадий своего функционирования вклад в повышение уровней андрогенов вносит плацента. Стероидогенез в плаценте отличается от такового в надпочечниках отсутствием фермента 17,20-лиазы и соответственно разобщением биосинтеза глюкокортикоидов и андрогенов [40]. Физиологическим обоснованием этого феномена служит необходимость накопления прогестагенов, в первую очередь прогестерона, без сопутствующего увеличения андрогенного биосинтеза. Данная особенность плацентарного стероидогенеза обесценивает роль экзогенных глюкокортикоидов в терапии избыточной продукции андрогенов.

Тем не менее в клинической практике сохраняется тенденция к назначению терапии, которую можно определить, пользуясь бытовым лексиконом, «на всякий случай» и «хуже не будет». Но глюкокортикоиды – мощные регуляторы гомеостаза – не могут считаться безопасными лекарственными средствами. Дексаметазон, согласно классификации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), относится к препаратам категории С. Прием дексаметазона связывали с дисплазией почек, снижением количества В-клеток поджелудочной железы, нарушением толерантности к глюкозе, артериальной гипертензией и нарушением развития щитовидной железы с уменьшением количества фолликулярных клеток и С-клеток [41, 42].

Возможно, страхи применения дексаметазона во время беременности преувеличены, потому что крупные клинические исследования не подтверждают увеличение риска врожденных пороков развития у детей, матери которых принимали препарат в гестационный период (отношение шансов [ОШ] = 1,0; 95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 0,7–1,4) [43]. Были опубликованы клинические наблюдения рото-лицевой расщелины [44] и острой энцефалопатии у младенцев, подвергшихся внутриутробному действию дексаметазона, но связь этих исходов с пренатальными эффектами стероидов неочевидна [45]. Таким образом, тератогенное действие декса-

метазона не доказано и потенциальная выгода его приема беременными женщинами может превышать риск [46], но это относится только к женщинам с установленной ВДКН.

Многочисленные дозы антенатального бетаметазона улучшают исход созревания легких у недоношенных младенцев, но связаны с уменьшением веса, длины тела и окружности головы новорожденного; аналогичное действие демонстрирует длительное использование дексаметазона [47]. Низкий вес при рождении ассоциирован с риском развития хронических заболеваний во взрослой жизни, среди которых артериальная гипертензия, сахарный диабет второго типа и сердечно-сосудистые заболевания [48]. Одной из причин недостаточного набора массы тела в периоде внутриутробной жизни может стать воздействие глюкокортикоидов, опосредуемое механизмами эпигенетической регуляции [49].

Антенатальный прием глюкокортикоидов с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных повышает риск бронхиальной астмы: среди 24 недоношенных новорожденных, матери которых получали глюкокортикоиды накануне преждевременных родов, частота астмы и аллергических заболеваний оказалась достоверно выше в возрасте от 2 до 5 лет, чем среди 16 детей контрольной группы [50]. Приведенные данные вызывают обеспокоенность по поводу возможного пренатального программирования хронических заболеваний под влиянием глюкокортикоидов, применяемых беременными женщинами [51, 52].

В исследованиях на животных и людях были описаны побочные эффекты глюкокортикоидов в отношении развития головного мозга [53, 54], среди которых снижение вербальной рабочей памяти, компетентности самовосприятия и повышенная тревожность у детей, подвергшихся пренатальному воздействию дексаметазона. У мальчиков, получавших пренатальное лечение, было снижено мужское поведение, что свидетельствует о неожиданном влиянии глюкокортикоидов на гендерную самоидентификацию [54].

В практическом руководстве 2010 года Эндокринного общества рекомендовалось рассматривать «пренатальную терапию дексаметазоном, по-прежнему, как экспериментальную» [55]. В Швеции назначение глюкокортикоидов из-за «возможных побочных эффектов» прекращено [56]. Немецкое общество детской эндокринологии и диабетологии вместе с пятью другими немецкими медицинскими сообществами также пришло к выводу, что «пренатальная терапия ВДКН до сих пор является экспериментальной» [57]. Американские эксперты считают, что для пренатальной терапии глюкокортикоидами «риски превышают преимущества» [58].

Постулируется, что лечение беременных с ВДКН должно быть индивидуальным, но до сих пор не существует ни рекомендаций по назначению глюкокортикоидов во время беременности, ни доз, в которых они должны применяться. Подходить к терапии глюкокортикоидами надо взвешенно, потому что она небезопасна. У женщин с ВДКН длительный прием данной группы препаратов ассоциирован с повышением риска гестационного диабета. Вероятность отсроченных негативных последствий для ребенка, подвергшегося внутриутробному действию глюкокортикоидов, также заслуживает внимания.

Делать однозначные выводы о необходимости или недопустимости терапии глюкокортикоидами у беременных женщин с ВДКН рано. За рамками утвержденных показаний лечение может принести пользу пациенткам с бесплодием или привычным выкидышем, но очевидно, что глюкокортикоиды не могут претендовать на первую линию терапии.

Профилактика осложнений беременности у женщин с ВДКН

Основным осложнением беременности у больных ВДКН является самопроизвольный выкидыш [38], причинами которого могут быть как гиперандрогенизм и гиполутеинизм, так и относительная недостаточность глюкокортикоидов. В миометрии обнаружена экспрессия рецепторов глюкокортикоидов, выраженная, правда, существенно в меньшей степени, чем

экспрессия прогестероновых рецепторов [59]. Было показано, что некоторые противовоспалительные эффекты прогестерона, например репрессия циклооксигеназы второго типа или интерлейкина 1 β , могут опосредоваться рецепторами глюкокортикоидов [60]. Следовательно, даже при нормальной функции желтого тела у больных ВДКН повышается вероятность избыточного воспалительного ответа, лежащего в основе спонтанного прерывания беременности в I триместре.

Локальная иммунная реакция на здоровый продукт зачатия определяется балансом провоспалительных и противовоспалительных тканевых факторов. Причиной избыточного воспаления признается недостаточность прогестерона, как абсолютная при гиполитеинизме, так и относительная при нормальной, но неадекватной для преодоления воспалительной реакции секреции гормона. При ВДКН следует принимать во внимание и дополнительную возможность персистенции избыточной воспалительной реакции, связанную с глюкокортикоидной недостаточностью.

В I триместре повреждение, сопровождающее отслойку хориона, инициирует воспалительный каскад, который приводит к отторжению плодного яйца и потере беременности [61]. В дальнейшем в случаях преодоления угрозы выкидыша дисбаланс воспалительных и противовоспалительных факторов существенно повышает вероятность развития так называемых больших акушерских синдромов – преэклампсии, задержки развития плода, преждевременных родов. Пережитая угроза самопроизвольного выкидыша связана с достоверным повышением рисков гестационной гипертензии (ОР = 2,1; 95% ДИ: 1,5–2,9), преэклампсии (ОР = 4,4; 95% ДИ: 2,4–6,7), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ОР = 5,6; 95% ДИ: 2,8–11,1), низкого гестационного возраста (ОР = 2,4; 95% ДИ: 1,4–4,1), преждевременных родов (ОР = 2,3; 95% ДИ: 1,6–3,2), дистресс-синдрома новорожденного (ОР = 2,6; 95% ДИ: 1,9–3,5), антенатальной гибели плода (ОР = 2,8; 95% ДИ: 1,7–3,4) [62]. Угрожающий самопроизвольный выкидыш и его возможные отдаленные последствия

не должны игнорироваться. Некогда бытовавший в западных странах наблюдательный подход к кровотечениям в I триместре беременности теперь кардинально пересмотрен в сторону назначения терапии прогестагенами.

Функции эндогенного прогестерона в осуществлении беременности многообразны: подготовка эндометрия к имплантации, регуляция клеточного иммунитета, снижение сократимости гладких мышц матки, влияние на эндотелий сосудов и кровотоков в эндометрии [63]. Принципиально важным для терапии угрожающего выкидыша свойством гормона является его местное противовоспалительное действие, которое связано со снижением экспрессии матриксных металлопротеиназ, фактора некроза опухоли, некоторых интерлейкинов. Прогестерон влияет на локальную воспалительную реакцию через иммунные механизмы, повышая выработку прогестерон-индуцируемого блокирующего фактора и переключая Th-1-агрессивный на Th-регуляторный толерантный клеточный ответ.

Экзогенные прогестагены обладают перечисленными свойствами прогестерона и на этом основании используются для терапии угрожающего выкидыша. Лекарственная группа прогестагенов, применяемых во время беременности, представлена прогестероном, 17-оксипрогестероном и дидрогестероном. У больных ВДКН, нуждающихся в терапии угрожающего выкидыша и профилактике потери беременности при привычном выкидыше, преимущества может иметь прогестерон, обладающий небольшой, но клинически значимой активностью в отношении рецепторов глюкокортикоидов [64]. В контексте патофизиологии ВДКН, предполагающей недостаточность синтеза собственных глюкокортикоидов, это свойство эндогенного прогестерона и его лекарственных аналогов особенно ценно.

Микронизированный прогестерон назначается при симптомах угрожающего выкидыша в суточной дозе 400 мг до купирования симптомов с дальнейшим переходом на суточную дозу 200–400 мг, постепенным снижением дозы и отменой, если не возникает потребности в пролонгировании лечебного курса. Вагинальный

прогестерон (Праджисан) показал эффективность в клинических исследованиях. Терапия в описанном выше режиме до 16 недель беременности приводила к прекращению кровяных выделений из половых путей и боли внизу живота, уменьшению размеров и исчезновению ретрохориальной гематомы, нормализации тонуса миометрия. Из 43 пациенток у 97,7% беременность пролонгировалась до окончания периода наблюдения [65]. Другое исследование продемонстрировало прекращение кровяных выделений на 4–5-е сутки и разрешение ретрохориальных гематом через 2–4 недели лечения у 30 пациенток с угрожающим выкидышем, получавших Праджисан 400 мг в сутки в два приема [66].

Важной частью стратегии улучшения исходов беременности и снижения рисков невынашивания беременности является профилактика привычного выкидыша. Диагноз «привычный выкидыш» (устаревший термин – «привычное невынашивание беременности») может быть поставлен в соответствии с действующим клиническим протоколом при наличии трех и более самопроизвольных выкидышей. Однако вероятность потери беременности существенно повышается уже после двух последовательных выкидышей, и такие женщины нуждаются в проведении мероприятий для снижения риска потерь беременности. У пациенток с эндокринопатиями, повышающими риск гестационных неудач, инициировать профилактику самопроизвольного выкидыша следует уже после первой потери беременности.

Назначение прогестерона по факту отслойки хориона у женщин с привычным выкидышем или его высокой вероятностью является запоздалым и не улучшает клинических исходов, поэтому должно начинаться заблаговременно – оптимально на этапе прекоцепционной подготовки [67]. Праджисан по данному показанию назначается после овуляции в потенциально фертильном цикле в дозе 200–300 мг с прекращением приема в случае наступления менструации или отрицательного теста на беременность при задержке менструации. В случае наступления беременности вагинальное применение прогестеро-

на продолжается в дозе 200–400 мг в течение I и, при необходимости, II триместра беременности.

Клинические исследования подтверждают эффективность прекоцепционного назначения вагинального прогестерона у женщин с привычным выкидышем. В одной из крупных работ 116 женщин с необъяснимым привычным выкидышем были разделены на две группы: в основную вошли пациентки с высокой экспрессией ядерного циклина Е в железистом компоненте эндометрия; пациентки с уровнем ядерного циклина Е ниже 20 % составили контроль [68]. Прогестерон назначался пациенткам основной группы в дозе 100–200 мг через каждые 12 часов через три дня после пика ЛГ; результат оценивался по пролонгации беременности более 10 недель. Положительный исход был отмечен в 68 % наблюдений группы исследования, 51 % – группы контроля (ОШ = 2,1; 95 % ДИ: 1,0–4,4) [68].

Еще одно большое (700 участниц) двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование оценило эффективность вагинального прогестерона (400 мг дважды в день), назначаемого женщинам с необъяснимым привычным выкидышем, начиная с лютеиновой фазы и вплоть до 28 недель беременности [69]. Самопроизвольное прерывание беременности у пациенток, получавших прогестерон, встречалось достоверно реже, чем в группе плацебо (12,4 против 23,3 %; $p = 0,001$), а частота пролонгирования беременности более 20 недель и рождения живого ребенка оказалась достоверно выше (87,6 против 76,7 и 91,6 против 77,4 соответственно; $p < 0,050$).

Применение вагинального прогестерона в III триместре беременности можно продолжать с целью профилактики преждевременных родов [70], риск которых повышен у пациенток с ВДКН. Данное показание предусматривает использование вагинального прогестерона в дозе 200 мг раз в день

Микронутриентная подготовка у женщин с ВДКН

Дискуссии о необходимости применения витаминов и минералов на этапе прегравидарной подготовки

Таблица
Состав витаминно-минерального комплекса Митеравел

Содержание в мягкой желатиновой капсуле	Содержание в капсуле	Процент от рекомендуемого суточного потребления		
		Для женщин		Для кормящих женщин
		детородного возраста и первой половины беременности	второй половины беременности	
Сумма омега-3 ПНЖК, в т. ч.	300 мг	15	15	15
Докозагексаеновая кислота	240 мг	34	34	34
Эйкозопентаеновая кислота	60 мг	10	10	10
Фолиевая кислота	500 мкг	120	83	100
Витамин В ₁	1,4 мг	93	82	78
Витамин В ₂	1,4 мг	78	70	67
Витамин В ₃	10 мг	50	45	43
Витамин В ₆	1,9 мг	90	87	80
Витамин В ₁₂	2,6 мкг	87	74	74
Витамин С	70 мг	78	70	58
Витамин D ₃	5 мкг	50	40	40
Витамин Е	15 мг	59	52	47
Биотин	30 мкг	60	60	60
Бета-каротин	2 мг	40	40	40
Железо	20 мг	111	61	111
Медь	1 мг	100	91	71
Йод	140 мкг	93	64	48
Магний	90 мг	23	20	20
Селен	30 мкг	54	46	46
Цинк	11 мг	92	73	73
Хром	10 мкг	20	20	20
Молибден	30 мкг	43	43	43

и во время беременности прекращены и ведутся только по поводу преимуществ использования тех или иных комплексов либо отдельных компонентов. В пользу применения готовых витаминно-минеральных комплексов (ВМК) свидетельствует несколько фактов.

Во-первых, во время беременности и лактации женщина нуждается в дополнительной дотации многих витаминов и минеральных веществ [71]. Дополнительные микронутриенты теоретически можно получить из пищевых продуктов, тщательно вымеряя их необходимые количества и увеличивая потребление в зависимости от статуса «до беременности» или «во время беременности», но в реальной жизни подобный подход неосуществим. Поэтому нормальной практикой считается прекоцепционное насыщение организма микронутриентами и про-

должение этой поддержки во время беременности исходя из норм потребления питательных веществ.

Во-вторых, в сбалансированных ВМК разные молекулы поддерживают действие друг друга и помогают всем компонентам комплекса лучше усвоиться. Аскорбиновая кислота восстанавливает витамин Е и фолиевую кислоту до активной формы, защищает витамины В₁ и В₂ от преждевременного разрушения. Пиридоксин лучше и быстрее действует в комбинации с витамином В₂, наиболее эффективен в комбинации с витаминами В₁₂ и В₁. Функционирование цикла однокарбоновых кислот невозможно без фолатов, которые поддерживаются цианокобаломин и пиридоксин, оптимально усваиваются только в комбинации с витамином В₁₂ и нуждаются в витамине С для сохранения в тканях. Железо сохраняется в двухвалентной

форме и оптимально всасывается только в присутствии аскорбиновой или фолиевой кислоты.

Клинические исследования, посвященные эффектам применения ВМК, демонстрируют снижение риска преждевременных родов, уменьшение частоты внутриутробных пороков развития, сокращение доли детей, рожденных с низкой массой тела, уменьшение перинатальной смертности и другие положительные исходы как среди здоровых женщин, так и в группах риска [72, 73]. Выбор ВМК должен основываться на индивидуальных потребностях женщины. Для пациенток с ВДКН предпочтительным может быть использование ВМК Митеравел Плюс (см. табл.).

Внутриутробная нейропротекция и снижение риска функциональных нарушений развития головного мозга, что особенно актуально у женщин, принимающих глюкокортикоиды, обеспечиваются, помимо прогестерона и в помощь прогестерону, рядом микронутриентных кофакторов, среди которых витамины группы В, витамин С, магний, кальций, цинк, марганец, железо, молибден, медь [74]. Все перечисленные витамины и минералы входят в состав указанного ВМК.

Вторым значимым аспектом ведения беременных ВДКН является профилактика возможных метаболических нарушений в период гестации, в частности нарушения толерантности к углеводам, которое обуславливается как самим заболеванием, так и применяемым по его поводу лечением. В этой связи представляет интерес дотация таких микронутриентов, позволяющих предотвратить метаболические расстройства у матери и нарушения массы тела новорожденного, как витамины группы В [75], магний [76], хром [77], кальций и витамин D [78]. В перечисленном ряду микронутриентов особое внимание следует уделить хрому, поскольку этот минерал нечасто включается в состав ВМК. Между тем клинические исследования свидетельствуют о редукции уровней глюкозы натощак, постпрандиальных концентраций глюкозы и гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом второго типа, получающих пищевые добавки

с хромом [77]. Преимущества ВМК Митеравел Плюс, содержащего хром, у пациенток с ВДКН, имеющих повышенный риск гестационного диабета, в этой связи становятся очевидными.

Отдельного обсуждения заслуживают омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), также включенные в состав ВМК Митеравел Плюс. Будучи мощными нейротекторами и модуляторами метаболических процессов, омега-3 ПНЖК способны полностью предотвратить негативный сценарий пренатального программирования, свойственный ВДКН и применению глюкокортикоидов [79]. Более того, омега-3 ПНЖК оказывают положительное влияние на процесс имплантации и ранней гестации, позволяя снизить риски как ранних осложнений беременности, так и больших акушерских синдромов – преэклампсии, преждевременных родов и синдрома задержки роста плода, причем важным условием их эффективности является инициация приема в период прекоцепции или I триместре беременности [80].

Таким образом, назначение ВМК Митеравел Плюс представляется оптимальным вариантом выбора как для беременных с ВДКН, так и для других категорий пациентов с повышенным риском гестационных осложнений либо нуждающихся в назначении гормональной терапии стероидными гормонами – глюкокортикоидами (снижение риска негативных эффектов), прогестагенами (повышение эффективности воздействия).

Заключение

Проблема ВДКН сохраняет актуальность несмотря на относительно невысокую распространенность и достижения молекулярно-генетических методов исследования. Клиническая диагностика ВДКН остается, к сожалению, неразрешенной проблемой. Остаются также неясными вопросы о целесообразности применения глюкокортикоидов во время беременности и их влиянии на акушерские исходы у женщин с привычным выкидышем. Очевидно, что достичь успеха в осуществлении задач повышения качества жизни, восстановления фертильности и профилактики неблаго-

приятных последствий заболевания у пациенток с ВДКН можно только в условиях четко установленного диагноза, понимания персональных особенностей нарушения стероидогенеза и индивидуального подхода к терапии в рамках существующих клинических рекомендаций.

Список литературы

1. Шмидт А. А., Замятин С. А., Гончар И. С., Корovin А. Е., Городнюк И. О., Коцур А. В. Эпидемиология бесплодия в России и за рубежом. Клиническая патофизиология. 2019; 25 (1): 9–12.
2. Inhorn MC, Patrizio MC. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update. 2015; 21 (4): 411–426.
3. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clinical Biochemistry. 2018; 62: 2–10.
4. Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat. World Population Prospects: The 2012 Revision. New York, 2013; 18 p.
5. Третьякова О. С., Заднипрный И. В. Гиперандрогения как базис формирования бесплодия и акне у женщин репродуктивного возраста. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2015; 5 (3): 65–71.
6. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome II study: baseline characteristics and effects of obesity from a multicenter randomized clinical trial. Fertil Steril. 2014; 101 (1): 258–269.
7. Nascimento ML, Cristiano ANB, de Campos T. Ten-year evaluation of a Neonatal Screening Program for congenital adrenal hyperplasia. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2014; 58 (7): 765–771.
8. Kopacek C, de Castro SM, Prado MJ, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Southern Brazil: a population based study with 108,409 infants. BMC Pediatrics. 2017; 17 (1): 22.
9. Tsuji A, Konishi K, Hasegawa S, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study. BMC Pediatrics. 2015; 15: 209.
10. Kaur G, Thakur K, Kataria S, et al. Current and future perspective of newborn screening: an Indian scenario. JPBM. 2016; 29 (1): 5–13.
11. Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Молашенко Н. В., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. Consilium Medicum. 2016; 18 (4): 8–19.
12. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44: 275–296.
13. Trapp CM, Oberfield CM. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update. Steroids. 2012; 77 (4): 342–346.
14. New MI, Abraham M, Gonzalez B, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Proc Natl Acad Sci. 2013; 110 (7): 2611–2616.
15. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. White Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103 (11): 4043–4088.
16. Sarafoglou K, Banks K, Gaviglio A, et al. Comparison of one-tier and two-tier newborn screening metrics for congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics. 2012; 130(5): e1261–1268.
17. Hannah-Shmouni F, Morissette F, Sinaii N, et al. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. Genetics Med. 2017; 19 (11): 1276–1279.
18. Kamrath C, Hochberg Z. Increased activation of the alternative "backdoor" pathway in patients with 21-hydroxylase deficiency: evidence from urinary steroid hormone analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97 (3): E367–375.

Митеравел® плюс

с омега-3, витаминами
и минералами

Будущее
маленького гения
зависит от Вас

Почему
Митеравел плюс?

- развитие глазок, ушек*
и нервной системы будущего умницы*
- помогает хорошему самочувствию мамы
во время беременности*
- дополнительные компоненты, необходимые к рациону
питания: омега-3, 11 витаминов, 8 минералов*



B₉

I₂

Se

Mo

Cr

1
капсула
в день

Удобство
приема!

www.Митеравел.рф



* Листок вкладыш к продукту Митеравел плюс.

Регистрационное свидетельство № RU.77.99.11.003.E.001430.04.19

Представительство компании с ограниченной ответственностью "Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед" (Индия) г. Москва. Адрес: 107023, Москва, Электrozаводская ул., д. 27, стр. 8, пом. 14/1. Тел. +7 (495) 234-56-11

При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании Сан Фарма просьба информировать об этом нашего регионального представителя, а также медицинский отдел представительства компании Сан Фарма в России по телефону: +7(495) 234 56 11 (доб.4) или по электронной почте drugsafety.russia@sunpharma.com

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

19. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017; 390 (10108): 2194–2210.
20. Sharma R, Seth A. Congenital adrenal hyperplasia: issues in diagnosis and treatment in children. *Ind J Pediatr*. 2014; 81 (2): 178–185.
21. Trapp CM, Speiser PW, Oberfield SE. Congenital adrenal hyperplasia: an update in children. *Curr Opin Endocrinol Diabet Obes*. 2011; 18 (3): 166–170.
22. Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine*. 2015; 50 (1): 32–50.
23. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103 (4): 1233–1257.
24. Yu H, Bian J, Liu X, et al. Pregnancy outcomes of eight pregnant women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2012; 47 (9): 651–654.
25. Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (11): 5110–5121.
26. Lekarev O, Lin-Su K, Vogiatzi M, G. Infertility and Reproductive Function in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metabol Clinics of North America*. 2015; 44 (4): 705–722.
27. Eyal O, Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, Schachter-Davidov A, Israel S, Weintraub N. Pregnancy in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia: time to conceive and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 87 (5): 552–556.
28. Nasir H, Ali SI, Haque N, et al. Compound heterozygosity for a whole gene deletion and p.R124C mutation in CYP21A2 causing nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018; 23 (3): 158–161.
29. Sparrow R. Gender eugenics? The ethics of PGD for intersex conditions. *Am J Bioeth*. 2013; 13 (10): 29–38.
30. Simpson JL, Rechitsky S. Preimplantation diagnosis and other modern methods for prenatal diagnosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 165 (Pt A): 124–130.
31. Soto-Lafontaine M, Dondorp W, Provoost V, de Wert G. Dealing with treatment and transfer requests: how PGD-professionals discuss ethical challenges arising in everyday practice. *Med Health Care Philos*. 2018; 21 (3): 375–386.
32. Hill M, Finning K, Martin P, Hogg J, Meaney C, Norbury G, Daniels G, Chitty LS. Non-invasive prenatal determination of fetal sex: translating research into clinical practice. *Clin Genet*. 2011; 80 (1): 68–75.
33. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa J-M, et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002–2011). *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99 (4): 1180–1188.
34. Eunice M, Ammini AC. Prenatal treatment of mothers with fetuses at risk for congenital adrenal hyperplasia: how relevant is it to Indian context? *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17 (3): 373–375.
35. New MI, Abraham M, Yuen T, Lekarev O. An update on prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Semin Reprod Med*. 2012; 30 (5): 396–399.
36. Gorduza D, Tardy-Guidollet V, Robert E, et al. Late prenatal dexamethasone and phenotype variations in 46, XX CAH: concerns about current protocols and benefits for surgical procedures. *J Pediatr Urol*. 2014; 10 (5): 941–947.
37. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, et al. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2016; 22 (2): 240–259.
38. Moran C, Azziz R. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91 (9): 3451–3456.
39. Mesiano S, Jaffe RB. The Endocrinology of Human Pregnancy and Fetal-Placental Neuroendocrine Development. In Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 7th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders 2014; 327–366.
40. Manojlović-Stojanović MN, Filipović BR, Nestorović NM, Šošić-Jurjević BT, Ristić NM, Trifunović SL, Milošević Vlj. Morphofunctional characteristics of rat fetal thyroid gland are affected by prenatal dexamethasone exposure. *Steroids*. 2014; 84: 22–29.
41. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (9): 4133–4160.
42. Skuladottir H, Wilcox AJ, Ma C, et al. Corticosteroid use and risk of orofacial clefts *Birth Defects. Res A Clin Mol Teratol*. 2014; 100 (6): 499–506.
43. Rijk Y, van Alfen-vander Velden J, Claahsen-vander Grinten HL. Prenatal Treatment with dexamethasone in suspected congenital adrenal hyperplasia and orofacial cleft: a case report and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017; 15 (1): 21–25.
44. Grunt S, Steinlin M, Weisstanner C, Schoning M, Mullis PE, Fluck CE. Acute encephalopathy with unilateral cortical-subcortical lesions in two unrelated kindreds treated with glucocorticoids prenatally for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: established facts and novel insight. *Horm Res Paediatr*. 2013; 80 (1): 57–63.
45. Food and Drug Administration, Health and Human Services. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. *Fed Regist*. 2014; 79 (233): 72063–72103.
46. Braun T, Challis JR, Newnham JP, Sloboda DM. Early-life glucocorticoid exposure: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, placental function, and long-term disease risk. *Endocr Rev*. 2013; 34 (6): 885–916.
47. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental Origins of Chronic Disease. *Physiol Rev*. 2016; 96 (4): 1509–1565.
48. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav*. 2011; 59 (3): 279–289.
49. Tseng WN, Chen CC, Yu HR, Huang LT, Kuo HC. Antenatal dexamethasone exposure in preterm infants is associated with allergic diseases and the mental development index in children. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13 (12): E1206.
50. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 1: outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10 (7): 391–402.
51. Damsted SK, Born AP, Paulson OB, Uldall P. Exogenous glucocorticoids and adverse cerebral effects in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011; 15 (6): 465–477.
52. Pfeffer ME, Zhang JY, Umfrey L, Rudine AC, Monaghan AP, DeFranco DB. Minireview: the impact of antenatal therapeutic synthetic glucocorticoids on the developing fetal brain. *Mol Endocrinol*. 2015; 29 (5): 658–666.
53. Hirvikoski T, Lindholm T, Lajic S, Nordenstrom A. Gender role behaviour in prenatally dexamethasone-treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia – a pilot study. *Acta Paediatr*. 2011; 100 (9): e112–e119.
54. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (9): 4133–4160.
55. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Wedell A, Ritzen M, Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (6): 1881–1883.
56. Dorr HG, Binder G, Reisch N, Gembruch U, Oppelt PG, Wieacker P, Kratzsch J. Experts' opinion on the prenatal therapy of congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency – guideline of DGKED in cooperation with DGGG (S1level, AWMF registry no.174/013, July 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75 (12): 1232–1238.
57. Miller WL, Witchel SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks out weigh benefits. *Am J Obstet Gynecol*. 2013; 208 (5): 354–359.
58. Bidef M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier M-B, et al. Fertility in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (3): 1182–1190.
59. Georgiou EX, Lei K, Lai PF, et al. The study of progesterone action in human myometrial explants. *Mol Hum Reprod*. 2016; 22: 877–889.
60. Whirlledge SD, Oakley RH, Myers PH, Lydon JP, DeMayo F, Cidlowski JA. Uterine glucocorticoid receptors are critical for fertility in mice through control of embryo implantation and decidualization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112: 15166–15171.
61. Matsuzaki S, Darcha C, Maleysson E, Canis M, Mage G. Impaired down-regulation of E-cadherin and beta-catenin protein expression in endometrial epithelial cells in the mid-secretory endometrium of infertile patients with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (7): 3437–3445.
62. Jauniaux E, Van Oppenraaij RH, Burton GJ. Obstetric outcome after early placental complications. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010; 22(6):452–457.
63. Solano ME, Arck PC. Steroids, Pregnancy and Fetal Development. *Front Immunol*. 2019; 10: 3017.
64. Hierweger AM, Engler JB, Friese MA, Reichardt HM, Lydon J, DeMayo F, et al. Progesterone modulates the T-cell response via glucocorticoid receptor-dependent pathways. *Am J Reprod Immunol*. 2019; 81: e13084.
65. Радзинский В.Е. Угроза спонтанного абортa: старые контрверсии – новые возможности. *Status Praesens* 2014; 6 (17): 25–31.
66. Мальцева Л.И., Никогосян Д.М. Эффективность микронизированного прогестерона для профилактики невынашивания беременности. *Гинекология* 2015; 17 (2): 56–59.
67. Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, et al. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reprod Immunol*. 2010; 85: 25–32.
68. Stephenson MD, McQuenn D, Winter M, Kliman HJ. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2017; 107 (3): 684–690.
69. Ismail AM, Abbas AM, Ali MK, Amin AF. Peri-conceptual progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31 (3): 388–394.
70. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, et al. Vaginal Progesterone for Preventing Preterm Birth and Adverse Perinatal Outcomes in Singleton Gestations with a Short Cervix: A Meta-Analysis of Individual Patient Data. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Nov 16.
71. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Значение витаминно-минеральных комплексов в обеспечении нормального течения беременности и развития плода. *Гинекология*. 2015; 17 (1): 60–64.
72. Catov JM, Bodnar LM, Olsen J, Olsen S, Nohr EA. Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94 (3): 906–912.
73. Wallenstein M. B., Shaw G. M., Yang W., Carmichael S. L. Periconceptional nutrient intakes and risks of orofacial clefts in California. *Pediatr Res*. 2013; 74 (4): 457–465.
74. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Галустьян А.Н. Системно-биологический анализ синергичного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18 (6): 65–75.
75. Yajnik CS, Deshmukh US. Fetal programming: Maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012; 13: 121–127.
76. Wang J, Persuitt G, Olendzki BC, et al. Dietary magnesium intake improves insulin resistance among non-diabetic individuals with metabolic syndrome participating in a dietary trial. *Nutrients* 2013; 5 (10): 3010–3019.
77. Paiva AN, Lima JG, Medeiros ACQ, et al. Beneficial effects of oral chromium picolinate supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical study. *J Trace Element Med Biol* 2015; 32: 66–72.
78. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2014; 57 (9): 1798–1806.
79. Bradbury J. Docosahexaenoic acid (DHA): An ancient nutrient for the modern human brain. *Nutrients* 2011; 3: 529–554.
80. Burchakov DI, Kuznetsova IV, Uspenskaya YB. Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Preeclampsia: Trials Say “No”, but Is It the Final Word? *Nutrients*. 2017; 9 (12): 1364–1380.

Для цитирования: Амирасанова М.М., Кузнецова И.В. Дефицит 21-гидроксилазы и фертильность. Медицинский алфавит. 2020; (4): 16–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-16-26>

For citation: Amiraslanova M.M., Kuznetsova I.V. 21-hydroxylase deficiency and fertility. Medical alphabet. 2020; (4): 16–26. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-16-26>



Репродуктивное здоровье женщин с расстройствами жирового обмена

Э. Р. Ведзизева, к.м.н., врач – акушер-гинеколог¹

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф., рук. направления «гинекологическая эндокринология»²

¹Центр здоровой семьи ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Д. Д. Плетнева» Департамента здравоохранения г. Москвы

²НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», г. Москва

Reproductive health of women with fat metabolism disorders

E. R. Vedzizheva, I. V. Kuznetsova

City Clinical Hospital n.a. D. D. Pletnyov, Higher Medical School; Moscow, Russia

Резюме

Цель: оценить особенности репродуктивного здоровья женщин с расстройствами жирового обмена и безопасность использования у них комбинированной оральной контрацепции. **Материалы и методы.** Обследованы 150 женщин фертильного возраста (средний возраст $29,8 \pm 4,7$ года), которые были разделены на три группы в зависимости от типа нарушения жирового обмена: первая группа – пациентки с ожирением и дислипидемией ($n = 50$); вторая группа – женщины с ожирением без дислипидемии ($n = 46$); третья группа – пациентки с нормальным индексом массы тела и дислипидемией ($n = 54$). Всем пациенткам проводилось клинико-лабораторное обследование с оценкой биохимических, метаболических и гормональных показателей крови. На втором этапе исследования проведена оценка безопасности применения комбинированного орального контрацептива с хлормадиноном (КОК-ХМА) у женщин, нуждающихся в предохранении от беременности. **Результаты.** У женщин с нарушениями жирового обмена отмечена высокая распространенность нарушений менструального цикла. Наиболее часто выявлялись синдром поликистозных яичников (СПКЯ), фенотипы А, С, D. В отсутствие СПКЯ у женщин с ожирением или пациенток с дислипидемией при нормальном весе наблюдалось формирование эндокринной патологии, связанной соответственно с гиперандрогемией или тенденцией к гипогонадотропному гипогонадизму. Наихудший профиль фертильного статуса, высокую распространенность бесплодия и невынашивания беременности имели пациентки с ожирением и дислипидемией. Прием КОК-ХМА не оказывал существенного влияния на показатели жирового обмена. **Заключение.** Дислипидемия и ожирение являются независимыми факторами нарушения репродуктивного здоровья. Клинические портреты гинекологической эндокринной патологии у пациенток с ожирением, дислипидемией и их сочетанием различаются. Оценку углеводного и жирового обмена следует считать одним из важных компонентов обследования пациенток с менструальной дисфункцией или нарушенной фертильностью. КОК-ХМА можно считать препаратом выбора для контрацепции у женщин с нарушениями жирового обмена.

Ключевые слова: дислипидемия, ожирение, репродуктивное здоровье, менструальная дисфункция.

Summary

Objective: to assess the reproductive health features of women with fat metabolism disorders and the safety of using combined oral contraception in them. **Materials and methods.** 150 women of childbearing age (mean age 29.8 ± 4.7 years) were examined, which were divided into three groups depending on the type of impaired fat metabolism: the first group included patients with obesity and dyslipidemia ($n = 50$); the second group – women with obesity without dyslipidemia ($n = 46$); the third group – patients with a normal body mass index and dyslipidemia ($n = 54$). All patients underwent clinical and laboratory examination with the assessment of biochemical, metabolic and hormonal blood parameters. At the second stage of the study, the safety assessment of the use of combined oral contraceptive with chlormadinone acetate (COC-CMA) in women in need of pregnancy protection was performed. **Results.** Women with fat metabolism disorders have a high prevalence of menstrual irregularities. The most commonly detected were polycystic ovary syndrome (PCOS), phenotypes A, C, D. In the absence of PCOS in obese women or patients with dyslipidemia at normal weight, the formation of endocrine pathology was observed, associated with hyperandrogenemia or a tendency to hypogonadotropic hypogonadism. Patients with obesity and dyslipidemia had the worst fertility profile and high prevalence of infertility and miscarriage. Taking COC-CMA did not have a significant effect on fat metabolism. **Conclusion.** Dyslipidemia and obesity are independent factors in reproductive health problems. Clinical portraits of gynecological endocrine pathology in patients with obesity, dyslipidemia and their combination are different. The assessment of carbohydrate and fat metabolism should be considered one of the important components of the examination of patients with menstrual dysfunction or impaired fertility. COC-CMA can be considered the drug of choice for contraception in women with impaired fat metabolism.

Key words: dyslipidemia, obesity, reproductive health, menstrual dysfunction.

Введение

Состояние репродуктивного здоровья у женщин с ожирением остается актуальной проблемой [1]. За последние три десятилетия во всем мире распространенность ожирения увеличилась в два раза [2]. Согласно данным отечественных исследователей, до 30–60 % женщин репродуктивного возраста имеют избыточную массу тела, а 25–27 % страдают ожирением [3]. Жировая ткань является важнейшим диффузным эндокринным органом в организме человека и оказывает влияние на синтез, секрецию

и метаболизм стероидных гормонов, а следовательно, и на репродуктивную функцию [4].

Основными клиническими проявлениями нарушений репродуктивного здоровья у женщин с ожирением признаются менструальная дисфункция, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперпластические процессы эндометрия и бесплодие [5]. В патогенезе этих состояний большую роль играют изменения секреции адипокинов и последующие отклонения в метаболизме [6]. Однако, несмотря на интенсивные исследования в данной

области, механизмы, опосредующие связь между ожирением и нарушениями репродуктивного здоровья, остаются не до конца выясненными [7].

В меньшей степени изучена роль дислипидемии в генезе менструальной и репродуктивной дисфункции. Метаболизм липидов находится под контролем нервной и эндокринной систем, поэтому нарушения гормонального гомеостаза приводят к изменению характеристик липидного обмена, что, в свою очередь, сказывается на содержании и спектре сывороточных липидов и липопротеи-

дов [8]. Это позволяет предположить, что дислипидемия может сочетаться с репродуктивными нарушениями, отражая альтерации стероидогенеза.

Важным клиническим аспектом ведения больных с нарушениями жирового обмена является безопасное назначение им гормональных препаратов, в том числе комбинированных оральных контрацептивов (КОК), эффекты которых в отношении липидного обмена неоднозначны [9] и требуют изучения.

Цель исследования: оценить особенности эндокринной патологии репродуктивной системы и безопасность применения КОК у женщин с расстройствами жирового обмена.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 150 женщин репродуктивного возраста, обратившихся в амбулаторно-поликлиническое отделение клиники акушерства и гинекологии имени В. Ф. Снегирева УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» по разным причинам, в том числе с целью диспансерного наблюдения.

Критерии включения в исследование: 1) возраст от 18 до 37 лет; 2) нарушения жирового обмена, не менее одного из двух признаков: а) избыточная масса тела (индекс массы тела [ИМТ] ≥ 25 кг/м²) или ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²), б) дислипидемия по результатам биохимического исследования крови; 3) информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: 1) беременность; 2) заболевания женских половых органов, связанные со структурными причинами нарушений менструального цикла (субмукозная миома матки, аденомиоз, синдром Ашермана и др.); 3) заболевания, связанные с нарушением половой дифференцировки и необратимыми врожденными формами гипогонадизма; 4) вторичное ожирение при эндокринопатиях (синдром Кушинга, акромегалия); 5) применение гормональной, сахаропонижающей и гиполипидемической терапии, а также других лекарственных средств и биологически активных добавок к пище, способных повлиять на метаболические параметры; 6) отказ от участия в исследовании.

Всем женщинам была проведена клиническая оценка менструальной и репродуктивной функции. Принимались во внимание следующие варианты нарушений менструального цикла в соответствии с общепринятыми критериями диагностики: олигоменорея, аменорея и аномальные маточные кровотечения (АМК). Фертильность оценивали у женщин, имевших в пределах последних 5 лет не менее года регулярной половой жизни без контрацепции.

При установлении диагноза СПКЯ использовали рекомендации по диагностике и лечению заболевания (2015, Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome), принимая во внимание наличие симптомов двух кластеров из трех перечисленных: клинический гиперандрогенизм и (или) гиперандрогенемия; олигоовуляция, ановуляция; поликистозная морфология яичников, по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Фенотип СПКЯ определяли согласно обновленным критериям, предложенным Национальным институтом здоровья США (NIH, 2012).

После проведенного обследования, при наличии потребности в контрацепции и отсутствии противопоказаний к использованию КОК [10], мы рекомендовали женщинам прием КОК, содержащего хлормадинона ацетат (КОК-ХМА), с отслеживанием клинических и лабораторных эффектов через 3 месяца.

Пациентки проходили стандартное клиническое обследование с оценкой антропометрических показателей: масса тела, рост, окружность талии (ОТ), индекс массы тела. В рамках биохимического исследования оценивались уровни содержания в крови следующих показателей: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), глюкоза натощак и через 2 часа после стандартной нагрузки (биохимический анализатор Konelab 60/60i, Финляндия). Диагностику дислипидемий выполняли в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (ВНОК, 2009).

Концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, дегидроэпиандростендиона сульфата (ДГЭА-С), тестостерона, эстрадиола, прогестерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови оценивали иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе ADVIA Centaur[®] фирмы Bayer Diagnostics (США) и с помощью автоматической системы IMMULITE[®] 2000 фирмы OPC (США).

УЗИ органов малого таза проводили по стандартной методике на сканере Logiq 500 PRO (GE Medical Systems, США) на 5–7-й день от начала индуцированного или спонтанного менструального кровотечения либо в произвольно выбранный день при аменорее. Для оценки фолликулогенеза и овуляции выполняли УЗИ в динамике менструального цикла. Эхо-признаками мелкокистозных изменений яичников (МКЯ) считали отсутствие овуляции при наличии в эхографическом срезе менее 19 фолликулов диаметром до 9 мм, диффузно расположенных в строме со слабым эхосигналом, и объеме каждого из яичников не более 9 см³. Эхо-признаками поликистозных яичников (ПКЯ) считали наличие в эхографическом срезе каждого яичника не менее 19 фолликулов диаметром от 2 до 9 мм и (или) увеличение объема одного или обоих яичников более 10 см³ за счет мелкокистозных изменений.

Дополнительное обследование и консультирование у эндокринолога и гастроэнтеролога проводилось по показаниям.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 20.0, Statistica 8.0 для Windows (StatSoft, США), Биостат (издательский дом «Практика», 2006). Описательная статистика представлена в виде абсолютных значений, средних значений и стандартных отклонений для количественных учетных признаков, процентных долей и 95 %-ных доверительных интервалов данных процентных долей для качественных признаков. Сравнение значимости различий количественных учетных при-

Таблица 1
Показатели липидного обмена у обследованных женщин

Уровни биохимических показателей	I группа (n = 50)	II группа (n = 46)	III группа (n = 54)	Контроль (n = 20)
Общий холестерин (3,20–5,60 ммоль/л)	5,92 (0,22) ^{х**}	4,69 (0,50) ^у	5,84 (0,13) ^{а, #}	4,27 (0,55)
ХС ЛПВП (1,30–1,70 ммоль/л)	1,18 (0,22) ^{х**}	1,64 (0,25)	1,25 (0,23) ^{а, #}	1,62 (0,11)
ХС ЛПНП (1,71–3,50 ммоль/л)	3,85 (0,14) ^{х**}	2,79 (0,45)	3,82 (0,30) ^{а, #}	2,61 (0,36)
Триглицериды (0,41–1,80 ммоль/л)	1,90 (0,31) ^{х**}	1,03 (0,56) ^у	1,65 (0,23) ^{а, #}	0,79 (0,27)

Примечание: * – $p < 0,05$ – различия между группами I и III; ** – $p < 0,05$ – различия между группами I и II; # – $p < 0,05$ – различия между группами II и III; х – $p < 0,05$ – различия между группами I и контроля; у – $p < 0,05$ – различия между группами II и контроля; а – $p < 0,05$ – различия между группами III и контроля.

знаков между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни, а сравнение значимости различий качественных учетных признаков – с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст включенных в исследование 150 женщин составил 29,8 (4,7) года. В зависимости от характера нарушений жирового обмена пациентки были разделены на три группы: первая группа – 50 женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м² и лабораторными признаками дислипидемии, средний возраст 33,9 (2,7) года; вторая группа – 46 женщин с ИМТ ≥ 25 кг/м² и нормальной липидограммой, средний возраст 26,8 (3,4) года; III группа – 54 женщины с ИМТ < 25 кг/м² и дислипидемией, средний возраст 28,6 (4,1) года. В группу контроля были включены 20 здоровых женщин с нормальной массой тела и регулярным менструальным циклом, средний возраст 28,0 (6,8) года.

Отклонения в обмене липидов у включенных в исследование пациентов были проанализированы в сравнении с женщинами группы контроля (табл. 1). Уровни ОХС и триглицеридов были максимальными у пациенток первой и третьей групп, но также повышенными, по сравнению с контролем, во второй группе. Уровни ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, повышенные среди пациенток первой и третьей групп, у пациенток второй группы были сопоставимы с таковыми у женщин группы контроля. Наиболее значимым отличием нарушений липидного обмена, таким образом, было не повышение общего холестерина, а нарушение баланса между фракциями липопротеинов.

Стойкие нарушения ритма менструаций (не менее шести последователь-

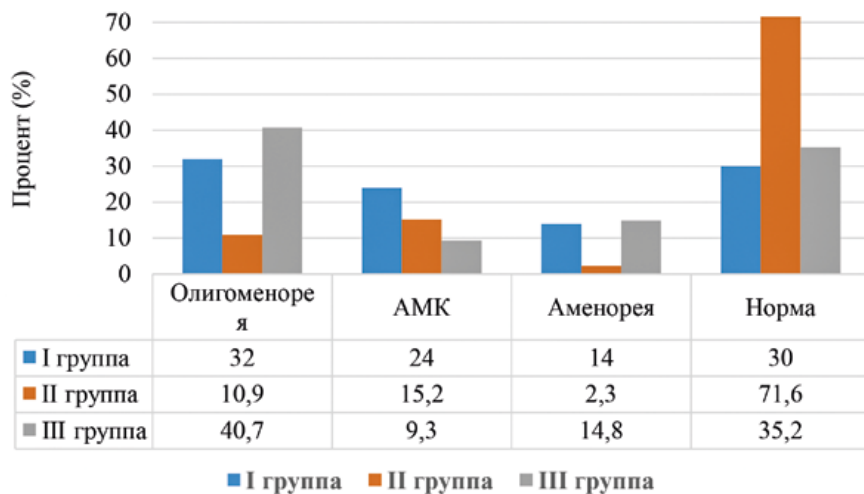


Рисунок. Структура нарушений менструального цикла.

ных месяцев) были зафиксированы у 83 (55,3%) пациенток. Регулярный ритм менструаций достоверно чаще наблюдался у женщин с ожирением без нарушений липидного обмена. Нерегулярные менструации характеризовали 35 (70,0%) пациенток первой группы, 13 (28,3%) – второй и 35 (64,8%) – третьей; разница распространенности нарушений ритма менструаций между первой и второй, третьей и второй группами достоверна ($p < 0,05$). Распространенность нарушений менструального цикла в первой и третьей группах не различалась.

Среди выявленных нарушений у пациенток первой группы (ожирение и дислипидемия) превалировала олиго- или аменорея (см. рис.). Для пациенток второй группы (ожирение без дислипидемии) были в равной степени характерны АМК и олиго- или аменорея, при том что большинство женщин имели регулярный ритм менструаций. В третьей группе (дислипидемия без ожирения) преобладающим типом нарушений оказалась аменорея.

Результаты УЗИ органов малого таза подтвердили нормальный фолликулогенез, овуляцию и наличие желто-

го тела во II фазе цикла у большинства женщин второй группы (табл. 2), что было достоверно чаще, чем в группах пациенток с дислипидемиями. Поликистозная морфология яичников достоверно чаще обнаруживалась у женщин с ожирением и дислипидемиями, в отсутствие ожирения с дислипидемиями ассоциировались примерно в равных долях ПКЯ, МКЯ и функциональные кисты яичников.

На основании анализа результатов клинического, инструментального обследования и определения в плазме крови концентраций пептидных и стероидных гормонов, участницам исследования были поставлены следующие клинические диагнозы (табл. 3): СПКЯ; дисфункция яичников, ожирение; дисфункция яичников, дислипидемия.

Диагноз СПКЯ был выставлен у 37 (24,7%) женщин. Большинство из них (51,4%) принадлежали к первой группе, 24,3% входили во вторую группу, 24,3% относились к третьей. Гормональный профиль у пациенток с СПКЯ в разных группах существенно отличался. У пациенток первой и второй групп уровни ЛГ ($19,30 \pm 0,50$ и $15,54 \pm 0,40$ МЕ/л соответственно) были значимо ($p < 0,001$)

Таблица 2
Результаты УЗИ органов малого таза

Морфофункциональное состояние яичников	I группа (n = 50)	II группа (n = 46)	III группа (n = 54)
Нормальное состояние	13 (26,0%)	28 (60,9%)**	17 (31,5%)#
Поликистозные яичники	21 (42,0%)*,***	11 (23,9%)	9 (16,7%)
Мелкокистозные изменения яичников	7 (14,0%)	4 (8,7%)	16 (29,6%)#
Функциональные кисты яичников	8 (16,0%)	4 (8,7%)	12 (22,2%)#

Примечание: * – $p < 0,05$ – различия между группами I и III; ** – $p < 0,05$ – различия между группами I и II; # – $p < 0,05$ – различия между группами II и III.

Таблица 3
Клинические диагнозы в обследованных группах

Клинические диагнозы		I группа	II группа	III группа
СПКЯ		19 (38,0%)	9 (19,6%)	9 (16,7%)
Ановуляторная дисфункция яичников	Олиго- или аменорея, ассоциированная с ожирением	10 (20,0%)	2 (4,3%)	–
	Олиго- или аменорея, ассоциированная с дислипидемией	–	–	23 (42,6%)
	АМК	10 (20,0%)	5 (10,9%)	5 (9,3%)
Нормальное состояние менструальной функции		11 (22,0%)	30 (65,2%)	17 (31,4%)

выше, чем у пациенток третьей группы ($9,05 \pm 0,30$ МЕ/л). Значения концентрации общего тестостерона также были значимо ($p < 0,001$) выше у пациенток с ожирением ($3,60 \pm 0,20$ и $2,90 \pm 0,32$ нмоль/л) по сравнению с пациентками третьей группы ($1,80 \pm 0,30$ нмоль/л), ДГЭА-С был повышен только у пациенток первой группы ($11,90 \pm 1,10$ мкмоль/л; $p < 0,050$). Уровни ГСПГ были значимо ниже ($p < 0,001$) у пациенток первой и второй групп ($12,80 \pm 3,40$ и $14,70 \pm 3,90$ нмоль/л) по сравнению с пациентками третьей группы ($64,80 \pm 9,20$ нмоль/л).

По данным клинического и лабораторно-инструментального обследования нами были определены следующие типы СПКЯ у пациенток с нарушениями жирового обмена. Фенотип А (сочетание хронической олиго- или ановуляции с поликистозной морфологией и гиперандрогенизмом) встречался с наибольшей частотой и был диагностирован у 23 (62,2%) пациенток: 15 (78,9%) больных СПКЯ в первой группе, 6 (66,7%) – во второй, 3 (33,3%) – в третьей. Фенотип С (сочетание гиперандрогенизма и поликистозной морфологии) был диагностирован у 9 (24,3%) женщин: 4 (21,1%) – в первой группе, 3 (33,3%) – во второй, 2 (22,2%) – в третьей. Фенотип D (сочетание олиго- или ановуляции и поликистозной морфологии яичников) был обнаружен в 5 (13,5%) наблюдениях исключительно у пациенток с дислипидемией и нормальным весом – 55,6% от числа больных

СПКЯ в третьей группе.

Анализ уровней гормонов у пациенток с олиго- или аменореей без диагноза СПКЯ выявил следующие особенности: у пациенток с ожирением наблюдались достоверно более высокие ($p < 0,050$) показатели ЛГ ($7,16 \pm 1,31$ МЕ/л) соотношения ЛГ/ФСГ ($1,20 \pm 0,23$), тестостерона ($2,20 \pm 0,30$ нмоль/л) и ДГЭА-С ($9,10 \pm 1,20$ мкмоль/л) по сравнению с пациентками третьей группы (ЛГ: $3,42 \pm 0,12$ МЕ/л; ЛГ/ФСГ: $0,81 \pm 0,20$; тестостерон: $1,23 \pm 0,20$ нмоль/л; ДГЭА-С: $4,80 \pm 1,01$ мкмоль/л). Полученные данные указывают на тенденцию к гиперандрогенемии у женщин с ожирением. Характерным биохимическим признаком олигоменореи и особенно аменореи у пациенток с дислипидемией стало соотношение ЛГ/ФСГ < 1 , что указывало на тенденцию к гипогонадотропному состоянию.

Фертильность была оценена у 92 женщин: у 32 пациенток первой группы, 27 – второй и 33 – третьей. Снижение фертильности установлено у 69 (75,0%) женщин, из них у 57 (82,6%) – бесплодие, у 12 (17,4%) – вторичные самопроизвольные выкидыши в I триместре беременности. Анализ нарушений фертильности в группах показал, что распространенность бесплодия среди женщин с дислипидемией (78,1 и 63,6% в первой и второй группах соответственно) достоверно превышала показатель 40,7% у паци-

енток с ожирением и нормальной липидограммой ($p < 0,050$). У пациенток с избыточным весом и дислипидемией самопроизвольный выкидыш в анамнезе встречался в 18,8% наблюдений, что достоверно чаще по сравнению с пациентками второй и третьей групп (7,4 и 12,1%; $p < 0,05$) и превышает популяционный показатель 16,0%.

На втором этапе исследования мы рекомендовали прием ХМА-КОК (Белара) 29 женщинам основной и 12 женщинам контрольной групп, желающим предохраняться от беременности и не имеющим противопоказаний к использованию комбинированной гормональной контрацепции. Клиническая характеристика участниц основной группы, включенных во второй этап исследования, представлена в табл. 4.

Через 12 недель после начала применения ХМА-КОК мы оценили эффекты вмешательства по следующим характеристикам: контроль менструального цикла, переносимость (оценка побочных реакций), динамика массы тела, изменения биохимических параметров крови, удовлетворенность пациенток методом контрацепции.

У всех женщин, применявших ХМА-КОК, были отмечены регулярные менструальноподобные кровотечения отмены в период 7-дневного безгормонального интервала. В первом и втором циклах приема ХМА-КОК 9 (21,95%) пациенток жаловались на появление не обильных кровяных выделений между менструациями. Межменструальные кровяные выделения сохранились в течение всего периода наблюдения у 2 женщин основной группы (1 – с исходным нарушением по типу АМК, 1 – с исходно нормальным менструальным циклом и ожирением без дислипидемии) и у 1 женщины группы контроля.

Среди других побочных реакций, предположительно связанных с приемом ХМА-КОК, у 6 (14,6%) с исходно регулярным ритмом менструаций (5 из группы контроля и 1 из первой группы исследования) наблюдались болезненное нагрубание молочных желез ($n = 8$), отечность ($n = 4$), головная боль ($n = 1$) и тошнота ($n = 1$). Побочные эффекты были незначительно выражены и ни в одном случае не потребовали отмены ХМА-КОК. Серьезных нежелательных явлений за 12-недельный

период наблюдения зарегистрировано не было. Большинство женщин (95,1%) были удовлетворены приемом ХМА-КОК и выразили готовность принимать препарат в дальнейшем; 2 (4,9%) женщины отказались от продолжения приема КОК в связи с недостаточным контролем менструального цикла.

Антропометрические показатели за 12-недельный период наблюдения не претерпели существенных изменений. Средний ИМТ у женщин с избыточным весом исходно составлял 31,4 (6,5) кг/м², после 12 недель приема ХМА-КОК – 30,9 (5,1) кг/м². У женщин с нормальным весом ИМТ до начала терапии был 21,2 (3,1) кг/м², после 12 недель приема ХМА-КОК – 21,3 (3,0) кг/м².

Результаты оценки липидного спектра крови представлены в табл. 5. Как из нее следует, существенных изменений липидограммы во время использования ХМА-КОК не наблюдалось ни у здоровых женщин, ни у пациенток с нарушениями метаболизма. Более того, у пациенток с нарушениями метаболизма была отмечена позитивная тенденция к снижению соотношения ЛПНП и ЛПВП при сохраненном уровне холестерина. Индивидуальный анализ динамики показателей жирового обмена показал нежелательные сдвиги в показателях липидограммы (существенное повышение уровней общего холестерина с соответствующим увеличением ХС ЛПВП и ХС ЛПНП) у 3 женщин. Две из них принадлежали к третьей группе (диагнозы АМК и СПКЯ), одна – к первой группе с диагнозом «ановуляторная дисфункция на фоне ожирения». Мы рекомендовали этим пациенткам прекратить прием ХМА-КОК; при дальнейшем наблюдении показатели липидного спектра вернулись к исходным значениям в течение месяца.

В итоге контрацептивный препарат, содержащий хлормадинона ацетат, продолжили принимать 37 (90,2%)

женщин, не планирующих беременность в ближайшее время.

Обсуждение результатов

Анализ результатов исследования показал, что нарушения менструального цикла, преимущественно по типу олиго- или аменореи, наблюдаются у большинства пациенток с дислипидемией как при наличии ожирения, так и при нормальной массе тела. В то же время у большинства женщин с ожирением и нормальными показателями обмена липидов отмечался регулярный менструальный цикл. Нарушения цикла встречались у 28% пациенток с ожирением без дислипидемии, распределяясь с равной частотой на варианты олиго- или аменореи и АМК. По данным литературы, нарушения менструальной функции у женщин с избыточным весом или ожирением наблюдаются в 30–59% случаев [11], при этом тяжесть нарушений напрямую взаимосвязана с количеством висцерального жира [5], но вопрос о дополнительных факторах, негативно влияющих на ритм менструаций у женщин, остается открытым. На основании полученных нами данных можно предположить существенную и независимую роль дислипидемии в реализации патогенеза этих нарушений, что подтверждается высокой распространенностью менструальной дисфункции у пациенток с нормальным весом и дислипидемией.

Женщины с расстройствами жирового обмена характеризуются несколькими

вариантами эндокринных нарушений репродуктивного здоровья: СПКЯ; нарушение менструального цикла, ассоциированное с ожирением; нарушение менструального цикла, ассоциированное с дислипидемией. Избыточная масса тела и дислипидемия являются частыми спутниками СПКЯ [1, 13], но фенотипические особенности синдрома у пациенток с нарушениями обмена веществ очерчены недостаточно. В нашем исследовании у пациенток с нарушениями жирового обмена наблюдались фенотипы СПКЯ, связанные с поликистозной морфологией. У женщин с ожирением наблюдался гиперандрогенизм, в то время как дислипидемия при нормальной массе тела чаще была ассоциирована с СПКЯ без гиперандрогенизма. Это согласуется с данными, полученными в других исследованиях [14], и дополнительно указывает на ведущую роль инсулинорезистентности в формировании гиперандрогенизма.

В отсутствие СПКЯ ожирение также связано с гиперандрогением, в то время как дислипидемия при нормальной массе тела ассоциирована с нормоандрогенным гормональным статусом, имеющим очевидную тенденцию к гипогондотропному состоянию.

Нарушения жирового обмена связаны с нарушением фертильности, что подтвердилось и в нашем исследовании. Показательно, что среди пациенток с дислипидемией эндокринное бесплодие встречалось достоверно чаще, чем среди женщин с ожирением и нормальной липидограммой. Данные литературы сви-

Таблица 4
Клиническая характеристика женщин, принимавших КОК

Клинические диагнозы		I группа (n = 14)	II группа (n = 8)	III группа (n = 7)
СПКЯ		7 (50%)	2 (25%)	1 (14,3%)
Ановуляторная дисфункция яичников	Олиго- или аменорея	6 (42,9%)	–	–
	АМК	–	–	1 (14,3%)
Нормальное состояние менструальной функции		1 (7,1%)	6 (75%)	5 (71,4%)

Таблица 5
Динамика показателей липидного обмена на фоне приема КОК с хлормадиномом

Биохимические показатели	Женщины с нарушениями жирового обмена (n = 29)		Женщины контрольной группы (n = 12)	
	Исходно	После 12 недель	Исходно	После 12 недель
Общий холестерин (3,20–5,60 ммоль/л)	5,89 (0,32)	5,93 (0,74)	4,47 (0,46)	4,50 (0,52)
ХС ЛПВП (1,30–1,70 ммоль/л)	1,11 (0,26)	1,25 (0,27)	1,69 (0,24)	1,74 (0,23)
ХС ЛПНП (1,71–3,50 ммоль/л)	3,90 (0,20)	3,79 (0,52)	2,72 (0,42)	2,71 (0,44)
Триглицериды (0,41–1,80 ммоль/л)	1,50 (0,29)	1,15 (0,44)	0,84 (0,26)	0,87 (0,29)

детельствуют о высокой распространенности бесплодия и потерь беременности среди женщин с ожирением [4], объясняя этот феномен нарушением овариальной функции и ухудшением качества ооцитов [1], приводящими к снижению способности к зачатию даже при наличии овуляции [12]. Наши данные подтверждают эти положения, демонстрируя повышенный риск бесплодия у женщин второй группы с регулярным овуляторным циклом. Вместе с тем заслуживает внимания фактор дислипидемии, который существенно повышает риск бесплодия в отсутствии ожирения. Частота самопроизвольных выкидышей, по нашим данным, меньше зависит от нарушений жирового обмена и превышает популяционные значения только у пациенток с ожирением и дислипидемиями.

Несмотря на сниженную фертильность, женщины с нарушениями жирового обмена нуждаются в предохранении от нежеланной беременности, а для пациенток с нарушениями менструального цикла, особенно при СПКЯ, применение контрацепции может иметь лечебный потенциал [15]. В контексте лечебных преимуществ упоминаются прежде всего КОК, а их использование у больных СПКЯ признано первой линией терапии. Однако, выбирая метод контрацепции у больных с нарушениями жирового обмена, мы должны помнить о безопасности приема эстроген-гестагенных комбинаций, влияние которых на метаболизм отнюдь не однозначно. Среди побочных эффектов КОК описаны гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия, а при наличии остаточного андрогенного потенциала у прогестина в составе КОК – неблагоприятное изменение соотношения липопротеинов в сторону ХС ЛПНП.

Препарат Белара был нами выбран не только потому, что хлормадинона ацетат является прогестином с доказанной клинической антиандрогенной активностью [16], важной для женщин с гиперандрогенными состояниями, ассоциированными с нарушениями жирового обмена. ХМА-КОК обладает высоким уровнем безопасности и хорошей переносимостью, позволяющими планировать долговременную контрацепцию как здоровым женщинам, так

и женщинам, нуждающимся в дополнительных лечебных мероприятиях в связи с репродуктивными нарушениями.

Результаты нашего исследования подтвердили хорошую переносимость и безопасность применения ХМА-КОК у женщин с нарушениями жирового обмена. Мы не выявили существенных изменений массы тела за период наблюдения, хотя следует оговориться, что он был недостаточен для окончательных выводов. Однако, апеллируя к данным литературы, можно утверждать, что использование низкодозированных КОК не ведет к значимым изменениям веса даже у женщин с избыточной массой тела [17]. Наши данные по отсутствию существенной динамики липидного обмена при использовании ХМА-КОК и наличию положительных изменений соотношения липопротеинов, указывающих на потенциальное снижение риска атеросклероза, совпадают с таковыми в доступной литературе [18]. Тем не менее мы считаем необходимым мониторировать уровни холестерина, липопротеинов и триглицеридов у женщин с исходным повышением показателей общего холестерина, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП (исходная гипертриглицеридемия является противопоказанием к назначению комбинированной гормональной контрацепции). При негативной динамике указанных параметров отмена КОК приводит к их быстрой нормализации без каких-либо последствий для здоровья. При нормальной исходной липидограмме у женщин с ожирением, как и у здоровых женщин, нет необходимости в контроле биохимических показателей жирового обмена.

Заключение

Таким образом, у пациенток с нарушениями жирового обмена формируются различные варианты нарушений менструальной функции, характеристики которых определяются не только присутствием ожирения, но и дислипидемиями, в том числе при нормальной массе тела. Исходя из этого, пациенткам с нарушениями менструального цикла следует оценивать параметры углеводного и жирового обмена для оптимизации тактики дальнейшего ведения. При необходимости назначения

гормональной контрацепции и отсутствии противопоказаний к использованию комбинированных препаратов средством оптимального выбора для женщин с нарушениями жирового обмена можно считать низкодозированный КОК, содержащий хлормадинона ацетат.

Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки исследования и конфликта интересов в отношении данной публикации.

Список литературы

1. Аганезова Н.В., Аганезов С.С. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины. *Акушерство и гинекология*. 2016; 6: 18–25.
2. Иловойская И.А. Влияние ожирения у женщин на фертильность и вынашивание беременности. *РМЖ*. 2016; 1: 32–37.
3. Санта-Мария Фернандес Д.О., Кузнецова И.В., Гитель Е.П. Комплексная терапия нарушений менструального цикла у пациенток раннего репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 5: 26–32.
4. Galliano D., Bellver J. Female obesity: short- and long-term consequences on the offspring. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29 (7): 626–31.
5. Crujeiras AB, Casanueva FF. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. *Hum Reprod Update*. 2015; 21 (2): 249–61.
6. Balsan GA, Vieira JL, Oliveira AM, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2015; 61 (1): 72–80.
7. Seif MW, Diamond K, Nickkho-Amiry M. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29 (4): 516–27.
8. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci*. 2013; 56 (3): 137–42.
9. Kowalska K, Ścisłowska M, Bizoń A, Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. Influence of oral contraceptives on lipid profile and paraoxonase and commonly hepatic enzymes activities. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32 (1): e22194.
10. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Вартапетова Н.В., и др. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции РФ (клинические рекомендации). ООО «Верди». М., 2012. 242 с.
11. Pandis D, Tziomalos K, Papadakis E et al. Associations of menstrual cycle irregularities with age, obesity and phenotype in patients with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*. 2015; 14 (3): 431–7.
12. Можинская Ю.В., Белик С.Н., Подгорный И.В., Аветисян З.Е. Ожирение как фактор риска репродуктивных неудач. *Синергия Наук*. 2017; 16: 732–740.
13. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F et al. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32 (5): 343–353.
14. Чернуха Г.Е., Блинова И.В., Купрашвили М.И. Эндокринно-метаболические характеристики больных с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2011; 2: 70–76.
15. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab*. 2013; 11 (1): 41–47.
16. Kerscher M, Reuther T, Krueger N, Buntrack H. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27 (5): 601–608.
17. Mayeda ER, Torgal AH, Westhoff CL. Weight and Body Composition Changes During Oral Contraceptive Use in Obese and Normal Weight Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014; 23 (1): 38–43.
18. Winkler UH, Röhm P, Höschen K. An openlabel, comparative study of the effects of a dose-reduced oral contraceptive containing 0.02 mg ethinylestradiol / 2 mg chlormadinone acetate on hemostatic parameters and lipid and carbohydrate metabolism variables. *Contraception*. 2010; 81: 391–400.



Нарушения функции печени в первой половине беременности в практике акушера-гинеколога

Ю. Б. Успенская, д.м.н.¹

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф., рук. направления «гинекологическая эндокринология»

¹АНО «НИЦ «Андреевские больницы „НЕБОЛИТ“», г. Москва

²НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», г. Москва

Impaired liver function in first half of pregnancy in practice of obstetrician-gynecologist

Yu. B. Uspenskaya, I. V. Kuznetsova

Medical Centre 'Andreevskie Bolnitsy — NEBOLIT', Higher Medical School; Moscow, Russia

Резюме

В статье обсуждается наиболее частая неинфекционная патология печени, осложняющая течение первой половины беременности. Супрафизиологическое повышение уровней половых гормонов и экзогенные гормональные влияния при применении вспомогательных репродуктивных технологий способствуют ранней манифестации внутрипеченочного холестаза беременных и могут быть причиной повреждения печени в первой половине беременности. Неалкогольная жировая болезнь печени во время беременности является самой частой причиной необъяснимого повышения печеночных трансаминаз. Увеличение трансаминаз печени до наступления беременности и на ее ранних сроках ассоциировано с развитием преэклампсии и перинатальных осложнений. К безопасным гепатотропным препаратам в первой половине беременности относятся урсodeоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды и растворы низкомолекулярных сахаров.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, нарушения функции печени, первая половина беременности, неалкогольная жировая болезнь печени, неукротимая рвота беременных, преэклампсия, вспомогательные репродуктивные технологии.

Summary

The article discusses the most common non-infectious liver pathology that complicates the course of the first half of pregnancy. Supraphysiological increase in sex hormone levels and exogenous hormonal effects when using assisted reproductive technologies contribute to the early manifestation of intrahepatic cholestasis in pregnant women and can cause liver damage in the first half of pregnancy. Non-alcoholic fatty liver disease during pregnancy is the most common cause of an unexplained increase in hepatic transaminases. An increase in liver transaminases before pregnancy and in its early stages is associated with the development of preeclampsia and perinatal complications. Safe hepatotropic drugs in the first half of pregnancy include ursodeoxycholic acid, essential phospholipids and solutions of low molecular weight sugars.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnant women, impaired liver function, first half of pregnancy, non-alcoholic fatty liver disease, intractable vomiting of pregnant women, preeclampsia, assisted reproductive technologies.

Диагностика впервые возникших во время беременности заболеваний печени часто оказывается сложной клинической задачей. Это связано с ограниченностью диагностических возможностей у беременных, особенностями физиологических изменений некоторых лабораторных показателей в этот период и расширением спектра дифференциальной диагностики за счет включения в него заболеваний печени, специфичных для беременности. В основном заболевания печени, ассоциированные с беременностью (внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая печень беременных, HELLP-синдром, повреждение печени на фоне преэклампсии/эклампсии), манифестируют во второй половине беременности [1–3]. В то же время этиология выявляемых отклонений биохимических печеночных маркеров в первой половине беременности после исключения инфекционных, аутоиммунных и токсических причин повреждения печени часто остается неясной. В то же время оказалось, что даже умеренное увеличение уровней

показателей функции печени на ранних сроках беременности или перед ее наступлением может быть взаимосвязано с развитием осложнений в III триместре. В частности, повышение уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) до беременности взаимосвязано с 1,21-кратным повышением риска развития преэклампсии [4]. АЛТ представляет собой цитозольный фермент, который присутствует во многих клетках и тканях с максимальным его содержанием в гепатоцитах. Повышенные сывороточные концентрации АЛТ являются универсальным маркером повреждения печеночных клеток. По-видимому, фундамент расстройств, приводящих к развитию преэклампсии во время беременности, может быть заложен еще до ее наступления. Исходные расстройства печеночной функции и ассоциированные с ней метаболические и сосудистые нарушения могут быть взаимосвязаны при наступлении беременности с нарушением функции плаценты и системными обменными и дисциркуляторными расстройствами, приводящими к развитию преэклампсии.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Наиболее частой причиной хронического субклинического необъяснимого увеличения трансаминаз в популяции является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [5]. Это заболевание признано наиболее распространенной патологией печени в развитых странах и признано в последние годы пандемией в развитых странах, где выявляется у 20–30% населения, а у лиц с избыточной массой тела и ожирением его распространенность достигает 50–90%. К признанным и наиболее значимым факторам в развитии НАЖБП относят избыточную массу тела, ожирение, сахарный диабет и нарушения жирового обмена.

Ключевые патогенетические факторы НАЖБП (резистентность к инсулину, лептину, гиперлипидемия и окислительный стресс) свойственны физиологически протекающей беременности и могут стать как частью адаптивных изменений, так и проявлением дезадаптации у пациенток с осложненной гестацией или сопут-

ствующей экстрагенитальной патологией. Перечисленные метаболические расстройства наиболее характерны для второй половины беременности, когда концентрации плацентарных гормонов и их влияние на углеводный, жировой обмен и антиоксидантные системы максимальны. В I триместре беременности указанные изменения могут наблюдаться у женщин, имевших предшествующие расстройства жирового обмена, избыточную массу тела, либо ожирение, или некоторые эндокринные синдромы, ассоциированные с НАЖБП, например синдром поликистозных яичников [6].

Как правило, НАЖБП является случайной находкой при выявлении повышенных уровней трансаминаз, которые отмечаются примерно у 50% пациентов. «Золотым стандартом» в диагностике НАЖБП является биопсия печени с морфологическим исследованием, что в клинической практике не всегда выполнимо из-за инвазивности процедуры и связанной с ней рисков осложнений. Альтернативой этому служат лучевые методы диагностики – ультразвуковое исследование (УЗИ), магниторезонансная терапия (МРТ), эластография, которые позволяют оценить структуру ткани печени, степень накопления жира и фибротических изменений [7].

Наличие НАЖБП у беременных не является исключительно соматической проблемой: заболевание оказывает выраженное влияние на исходы беременности. Согласно результатам пока немногочисленных исследований, НАЖБП взаимосвязана с увеличением риска гестационного диабета, преэклампсии, преждевременных родов, маловесности плода при рождении, более частым выполнением операции кесарева сечения [8]. Примечательно, что риск преэклампсии и гестационного диабета является повышенным у беременных при НАЖБП даже в отсутствии ожирения или избыточной массы тела.

В связи с наличием различных патогенетических механизмов формирования НАЖБП пока не существует одного универсально эффективного для всех случаев заболевания метода лечения [9]. Среди лекарственных средств, имеющих потенциал в отношении НАЖБП, рассматриваются препараты с гепатотропным действием

(урсодеоксихолевая кислота), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), статины, аспирин, глитазоны, витамин Е, значительная часть которых противопоказаны во время беременности, а часть имеют ограниченную эффективность. Бесспорно значимой в лечении НАЖБП, сочетающейся с избыточной массой тела и ожирением, признана редукция массы тела. Снижение массы тела на 5–10% значительно уменьшает жировую инфильтрацию печени, а при снижении свыше 10% способствует уменьшению степени воспалительно-некротических изменений гепатоцитов и нормализации функциональных печеночных тестов [10].

Учитывая вышесказанное, представляется целесообразным проведение беременным женщинам с НАЖБП динамического контроля и профилактических мер, направленных на предупреждение прогрессирования заболевания и ассоциированных с ним акушерских осложнений. В комплекс профилактических мероприятий следует включать рекомендации по предотвращению избыточной прибавки веса во время беременности (соблюдение диеты и дозированные физические нагрузки).

Неукротимая рвота беременных (токсикоз беременных)

Неукротимая рвота беременных является тяжелой формой токсикоза беременных, сопровождающегося некупируемой рвотой, приводящей к дегидратации, кетоацидозу и потере массы тела более 5% [1]. Неукротимая рвота беременных наблюдается в 0,3–2,0% беременностей, обычно манифестирует в сроке до 8 недель беременности и разрешается к 18–20-й неделе беременности [11]. К факторам риска токсикоза беременных относят проживание в городской черте, наследственную предрасположенность, многоплодную беременность, первую беременность и молодой возраст женщин, наличие гастроэзофагеального рефлюкса [12]. Патогенез токсикоза беременных остается неясным, однако считается, что в нем задействованы гормональные факторы, включая повышенный уровень хорионического гонадотропина, психологические и стрессовые факторы, а также изменения желудочной мо-

торики с нарушением ее ритма и скорости [13]. Значимую роль играет наличие у беременной сахарного диабета, избыточной массы тела, бронхиальной астмы, психических заболеваний и заболеваний щитовидной железы.

Сама по себе неукротимая рвота беременных не является истинным заболеванием печени, однако ассоциирована с повышением лабораторных маркеров ее повреждения примерно в половине случаев [1, 2, 14]. Последствиями многократной рвоты являются дегидратация, электролитные расстройства, метаболический алкалоз и эритроцитоз. Среди печеночных показателей наиболее часто обнаруживаются повышенные до 200 ЕД/л уровни аминотрансфераз. В ряде случаев наблюдается повышение концентраций амилазы и липазы [2, 14]. Причины нарушения функции печени при неукротимой рвоте беременных неясны. Лабораторные биохимические показатели самостоятельно нормализуются с прекращением рвоты [2, 15].

Комплексная терапия направлена на коррекцию дегидратации, электролитных расстройств. Показано положительное влияние на выраженность симптомов назначения витаминотерапии (витамины группы В, С), препаратов на основе имбиря, метоклопрамида и блокаторов гистаминовых рецепторов H1 [15–17]. Специфических рекомендаций по лечению нарушений функции печени у пациенток с неукротимой рвотой беременных в настоящее время нет.

Вспомогательные репродуктивные технологии

Еще одной причиной связанных с печенью нарушений, наблюдаемых в первой половине беременности и не соответствующих критериям известных патологических состояний, ассоциированных с гестацией, являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Применение ВРТ повышает риск нарушения функции печени в 6,5 раза, тогда как при естественно наступившей беременности частота нарушений печеночных тестов до 20 недель беременности наблюдается в 1,2% случаев [18]. Примечательно, что повышение пе-

чеченных трансаминаз в I триместре беременности также, как упомянутое выше их повышение перед наступлением беременности, является неблагоприятным прогностическим фактором развития тяжелой преэклампсии во второй половине беременности [19].

Нарушения со стороны функции печени сопровождают синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) в 30–40% случаев [20]. Обычно уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ не превышают 1000 ЕД/л. Этиология нарушений функциональных нарушений печени при применении ВРТ и стимуляции функции яичников до конца не ясна. Предполагается, что одной из причин может являться нарушение микроциркуляции. Увеличение концентрации некоторых медиаторов, наблюдаемое при СГЯ, в том числе сосудистого эндотелиального фактора роста и провоспалительных цитокинов, может индуцировать развитие эндотелиальной дисфункции, микротромбозов, ишемии ткани печени, в результате приводящих к ее повреждению. Кроме того, высокие уровни эндогенных и экзогенно назначаемых эстрогенов стимулируют печеночную продукцию факторов свертывания крови, активируя прокоагулянтное звено гемостаза и потенциально способствуя развитию микроциркуляторных расстройств у предрасположенных лиц, в том числе пациенток со склонностью к тромбозам. Этот эффект становится все более выраженным по мере увеличения срока беременности и у пациенток с СГЯ превосходит допустимые физиологические границы.

Биологические медиаторы, включая ангиогенин, провоспалительные цитокины, участвуют в каскаде событий, детерминирующих развитие СГЯ, и среди их эффектов есть влияние на функции печени, в частности подавление печеночной продукции альбумина, играющее важную роль в реализации симптомов этого осложнения стимуляции функции яичников. Другой обсуждаемый механизм повреждения печени при применении ВРТ включает эндотелиальную дисфункцию, повышение сосудистой проницаемости, ведущие к отеку и повреждению ткани печени и, как следствие, подъему уровней трансаминаз.

Применение ВРТ идет рука об руку с использованием гормональной терапии прогестинами и эстрогенами на ранних сроках гестации в связи с высоким риском спонтанного прерывания беременности. Прогестины и их метаболиты обладают выраженным гепатотропным воздействием [20]. В эксперименте назначение прогестерона усугубляло степень повреждения гепатоцитов под действием гепатотоксинов. Прогестерон, связываясь со специфичными рецепторами иммунных клеток, повышал продукцию провоспалительных цитокинов в моноцитах, макрофагах, активировал образование хемокинов лигандов класса 1 в купферовских клетках и, как следствие, вызывал нейтрофильную инфильтрацию ткани печени. В противоположность этому, назначение антагониста прогестероновых рецепторов RU-486 до и после применения гепатотоксичных веществ значительно уменьшало степень повреждения печени и выраженность иммуновоспалительных реакций [21]. Возможно, повреждение печени у предрасположенных лиц может быть результатом суммарного эффекта плацентарного прогестерона и экзогенно назначаемых прогестинов.

Таким образом, использование ВРТ, с точки зрения возможного повреждения печени, можно рассматривать как ятрогенно-эндогенный фактор.

Внутрипеченочный холестаз беременных

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) по частоте занимает первое место среди заболеваний печени, специфичных для беременности [22]. ВХБ представляет собой холестатическое заболевание, развивающееся во II или III триместре беременности, сопровождающееся кожным зудом, повышением уровней сывороточных аминотрансфераз и желчных кислот и спонтанным разрешением симптомов в течение 2–3 недель после родов. Заболевание характеризуется доброкачественным течением у матери, самостоятельным регрессом симптомов и лабораторных проявлений после родов, а также склонностью к рецидивированию при последующих беременностях. В то же

время ВХБ ассоциирован с высокой частотой акушерских (преждевременные роды) и неонатальных (внутриутробная гибель плода, респираторный дистресс-синдром новорожденных) осложнений, причины и маркеры которых до настоящего времени четко не определены [23].

Вместе с тем в последние годы все чаще наблюдается более ранняя манифестация холестаза беременных во II и даже в I триместрах. Эта тенденция прослеживается в группе пациенток с наступлением беременности после индукции овуляции с помощью гонадотропинов. По-видимому, причиной здесь могут быть более высокий уровень эндогенных половых гормонов в первой половине беременности в результате их повышенной продукции под влиянием индукторов супероуляции, многоплодная беременность, а также широкое назначение экзогенных гормонов (эстрогенов и прогестативных) данной категории беременных.

Типичным клиническим симптомом ВХБ является кожный зуд во время беременности, интенсивный, усиливающийся в ночные часы. Описаны и бессимптомные, латентно протекающие формы заболевания [24, 25]. В тяжелых случаях у больных отмечаются желтуха, астения, уробилинурия. Лабораторными маркерами ВХБ являются повышение уровней сывороточных желчных кислот, считающееся наиболее информативным в диагностике заболевания, а также непостоянно выявляемое увеличение уровней аминотрансфераз, билирубина и γ -глутамилтранспептидазы.

Современная тактика ведения пациенток с ВХБ направлена на купирование клинических симптомов и нормализацию лабораторных показателей у матери, а также предупреждение осложнений со стороны плода. Препаратом первой линии при лечении ВХБ является урсодезоксиколовая кислота. В отношении прогноза для плода на настоящий момент нет достаточно убедительных предикторов осложнений, как и нет лекарственных препаратов, способных предотвратить развитие последних. Основным ориентиром активной тактики ведения пациенток является превышение уровня материнских сывороточных желчных

кислот 40 мкмоль/мл, ассоциированно-го с высокой частотой перинатальных осложнений [26]. В этих случаях рекомендуется проведение экстренного родоразрешения. Другая тактика предполагает проведение планового родоразрешения всем пациенткам с ВХБ при достижении 37 недель беременности [27, 28].

Гепатопротекция во время беременности

Возможности лечения заболеваний печени во время беременности ограничены узким кругом препаратов с доказанной безопасностью для плода. Среди них – препараты урсodeоксихолевой кислоты (УДХК), S-аденозил-L-метионина, эссенциальные фосфолипиды, низкомолекулярные сахара. Эти лекарственные средства обладают разнонаправленными эффектами на отдельные звенья патогенеза заболеваний печени.

УДХК широко применяется при различных хронических холестатических и воспалительных заболеваниях печени. УДХК обладает антиапоптотическим, антиоксидантным и антифибротическим действием. При холестатических заболеваниях печени УДХК способствует улучшению транспорта желчных кислот из гепатоцита в желчные пути и уменьшает повреждение желчевыводящих протоков гидрофобными токсическими желчными кислотами [29]. При внутрипеченочном холестазе беременных УДХК способствует нормализации лабораторных печеночных маркеров и уменьшению выраженности кожного зуда у матери. В то же время данные об улучшении прогноза для плода при применении матерью УДХК противоречивы [30].

S-аденозил-L-метионин (САМ) является предшественником глутатиона и донором метильных групп в процессе синтеза фосфатидилхолина. САМ оказывает положительные эффекты на стабильность и текучесть плазматической мембраны гепатоцита, увеличивает метилирование и билиарную экскрецию метаболитов гормонов [31]. Препарат имеет меньшую эффективность в сравнении с УДХК у пациенток с ВХБ в снижении сывороточных желчных кислот, выраженности кожного зуда и уменьшении вероятности раз-

вития преждевременных родов, а при совместном назначении с УДХК может оказывать синергичный эффект в отношении снижения уровня АСТ, билирубина и частоты преждевременных родов [32, 33]. В то же время безопасное применение S-аденозил-L-метионина, согласно инструкции производителя, ограничивается лишь III триместром беременности.

Раствор низкомолекулярных сахаров Гептронг обладает антиоксидантным, противовоспалительным и мембраностабилизирующим гепатотропным действием, усиливает белковосинтетическую и антитоксическую функции печени.

В исследованиях была продемонстрирована эффективность препарата при неукротимой рвоте беременных. Клиническая оценка влияния препарата Гептронг на динамику показателей шкалы рвоты беременных выполнялась в сравнительном исследовании с участием 105 женщин с тяжелой и среднетяжелой рвотой, из которых 59 получали Гептронг, а остальные 46 – стандартную терапию. Гептронг назначался внутримышечно раз в сутки в течение 10 дней по следующей схеме: 1-й день – 3 мл, 2-й – 3 мл, 3-й – 6 мл, 4-й – 6 мл, 5-й – 9 мл, 6-й – 9 мл, 7-й – 6 мл, 8-й – 6 мл, 9-й – 3 мл, 10-й день – 3 мл.

Согласно результатам исследования, терапия препаратом Гептронг приводила к улучшению клинического состояния в два раза быстрее, чем стандартное лечение. Дальнейшее наблюдение за беременными показало, что исходы беременности в основной группе были в целом более благоприятными. Так, кесарево сечение в основной группе было выполнено у 2,2 % пациенток по сравнению с 8,9 % в контрольной группе. Стимуляция родовой деятельности потребовалась 4,3 % у женщин, получавших Гептронг, и 14,3 % женщин, применявших стандартную терапию. Таким образом, комплексная терапия с гепатопротективным и иммуномодулирующим действием способствует более быстрому регрессу симптоматики рвоты и помогает оптимизировать перинатальные исходы [34].

Другая потенциальная ниша применения препарата Гептронг – предупреждение прогрессирования преэклампсии. В исследовании 95 бе-

ременных с умеренно выраженной преэклампсией 10-дневный курс инъекций препарата Гептронг в комплексе со стандартной терапией позволил добиться регресса симптомов заболевания у 13 из 48 (27 %) женщин. В контрольной по этому параметру группе из 47 женщин регресс симптоматики не отмечался ни у одной пациентки. Эти наблюдения предполагают положительный эффект гепаторотектора в отношении исходов поздних гестационных осложнений [35].

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФ) широко применяются в комплексной терапии заболеваний печени различной этиологии. Механизмы влияния ЭФ базируются на нормализации мембрано-опосредованных функций гепатоцита, апоптоз-модулирующем, антифибротическом, антиоксидантном, противовоспалительном и липотропном эффектах [36]. В недавнем обзоре, анализирующем применение ЭФ при патологии беременных, отмечен положительный эффект препаратов этой группы в качестве адъювантной терапии неукротимой рвоты беременных и преэклампсии, в особенности при вовлечении печени в патологический процесс [37].

Заключение

Заболевания печени, ассоциированные с первой половиной беременности, часто представляют собой трудную клиническую задачу в связи со сложностями дифференциальной диагностики, ограниченностью терапевтических возможностей и взаимосвязью некоторых из них с развитием поздних акушерских осложнений. Безопасными гепатотропными средствами в первой половине беременности являются препараты УДХК, эссенциальные фосфолипиды и растворы низкомолекулярных сахаров (Гептронг).

Список литературы

1. Mikolasevic I, Filipic-Kanizaj T, Jakopcic I, et al. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit.* 2018; 24: 4080–4090.
2. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64 (4): 933–945.
3. Geenes V, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015; 29 (5): 612–624.
4. Cho GJ, Kim HY, Park JH, et al. Prepregnancy liver enzyme levels and risk of preeclampsia in a subsequent pregnancy: A population-based cohort study. *Liver Int.* 2018; 38 (5): 949–954.
5. Vital Durand D I, Lega JC, Fassier T, Zenone T, Durieu I. Unexplained, subclinical chronically elevated transaminases. *Rev Med Interne.* 2013; 34 (8): 472–478.

Гептронг®



**В ОТЛИЧИЕ
ОТ ВРЕМЕНИ,
ФИБРОЗ
ОБРАТИМ**

**ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ
ДИФFUЗНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

Гептронг® применяется в терапии:

- » АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
- » НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА
- » В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ
- » В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ В СТАДИИ КОМПЕНСАЦИИ И СУБКОМПЕНСАЦИИ
- » В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТОКСИЧЕСКИХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ
- » ТОКСИКОЗОВ БЕРЕМЕННЫХ



www.geptrong.com



Раствор для внутримышечного введения Ампулы 3 мл №10
Регистрационный номер: ЛСР-002808/10-020410. ООО «КсеалМед», Российская Федерация,
Санкт-Петербург, ул. Моховая, д. 27-29, литера А, офис 37. Тел/Факс: + 7 (812) 578 09 80

РЕЦЕПТУРНЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

6. Baranova A, Tran TP, Biredinc A, Younossi ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 801–14.
7. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: The diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 525–540.
8. Hagström H, Höjler J, Ludvigsson JF, et al. Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2016;36(2):268–274.
9. Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis – a case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 3–14.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005–2023.
11. Kelly C, Pericleous M. Pregnancy-associated liver disease: a curriculum-based review. *Frontline Gastroenterol*. 2018; 9 (3): 170–174.
12. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, et al. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204 (3): 230.e1–230.e2307.
13. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy – What's new? *Auton Neurosci*. 2017; 202: 62–72.
14. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on liver disease and pregnancy. *Dig Liver Dis*. 2016; 48 (2): 120–137.
15. Gomes CF, Sousa M, Lourenço I, Martins D, Torres J. Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know? *Ann Gastroenterol*. 2018; 31 (4): 385–394.
16. Body C, Christie JA. Gastrointestinal diseases in pregnancy Nausea, vomiting, hyperemesis gravidarum, gastroesophageal reflux disease, constipation, and diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016; 45: 267–283.
17. Shehmar M, MacLean MA, Nelson-Piercy C, Gadsby R, O'Hara M. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 69. 2016.
18. Kopylov U, Avidan B, Papageorgiou NP, Katz LH, Sivan E, Zimichman E, Hussein H, Maar Y. Idiopathic liver function test abnormality in pregnancy is associated with assisted reproduction techniques. *Fertil Steril*. 2013; 99 (2): 377–381.
19. Mei-Dan E, Winitzer A, Sergienko R, Hallak M, Sheiner E. Prediction of preeclampsia: liver function tests during the first 20 gestational weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26 (3): 250–253.
20. Papageorgiou I, Grepper S, Unadkat JD. Induction of hepatic CYP3A enzymes by pregnancy-related hormones: studies in human hepatocytes and hepatic cell lines. *Drug Metab Dispos*. 2013; 41 (2): 281–290.
21. Toyoda Y, Endo S, Tsuneyama K, Miyashita T, Yano A, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T. Mechanism of exacerbative effect of progesterone on drug-induced liver injury. *Toxicol Sci*. 2012; 126 (1): 16–27.
22. Marshall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology*. 2013; 58 (4): 1385–1391.
23. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59 (4): 1482–1491.
24. Feng D, He W. Asymptomatic elevated total serum bile acids representing an unusual form of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2016; 134 (3): 343–344.
25. Успенская Ю. Б., Шептулин А. А., Кузнецова И. В., и др. Бессимптомный внутрипеченочный холестаз беременных: особенности течения, диагностики и лечения. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол*. 2018; 28 (2): 56–64.
26. Wood AM, Livingston EG, Hughes BL, Kuller JA. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv*. 2018; 73 (2): 103–109.
27. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014; 124 (1): 120–133.
28. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2016; 20 (1): 177–189.
29. de Vries E, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in pregnancy? *J Hepatol*. 2019; S0168–8278(19)30487–8.
30. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (6): CD000493.
31. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (23): 7134–7141.
32. Zhang L, Liu XH, Qi HB, et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19 (19): 3770–3776.
33. Zhang Y, Lu L, Victor DW, Xin Y, Xuan S. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon*. 2016; 16 (8): e38558.
34. Расуль-Заде Ю. Г., Каримова И. Ш., Климашкин А. А. Терапевтическая эффективность Гептрона в лечении рвоты беременных. Методические рекомендации. Ташкент. 2007.
35. Кобулова Ф. К. Презекламсия: прогнозирование и профилактика ближайших и отдаленных осложнений. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ташкент, 2007.
36. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdak M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011; 63 (3): 643–659.
37. Gundermann K-J. Use of Essential Phospholipids (EPL) from Soybean in Gestosis. *Annals of Pharmacology and Pharmaceutics* 2017; 12 (2): 1–7.

Для цитирования: Успенская Ю. Б. Нарушения функции печени в первой половине беременности в практике акушера-гинеколога. *Медицинский алфавит*. 2020; (4): 33–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-33-38>

For citation: Uspenskaya Yu. B. Impaired liver function in first half of pregnancy in practice of obstetrician-gynecologist. *Medical alphabet*. 2020; (4): 33–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-33-38>



ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

XIII РЕГИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя КАЗАНЬ

29–30 ИЮНЯ
2020 ГОДА

ФОРУМ ПРОЙДЕТ
В ОНЛАЙН-ФОРМАТЕ

К участию приглашаются специалисты направлений:
акушерство, гинекология, неонатология, эндокринология,
анестезиология-реаниматология, онкогинекология.

Реклама МЕДИ Экспо Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо» | MEDIEXPO.RU | +7 (495) 721-88-66

Качество жизни и кардиоваскулярный риск у женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф., рук. направления «гинекологическая эндокринология»¹

Н. А. Войченко, к.м.н., врач – акушер-гинеколог²

М. Ю. Кириллова, к.м.н., н.с. отдела регистров сердечно-сосудистых заболеваний³

¹НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», г. Москва

²ООО «Клиника здоровья», г. Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

Quality of life and cardiovascular risk in women during menopausal transition and postmenopause

I. V. Kuznetsova, N. A. Voichenko, M. Yu. Kirillova

Higher Medical School, Health Clinic Co., National Medical Research Centre for Cardiology; Moscow, Russia

Резюме

Задача активного долголетия является приоритетом мирового и отечественного здравоохранения. Один из ресурсов обеспечения качества жизни у стареющих женщин — рационализация питания с использованием биологически активных добавок (БАД), в состав которых входят вещества, доказавшие эффективность по купированию симптомов, сопровождающих менопаузальный переход и раннюю постменопаузу. Учитывая связь вазомоторных симптомов с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний, можно предположить, что решение задачи улучшения качества жизни позитивно отразится на кардиоваскулярном риске. Исходя из этой гипотезы, мы поставили целью исследования оценить влияние БАД, содержащего фитоэстрогены, на качество жизни и маркеры кардиоваскулярного риска у женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. В открытом контролируемом исследовании приняли участие женщины 46–58 лет, принимавшие БАД Эстровэл или витаминный комплекс без растительных добавок, обследованные с применением анкетирования для определения тяжести климактерических жалоб, оценки психического статуса, вегетативного обеспечения, а также мониторингирования артериального давления, проб на вегетативное обеспечение, анализа вариабельности сердечного ритма. Результаты исследования показали, что женщины, принимавшие БАД Эстровэл с целью улучшения качества жизни, помимо купирования симптомов патологического климакса, получают дополнительную пользу в виде улучшения психо-вегетативного статуса и маркеров кардиоваскулярного риска при высокой безопасности и хорошей переносимости метода.

Ключевые слова: менопауза, приливы жара, качество жизни, пищевые добавки, кардиоваскулярный риск, вегетативное обеспечение, фитоэстрогены.

Summary

The task of active longevity is a priority for world and national health care. One of the resources to ensure the quality of life for aging women is the rationalization of nutrition using biologically active additives (BAA), which include substances that have proven effective in stopping the symptoms that accompany the menopausal transition and early postmenopause. Given the association of vasomotor symptoms with an increased risk of cardiovascular disease, it can be assumed that solving the problem of improving the quality of life will positively affect cardiovascular risk. Based on this hypothesis, we set the goal of the study to assess the effect of dietary supplements containing phytoestrogens on the quality of life and markers of cardiovascular risk in women during menopausal transition and postmenopause. An open, controlled study involved women aged 46–58 years who took Estrovel dietary supplement or a vitamin complex without herbal supplements, examined using questionnaires to determine the severity of menopausal complaints, assess mental status, vegetative support, as well as monitor blood pressure, and samples for vegetative providing, analysis of heart rate variability. The results of the study showed that women taking Estrovel dietary supplement to improve the quality of life, in addition to stopping the symptoms of pathological menopause, receive additional benefits in the form of improved psycho-vegetative status and markers of cardiovascular risk with high safety and good tolerance of the method.

Key words: menopause, hot flashes, quality of life, nutritional supplements, cardiovascular risk, autonomic provision, phytoestrogens.

Увеличение продолжительности жизни населения остро ставит задачу сохранения качества жизни и так называемого активного долголетия, что актуально не только в персональном, но и социальном контексте. Для женской части популяции проблема сохранения качества жизни неразрывно связана с репродуктивным старением, поскольку именно угасание овариальной функции и постепенное снижение стероидогенеза в яичниках служат основой для формирования

нейрональной дисфункции центральной нервной системы (ЦНС) и разворачиванию симптомокомплекса климактерического синдрома. Вазомоторные симптомы менопаузы (приливы жара, ночная потливость) и инсомния считаются главными признаками эстрогенного дефицита [1, 2]. К ним присоединяются психосоматические симптомы, эмоциональные и аффективные проблемы, такие как депрессия, тревожность, лабильность настроения, когнитивные нарушения. Совокупность

перечисленных симптомов значительно ухудшает качество жизни женщин [3].

Но репродуктивное старение несет в себе еще одну, до времени скрытую угрозу. С потерей эстрогенов и наступлением менопаузы повышается частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4], которые, являясь главной причиной смертности, реально укорачивают продолжительность жизни. В настоящее время доказана ассоциация ССЗ и патологического течения климакса, в частности пре-

диктивная роль приливов жара в формировании стойкой артериальной гипертензии и повышении риска инфаркта миокарда и инсульта. Из этого следует, что улучшение качества жизни в периодах менопаузального перехода и постменопаузы, достигаемое с помощью различных средств, купирующих приливы жара, может положительно сказаться на заболеваемости и смертности от ССЗ [5].

«Золотым стандартом» лечения симптомов, обусловленных возрастным дефицитом эстрогенов, по праву считается менопаузальная гормональная терапия (МГТ), значительно улучшающая качество жизни и вместе с тем снижающая риски, обусловленные потерей минеральной плотности кости и атеросклеротическим повреждением сосудов [5]. Однако далеко не все женщины могут или готовы принимать гормональные препараты в климактерическом периоде жизни. Как и любая другая терапия, МГТ имеет показания и противопоказания [6]. Кроме того, даже при наличии показаний и отсутствии противопоказаний решение об использовании МГТ должна принять сама женщина [5], а ее личное отношение к гормонам, часто подпитанное некорректной информацией, почерпнутой из интернета или разговоров подруг, становится непреодолимым препятствием на пути назначения адекватного лечения.

С другой стороны, чрезмерное увлечение МГТ может привести к нежелательным последствиям. Назначение гормональных препаратов без показаний, только исходя из желания женщины сохранить молодость, часто склоняет чашу весов «польза – риск» в сторону риска, вызывая побочные эффекты и осложнения [6, 7]. Взвешенный подход к применению МГТ предполагает не только выявление заболеваний и состояний, течение которых может ухудшиться при приеме гормонов, но и оценку ожидаемой выгоды. У женщин с легкими приливами жара, имеющих анамnestические отягощения, ожидаемая польза от применения МГТ обычно не столь велика, чтобы перевесить вероятные негативные последствия.

Таким образом, хотя качество жизни в периоде менопаузального

перехода снижается у подавляющего большинства женщин, далеко не все из них становятся пользователями МГТ ввиду наличия противопоказаний, или отсутствия показаний, или нежелания принимать гормоны [8]. Перечисленные категории женщин, однако, не должны оставаться без внимания, и для них предусмотрен альтернативный способ улучшения качества жизни: прием фитоэстрогенов – веществ растительного происхождения, обладающих свойствами селективной модуляции эстрогеновых рецепторов [9].

Среди нескольких классов фитоэстрогенов наиболее изучены изофлавоны, представленные несколькими молекулами: дайдзеин, генистеин, глицитеин, формонетин, биоханин А. Эффекты изофлавонов реализуются эстрогензависимыми и эстрогенонезависимыми механизмами [10], и, оказывая избирательно агонистическое или антагонистическое действие в разных тканях, изофлавоны оказывают в целом благоприятным влиянием на здоровье [11–13]. В нескольких рандомизированных исследованиях была выполнена оценка эффективности фитоэстрогенов. Результат применения изофлавонов дозозависим и наступает при использовании не менее 50 мг в сутки. В таких дозах фитоэстрогены способны существенно снизить выраженность и количество проявлений климактерического синдрома [14] и поэтому, согласно достигнутому в 2015 году консенсусу [15], могут считаться первой линией выбора средства купирования менопаузальных симптомов. Международное общество по изучению менопаузы (International Menopause Society, IMS) декларировало первый уровень доказательности эффективности изофлавонов [15].

Дополнительные эффекты изофлавонов рассматриваются в контексте их влияния на общее здоровье. Будучи ингибитором протеина тирозинкиназы, генистеин обладает нормализующим действием на секрецию инсулина клетками поджелудочной железы, что позволяет предположить пользу его применения с целью профилактики метаболического синдрома [16]. В эпидемиологических исследованиях диета, богатая фитоэстрогенами, была связана со сниже-

нием риска ишемической болезни сердца [17] и обладала профилактическими свойствами в отношении рака толстого кишечника, молочной железы, яичников [18–20] и остеопороза [21].

Эффекты биологически активных веществ в составе соевых бобов по снижению уровня холестерина и улучшению функций эндотелия легли в основу их использования для кардиоваскулярной профилактики. В ряде стран, в том числе США, Канаде и Великобритании, пищевые продукты и субстанции с высоким содержанием соевого белка позиционируются как средство снижения риска ССЗ [22]. Однако и здесь существует прямая зависимость от дозы: показано, что редукция уровней холестерина происходит при использовании 30–40 мг изофлавонов. Точную дозу изофлавонов при употреблении соевых бобов в пищу рассчитать сложно, поэтому предпочтение отдается приему БАД с известным содержанием компонентов.

Помимо фитоэстрогенов, существуют другие средства для орального приема и ряд нелекарственных интервенций, применяемых с целью купирования приливов жара [23]. Среди средств растительного происхождения в контексте лечения климактерического синдрома заслуживают упоминания экстракт цимицифуги кистевидной [24], а также экстракты корневищ и корней дикого ямса (диоскорея), дудника китайского, валерианы и пр. [23, 25]. Их свойства продолжают изучаться. Очевидно, что фитоэстрогены являются лишь одним из методов альтернативной терапии приливов жара.

Возможно ли получить дополнительную пользу от комбинаций растительных экстрактов и витаминов, обычно рекомендуемых в виде БАД женщинам перименопаузального и постменопаузального возраста? Утвердительный ответ на этот вопрос обосновывается длительной практикой успешного применения комплексов, содержащих растительные компоненты, витамины и минералы.

Одним из таких комплексов является Эстровэл®, в составе которого содержатся стандартизованные экстракты плодов витекса священного, корневища с корнями диоскореи, семян сои, являющихся источником изофлавонов,

гидрокситриптофана, индол-3-карбинола, диосгенина и аукубина, а также бора и витаминов В₆, Е, К₁, фолиевой кислоты (см. табл.). Формула БАД Эстровэл способствует уменьшению симптомов климактерического и предменструального синдромов, коррекции функционального состояния вегетативной нервной системы.

Изофлавоны сои в составе комплекса Эстровэл играют основную роль в смягчении симптомов климактерического синдрома. Но это не умаляет значения других биологически активных компонентов. Диосгенин – активное действующее вещество экстракта корневища диоскореи, используемое в синтезе всех стероидных лекарственных препаратов, оказывает спазмолитическое действие, обладает сосудорасширяющим эффектом и препятствует развитию атеросклероза [25–27]. Аминокислота L-5-гидрокситриптофан известна как промежуточный продукт синтеза серотонина в организме человека. Серотонинергический эффект L-5-гидрокситриптофана важен не только с позиций антидепрессивного действия, он уменьшает выраженность приливов жара и обеспечивает вазомоторную стабильность. При участии витаминов группы В L-5-гидрокситриптофан включается в синтез эндорфинов, активируя тем самым антиноцицептивную систему, повышая устойчивость к стрессам и улучшая восприятие окружающей действительности.

Экстракт плодов витекса священного в составе комплекса Эстровэл положительно влияет на настроение, уменьшая раздражительность и тревожность [28]. Обезболивающее действие биологически активных молекул экстракта наряду с мягким дофаминомиметическим действием снижает болезненность молочных желез, уменьшает метеоризм и интенсивность головных болей. Ингибируя холестеринацетилтрансферазу, экстракт витекса священного редуцирует уровни холестерина, что может принести пользу в профилактике ССЗ. Противоопухолевый эффект экстракта связан с подавлением митотической активности и гибелью раковых клеток.

Последний факт важен, поскольку стратегия наблюдения и ведения стареющих женщин предусматривает не только улучшение качества жизни и кардио-

Таблица
Содержание активных веществ в капсуле комплекса Эстровэл

Наименование компонента	Количество	Процент от нормы потребления
Витамин В ₆	2 мг	100*
Витамин Е	15 мг	150*
Витамин К ₁	60 мкг	50**
Фолиевая кислота	200 мкг	100*
L-5-гидрокситриптофан	60 мг	20**
Индол-3-карбинол	25 мг	50**
Бор	1 мг	50**
Изофлавоны	Не менее 25 мг	50**
Диосгенин	Не менее 8 мг	–
Аукубин	Не менее 240 мкг	–

Примечание: * – процент от рекомендуемого уровня суточного потребления; ** – процент от адекватного уровня потребления.

васкулярную профилактику, но также снижение риска онкологических заболеваний. Онкопротективным эффектом обладают не только экстракт витекса священного, но и фитоэстрогены [20], однако в большей степени он доказан для экстрактов овощей семейства крестоцветных растений (брокколи, белокочанная, цветная и брюссельская капуста).

Противоопухолевое действие свойственно находящемуся в экстрактах крестоцветных индол-3-карбинолу [29]. Это биоактивное вещество переключает эстрогенный метаболизм в сторону «слабых» эстрогенов и блокирует пути стимуляции патологической пролиферации, что снижает риск возникновения опухолей. Противовирусная активность индол-3-карбинола способствует подавлению репликации вируса простого герпеса и вируса папилломы человека. Индол-3-карбинол обладает также свойством вызывать избирательную гибель измененных клеток с аномально высокой пролиферативной активностью.

Опыт работы с комплексом Эстровэл уже накоплен. Проведенные исследования установили достоверное снижение модифицированного менопаузального индекса (ММИ), частоты и интенсивности приливов жара на фоне его приема у пациенток с естественной и хирургической менопаузой и показали преимущества комплекса Эстровэл в качестве добавки к пище в сравнении с плацебо и растительными препаратами седативного действия [30, 31].

Продолжение этих исследований, бесспорно, сохраняет актуальность. Вместе с тем представляет интерес

определение эффектов комплекса на сердечно-сосудистую систему, в частности на такие значимые клинические маркеры кардиоваскулярного риска, как артериальная гипертензия и ожирение. Повышение массы тела и формирование висцерального ожирения в постменопаузе являются основой метаболического синдрома, ассоциированного с артериальной гипертензией, сахарным диабетом и в конечном итоге острыми сердечно-сосудистыми эксцессами (инфарктом миокарда и инсультом). Одновременно следует учитывать, что в развитии артериальной гипертензии велика роль нарушающих вазомоторную стабильность вегетативных нарушений, которые возникают в ответ на гормональный дефицит [32].

Целью настоящего исследования стало изучение влияния компонентов комплекса Эстровэл на качество жизни, менопаузальные симптомы и клинические маркеры кардиоваскулярного риска.

Материалы и методы

В открытое рандомизированное контролируемое исследование были включены 60 женщин в возрасте от 46 до 58 лет перименопаузального и постменопаузального периода жизни. Средний возраст участниц исследования составил $52,6 \pm 3,1$ года.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 40 лет;
- нарушение исходно регулярного менструального цикла (вариабель-

ность длительности цикла более 7 дней) в большинстве из последних 6 месяцев или аменорея более 24 месяцев у женщин старше 40 лет, более 12 месяцев у женщин старше 50 лет;

- наличие вазомоторных симптомов патологического климакса (приливы жара, ночная потливость);
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения

и исключения из исследования:

- тяжелое течение климактерического синдрома;
- артериальная гипертензия с уровнем артериального давления (АД) 180/110 мм рт. ст. и более;
- нарушение мозгового кровообращения (в том числе в анамнезе);
- злокачественные новообразования молочной железы;
- тяжелые заболевания печени с нарушением ее функции;
- прием психотропных препаратов;
- полостные хирургические вмешательства, экстренные или планируемые на период проведения исследования;
- индивидуальная непереносимость компонентов исследуемого комплекса;
- прием любых лекарственных средств или БАД для коррекции климактерических симптомов, в том числе менее чем за 6 месяцев до начала исследования.

После включения в исследование пациентки были случайным образом распределены в две группы: 30 женщинам был рекомендован прием биологически активного комплекса Эстровэл по одной капсуле два раза в сутки, 30 женщинам – прием витаминно-минерального комплекса (ВМК) без растительных экстрактов. Продолжительность приема комплексов составила 12 месяцев.

Обследование пациенток проводилось на этапе скрининга и после окончания приема комплексов. На протяжении периода исследования было предусмотрено три плановых визита к врачу с интервалом 3 месяца (или три телефонных разговора по выбору женщины). Пациентки были предупреждены о необходимости посещения врача

при любом изменении самочувствия или возникновении любых вопросов, имеющих отношение к здоровью.

В исследовании использовалось анкетирование:

- общая часть (социально-демографические данные, физическая активность, общий анамнез, история заболевания, акушерский и гинекологический анамнез);
- оценка климактерических жалоб с подсчетом модифицированного менопаузального индекса (ММИ);
- госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), тесты на пищевое поведение, визуально-аналоговые шкалы.

Обследование в рамках скрининга и стандартного диспансерного наблюдения включало:

- общее клиническое и гинекологическое обследование;
- цитологическое исследование мазков с шейки матки;
- ультразвуковое исследование органов малого таза;
- маммографию.

Для оценки эффектов вмешательства проводились следующие клиничко-лабораторные исследования:

- определение антропометрических показателей (масса тела, рост, окружность талии [ОТ], определение индекса массы тела [ИМТ], который рассчитывался по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела [кг]} / \text{рост [м]}^2$, возведенный в квадрат);
- клиническое измерение АД по методу Н. С. Короткова, мониторингирование суточного профиля АД с помощью неинвазивного портативного монитора SpaceLabs 90217;
- пробы на вегетативное обеспечение (вегетативные кардиопробы, тесты на определение гипервентиляционного синдрома);
- анализ variability сердечного ритма проводился в состоянии расслабленного и напряженного бодрствования (20-минутная активная ортопроба) с помощью аппаратного компьютерного кардиоанализатора «Анкар-131», предназначенного для мониторинга,

записи и обработки ЭКГ-сигналов с программой анализа variability сердечного ритма.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0 (StatSoft, США) методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (М), среднее квадратическое отклонение (δ), ошибка среднего (m), медиана (Me), 95%-ный доверительный интервал, для качественных данных – частоты (%). Выявление статистически значимых различий определялось с помощью t-критерия Стьюдента в случае нормального распределения показателей или с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Для оценки различий между качественными показателями использовали метод χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению сетки 2×2 и 32, а также точный критерий Фишера для небольших выборок. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-ный уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-ный уровень значимости).

Результаты исследования

По результатам скрининга в исследование были включены 60 женщин, удовлетворявшие критериям включения и исключения, по 30 участниц в основной группе (группе исследования), принимавшей комплекс Эстровэл, и группе контроля, принимавший ВМК. За 12-месячный период из исследования выбыли 12 участниц – 2 женщины основной группы, 10 женщин группы контроля. Причинами выбывания послужили: в группе исследования – аллергическая реакция на компоненты комплекса Эстровэл у одной женщины и назначение МГТ ввиду тяжелых приливов жара у другой; в группе контроля – тяжелые клинические симптомы климактерического синдрома, потребовавшие назначения МГТ, у семи женщин, самостоятельное начало приема фитоэстрогенов у двух и развитие артериальной гипертензии у одной пациентки. В анализ клинической эффективности примененных

методов воздействия были включены все 60 участниц, для выбывших пациенток результат оценивали как отрицательный; в анализ количественных показателей были включены данные 28 участниц группы исследования и 20 участниц группы контроля.

Средний возраст женщин основной группы составил $49,6 \pm 5,2$, группы контроля – $50,0 \pm 5,1$ года ($p > 0,05$). Большинство (80 %) женщин (26 из основной и 22 из контрольной групп) были в периоде менопаузального перехода; средняя продолжительность менопаузы у 12 женщин, завершивших менструальную функцию, составила $2,3 \pm 0,4$ года, без существенной разницы в группах.

Анализ исходных клинических данных выявил широкий спектр климактерических нарушений. Приливы жара наблюдались у всех 60 (100 %) участниц исследования, ночная потливость – у 54 (90 %), головная боль – у 41 (68,33 %), перебои в работе сердца – у 30 (50 %), гастроинтестинальный дискомфорт испытывали 30 (50 %), гипервентиляционный синдром (чувство нехватки воздуха) отмечен у 25 (41,67 %) женщин. Психоземональные нарушения в виде снижения настроения, раздражительности, слабости, немотивированной тревоги в той или иной степени беспокоили всех пациенток. Астенические жалобы и нарушенный сон встречались у 55 (91,67 %) участниц исследования.

В соответствии с классификацией степени тяжести климактерического синдрома по значению ММИ тяжелая степень нарушений была установлена у 3 (5 %), умеренной тяжести – у 36 (60 %), легкая степень – у 21 (35 %) женщин. В группе исследования были зарегистрированы: 1 наблюдение тяжелого течения заболевания, 17 – умеренной тяжести, 12 – легкого течения; в группе контроля: 2 – тяжелого течения, 19 – умеренной тяжести, 9 – легких климактерических жалоб.

О субъективном улучшении состояния при первом опросе через 3 месяца от начала исследования сообщили 29 (96,67 %) пациенток, принимавших Эстровэл, 1 женщина с исходно легкими симптомами выбыла из исследования по причине аллергической реакции. В группе контроля позитив-

ные изменения самочувствия отметили 13 (43,33 %) женщин, у 13 (44,33 %) состояние не изменилось. У 4 (13,33 %) участниц, из которых 2 имели тяжелые и 2 – умеренные исходные симптомы, самочувствие ухудшилось, что стало причиной их отказа от дальнейшего участия в исследовании. Через 3 месяца о выходе из исследования ввиду плохого самочувствия объявили еще 6 (20 %) участниц с исходно умеренно выраженными симптомами, принимавших ВМК. Среди женщин основной группы об уменьшении позитивного эффекта сообщили 3 (10 %) пациентки, одна из них, с исходно тяжелыми нарушениями, выбыла из исследования, две продолжили прием комплекса. Состояние оставалось стабильным у 24 (80 %), 2 женщины отметили дополнительные позитивные сдвиги в самочувствии. Таким образом, все пациентки с тяжелым климактерическим синдромом выбыли досрочно, в группе контроля исследование покинули также 8 участниц с исходно умеренно выраженными симптомами.

Заключительный анализ клинических данных 48 участниц, завершивших исследование, показал, что психоземональные и вазомоторные нарушения купировались полностью или до уровня, не влияющего на качество жизни, у 14 (46,67 %) женщин, принимавших Эстровэл, и только у 1 (3,33 %) пациентки, использовавшей ВМК ($p < 0,001$). В основной группе 9 (30,00 %) женщин отметили прекращение головных болей, в группе контроля данный эффект наблюдался у 1 (3,33 %) женщины ($p < 0,05$). Терапия не повлияла на показатели сердечного ритма: перебои в работе сердца сохранялись у всех женщин, имевших этот симптом. Гастроинтестинальный дискомфорт по окончании исследования продолжали периодически отмечать 11 (39,30 %) участниц, использовавших Эстровэл, и 13 (65,00 %) женщин группы контроля ($p > 0,05$). У 17 (60,70 %) женщин группы исследования исчезли жалобы на чувство нехватки воздуха, повышенную утомляемость и нарушения сна; в группе контроля указанные жалобы сохранились со снижением выраженности у 5 (25,00 %) женщин ($p < 0,01$). Таким образом, применение комплекса биологически активных рас-

тительных компонентов в виде БАД Эстровэл показало достоверно лучшие результаты, по сравнению с применением ВМК, в отношении симптомов, нарушающих качество жизни женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. Завершая анализ клинической части исследования, мы просили всех 60 участниц, принявших в нем участие, согласиться или отвергнуть следующее утверждение: «Меня удовлетворил прием комплекса, я готова продолжить его использование в будущем». Утвердительный ответ дали 25 (83,33 %) женщин, получавших Эстровэл, и 9 (30,00 %), принимавших ВМК ($p < 0,01$).

Анализируя результаты анкетирования в группе исследования, мы выявили тенденции к снижению уровней тревоги при оценке по шкале HADS (от $7,7 \pm 3,4$ до $6,8 \pm 2,9$ балла; $p > 0,05$), а также улучшению показателей эмоциогенного пищевого поведения. В контрольной группе те же тенденции носили противоположный характер, но в исходе исследования межгрупповые различия не достигли уровня значимости.

В то же время комплекс Эстровэл продемонстрировал значимый положительный эффект на вегетативное обеспечение: анализ вариабельности сердечного ритма показал редукцию мощности низкочастотной части спектра (Low Frequency, LF) при повышении мощности высокочастотной части спектра (High Frequency, HF). В результате индекс LF/HF, отражающий выраженность влияний симпатического отдела вегетативной нервной системы (норма до 3,0), снизился с $3,6 \pm 1,2$ до $2,9 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). В контрольной группе положительной динамики по данному показателю не наблюдалось: индекс LF/HF составил $3,7 \pm 1,7$ до начала исследования, $3,5 \pm 1,9$ – после его завершения ($p > 0,05$).

Большинство включенных в исследование женщин имели нормальный или избыточный вес, ожирение (ИМТ $> 29,95 \text{ кг/м}^2$) было зарегистрировано у 10 (16,67 %) пациенток, в равных долях представленных в обеих группах. Средняя масса тела женщин при первичном обследовании составляла $82,5 \pm 2,4$ и $80,7 \pm 2,3 \text{ кг}$ в группах исследования и контроля, ИМТ – $28,3 \pm$

3,9 и $27,95 \pm 4,7$ кг/м², ОТ – $90,2 \pm 1,3$ и $89,2 \pm 1,2$ см соответственно ($p > 0,05$). После завершения исследования вес женщин, принимавших Эстровэл, несущественно снизился до $80,2 \pm 1,5$ кг ($p > 0,05$), но это сопровождалось достоверным уменьшением показателя ОТ до $89,3 \pm 0,5$ см ($p < 0,05$). Масса тела женщин, принимавших ВМК, несущественно возросла до $81,04 \pm 1,05$ кг ($p > 0,05$), ОТ практически не изменилась ($89,4 \pm 1,01$ см).

Средние уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления в группах исследования и контроля составляли $135,3 \pm 11,2$ и $138,2 \pm 14,2$ мм рт. ст. для САД, $90,3 \pm 5,1$ и $88,7 \pm 6,2$ мм рт. ст. для ДАД соответственно ($p > 0,05$). Артериальная гипертензия отмечалась у 39 (65%) пациенток без существенных отличий по распространенности в группах. После завершения исследования была отмечена тенденция к снижению САД до $130,2 \pm 10,7$ мм рт. ст. ($p > 0,05$) и ДАД до $87,9 \pm 5,5$ мм рт. ст. ($p > 0,05$) в группе исследования; в контрольной группе средние показатели САД и ДАД не изменились и составили $138,9 \pm 13,0$ и $90,0 \pm 5,8$ мм рт. ст.

Обсуждение результатов

Вазомоторные симптомы климактерического синдрома развиваются в результате нарушений в ЦНС, реагирующей на снижение уровней половых гормонов, причем появление приливов жара в периоде менопаузального перехода, когда уровни эстрогенов колеблются в значительном диапазоне, демонстрирует зависимость менопаузальных нарушений не столько от абсолютного снижения, сколько от флуктуаций половых стероидов [33]. Поэтому фитоэстрогены, не восполняющие недостающие гормоны, но сглаживающие, благодаря эффекту селективной модуляции, резкие перепады эстрогенного присутствия в ЦНС, способны позитивно повлиять на самочувствие женщин [23, 25, 27, 30, 31].

В соответствии с данными литературы, свидетельствующими о получении положительного эффекта при использовании не менее 50 мг изофлавонов в сутки [14], мы рекомен-

довали женщинам ежедневно принимать две капсулы комплекса Эстровэл. В большинстве клинических испытаний оценивался результат применения суточной дозы изофлавонов в пределах 60–90 мг. Но комплекс Эстровэл отличается от большинства пищевых добавок присутствием в составе веществ, имеющих синергичное с фитоэстрогенами действие на менопаузальные симптомы, связанные с дисфункцией ЦНС: L-5-гидрокситриптофан и аукубин. Эти молекулы усиливают эффект изофлавонов, позволяя получить хороший результат применения относительно низкой дозы последних.

Результаты нашего исследования показали сопоставимые с другими работами данные об уменьшении патологических менопаузальных проявлений и повышении качества жизни у женщин, принимающих фитоэстрогены, в том числе в комплексах с другими биологически активными веществами [3, 13–15, 31]. В плацебо-контролируемых испытаниях фитоэстрогены демонстрировали статистически значимое преимущество перед плацебо [14], и в нашем исследовании эффект комплекса биологически активных компонентов Эстровэл был существенно сильнее по сравнению с ВМК, который, судя по литературным данным, сопоставим с действием плацебо.

Инструментальным подтверждением наличия объективной основы для отмеченного участницами исследования улучшения самочувствия стали результаты спектрального анализа сердечного ритма. Показатели LF и HF отражают тонус симпатического (основной медиатор – норадреналин) и парасимпатического (основной медиатор – ацетилхолин) отделов вегетативной нервной системы. Нормализация индекса LF/HF у женщин, принимавших Эстровэл, отражает редукцию симпатикотонии и объясняет значительное облегчение вазомоторных симптомов климакса.

Эффекты фитоэстрогенов во многом зависят от длительности применения. Приобретая нелекарственные средства, рекомендуемые для облегчения менопаузальных жалоб, женщина может применять их, согласно инструкции, в течение 2 месяцев. Однако врач, опираясь на предоставленные

доказательной медициной и учтенные в клинических рекомендациях сведения, вправе рекомендовать фитоэстрогены более длительными курсами – от 3 до 24 месяцев [14, 15, 27, 34]. При длительном использовании становятся особенно актуальными вопросы безопасности. До сих пор ни в одном исследовании не было обнаружено усиления пролиферативной активности эстрогензависимых тканей. Но, несмотря на это, дополнительное обеспечение защиты от патологического роста является желаемым аспектом действия любого средства, применяемого в возрастном периоде, когда риск онкологических заболеваний начинает прогрессивно повышаться. В комплексе Эстровэл такую защитную роль играет индол-3-карбинол, известный способностью с помощью нескольких механизмов противодействовать канцерогенному потенциалу тканей [35].

Поскольку ведущей причиной смертности являются ССЗ, кардиоваскулярная профилактика остается главной стратегической задачей медицины. В литературе широко обсуждается возможность использования фитоэстрогенов для предотвращения ССЗ у женщин. Наше исследование подтвердило положительное влияние комплекса Эстровэл на ряд факторов кардиоваскулярного риска. Статистически значимых изменений нами получено не было, но сравнение тенденций в динамике показателей позволяет говорить об очевидных преимуществах применения комплекса Эстровэл по сравнению с приемом ВМК.

Положительная динамика характеризовала показатели, отражающие наличие или возможность развития метаболического синдрома. Мы не беремся объяснить механизм тенденции к снижению массы тела и достоверного уменьшения средней величины ОТ у женщин, принимавших комплекс Эстровэл. Вероятно, роль сыграло улучшение самочувствия и эмоционального пищевого поведения, но в любом случае подобная динамика антропометрических показателей уменьшает риск формирования или прогрессии метаболического синдрома.

Артериальное давление в перименопаузе имеет тенденцию к росту, что обусловливается вегетативной дисрегу-

ляцией и эндотелиальной дисфункцией, возникающими в ответ на дефицит эстрогенов. Положительная динамика значений АД, особенно САД, отмеченная у женщин, получавших комплекс Эстровэл, отражает действие его компонентов на вегетативную нервную систему и, возможно, легкое регулирующее влияние фитоэстрогенов на функции эндотелия. Это наблюдение позволяет надеяться на потенциал комплекса в контексте стабилизации АД и снижения вероятности развития артериальной гипертензии – классического фактора риска ССЗ.

Положительное действие фитоэстрогенов на сердечно-сосудистую систему реализуется и другими путями. В ряде исследований продемонстрировано улучшение липидного профиля крови (редукция общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПНП) и снижение уровней триглицеридов у женщин, получающих изофлавоны в постменопаузе [31, 36, 37]. Сходные данные были получены как на популяции здоровых женщин, так и среди пациенток с метаболическим синдромом и исходными нарушениями жирового обмена, причем повышение уровней холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) при 12-месячном использовании генистеина позволяет надеяться на профилактический эффект фитоэстрогенов в отношении развития атеросклероза [38, 39].

Заключение

Наше исследование продемонстрировало положительное влияние комплекса Эстровэл, основу которого составляют фитоэстрогены, на качество жизни и вегетативное обеспечение женщин, страдающих климактерическим синдромом, а также профилактический потенциал в отношении кардиоваскулярного риска. В отсутствие показаний к проведению гормональной терапии, при наличии противопоказаний к использованию гормонов или категорическом отказе женщины от их приема, Эстровэл является хорошей альтернативой поддержания здоровья в перименопаузе

и постменопаузе в совокупности с рациональным питанием и соблюдением здорового образа жизни.

Список литературы

- Caretto M, Giannini A, Simoncini T, Genazzani AR. Menopause and Ageing. In *Reproductive Medicine for Clinicians*; Schenker J, Sciarra J, Mettler L, Genazzani A, Birkhaeuser M, Eds. Springer: Cham, Switzerland. 2018; 1: 177–189.
- Gartoulla P, Bell RJ, Worsley R, Davis SR. Menopausal vasomotor symptoms are associated with poor self-assessed work ability. *Maturitas* 2016; 87: 33–39.
- Zeleeke BM, Bell RJ, Billah B, Davis SR. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: A cross-sectional study. *Fertil Steril* 2016; 105: 149–155. e1.
- Usategui-Martín R, Perez-Alonso M, et al. Estrogen receptor genes polymorphisms determine serum lipid profile in healthy postmenopausal women treated with calcium, vitamin D, and genistein. *J Cell Biochem* 2019; 120: 13115–13120.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19: 109–150.
- Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55 (9): 602.
- Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL. Lessons Learned From the Women's Health Initiative Trials of Menopausal Hormone Therapy. *Obstet Gynecol*. 2013; 121 (1): 172–176.
- Posadzki P, Lee MS, Moon TW, Choi TY, Park TY, Ernst E. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by menopausal women: a systematic review of surveys. *Maturitas*. 2013; 75: 34–43.
- Rietjens IM, Louise J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol*. 2017; 174 (11): 1263–1280.
- Russo M, Russo GL, Daglia M, Kasi PD, Ravi S, Nabavi SF, Nabavi SM. Understanding genistein in cancer: The "good" and the "bad" effects: A review. *Food Chem*. 2016; 196: 589–600.
- Messina M. Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature. *Nutrients* 2016; 8: 754.
- Grosso G, Micek A, Godos J, Pajak A, Sciacca S, Galvano F, Giovannucci EL. Dietary Flavonoid and Lignan Intake and Mortality in Prospective Cohort Studies: Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2017; 1–13.
- Thangavel P, Puga-Olguín A, Rodríguez-Landa JF, Zepeda RC. Genistein as Potential Therapeutic Candidate for Menopausal Symptoms and Other Related Diseases. *Molecules*. 2019; 24 (21): 3892.
- Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2012; 19: 776–790.
- Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH, et al. Consensus: Soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32: 427–430.
- Irace C, Marini H, Bitto A, et al. Genistein and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2013; 43: 1025–1031.
- Zhang X, Gao YT, Yang G, et al. Urinary isoflavonoids and risk of coronary heart disease. *Int J Epidemiol*. 2012; 41: 1367–1375.
- Loibl S, Lintermans A, Dieudonné AS, Neven P. Management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas* 2011; 68: 148–154.
- Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol*. 2010; 31: 400–419.

- Grosso G, Bella F, Godos J, Sciacca S, DelRio D, Ray S, Galvano F, Giovannucci EL. Possible role of diet in cancer: Systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev*. 2017; 75: 405–419.
- Wei P, Liu M, Chen Y, Chen DC. Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women. *Asian Pac J Trop Med*. 2012; 5: 243–248.
- Benkhedda K, Boudraoui C, Sinclair SE, Marles RJ, Xiao CW, Underhill L. Food Risk Analysis Communication. Issued by health Canada's food directorate. Health Canada's proposal to accept a health claim about soy products and cholesterol lowering. *Int Food Risk Anal J*. 2014; 4: 1–12.
- Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD004923.
- Wuttke W, Seidlová-Wuttke D. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) is a non-estrogenic alternative to hormone replacement therapy. *Clinical Phytoscience*. 2015; 1: 12.
- Johnson A, Roberts L, Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evid Based Integr Med*. 2019; 24: 2515690X19829380.
- Hsu CC, Kuo HC, Chang SY, Wu TC, Huang KE. The assessment of efficacy of *Dioscorea alata* for menopausal symptom treatment in Taiwanese women. *Climacteric*. 2011; 14: 132–139.
- Taylor M. Complementary and alternative approaches to menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44: 619–648.
- Van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med* 2013; 79 (7): 562–575.
- Nosrati N, Bakovic M, Paliyath G. Molecular Mechanisms and Pathways as Targets for Cancer Prevention and Progression with Dietary Compounds. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (10): 2050.
- Степанян Л. В., Цуригова З. А., Синчихин С. П. Климактерический синдром в сочетании с другими патологическими состояниями. *Наука и Мир* 2014; 9 (13): 143–145.
- Татарова Н. А., Айрапетян М. С., Жигалова Е. В. Стартовая терапия климактерического синдрома переходного менопаузального периода. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2017; 25 (2): 98–103.
- Iorga A, Cunningham CM, Moazeni Sh, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017; 8: 33.
- Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem. Mol Biol* 2014; 142: 115–120.
- Балан В. Е., Рафаэлян И. В., Левкович Е. А., Орлова С. А., Григорьева Д. В. Особенности длительного применения фитоэстрогенов для лечения пациенток с климактерическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013; 13 (5): 58–62.
- Megna BW, Carney PR, Nakaya M, Geiger P, Kennedy GD. Indole-3-Carbinol Induces Tumor Cell Death: Function Follows Form. *J Surg Res*. 2016; 204 (1): 47–54.
- Tokede OA, Onabanjo TA, Yansane A, Gaziano JM, Djousse L. Soy products and serum lipids: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2015; 114: 831–843.
- Bitto A, Polito F, Atteritano M, et al. Genistein aglycone does not affect thyroid function: Results from a three-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 3067–3072.
- Squadrito F, Marini H, Bitto A, et al. Genistein in the metabolic syndrome: Results of a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98: 3366–3374.
- De Gregorio C, Marini H, Alibrandi A, et al. Genistein Supplementation and Cardiac Function in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome: Results from a Pilot Strain-Echo Study. *Nutrients* 2017; 9: 584.

Для цитирования: Кузнецова И. В., Войченко Н. А., Кириллова М. Ю. Качество жизни и кардиоваскулярный риск у женщин в периодах менопаузального перехода и постменопаузы. *Медицинский алфавит*. 2020; (4): 39–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-39-35>

For citation: Kuznetsova I. V., Voichenko N. A., Kirillova M. Yu. Quality of life and cardiovascular risk in women during menopausal transition and postmenopause. *Medical alphabet*. 2020; (4): 39–35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-39-35>

Состояние микробиоты вагинального тракта у женщин с преждевременными родами (клинико-анамнестические особенности)

З. А. Абусуева, д.м.н., проф.
М. И. Омарпашаева, аспирант
Т. Х.-М. Хашаева, д.м.н., проф., зав. кафедрой
С. Ш. Какваева, к.м.н., доцент

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Status of microbiota of vaginal tract in women with premature birth (clinical and anamnestic features)

Z. A. Abusueva, M. I. Omarpashaeva, T. Kh.-M. Khashayeva, S. Sh. Kakvaeva
 Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Резюме

С целью исследования особенностей акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с преждевременными родами и выделения наиболее значимых факторов, оказывающих влияние на досрочное прерывание беременности, было проанализировано 297 случаев преждевременных родов на сроке от 22 до 37 недель гестации. В группе с преждевременными родами статистически значимо чаще встречались женщины с невынашиванием беременности в анамнезе (31,4%; $p = 0,003$), с высоким паритетом родов (более 3) (14,8%; $p = 0,0024$), с избыточной массой тела и ожирением различной степени тяжести (37,3%; $p = 0,0012$), с анемией (58,9%; $p = 0,003$), с заболеваниями шейки с их оперативным лечением (17,1%; $p = 0,003$), с неспецифическим вагинитом (18,2%; $p = 0,004$), с бактериальным вагинозом (26,3%; $p = 0,002$) и аномалиями развития матки (4,0%; $p = 0,04$). Беременность наиболее часто осложнялась фетоплацентарной недостаточностью (63,6%; $p = 0,001$), угрозой прерывания (59,2%; $p = 0,001$), патологией околоплодных вод (37,0%; $p = 0,002$) и преэклампсией (22,2%; $p = 0,024$). У 67% пациенток с преждевременными родами отмечен дисбиоз вагинального тракта различной степени выраженности.

Ключевые слова: преждевременные роды, невынашивание беременности, факторы риска.

Summary

In order to study the characteristics of the obstetric and gynecological history in women with preterm birth and to identify the most significant factors affecting premature termination of pregnancy, 297 cases of preterm birth were analyzed for a period of 22 to 37 weeks of gestation. In the group with preterm birth, statistically significantly more common were women with a history of miscarriage (31.4%; $p = 0.003$), with a high parity of childbirth (more than three) (14.8%; $p = 0.0024$), with overweight body and obesity of varying severity (37.3%; $p = 0.0012$), anemia (58.9%; $p = 0.003$), neck diseases with surgical treatment (17.1%; $p = 0.003$), nonspecific vaginitis (18.2%; $p = 0.004$), bacterial vaginosis (26.3%; $p = 0.002$) and abnormalities of the uterus (4.0%; $p = 0.04$). Pregnancy was most often complicated by placental insufficiency (63.6%; $p = 0.001$), the threat of termination (59.2%; $p = 0.001$), amniotic fluid pathology (37%; $p = 0.002$) and preeclampsia (22.2%; $p = 0.024$). 67% of patients were noted with dysbiosis of the vaginal tract of varying severity.

Key words: preterm labor, miscarriage, risk factors.

Введение

Частота преждевременных родов (ПР) в развитых странах не имеет тенденции к снижению и составляет 5–12% [6]. Особенно актуальна проблема этой патологии в связи с высокой неонатальной смертностью и мертворождаемостью, которые при ПР наблюдаются в 8–13 раз чаще, чем при своевременных.

В РФ количество случаев ПР также возрастает: в 2005 году ПР составили 3,44% от общего количества родов, в 2010 году — 3,82%, а в 2017-м — уже 4,44% [7].

ПР являются не только основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности, но и одной из важнейших проблем здравоохранения — выхаживание недоношенных детей. Поэтому необхо-

димо решать задачи по улучшению качества жизни детей, родившихся недоношенными, несмотря на большие финансовые затраты. Ежегодно в мире рождается 15 миллионов недоношенных детей. На их долю приходится 60–70% ранней неонатальной и 65–75% детской смертности. Средняя стоимость выхаживания ребенка массой 500 г составляет более 150 тысяч долл. США, и только 44% таких детей выживают. При массе ребенка 1251–1500 г средняя стоимость выхаживания составляет приблизительно 30 тысяч долл. США, а выживаемость — 97% [8].

Выявив факторы риска ПР, анализируя и мониторируя их своевременно, можно достичь снижения количества ПР. Это позволит в даль-

нейшем снизить затраты на выхаживание недоношенных детей.

Цель исследования: изучить особенности акушерско-гинекологического анамнеза у женщин с преждевременными родами и выделить наиболее значимые факторы, оказывающие влияние на досрочное прерывание беременности.

Материалы и методы

Исследование носило характер простого одноцентрового ретроспективного сплошного. Проанализировано 297 случаев преждевременных родов, произошедших за 2018 год в ГБУ РД «Махачкалинский родильный дом № 2 имени Р. А. Каримова». Для кон-

троля показателей из 8644 срочных родов случайным образом отобрано 310 историй родов.

Критерии включения в первую группу: преждевременные роды в сроке от 22 до 37 недель гестации. Критерии исключения: антенатальная гибель плода.

Полученные данные обработаны методами вариационной описательной статистики на ПК с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistica 22. Данные представлялись в виде средней величины и стандартного отклонения [M(SD)] при подчинении распределения признака закону нормального распределения Гаусса-Лапласа. Проверка статистических гипотез об отсутствии различий количественных признаков между независимыми группами осуществлялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA.

Для качественных признаков указывались абсолютное значение и относительная величина, выраженная в процентах. Проверка статистических гипотез осуществлялась с применением критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). За уровень статистической значимости в исследовании принято $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В первую основную группу включено 297 случаев преждевременных родов на сроке от 22 до 37 недель гестации. Контрольную группу составили 310 случаев срочных родов. Возраст женщин с преждевременными родами колебался в интервале от 19 до 44 лет. Средний возраст в этой группе составил 30,0 (6,3) года без статистически значимых различий со второй группой женщин, где средний возраст составлял 28,9 (8,9) года.

Первородящие женщины составили 56,2 % в основной группе и 44,5 % — в контрольной. При этом в основной группе из числа первородящих первобеременные составили 22,9 %, а повторно беременные — 33,3 %.

В контрольной группе беременность наступила впервые у 25,8 % рожавших, повторно беременные первородящие в этой группе составили 18,7 %, что статистически значимо меньше, чем в основной группе ($p = 0,004$).

Таблица
Структура гинекологической заболеваемости по группам наблюдения

	Основная группа (n = 297)		Контрольная группа (n = 310)		Уровень значимости P
	Абсолютное число	Процент	Абсолютное число	Процент	
Аномалии развития тела и шейки матки	12	4,0	4	1,3	0,040
Доброкачественные новообразования матки	21	7,1	16	5,1	0,180
ВЗОМТ	47	15,8	37	11,9	0,089
Заболевания шейки матки с последующим оперативным лечением	51	17,1	11	3,5	0,003
СПКЯ	17	5,7	19	6,1	0,250
Бесплодие	20	6,7	23	7,4	0,810
Неспецифический вагинит	54	18,2	18	5,8	0,004
Бактериальный вагиноз	78	26,3	21	6,7	0,002

Многоружавшие женщины (имевшие в анамнезе трое и более родов) в основной группе составили 14,8 % (44), что значительно превышает их количество в контрольной группе — 6,7 % (21), с уровнем значимости $p = 0,0024$.

Преждевременные роды в анамнезе встречались у 29,6 % (88) женщин в основной группе, что в почти в два раза чаще, чем в контрольной, где данная патология встречалась у 15,1 % (47) женщин ($p = 0,001$).

Самопроизвольные выкидыши встречались у каждой третьей пациентки в основной группе (31,4 %) и лишь в 16,7 % случаев у женщин в контрольной ($p = 0,003$).

Искусственное прерывание беременности наблюдалось у 27,6 % (82) в первой и у 14,8 % (46) во второй группе ($p = 0,0016$). Аналогичные данные получены и другими авторами [3, 4].

Исходя из полученных нами данных, наиболее часто у женщин с преждевременными родами из экстрагенитальной патологии встречается железодефицитная анемия, которая зарегистрирована в 58,9 % (175) случаев досрочного прерывания беременности. Такая большая частота данной патологии в нашем исследовании связана, скорее всего, с высокой частотой анемии в Северо-Кавказском

регионе в целом.

На втором месте по частоте встречаемости оказались избыточная масса тела и ожирение различной степени тяжести, которые выявлены у 37,3 % (111) женщин с преждевременными родами, тогда как в контрольной группе проблемы с лишним весом наблюдались лишь у 10,9 % (34) рожавших ($p = 0,012$). Хронические заболевания почек и мочевыделительной системы расположились далее по частоте встречаемости и наблюдались в 32,9 % (98) случаев ПР, тогда как в группе контроля данная патология наблюдалась у 20,0 % (62) пациенток.

Структура гинекологической заболеваемости представлена в таблице. Из нее следует, что статистически значимо чаще в группе женщин с преждевременными родами встречаются такие патологии, как бактериальный вагиноз, неспецифический вагинит, аномалии развития тела и шейки матки, заболевания шейки матки с последующим оперативным лечением.

Анализ осложнений текущей беременности позволил выделить наиболее значимые факторы риска развития преждевременных родов. Фетоплацентарная недостаточность выявлена у 63,6 % (189) женщин в основной группе, тогда как в группе контроля данная патология наблюдается в пять раз реже — в 11,9 % случаев ($p = 0,001$).

Осложнение беременности в виде угрозы ее прерывания отмечалось у 59,2% (176) пациенток в первой группе, тогда как у женщин со срочными родами угроза прерывания отмечена лишь в 17,7% (55) случаев ($p = 0,001$).

По данным Росстата [7], количество случаев гипертензивных расстройств во время беременности имеет тенденцию к снижению с 2015 по 2017 год (с 9,2 до 8,1%), тогда как частота преждевременных родов продолжает увеличиваться (с 3,44% в 2005 до 4,44% в 2017 году). В нашем исследовании преэклампсия различной степени тяжести зарегистрирована у 66 (22,2%) пациенток с досрочным родоразрешением, тогда как в контрольной группе данная патология встречается лишь у 32 (10,3%) женщин, что говорит о большем значении гипертензивных расстройств в генезе преждевременных родов ($p = 0,024$).

Патология околоплодных вод зарегистрирована у 110 (37%) пациенток с преждевременными родами. Из них 20% случаев приходилось на многоводие и 17% — на маловодие. При этом у женщин, родивших в срок, частота многоводия составила всего 7,6% ($p = 0,002$), что согласуется с данными, полученными авторами в других регионах РФ [4].

В нашем исследовании ПРПО зарегистрирован в 22,2% (66) наблюдений в исследуемой группе, что несколько разнится с данными Американской коллегии акушеров и гинекологов (ACOG), которая представляет данные о более частом сочетании преждевременного излития вод и досрочного прерывания беременности (40%) [1].

Тазовое предлежание встречалось у 14,8% (44) женщин с преждевременными родами, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — у 15,8% (47), многоплодная беременность — в 13,8% (41) случаев ПР. Предлежание плаценты, как осложнение текущей беременности, наблюдалось в 7,4% случаев у пациенток с преждевременными родами.

Родоразрешение проводилось оперативным путем в 43,0% случаев. Наиболее частым показанием к оперативному родоразрешению были преэклампсия (29%), дистресс плода (27%) и многоплодная беременность (18%).

Из 324 родившихся детей 59,3% оказались мужского пола и 40,7% — женского.

Анализ данных исследования структуры микробиоты вагинального тракта у женщин с преждевременными родами методом ПЦР real-time показал наибольшую частоту умеренного анаэробного дисбиоза, который встречался в 44,7% (133) случаев. Выраженный дисбиоз был диагностирован у 22,9% (68) женщин. Условный нормоценоз — у 32,3% (96) пациенток. Пациенток с абсолютным нормоценозом не зарегистрировано. Наиболее часто выявляемые микроорганизмы: *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli*, *Atopobium vagina*, *Enterococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Leptotrichia spp.* В сумме 67,0% случаев выявленного дисбиоза у женщин с ПР говорят о высоком значении нарушения микробиоценоза влагалища в патогенезе развития досрочного прерывания беременности. Можно провести параллель полученных данных с данными других авторов [2, 5], что говорит о роли ассоциаций условно патогенных микроорганизмов в нарушении микробиоценоза влагалища и провоцировании этим различных осложнений гестации.

Выводы

Преждевременные роды продолжают оставаться значимой медико-социальной проблемой современного здравоохранения, влияя на показатели перинатальной заболеваемости, инвалидности и смертности новорожденных. Однако, учитывая увеличение частоты преждевременных родов за последние 10 лет, необходимо выделить группы женщин, которые нуждаются в обязательной прегравидарной подготовке, динамическом наблюдении с целью профилактики досрочного завершения беременности.

Проанализированные нами данные позволяют выделить ряд наиболее значимых факторов риска, связанных с развитием преждевременных родов. К группе риска по развитию преждевременных родов можно отнести многорожавших женщин (паритет родов — трое и более), женщин с досрочным прерыванием беременности в анамнезе, страдающих анемией, избыточной массой тела, патологией почек и мочевыделительной системы. В течении беременности у женщин с преждевременными родами наиболее часто регистрируются фетоплацентарная недостаточность, многоводие как возможный показатель хронической внутриматочной инфекции и угроза прерывания. Вагинальный дисбиоз, как один из значимых факторов, влияющих на развитие ПР, нуждается в лечении и динамическом наблюдении у женщин группы риска.

Формирование группы риска по развитию ПР необходимо с целью коррекции имеющихся нарушений прегравидарной подготовки для профилактики прерывания беременности.

Список литературы

1. ACOG Practice Bulletin No. 127: Management of preterm labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet. Gynecol. 2012 June; 113 (6): 1308–1317. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. [Американская коллегия акушеров и гинекологов]
2. Дятлова А. И. Особенности микробиоценоза влагалища при преждевременном разрыве околоплодных мембран при сроках гестации 22–34 недели // Международный журнал экспериментального образования. — 2015. — № 3–4. — С. 502–506. URL: www.expeducation.ru/ru/article/view?id=7312 (дата обращения: 19.08.2019).
3. Киселевич М. Ф., Киселевич М. М., Киселевич В. М., Быкова В. А., Павлова Н. С. Течение беременности и родов у женщин с многоводием // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2013. № 25 (168). URL: cyberleninka.ru/article/n/techenie-beremennosti-i-rodov-u-zhenshin-s-mnogovodiem (дата обращения: 19.08.2019).
4. Новаковская Я. Ф. Анализ причин и исходов ранних преждевременных родов // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014. Т. 4, № 5. С. 447.
5. Омарпашаева М. И., Абусуева З. А., Хашаева Т. Х.-М. Сочетанное влияние низкочастотной ультразвуковой кавитации и пелоидотерапии на содержание цитокинов и состояние микробиоты половых путей после прерывания неразвивающейся беременности. // Проблемы репродукции // 2018; 24 (4). Стр. 102–107.
6. Преждевременные роды. В кн.: Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. М: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 105–135.
7. Российский статистический сборник, 2018.
8. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. Руководство для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

Для цитирования: Абусуева З. А., Омарпашаева М. И., Хашаева Т. Х.-М., Какваева С. Ш. Состояние микробиоты вагинального тракта у женщин с преждевременными родами. Клинико-анамнестические особенности. Медицинский алфавит. 2020; (4): 46–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-46-48>

For citation: Abusueva Z. A., Omarpashaeva M. I., Khashayeva T. Kh.-M., Kakaeva S. Sh. Status of microbiota of vaginal tract in women with premature birth. Clinical and anamnestic features. Medical alphabet. 2020; (4): 46–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-46-48>



Эффективность применения комбинированного препарата, содержащего кальций и витамин D, в лечении первичной дисменореи у девочек-подростков

А. П. Геворгян, к.м.н., ст. лаборант кафедры репродуктивной медицины и хирургии¹, врач – акушер-гинеколог отделения гинекологии²

Л. В. Адамян, д.м.н., проф., акад. РАН, заслуженный деятель науки России, гл. внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии, зав. кафедрой репродуктивной медицины и хирургии¹, зам. директора по научной работе, рук. отделения оперативной гинекологии³

К. Н. Арслanian, к.м.н., с.н.с., доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии¹

Г. И. Иванова, биолог высшей квалификационной категории по клинической лабораторной диагностике централизованной клинко-диагностической лаборатории²

¹Факультет дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, г. Москва

Effectiveness of combined drug containing calcium and vitamin D in treatment of primary dysmenorrhea in adolescent girls

A. P. Gevorgyan, L. V. Adamyan, K. N. Arslanian, G. I. Ivanova

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Morozov Children's City Clinical Hospital, National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V. I. Kulakov; Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Повышение эффективности ранней диагностики и разработка дифференцированного подхода к лечению девочек-подростков, страдающих первичной дисменореей. **Материал и методы.** Были обследованы 100 девочек-подростков в возрасте от 15 до 17 лет с диагнозом «первичная дисменорея» в двух группах в зависимости от наличия или отсутствия дисплазии соединительной ткани. Затем для сравнения двух предложенных схем лечения каждая группа была разделена методом рандомизации на две подгруппы. Базисная терапия включала препарат НПВС и витаминно-минеральный комплекс с содержанием Са 1000 мг и витамина D₃ 800 МЕ в сутки. Вторая схема: к базисной терапии добавляли препарат левокарнитина 800 мг/с, влияющего на коллагенообразование. Проводили самооценку менструальной боли по болевому опроснику Макгилла. Определяли уровень свободного гидроксипролина, MMP-2 и -9, фактора некроза опухоли – α, магния в сыворотке крови, аутоантител IgG к кардиолипину, антинуклеарные антитела. **Результаты.** У девочек-подростков с ДСТ уровень свободного гидроксипролина крови был почти в два раза больше, чем у пациенток с ПД без ДСТ (276,78 ± 117,10 и 142,64 ± 90,40 нг/мл соответственно группам; p < 0,05). В обеих группах не выявлено ни одного случая дефицита магния в крови. При анализе биохимических показателей в сыворотке крови после лечения во всех группах все показатели крови достоверно улучшились: свободный гидроксипролин снизился в среднем в 2,5 раза, MMP-2 – в 3,0 раза, ФНО-α – в 2,0 раза, MMP-9 увеличился в 4,0 раза, аутоантитела IgG к кардиолипину снизился в 4,0 раза (p < 0,05). **Выводы.** Предложенную нами терапию ПД с применением НПВС и витаминно-минерального комплекса, включающего Са и витамин D, эффективность которой подтверждается не только клиническими данными, но и биохимическими исследованиями, целесообразно назначать пациенткам с ПД, в том числе имеющим признаки ДСТ. Результаты собственного исследования и литературные данные позволяют рекомендовать профилактический прием витаминно-минерального комплекса, содержащего Са и витамин D, девочкам-подросткам, страдающим ПД, для улучшения качества жизни, снижения медикаментозной нагрузки и профилактики репродуктивных нарушений в будущем.

Ключевые слова: первичная дисменорея; кальций; витамин D; матричные металлопротеиназы -2,-9; свободный гидроксипролин крови; дисплазия соединительной ткани.

Summary

Objective. To increase the effectiveness of early diagnosis and to develop a differentiated approach to the treatment of adolescent girls with primary dysmenorrhea (PD). **Material and methods.** The study was conducted on 100 adolescent girls aged 15 to 17 years, diagnosed with primary dysmenorrhea, who were initially divided into study and control groups depending on the presence or absence of dysplasia of connective tissue (DCT). Then, to compare the two proposed treatment regimens, each group was divided by randomization into two subgroups. Basic therapy included drug NSAIDs and vitamin-mineral complex with a content of calcium 1000 mg and vitamin D₃ 800 IU per day. The second scheme: the basic treatment was added to the drug L-carnitine 800 mg, affecting collagen formation. Self-assessment of menstrual pain was performed using McGill's pain questionnaire. The levels of free hydroxyproline, MMP-2 and -9, tumor necrosis factor α, serum magnesium, autoantibodies IgG to cardiolipin, antinuclear antibodies were determined. **Results.** In adolescent girls with DCT, the level of free blood hydroxyproline was almost two times higher than in patients with PD without DCT (276.78 ± 117.10 and 142.64 ± 90.40 ng/ml respectively to the groups; p < 0.05). In both groups, no cases of magnesium deficiency in the blood were detected. In the analysis of biochemical parameters in serum after treatment, in all groups all blood parameters significantly improved: free hydroxyproline decreased on average in 2.5 times, MMP in 3.0 times, TNF-α in 2.0 times, MMP-9 increased in 4.0 times and autoantibodies IgG to cardiolipin decreased on average in 4.0 times (p < 0.05). **Conclusions.** The proposed PD therapy with NSAIDs and vitamin-mineral complex, including calcium and vitamin D, the effectiveness of which is confirmed not only by clinical data, but also by biochemical studies, it is advisable to appoint patients with PD, including those with signs of DCT. The results of our own research and literature data allow us to recommend prophylactic intake of vitamin and mineral complex containing calcium and vitamin D to adolescent girls suffering from PD, to improve the quality of life, reduce the drug load and prevent reproductive disorders in the future.

Key words: primary dysmenorrhea; calcium; vitamin D; matrix metalloproteinases -2,-9; free blood hydroxyproline; connective tissue dysplasia.

Первичная дисменорея (ПД) является одной из самых распространенных причин обращения девочек-подростков к гинекологу, так как ежемесячные болезненные менструации и их ожидание приводят к снижению качества жизни, вплоть до развития невротических расстройств [1, 2]. Казалось, что данная проблема достаточно изучена. На сегодняшний день препаратами первой линии терапии данного заболевания являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), назначение которых патогенетически обосновано, учитывая, что основной теорией возникновения ПД является нарушение баланса простагландинов [3]. Также широко используются гормональные препараты. Но эффективность терапии остается ограниченной, особенно при тяжелой ПД.

Нередко ведущим симптомом ПД является не боль, а нейровегетативные, психоэмоциональные и (или) обменно-эндокринные нарушения, которые связаны со снижением адаптационных резервов организма при наличии преморбидного состояния [4, 5]. Примером такого состояния может быть дисплазия соединительной ткани (ДСТ), с наличием которой в последние годы ряд исследователей связывают тяжелое течение ПД. ДСТ является гетерогенной патологией, широко распространенной в популяции (от 26 до 80%). ДСТ связана с дисфункцией эндотелия, которая обуславливает функциональные и органические нарушения со стороны всех органов и систем, определяя многообразие клинической картины, и в дальнейшем приводя к нарушениям репродуктивного здоровья [5].

Диагноз ПД базируется на жалобах пациента на боль, сопровождающую менструальное отторжение эндометрия, в отсутствие органических причин этого симптома. Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли, «боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, возникающее в связи с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей или изображаемой терминами такого повреждения» [6]. Появление болевых симптомов на молекулярном уровне связано с изменениями нервно-мышечной возбудимости, дестабилизацией кальциевых каналов, мышечными спазмами и ишемией.

Под воздействием повреждающих факторов происходит нарушение мембранных структур клетки с деструкцией фосфолипидов, рецепторов, белковых переносчиков и ионных насосов. Вследствие дестабилизации мембран нарушается электролитный баланс, увеличиваются внутриклеточные концентрации кальция (Ca^{2+}) и натрия (Na^{+}) в цитоплазме, изменяются возбудимость и трансмембранный транспорт в клетках. Это приводит к нарушениям нервно-мышечной возбудимости, выбросу медиаторов боли, дискоординированным мышечным сокращениям, гипоксии и дальнейшему повреждению клеток [7].

На сегодняшний день существует несколько теорий возникновения ПД: гормональная; теория, связанная с гиперсекрецией вазопрессина; теория дисфункции спинальных интернейронов; а также основная – простагландиновая [2, 8]. Согласно последней, накануне или во время менструации в эндометрии накапливается патологическая концентрация простагландинов, которые образуются из арахидоновой кислоты под воздействием циклооксигеназы (ЦОГ). Простагландины приводят к дискоординированным маточным сокращениям, которые являются проявлением нарушения нервно-мышечной возбудимости, происходит вазоконстрикция, гипоксия, вследствие чего активируются маточные афферентные волокна, проводящие импульсы в ЦНС, что провоцирует боль [2, 8, 9]. Боль в свою очередь приводит к спазму сосудов и порочный круг замыкается.

Триггером этого каскада является снижение прогестерона после регресса желтого тела, который вызывает приток и активацию лейкоцитов, моноцитов и нейтрофилов, последние приводят к активации провоспалительных цитокинов. В свою очередь цитокины вызывают изменение активности матриксных металлопротеиназ (ММП), разрушающих экстрацеллюлярный матрикс базальной мембраны эндометрия. ММП повышают активность ЦОГ и 5-липоксигеназы, что приводит к гиперсекреции простагландинов и лейкотриенов, вызывающей нарушение нервно-мышечной возбудимости и боль [10].

Среди ММП наше внимание привлекли желатиназы – ММП-2 и ММП-9, расщепляющие денатурированный коллаген (желатин) и коллаген IV типа, которые являются основными компонентами базальной мембраны эндотелия сосудов стромы тканей. Роль сосудистого эндотелия в гомеостазе крайне велика и связана с обеспечением не только нормальной циркуляции крови, но и таких процессов, как регенерация, пролиферация, воспаление, ангиогенез и др. [10].

ММП относятся к семейству Zn^{2+} - и Ca^{2+} -зависимых эндопептидаз, участвующих в ремоделировании соединительной ткани при физиологических значениях pH. ММП являются важными участниками процессов, требующих пролиферации и миграции клеток и, следовательно, перестройки внеклеточного матрикса: менструального цикла, эмбриогенеза, развития плаценты, заживления ран, ангиогенеза, апоптоза, костного ремоделирования, гемопоэза. ММП играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани [10].

Экспрессия ММП также отмечается при различных патологических процессах: воспалительных, аутоиммунных, злокачественных заболеваниях, сердечно-сосудистой патологии, ДСТ [11]. Повышение активности ММП-2 и ММП-9 отмечено при эндометриозе, аденомиозе, миоме матки, привычном выкидыше, идиопатическом бесплодии, преэклампсии и других акушерских осложнениях [12, 13]. Разумеется, повышение экспрессии ММП является следствием, а не причиной возникновения патологического воспаления, но результаты длительно существующей избыточной активности ферментов вносят свой вклад в патогенез описываемых заболеваний и состояний.

В настоящее время ведется много дискуссий в отношении участия в патологических процессах Ca^{2+} и витамина D. Кальций является не только строительным материалом для минерализации и формирования скелета, его биологическая роль очень широка. Будучи внутриклеточным мессенджером, Ca^{2+} включается во все процессы, направленные на поддержание гомеостаза: осуществляет нервно-мышечную

возбудимость; участвует в остеогенезе, процессах свертывания крови, клеточном апоптозе, воспалительном и иммунном ответе; модулирует активность МПП; контролирует вазоконстрикцию и вазодилатацию [7, 14]. Многие мембранные ферменты, а также ферменты, участвующие в углеводном и липидном метаболизме, белки-рецепторы и внутриклеточные белки являются кальций-зависимыми. Систематический анализ протеома человека показал, что из 23 500 белков протеома 2 145 являются кальций-зависимыми [14]. При нарушении активности кальций-связывающих белков наблюдаются такие патологические процессы, как гипертония, атеросклероз, ДСТ, диабет, преэклампсия и эклампсия у беременных, нарушения функции почек, остеопороз, нарушение функции щитовидной и паращитовидной желез и т.д. Установлено, что при недостаточности Ca^{2+} снижается биосинтез коллагена; напротив, прием препаратов Ca^{2+} стимулирует синтез этого белка [15].

Как было отмечено ранее, в возникновении болевого синдрома при первичной дисменорее важная роль принадлежит дискоординированным маточным сокращениям, возникающим вследствие нарушения нервно-мышечной возбудимости, регулируемой кальцием. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) было показано, что прием препаратов кальция при первичной дисменорее снижает интенсивность боли [16, 17].

Известно, что для усвоения Ca^{2+} необходима адекватная концентрация витамина D. Помимо этого, витамин D участвует в процессах регуляции пролиферации и дифференциации клеток, репарации тканей, воспалении, в частности ингибирует провоспалительные цитокины, ингибирует ЦОГ-2, снижая уровни простагландина E2, индуцирует апоптоз, подавляет образование аутоантител, продуцируемых В-лимфоцитами, и др. [14, 18]. Известно, что при недостаточности витамина D повышается свободный гидроксипролин (ГП) в сыворотке крови, который является одним из главных маркеров деградации коллагена [19]. Согласно результатам ряда исследований, витамин D может быть использован в качестве

монотерапии при ПД [20], а также отмечен его положительный эффект при назначении пациентам с миомой матки, аденомиозом и даже злокачественными образованиями [21, 22, 23].

Для поддержания нормальных уровней кальция и витамина D в организме обязательными являются потребление продуктов, богатых ими, и достаточная инсоляция. Однако сложно обеспечить организм данным макроэлементом и витамином только рациональным питанием. При северном географическом расположении России солнечные лучи падают на кожу под острым углом, и в период с ноября по март кожа практически не синтезирует витамин D вне зависимости от времени, проведенного на солнце. В результате в мае практически у 100 % подростков выявляется дефицит кальциферола (менее 20 нг/мл) [24]. Согласно данным ФГБУ «НИИ питания» РАН, дефицит экзогенного поступления кальция в организм наблюдается у 80 % детей, что связано с недостаточным потреблением молочных продуктов – главных нутриентных источников кальция [25]. Это обуславливает необходимость профилактики приобретенных патологий, связанных с дефицитом кальция и витамина D, путем достаточного потребления продуктов, богатых этими микронутриентами, и приема содержащих их препаратов, а также физической активности и лечения соматической патологии при ее наличии [14, 24].

В свете вышесказанного возникает вопрос: не является ли ПД у подростков лишь симптомом, который должен проецировать внимание гинекологов и педиатров на начинающиеся нарушения, при своевременной диагностике и коррекции которых мы можем снизить частоту репродуктивных нарушений в дальнейшем? С другой стороны – ПД может оказаться только верхушкой айсберга серьезных проблем со здоровьем, игнорировать которые нельзя.

Целью нашего исследования стало повышение эффективности ранней диагностики и разработка дифференцированного подхода к лечению девочек-подростков, страдающих первичной дисменореей.

Материалы и методы исследования

Мы провели обследование 100 девочек-подростков, госпитализированных в отделение гинекологии Морозовской детской городской клинической больницы с диагнозом «первичная дисменорея».

Первый этап проводился как одномоментное исследование, где все пациентки были разделены на основную ($n = 50$) и контрольную ($n = 50$) группы в зависимости от наличия и отсутствия признаков ДСТ. На втором этапе проводилось рандомизированное контролируемое исследование, где для сравнения эффективности двух разных схем лечения каждая группа была подразделена на две подгруппы.

Группа IA (25) – пациентки с ПД без ДСТ, которым назначалась терапия, включающая НПВС (7,5 мг мелоксикама) по 1–2 таблетки в день в зависимости от дозы, купирующей боль, за 3 дня до появления болезненных симптомов, и витаминно-минеральный комплекс, включающий 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D по одной таблетке два раза в день (1 000 мг кальция + 800 МЕ витамина D в сутки), длительность приема – 3 месяца, в качестве основной терапии (контрольная группа).

Группа IB (25) – пациентки с ПД без наличия ДСТ, которым основное лечение дополняли комплексной метаболической терапией, включающей L-карнитин, стимулятор коллагенообразования и корректор тканевой гипоксии, по 15 капель три раза в сутки, за 30 минут до еды, в течение 3 месяцев.

Группа IIA (25) – пациентки с ПД в сочетании с ДСТ, которым назначалась вышеуказанная основная терапия.

Группа IIB (25) – пациентки с ПД в сочетании с ДСТ, которым назначали вышеуказанную основную терапию с метаболической терапией.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 15 до 17 лет 11 месяцев 29 дней, диагноз ПД, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: острые воспалительные заболевания половых органов, органическая патология органов репродуктивной системы, гормональная терапия половыми стероидами в анамнезе или на момент обследо-

дования, оперативные вмешательства на органах малого таза, тяжелая соматическая патология, аллергические реакции на компоненты препаратов.

Для регистрации выявляемых фенотипических маркеров ДСТ применяли таблицу, представленную в национальных рекомендациях 2018 года по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани [6]. Для оценки менструальной боли использовали опросник Макгилла, (McGill Pain Questionnaire, MPQ), который позволяет определить не только интенсивность боли, но и учитывает ее сенсорно-эмоциональную составляющую. С целью оценки состояния соединительной ткани определяли в сыворотке крови концентрации свободного гидрокси-пролина (ГП); ММП-2 и -9; фактор некроза опухоли - α (ФНО- α), магния, антикардиолипиновых и антинуклеарных антител Ig G.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью стандартных программ. Для оценки статистической значимости различий в группах нормально распределенных количественных показателей использовался t-критерий Стьюдента. В других случаях использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Частотный анализ данных проводился с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При оценке клинко-анамнестических данных мы сравнивали две группы – основную и контрольную в зависимости от наличия или отсутствия признаков ДСТ.

Менструальные боли у пациенток с ДСТ в 82 % случаях сопровождались головокружением, тошнотой, рвотой, слабостью, снижением трудоспособности, депрессией, тревогой и расстройствами сна. Абсолютно все пациентки основной группы отмечали нарушение физической и социальной активности в менструальный период. Ежемесячная потеря трудоспособности встречалась в 72 % случаях у девочек с ДСТ по сравнению с 30 % случаев у пациенток с отсутствием признаков ДСТ ($p < 0,05$).

При оценке менструальной боли по опроснику MPQ были обнаружены более высокие уровни средних показателей во всех подклассах и в общем опроснике, что указывает на более тяжелую степень восприятия болевого синдрома. У пациенток контрольной группы средний показатель общего рангового индекса боли (РИБ) составил $21 \pm 2,3$, а у пациенток основной – $28 \pm 2,6$ ($p < 0,05$). Средний показатель общего индекса числа дескрипторов (ЧВД) у девочек с ДСТ имел более высокие значения, чем у девочек без ДСТ ($12 \pm 1,8$ и $9,0 \pm 1,6$ соответственно; $p < 0,05$). Девочек-подростков, которые оценили бы свою менструальную боль слабой, в нашем исследовании не было, возможно, в связи с тем, что сбор данных проводился в стационаре. Умеренной боль достоверно чаще считали пациентки без ДСТ (63 %) по сравнению с 17 % девочек с ДСТ ($p < 0,05$), сильную боль отмечали примерно в равной степени в обеих группах (33 и 49 % соответственно). Статистически значимые отличия были выявлены при оценке сильнейшей (0 и 21 % соответственно; $p < 0,05$) и невыносимой боли (4 и 13 % соответственно; $p < 0,05$) в группах с отсутствием и наличием ДСТ. Таким образом, дисменорея умеренной степени тяжести чаще встречалась у девочек без ДСТ (45 %) по сравнению с основной группой – 36 % ($p < 0,05$). В обеих группах преобладали пациентки с тяжелой степенью ПД, но в группе с ДСТ тяжелая дисменорея наблюдалась чаще: $64,3 \pm 3,6$ % по сравнению с $55,0 \pm 2,1$ % группы сравнения ($p < 0,05$).

При исследовании уровней свободного ГП в сыворотке крови мы выявили, что у девочек-подростков с ДСТ данный показатель был почти в два раза выше, чем у пациенток без ДСТ ($276,78 \pm 117,10$ и $142,64 \pm 90,40$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$), что указывает на повышенный катаболизм коллагена в организме у больных ДСТ. Оценка экспрессии ММП-2 и ММП-9 выявила межгрупповые различия, но они не достигали уровня статистической значимости.

При сравнении уровней ФНО- α ($1,70 \pm 0,40$ и $1,40 \pm 0,20$ пг/мл в группах без ДСТ и с ДСТ соответственно) статистически значимых отличий

выявлено не было ($p > 0,05$). Но при сравнительном анализе уровней ФНО- α в сыворотке крови у девочек-подростков с тяжелым и умеренно выраженным течением ПД отмечены статистически значимые отличия: ФНО- α у пациенток с тяжелой дисменореей составил $1,70 \pm 1,70$ пг/мл, а при умеренно выраженном течении – $1,09 \pm 0,80$ пг/мл ($p < 0,05$), что свидетельствует о большей интенсивности воспаления в прямой взаимосвязи со степенью болевого синдрома.

В обеих группах не выявлено ни одного случая снижения уровней магния в сыворотке крови за пределы референсных значений. У пациенток с тяжелой ПД уровень магния в сыворотке крови составил $0,82 \pm 0,20$ ммоль/л, с умеренной выраженной ПД – $0,83 \pm 0,30$ ммоль/л ($p > 0,05$). В группе без ДСТ концентрация магния составляла $0,84 \pm 0,30$ ммоль/л, а в группе с ДСТ – $0,82 \pm 0,20$ ммоль/л ($p > 0,05$). Не отмечалось также повышения антикардиолипиновых антител IgG; антинуклеарные антитела IgG были положительными у трех пациенток основной группы и у одной пациентки группы сравнения ($p > 0,05$).

После обследования пациентки каждой группы были рандомизированы на две подгруппы для назначения терапии в течение трех менструальных циклов. Анализ результатов терапии показал улучшение измененных биохимических показателей во всех подгруппах. При сравнительном анализе значений свободного ГП между контрольной подгруппой IA и подгруппами ПА и ПВ различия достигли статистической значимости ($p < 0,05$), а при сравнении с подгруппой IB статистически значимых отличий не было выявлено ($p > 0,05$). При сравнении значений свободного ГП между подгруппами ПА и ПВ различия не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Снижение концентрации свободного ГП в два и более раза свидетельствовало об уменьшении катаболизма в соединительной ткани, то есть косвенно отражало эффективность лечения [4].

Во всех подгруппах в результате проведенного лечения отмечено достоверное снижение содержания ММП-2 в 2–4 раза, увеличение ММП-9 в 3,5–4,5 раза, уменьшение

Таблица

Средние значения исследуемых показателей в сыворотке крови у девочек-подростков до и после лечения ($M \pm m$)

Показатели		IA группа	IB группа	IIA группа	IIB группа
Свободный ГП, нг/мл	До лечения	121,6 $\pm$ 74,7	171,7 $\pm$ 47,5	241,3 $\pm$ 88,3	324,1 $\pm$ 93,6
	После лечения	61,1 $\pm$ 9,9 ¹	64,7 $\pm$ 4,1 ¹	78,7 $\pm$ 15,2 ^{1,2}	100,2 $\pm$ 38,8 ^{1,2}
ММП-2, нг/мл	До лечения	127,6 $\pm$ 77,6	282,2 $\pm$ 78,3	187,4 $\pm$ 85,9	188,1 $\pm$ 85,6
	После лечения	60,1 $\pm$ 9,9 ¹	64,8 $\pm$ 11,6 ¹	54,8 $\pm$ 16,4 ¹	50,6 $\pm$ 14,1 ¹
ММП-9, нг/мл	До лечения	162,8 $\pm$ 64,4	200,6 $\pm$ 63,1	156,8 $\pm$ 60,7	150,7 $\pm$ 68,9
	После лечения	625 $\pm$ 294,3 ¹	905,6 $\pm$ 83,0 ¹	706,9 $\pm$ 240,8 ¹	622,9 $\pm$ 287,2 ¹
ФНО- α , пг/мл	До лечения	1,9 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,5
	После лечения	0,9 $\pm$ 0,5 ¹	0,6 $\pm$ 0,1 ¹	0,7 $\pm$ 0,5 ¹	1,04 $\pm$ 0,6 ¹
Антикардиолипин IgG, Ед/мл (< 10)	До лечения	4,6 $\pm$ 1,3	3,6 $\pm$ 1,1	3,7 $\pm$ 1,2	3,02 $\pm$ 0,9
	После лечения	1,1 $\pm$ 0,1 ¹	0,9 $\pm$ 0,5 ¹	0,8 $\pm$ 0,4 ¹	1,01 $\pm$ 0,1 ¹

Примечание: ¹ – $p < 0,05$ при сравнении обследуемых групп между собой; ² – $p < 0,05$ при сравнении обследуемых групп между собой и контролем.

ФНО- α в 1,2–2,5 раза, а антикардиолипиновых антител IgG в 3,0–4,5 раза. Достоверных различий этих показателей между подгруппами после лечения не выявлено (см. табл.).

Анализ результатов самооценки пациентками менструальной боли по опроснику MPQ показал положительную динамику через 3 месяца. У пациенток с ПД и ДСТ общий РИБ снизился до $15,0 \pm 2,3$, в группе без ДСТ – до $16,0 \pm 2,2$ ($p < 0,05$ в обеих группах по сравнению с исходными уровнями). Общий ЧВД уменьшился в группе с ДСТ до $8,0 \pm 1,5$ и $7,0 \pm 1,3$ в подгруппах IA и IB соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями).

Анализ собранных нами данных после проведенного курса лечения показал изменение структуры тяжести клинических проявлений у девочек-подростков. Если до лечения тяжелые формы встречались в 55% случаев в группе без ДСТ и в 64% случаев в группе с ДСТ, то после лечения – в 37 и 42% случаев в группах без ДСТ и с ДСТ соответственно. Большинство пациенток отметили снижение потребности в применении НПВС. Доля умеренной степени ПД возросла. Кроме того, в группах появились пациентки с легкой степенью ПД: в группе с ДСТ – $3,8 \pm 1,8\%$ и в группе без ДСТ – $11,2 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$).

После проспективного наблюдения девочек-подростков в течение года по данным самооценки менструальной боли и потребности в приеме НПВС мы собрали данные, отража-

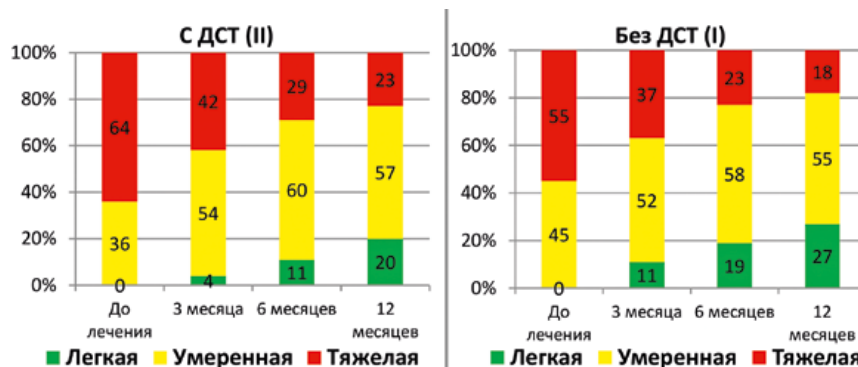


Рисунок 1. Данные проспективного наблюдения пациенток с ПД в течение 12 месяцев.

ющие течение ПД в обследуемых группах. Большинство пациенток отметили снижение потребности в применении НПВС независимо от схемы терапии, и продолжали прием витаминно-минерального комплекса кальция и витамина D в ежедневном режиме с перерывами на 2–3 месяца в течение года (см. рис.).

На фоне приема витаминно-минерального комплекса с кальцием и витамином D случаи тяжелой формы ПД в контрольной и основной группах снизились с $55,0 \pm 3,2$ до $18,0 \pm 2,2\%$ и с $64,3 \pm 5,5$ до $23,0 \pm 2,5\%$ соответственно; $p < 0,05$. Следовательно, длительное лечение с использованием НПВС и витаминно-минерального комплекса с кальцием и витамином D дает возможность перевести тяжелые формы ПД до умеренно выраженных и легких клинических проявлений. В результате снижается потребность в приеме НПВС и улучшается качество жизни девочек-подростков, страдающих ПД.

Обсуждение результатов исследования

Результаты нашего исследования в очередной раз подтверждают вклад ДСТ в утяжеление течения ПД, что обусловлено как патофизиологическими особенностями ДСТ, так и повышенной соматической отягощенностью данной категории пациенток, вызывающей истощение адаптивных резервов организма [4, 5]. Клинические данные согласуются с результатами лабораторных исследований.

Все исследования сыворотки крови были проведены в раннюю пролиферативную фазу менструального цикла, когда в раневом ложе эндометрия интенсифицируются регенеративные процессы. Выявленные в этот период статистически значимые межгрупповые различия концентраций свободного ГП и тенденция к различиям уровней ММП-2, ММП-9 демонстрируют влияние патогенетических особенностей ДСТ на регенерацию эндометрия, увеличивающее интенсивность воспаления и усугубляющее эн-

дотелиальную дисфункцию. Свободный ГП сыворотки крови является биохимическим маркером распада коллагена, и в нашем исследовании он был в два раза выше у пациенток с ПД, имеющих признаки ДСТ, по сравнению с девушками без ДСТ.

В ряде зарубежных экспериментальных исследований отмечено, что увеличение ММП-2 происходит на самых ранних этапах регенерации, через 6–12 часов следует ее снижение, которое указывает на регулирование транскрипции. Также ММП-2 имеет ингибирующее действие в отношении воспаления: ее снижение приводит к вазодилатации и улучшает оксигенацию тканей [26]. Увеличение уровня ММП-2 в сыворотке крови наших пациенток может отражать ишемические нарушения и дисфункцию эндотелия при ПД, осложненной ДСТ, или представлять попытку компенсировать изменения, наблюдаемые при ДСТ.

Экспрессия ММП-9 начинается через 12 часов после повреждения и остается на высоких уровнях, обеспечивая пролиферацию и ангиогенез [26], необходимые в пролиферативную фазу менструального цикла. Низкие сывороточные концентрации ММП-9 связаны с аномальным развитием кровеносных сосудов. Таким образом, ПД можно рассматривать не только как заболевание, нарушающее качество жизни, но и как один из первых симптомов, указывающих на нарушение приспособительных компенсаторных реакций организма в ответ на воздействие повреждающих факторов, с развитием дезадаптации и различных патологических состояний со стороны органов и систем.

После терапии мы получили значительное снижение ММП-2 и увеличение ММП-9 ($p < 0,05$), что отражает улучшение регенерации эндометрия. На фоне терапии ПД отмечается существенное улучшение уровней указанных параметров, а также концентраций ФНО- α и аутоантител к кардиолипину в обеих исследуемых группах. Пациентки отмечали положительную динамику клинического течения ПД, то есть снижение доли тяжелых форм, уменьшение потребности в НПВС. Наши результаты

свидетельствуют об эффективности применения в схемах лечения девушек с ПД витаминно-минерального комплекса, содержащего кальций и витамин D, использование которого у некоторых больных приводило к уровню купирования боли, позволявшему полностью отказаться от НПВС. Это согласуется с данными других авторов [16, 20], представивших доказательства клинической эффективности комплексного применения кальция и витамина D при ПД. Основываясь на результатах собственных исследований, мы можем сделать вывод, что витаминно-минеральный комплекс кальция и витамина D воздействует на процессы коллагенообразования, снижая катаболизм соединительной ткани, улучшая тем самым тканевый ответ на менструацию и, следовательно, повышая адаптационный резерв организма.

Заключение

Наше исследование показало, что первичная дисменорея патогенетически связана с избыточной воспалительной реакцией и возникающей на этом фоне дисфункцией эндотелия. Определение ферментативной активности ММП-2 и ММП-9 может служить маркером этих патологических состояний и использоваться для мониторинга прогрессирования заболевания или оценки эффективности терапии. Определение свободного ГП в сыворотке крови у пациенток с тяжелой формой ПД имеет важное значение с позиций ранней диагностики катаболизма коллагена и профилактики как нарушений репродуктивного здоровья, так и соматической патологии.

Пациенткам с первичной дисменореей, в том числе имеющим признаки ДСТ, целесообразно назначать НПВС и витаминно-минеральный комплекс, содержащий кальций и витамин D, для улучшения качества жизни, снижения медикаментозной нагрузки и профилактики репродуктивных нарушений в будущем.

Список литературы

1. Сибирская Е.В., Адамьян Л.В., Колтунов И.Е., Коротова С.А., Полякова Е.И., Геворгян А.П., Пахомова П.И. Анализ гинекологической заболеваемости девочек и девушек в Москве. *Проблемы репродукции*. 2017; 6: 60–65.
2. Dawood M. Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol*. 2006; 108 (2): 428–441.

3. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (7): CD001751.
4. Кадурина Т.И., Аббаскумова Л.Н. Педиатрические аспекты диагностики синдрома гипермобильности суставов. *Педиатрия*. 2013; 92 (4): 46–51.
5. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13 (1.2): 137–209.
6. International Organization for the Study of Pain (IASP). Available at: www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576. Accessed 11th November 2014 and archived: www.webcitation.org/6U0Ks34QV.
7. Геворгян А.П., Сибирская Е.В. Первичная дисменорея с позиции сегодняшнего дня. *Проблемы репродукции*. 2018; 24 (6): 32–38.
8. French L. Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment. *Paediatric Drugs*. 2008; 10 (1): 1–7.
9. Henriot P, Gaide Chevronnay HP, Marbaix E. The endocrine and paracrine control of menstruation. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012; 358 (2): 197–207.
10. Jones GT. Matrix metalloproteinases in biologic samples. *Adv Clin Chem*. 2014; 65: 199–219.
11. Malemud CJ. Matrix metalloproteinase in health and disease: an overview. *Front Biosci*. 2006; 11: 1696–1701.
12. Jana S, Chatterjee K, Ray AK, DasMahapatra P, Swannakar S. Regulation of Matrix Metalloproteinase-2 Activity by COX-2. PGE2-pAKT Axis Promotes Angiogenesis in Endometriosis. *PLoS ONE*. 2016; 11 (10): e0163540.
13. Szymanowski K, Mikotajczyk M, Wirstlein P, Dera-Szymanowska A. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) and transforming growth factor- β 2 (TGF- β 2) expression in eutopic endometrium of women with peritoneal endometriosis. *Ann Agric Environ Med*. 2016; 23 (4): 649–653.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы: между Сциллой и Харидой; о мисконцепциях и других чудовищах. М.: МЦНМО; 2013: 693.
15. Wang T, Gu Q, Zhao J et al. Calcium alginate enhances wound healing by up-regulating the ratio of collagen types I/III in diabetic rats. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8 (6): 6636–6645.
16. Mohammad-Alizadeh S, Mirghafourvand M, Nezamivand-Chegini S, Javadzadeh Y. Calcium With and Without Magnesium for Primary Dysmenorrhea: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Int J Women's Health Reprod Sci*. 2017; 5 (4): 332–338.
17. Zarei S, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, Javadzadeh Y, Effati-Daryani F. Effects of Calcium-Vitamin D and Calcium-Alone on Pain Intensity and Menstrual Blood Loss in Women with Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Pain Medicine*. 2017; 18: 3–13.
18. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4 (2): 80–90.
19. Шабалов Н.П. Детские болезни: учебник для вузов. 7-е изд. СПб.: «Литер»; 2012.
20. Bahrami A, Avan A, Sadeghnia HR, et al. High dose vitamin D supplementation can improve menstrual problems, dysmenorrhea, and premenstrual syndrome in adolescents. *Gynecol Endocrinol*. 2018; 34 (8): 659–663.
21. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Annals of Epidemiology*. 2009; 19 (7): 468–483.
22. Liu X, Nelson A, Farid M, et al. Vitamin D modulates PGE2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014; 50: 40–50.
23. Sharan C, Halder SK, Thota C, Jaleel T, Nair S, Al-Hendy A. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase. *Fertil Steril*. 2011; 95: 247–253.
24. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 2 (5): 528–531.
25. Батурин А.К., Оглобин Н.А., Волкова А.Ю. Результаты изучения потребления кальция с пищей детьми в Российской Федерации. *Вопросы детской диетологии*. 2006; 4 (5): 12–16.
26. Murawala H, Patel S, Ranadive I, Desai I, Balakrishnan S. Variation in expression and activity pattern of mmp2 and mmp9 on different time scales in the regenerating caudal fin of *Poecilia latipinna*. *J Fish Biol*. 2018; 92 (5): 1604–1619.

Для цитирования: Геворгян А.П., Адамьян Л.В., Арсланян К.Н., Иванова Г.И. Эффективность применения комбинированного препарата, содержащего кальций и витамин D, в лечении первичной дисменореи у девочек-подростков. *Медицинский алфавит*. 2020; (4): 49–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-49-54>

For citation: Gevorgyan A.P., Adamyan L.V., Arslanyan K.N., Ivanova G.I. Effectiveness of combined drug containing calcium and vitamin D in treatment of primary dysmenorrhea in adolescent girls. *Medical alphabet*. 2020; (4): 49–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-49-54>



Показатели цитокинового баланса и сосудисто-эпителиального фактора роста в зависимости от уровня витамина D у пациенток с наружным генитальным эндометриозом

С.Р. Ахмедова, заочный аспирант кафедры
Н.С.-М. Омаров, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Кафедра акушерства и гинекологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Махачкала

Parameters of cytokine balance and vascular-epithelial growth factor depending on level of vitamin D in patients with external genital endometriosis

S.R. Akhmedova, N.S.-M. Omarov

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

Резюме

Исследование проведено с целью поиска взаимосвязи между показателями цитокинового статуса, уровня факторов сосудисто-эндотелиального роста и витамина D у женщин с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) с целью повышения эффективности терапии данной патологии. Низкий статус витамина D в динамике определяли у 240 пациенток в возрасте от 25 до 35 лет с НГЭ, планирующих беременность, путем определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови, используя хемилюминесцентный метод. Интерлейкиновый статус (IL-1 β , IL-6, IL-4), ФНО- α , VEGFR-1 в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа. В результате исследований установлено повышение уровня IL-6, IL-1 β и ФНО- α в группах с низким содержанием витамина D. При нормальном уровне витамина D отмечались достоверно более низкие показатели сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGFR-1) в сыворотке крови. Частота наступления беременности была выше в группах с нормальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови. Средний уровень VEGFR-1 в сыворотке крови у забеременевших самостоятельно женщин был в 1,3–1,5 раза ниже.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, цитокины, VEGF, витамин D.

Summary

The study was performed to find association between some cytokine status indicators, level of vascular endothelial growth factors and vitamin D in women with infertility and external genital endometriosis (EGE) in order to increase the effectiveness of its treatment. The low vitamin D status in the dynamics was determined in 240 patients aged 25 to 35 years with EGE planning pregnancy by determining the level of 25 (OH) D in the blood serum using the chemiluminescent method. Interleukin status (IL-1 β , IL-6, IL-4), TNF- α , VEGFR-1 in blood serum was determined using enzyme-multiple immunoassay. The results of the studies revealed an increased level of IL-6, IL-1 β and TNF- α in groups with low vitamin D content. In normal vitamin D significantly lower levels of vascular endothelial growth factor (VEGFR-1) in the blood serum were registered. Pregnancy rates were higher in groups with normal 25(OH)D levels in the blood serum. The mean serum VEGFR-1 level in pregnant women who became pregnant on their own was 1.3–1.5 times lower.

Key words: external genital endometriosis, cytokines, VEGF, vitamin D.

Введение

Эндометриоз – это мультифакторная патология, встречающаяся у 7–17% женщин, в 30–50% случаев приводящая к нарушениям репродуктивной функции [1, 2]. Его патогенез сводится к нарушению соотношения стероидных гормонов, иммунному дисбалансу, обусловленному воспалением и (или) инфекцией, повышению перитонеальной активности сосудистых факторов роста [3–5]. Известно противовоспалительное, антипролиферативное и иммуномодулирующее влияние витамина D, позволяющее его рассматривать в качестве эффективной таргетной терапии эндометриоза [6–8]. Имеются свидетельства того, что экспрессия большого количества генов, кодирующих белки, участвующие в пролиферации, дифференцировке и апоптозе, регулируется витамином D [9, 10]. Исследования, доказывающие влияние витамина D на иммунную систему [11, 12], дают

возможность предположить, что коррекция его дефицита позитивно скажется на фертильности пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) [13].

Цель работы: оценить взаимосвязь цитокинового статуса, уровня факторов ангиогенеза и статуса витамина D у женщин с бесплодием НГЭ. Анализ взаимосвязи между иммунологическими показателями при бесплодии на фоне эндометриоза и статусом витамина D позволит расширить представления о патогенезе заболевания, прогнозировать и провести его рациональную профилактику и лечение.

Материалы и методы исследования

Проведен сравнительный проспективный анализ результатов ведения 240 пациенток репродуктивного возраста с гистологически подтвержден-

ным диагнозом наружного генитального эндометриоза и бесплодием в зависимости от методов лечения с 2016 по 2019 год. Исследование одобрено этическим комитетом, не имеет конфликта интересов и проведено без финансовой поддержки фармкомпаний.

Все пациентки находились на обследовании и лечении в отделениях оперативной гинекологии № 1 и 2 Республиканской клинической больницы г. Махачкалы, а также в кабинете планирования семьи и репродукции. Все пациентки, в зависимости от тактики ведения, были разделены на группы по 60 человек следующим образом: первая – после хирургического лечения (ХЛ), но без коррекции недостаточности витамина D; вторая – ХЛ + витамин D; третья – ХЛ + диногест (без коррекции недостаточности витамина D); четвертая – ХЛ + диногест + витамин D. Средний возраст пациенток первой группы соста-

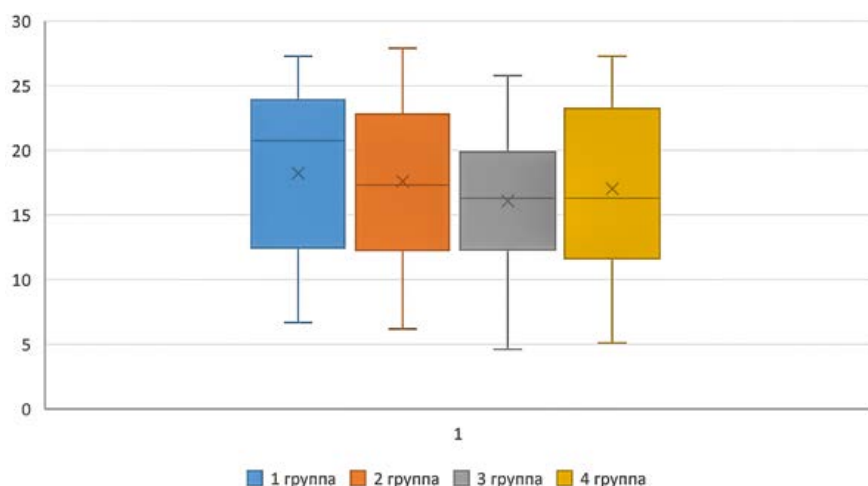


Рисунок. Уровень концентрации витамина D в обследованных группах при первичном обследовании (нг/мл).

вил $30,7 \pm 0,5$ года и статистически не отличался ни от среднего возраста пациенток второй ($31,4 \pm 1,1$ года), третьей ($28,4 \pm 1,2$ года) и четвертой ($30,1 \pm 0,7$ года) групп.

Критерии включения: возраст 25–35 лет, уровень 25(OH)D в сыворотке крови ниже 30 нг/мл, проведенное хирургическое удаление очагов эндометриоза, желание пациентки забеременеть, письменное согласие женщин на участие в исследовании. Критерии исключения: беременность, варикозная болезнь, системные аутоиммунные заболевания, психические нарушения, злокачественные заболевания, наличие сопутствующей генитальной и эндокринной патологии, мужской фактор бесплодия.

Уровень витамина D в динамике выявляли путем определения содержания 25(OH)D в сыворотке крови через 3 дня после приема препаратов витамина D, используя хемилюминесцентный метод наборами и калибраторами фирмы Roche Diagnostics (Германия) для анализатора Architect 2000 (США) в соответствии с международной программой DEQAS по стандартизации определения витамина D. Дефицит витамина D диагностировался при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл, недостаточность витамина D устанавливалась при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови выше 21–29 нг/мл, нормальный уровень витамина D – при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл. Выраженным дефицитом витамина D считалось состояние, при котором концентрация

25-гидроксикальциферола в крови менее 10 нг/мл [6]. Следует отметить, что ни у одной из пациенток, соответствующих критериям включения в группы обследованных, не было обнаружено нормального уровня концентрации витамина D в организме при первичном обследовании. Интерлейкиновый статус (интерлейкин 1, бета [IL-1 β], интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 4 [IL-4]), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), рецептор I к сосудисто-эпителиальному фактору роста (VEGF-R 1) в сыворотке крови обследованных женщин определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием соответствующих стандартных реагентов (Cloud-Clone, Китай; R&D Systems, США).

Дозировку холекальциферола определяли в соответствии со степенью недостаточности витамина D, выявленной при первичном обследовании (7000 МЕ в сутки), причем курсовая доза в соответствии с рекомендациями [6] составляла 200 тыс. МЕ при терапии недостаточности и 400 тыс. МЕ – дефицита витамина D. Терапию диеногестом в дозе 2 мг раз в день проводили в непрерывном режиме в течение 3–6 месяцев [1].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0 с использованием дисперсионного рангового анализа Краскела-Уоллиса для нескольких групп с непараметрическими величинами и по методу Спирмена для оценки корреляционной связи. Результаты исследования представ-

лены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (M [SD]). Учитывая, что количество сравниваемых групп – четыре, рассматривали критический уровень значимости $p < 0,0085$.

Результаты исследования

Уровень концентрации витамина D в организме при первичном обследовании в первой группе соответствовал 18,2(5,7) нг/мл, во второй – 17,6(5,3) нг/мл, в третьей – 16,1(3,8) нг/мл и в четвертой – 17,01(5,4) нг/мл.

Низкий статус витамина D обнаруживался с равной частотой и выраженностью по сезонности и региону постоянного проживания обследованных пациенток. Кроме того, не было выявлено зависимости уровня витамина D от возраста и социально-бытовых условий.

В исследование мы не включали женщин с ожирением, однако наблюдали пациенток с избыточной массой тела (ИМТ: 25–29,9 кг/м²) практически с той же частотой, что и с нормальными росто-весовыми показателями. Пациенток с недостаточной массой тела (ИМТ ниже 18,5 кг/м²) в нашем исследовании не встречалось.

Длительность бесплодия составила в среднем 6,4 (2,8) года в первой, 5,8 (3,1) – во второй, 6,1 (2,4) – в третьей, 6,5 (1,7) года – в четвертой группе при колебаниях от 2 до 16 лет по группам без статистической разницы. Причем в обследованных группах значительно преобладало первичное бесплодие: в первой группе – в 81,7% случаев ($p_{1-2} = 0,014$), во второй – в 86,7% ($p_{2-4} = 0,017$), в третьей – в 80,0% ($p_{3-4} = 0,018$) и в четвертой – в 83,3% ($p_{1-4} = 0,022$). Длительность первичного бесплодия в среднем составляла 6,9 (2,5) года в первой группе ($p_{1-2} = 0,052$), 6,3 (1,7) года во второй ($p_{2-4} = 0,010$), 6,7 (2,9) года в третьей ($p_{3-4} = 0,019$) и 6,9 (2,1) года в четвертой ($p_{1-4} = 0,042$), а вторичного – 3,7 (1,1) года в первой группе ($p_{1-2} = 0,025$), 4,0 (0,9) года во второй ($p_{2-4} = 0,031$), 3,2 (1,3) в третьей ($p_{3-4} = 0,013$) и 3,8 (1,1) года в четвертой ($p_{1-4} = 0,029$).

Терапия низкого статуса витамина D была эффективной, и достичь уровня 30 нг/мл, характеризующегося как нормальный, нам удавалось в течение 4–8 недель. В дальнейшем проводилась под-

Таблица
Показатели цитокинового состава в сыворотке крови пациенток с НГЭ в группах с недостаточностью витамина D и без недостаточности витамина D

Показатель	I группа	II группа	III группа	IV группа
IL-1 β , пг/мл	15,94 $\pm$ 2,41	8,27 $\pm$ 2,75	11,82 $\pm$ 1,24	6,36 $\pm$ 1,87
Достоверность отличий	$p_{1-2} = 0,0041$	$p_{2-4} = 0,0076$	$p_{3-4} = 0,0061$	$p_{1-4} = 0,0015$
IL-6, пг/мл	7,51 $\pm$ 2,18	4,17 $\pm$ 2,74	5,93 $\pm$ 2,27	4,35 $\pm$ 1,71
Достоверность отличий	$p_{1-2} = 0,0001$	$p_{2-4} = 0,0087$	$p_{3-4} = 0,0035$	$p_{1-4} = 0,0019$
ФНО- α , пг/мл	15,49 $\pm$ 2,73	9,23 $\pm$ 3,51	11,01 $\pm$ 3,68	7,75 $\pm$ 2,79
Достоверность отличий	$p_{1-2} = 0,0052$	$p_{2-4} = 0,0071$	$p_{3-4} = 0,0078$	$p_{1-4} = 0,0024$
IL-4, пг/мл	14,35 $\pm$ 4,17	18,73 $\pm$ 5,77	13,48 $\pm$ 4,83	17,87 $\pm$ 4,92
Достоверность отличий	$p_{1-2} = 0,0075$	$p_{2-4} = 0,0094$	$p_{3-4} = 0,0043$	$p_{1-4} = 0,0076$
VEGFR-1, нг/мл	198,10 $\pm$ 72,10	127,20 $\pm$ 69,10	176,30 $\pm$ 74,70	103,40 $\pm$ 61,20
Достоверность отличий	$p_{1-2} = 0,0055$	$p_{2-4} = 0,0074$	$p_{3-4} = 0,0028$	$p_{1-4} = 0,0021$

держивающая терапия. Спустя 3 месяца после назначения колекальциферола с целью восстановления статуса витамина D мы сравнили показатели. В первой группе содержание 25(ОН)D в сыворотке крови составило 17,3 (5,3) нг/мл ($p_{1-2} = 0,004$), во второй – 38,6 (7,4) нг/мл ($p_{2-4} = 0,018$), в третьей – 17,2 (5,1) нг/мл ($p_{3-4} = 0,003$) и в четвертой – 35,6 (4,7) нг/мл ($p_{1-4} = 0,003$). Причем во второй группе уровень 25-гидроксивитамина D выше 50,0 нг/мл наблюдался у 11,7% обследованных, а в четвертой – у 15,0% ($p_{2-4} = 0,007$). Каких-либо строгих или специальных диет пациентки не придерживались.

После проведения терапевтических мероприятий, направленных на восстановление адекватного уровня витамина D, мы провели исследования некоторых показателей цитокинового статуса, которые показали, что концентрация IL-6, IL-1 β и ФНО- α в группах с нормальным содержанием витамина D была ниже в сравнении с первой и третьей группами, где статус витамина D не корригировался, более высокое их содержание отмечено в группе, получившей только хирургическое лечение. Уровень провоспалительного IL-4 был выше в группах, в которых нормальный статус витамина D был восстановлен, однако разница между группами была не столь выражена как при сравнении показателей других интерлейкинов по группам. IL-4 блокирует стимулированную и спонтанную продукцию других провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, ФНО- α), но его активность в наших исследованиях была не очень выражена. Вероятно, высокий уровень IL-6 в первой группе – компенсаторный и мог свидетельствовать об активации противоопухолевых процессов на фоне

усиления воспалительных процессов и возобновлении неоангиогенеза [5], подтвержденного высоким уровнем VEGF-R 1. Самый низкий уровень VEGF-R 1 отмечался в группе женщин, получивших коррекцию недостаточности витамина D одновременно с гормональной терапией, однако оценка плазменного уровня сосудисто-эндотелиального фактора была неоднозначной. В целом выявлено, что показатели цитокинового статуса достоверно отличались по группам в зависимости от насыщенности организма витамином D.

Частота наступления беременности заметно варьировала по группам. В первой группе факт самостоятельного наступления беременности зафиксирован в 21,7% (13) наблюдений ($p_{1-2} = 0,0072$), во второй – у 35,0% (21) ($p_{2-4} = 0,0065$), в третьей – у 48,3% (29) ($p_{3-4} = 0,0073$) и в четвертой – у 51,7% (31) пациенток ($p_{1-4} = 0,0021$). При этом частота неразвивающейся беременности в общем по группам была выше в первой группе – 13,3% (8), во второй – 10,0% (6), и значительно реже в третьей – 6,7% (4) и четвертой – 5,0% (2) ($p_{1-4} = 0,0051$ и $p_{2-4} = 0,0060$). Повторное определение уровня VEGFR-1 у этих пациенток продемонстрировало резкое повышение его в 1,3–2,1 раза на момент прерывания беременности. Так, в первой группе он был 257,4 $\pm$ 21,4 нг/мл, во второй – 203,2 $\pm$ 14,2 нг/мл, в третьей – 246,4 $\pm$ 17,7 нг/мл, в четвертой – 221,4 $\pm$ 19,2 нг/мл ($p < 0,0085$). Как считает Col-Madendag *et al.* [14], в основе раннего прерывания беременности лежит нарушение взаимодействия VEGF с его рецепторами в системе «мать – плод» (VEGFR-1 и VEGFR-2): происходит значительное снижение экспрессии рецепторов [15].

Средний уровень VEGFR-1 в сыворотке крови у самопроизвольно забеременевших женщин был в 1,3–1,5 раза ниже, чем в общем по группам, и составлял в первой группе 134,9 $\pm$ 35,5 нг/мл, во второй – 94,7 $\pm$ 11,9 нг/мл, в третьей – 114,4 $\pm$ 25,9 нг/мл и 95,1 $\pm$ 15,5 нг/мл в четвертой, что достоверно коррелировало с частотой наступления беременности по группам ($r_1 = -0,45$; $r_2 = -0,55$; $r_3 = -0,48$; $r_4 = -0,41$; $p < 0,0085$). Процедуру ЭКО прошли 28,3% пациенток первой группы, 25,0% – второй, 21,7% – третьей и 21,7% – четвертой. В результате ЭКО наступила беременность у 8,3% в первой группе, у 8,3% – во второй, у 10,0% – в третьей и у 11,7% – в четвертой. Было обнаружено, что у женщин, забеременевших в результате ЭКО, уровень сосудисто-эндотелиального фактора был выше в 1,2–1,7 раза и составил 227,1 $\pm$ 13,4, 215,3 $\pm$ 32,3, 228,5 $\pm$ 27, 175,4 $\pm$ 38,1 нг/мл соответственно группам.

Обсуждение

Наблюдаемая нами тотальная недостаточность витамина D у женщин с НГЭ соответствует результатам исследований других авторов. К примеру, проспективное когортное исследование, проведенное в США и объединившее 70566 обследованных пациенток, свидетельствует о том, что наблюдается обратная корреляция между уровнем 25(ОН)D и частотой встречаемости эндометриоза. У женщин с нормальным уровнем витамина D (находящиеся в верхнем quartile) частота эндометриоза была на 25% ниже, чем у тех, у которых плазменный уровень витамина D был в пределах нижнего quartile (OR = 0,76; 95% ДИ: 0,60–0,96; $p = 0,004$) [10]. Отсутствие разницы в на-

сыщении витамином D организма у обследованных нами женщин по сезонам связано, по всей видимости, с тем, что исследование проводилось в регионе, где нет выраженного колебания продолжительности дня и ночи по сезонам, как это можно наблюдать в более северных регионах, — количество солнечных дней не зависит от времени года, а также существуют культурные особенности питания с преобладанием мучной пищи и ношения одежды, покрывающей большую часть тела, в том числе голову.

Современные представления о патогенезе эндометриоза свидетельствуют, что это заболевание соответствует всем критериям аутоиммунных заболеваний, так как наблюдается воспаление на фоне нарушенной иммунной регуляции. Исследования С.А. Gysemans и соавт. (2014) доказывают противовоспалительную, антипролиферативную и иммуномодулирующую особенность воздействия витамина D на организм путем влияния на синтез некоторых провоспалительных цитокинов с препятствованием транскрипции ряда их генов [16]. Активация IL-6, IL-1 β и ФНО- α , обнаруженная в нашем исследовании у женщин с недостаточностью или дефицитом витамина D, свидетельствует о системном воспалении, приводящем к изменениям и в перитонеальной жидкости, что, в свою очередь, влияет на качество и активность сперматозоидов, замедляет акросомальное взаимодействие и объединение сперматозоида с ооцитом, снижает фертильность [16]. Нормализация статуса витамина D приводит к изменениям цитокинового соотношения, что подтверждается повышением числа беременностей в обследованных группах в 1,6 раза только при коррекции недостаточности витамина D и в 2,4 раза при коррекции недостаточности на фоне гормонального лечения диеногестом.

Современные литературные источники указывают на особую роль неоваскуляризации в патогенезе эндометриоза [5]. Выявлены процессы значительной активации неоваскуляризации и нейрогенеза в экстрагенитальных очагах при наружном генитальном эндометриозе. Уже в начальной стадии развития

эндометриозных гетеротопий наблюдается повышенная плотность кровеносных сосудов, расширение их просвета и увеличение количества «незрелых сосудов» [17]. Основным пусковым фактором ангиогенеза и васкулогенеза в физиологических условиях и патологии является сосудисто-эндотелиальный фактор роста. Кроме того, VEGF, как сильный фактор сосудистой проницаемости и мобилизации лейкоцитов, участвует в развитии воспалительного процесса [3, 15]. Выявленные нами снижение показателей сосудисто-эндотелиального фактора роста в группах с нормальным уровнем витамина D и обратная зависимость умеренной силы частоты наступления беременности от уровня VEGF в крови могут подтверждать эффективность косвенного воздействия витамина D на процессы неоваскуляризации. Однако литературные данные неоднозначны. Так, у пациенток с отсутствием беременности при трубно-перитонеальном факторе бесплодия отмечалось полуторакратное увеличение содержания VEGF в сыворотке крови в сравнении с женщинами, имеющими положительные результаты лечения методом ЭКО [18]. В нашем исследовании у женщин, забеременевших в результате ЭКО, уровень сосудисто-эндотелиального фактора был выше в 1,2–1,7 раза. Такие разнонаправленные показатели могут свидетельствовать о том, что при бесплодии на фоне эндометриоза наступление беременности может осуществляться только на фоне выраженной стимуляции ангиогенеза.

Заключение

Полученные данные показывают, что коррекция недостаточности витамина D на фоне терапии диеногестом позволяет повысить эффективность лечения симптомов НГЭ и способность к зачатию.

При коррекции статуса витамина D у женщин с НГЭ и бесплодием отмечены лучшие показатели иммунного (цитокинового) статуса. Высокий уровень IL-6, IL-1 β и ФНО- α в группах с низким содержанием витамина D свидетельствует о высокой иммунной напряженности в организме, что может негативно влиять на процесс зачатия.

Обнаружена достоверная умеренная обратная коррелятивная связь между уровнем VEGF-1 в сыворотке крови и вероятностью наступления беременности у женщин с НГЭ после хирургического лечения.

Дифференцированная коррекция дефицита витамина D приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов на фоне сохранения уровня противовоспалительных цитокинов.

Список литературы

1. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., и др. Эндометриоз: Диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.: РЧА; 2016.
2. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор; 2017.
3. Demir R., Yaba A., Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the endometrium during menstrual cycle and implantation // *Acta Histochem.* 2010. Vol. 112. P. 203–14. doi:10.1016/j.act-his.2009.04.004.
4. Laschke M.W., Giebel C., Menger M.D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17(5). P. 628–36. doi: 10.1093/humupd/dmr023.
5. Radzinskiy V.E., Orazov M.R., Nosenko E.N. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in uterine tissues as one of the mechanisms of algomenorrhea in adenomyosis, associated with chronic pelvic pain // *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya.* 2016. Vol. 1. P. 32–35.
6. Российская Ассоциация Эндокринологов. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации. М.: Эндокринологический научный центр; 2015.
7. Almassinokiani F., Khodaverdi S., Solaymani-Dodaran M., et al. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial // *J Med Sci Monit.* 2016. Vol. 22. P. 4960–4966.
8. Pike J.W., Meyer M.B. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 // *Rheum Dis Clin North Am.* 2012. Vol. 38. P. 13–27. https://doi.org/10.1016/j.eccl.2010.02.007
9. Денисова А.С., Ярмолинская М.И. Роль витамина D в патогенезе генитального эндометриоза // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2017. Т. 66(6). С. 81–88.
10. Merhi Z., Doswell A., Krebs K., et al. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. Vol. 99 (6). P. 1137–1145.
11. DeVin E., Souberbielle J.C., Viard J.P., et al. Role of vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases // *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014. Vol. 51. P. 232–247.
12. Irani M., Seifer D.B., Grazi R.V., et al. Vitamin D supplementation decreases TGF- β 1 bioavailability in PCOS: a randomized placebo-controlled trial // *J Clin Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 100(11). P. 4307–4314.
13. Paffoni A., Ferrari S., Viganò P., et al. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles // *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. Vol. 99. E2372–E2376. https://doi.org/10.1210/jc.2014–1802
14. Cöl-Madendag I., Madendag Y., Altinkaya S.Ö., et al. The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. Vol. 30(2). P. 153–156.
15. Волкова Л.В., Аляутдина О.С. Клинико-диагностическое значение сосудисто-эндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО // *Акушерство и гинекология.* 2011. № 4. С. 126–129.
16. Gysemans C.A., Cardozo A.K., Callewaert H. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice // *Endocrinology.* 2014. Vol. 146 (4). P. 1956–1964.
17. Бурлаев В.А. Проллиферативная и ангиогенная активность эндометриальных кист яичника // *Проблемы репродукции.* 2016. № 3. С. 91–100.
18. Герилевич Л.А., Салмина А.Б. и др. Роль маркеров ангиогенеза у пациенток с различными формами бесплодия в программах репродуктивных технологий // *Проблемы репродукции.* 2013. № 5. С. 60–63.

Для цитирования: Ахмедова С.Р., Омаров Н.С.-М. Показатели цитокинового баланса и сосудисто-эпителиального фактора роста в зависимости от уровня витамина D у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Медицинский алфавит. 2020; (4): 55–58. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-55-58

For citation: Akhmedova S.R., Omarov N.S.-M. Parameters of cytokine balance and vascular-epithelial growth factor depending on level of vitamin D in patients with external genital endometriosis. Medical alphabet. 2020; (4): 55–58. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-55-58



Клинико-эпидемиологическое обоснование профилактики рака тела матки

Т. В. Клинышкова, д.м.н., проф., проф. кафедры

Кафедра акушерства и гинекологии ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Clinical and epidemiological rationale for prevention of uterus cancer

T. V. Klinyshkova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Резюме

Введение. Злокачественные новообразования органов репродуктивной системы доминируют в структуре онкологической заболеваемости женщин в РФ. В структуре онкогинекологических заболеваний лидирует рак тела матки (РТМ). Цель исследования. Анализ динамики заболеваемости РТМ в Омской области в сравнении с данными по РФ в 2002–2018 годах. для определения приоритетов онкопрофилактики. Материал и методы. Проведено сплошное описательное наблюдательное ретроспективное эпидемиологическое исследование заболеваемости РТМ с использованием официальных статистических данных. Результаты. Отмечена умеренная тенденция к росту заболеваемости РТМ в регионе ($T_{pr} = +1,8\%$; $p < 0,001$) и по РФ ($T_{pr} = +1,7\%$; $p < 0,001$). Максимальную долю составили женщины 60–69 лет (32,3%). Установлена умеренная тенденция к росту РТМ среди женщин 30–39 лет, причем в группе женщин 35–39 лет отмечена выраженная тенденция к росту заболеваемости ($T_{pr} = +5,6\%$; $p < 0,050$). Представлены эпидемиологические особенности РТМ в сравнении с раком шейки матки в регионе: рост заболеваемости при РТМ ($T_{pr} = +1,8\%$) и стабильность показателя при раке шейки матки ($T_{pr} = +0,050\%$), тенденция к омоложению обеих локализаций рака. Заключение. В Омской области установлен однонаправленный с РФ рост заболеваемости РТМ, тенденция к омоложению заболевания, что диктует необходимость проведения онкопрофилактики в практике врача – акушера-гинеколога.

Ключевые слова: рак тела матки, заболеваемость, возраст, эпидемиологическое исследование, Омская область.

Summary

Introduction. Malignant neoplasms of the reproductive system dominate the structure of cancer incidence in women in the Russian Federation. In the structure of oncogynecological diseases, uterine body cancer (UBC) leads the way. The purpose of the study: to analyze the dynamics of UBC incidence in the Omsk region in comparison with data for the Russian Federation in 2002–2018 years to determine the priorities of cancer prevention. Results. There was a moderate tendency to increase the incidence of UBC in the region ($R_g = +1.8\%$; $p < 0.001$) and for the Russian Federation ($R_g = +1.7\%$; $p < 0.001$). The maximum percentage was among patients of 60–69 years old (32.3%). There was a moderate trend in increasing UBC among women of 30–39 years old, and in the group of women of 35–39 years old there was a distinct trend in increasing the incidence ($R_g = +5.6\%$; $p < 0.050$). The article presents the epidemiological features of UBC in comparison with cervical cancer in the region: the increase in the incidence of UBC ($R_g = +1.8\%$) and the stability of the indicator at cervical cancer ($R_g = +0.050\%$), the trend to rejuvenate both locations of cancer. Conclusion. In Omsk Region, there is a unidirectional increase in the incidence of UBC with the Russian Federation, a trend in rejuvenating the disease, which dictates the need for cancer prevention in the practice of an obstetrician-gynecologist.

Key words: uterine body cancer, incidence, age, epidemiological study, Omsk Region.

Актуальность

Эпидемиологические исследования в области предрака и рака гениталий у женщин имеют приоритетное значение как во всем мире, так и в Российской Федерации и регионах [1, 2, 3, 4]. Установлено, что наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин в РФ имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (39,2%), при этом опухоли половых органов составляют 18,2% всех злокачественных новообразований у женщин [1]. По данным 2017 года, рак тела матки (РТМ) находится на третьем месте (7,8%) в структуре онкологической патологии у женщин в России после рака молочной железы (21,1%) и новообразований кожи (16,6%).

В структуре онкогинекологических заболеваний РТМ лидирует. Рост распространенности РТМ в РФ иллюстри-

руют следующие данные: в 2008 году этот показатель составлял 128,6⁰/₁₀₀₀, а в 2018-м – 180,5 на 100 тыс. женщин. Наряду с распространенностью зафиксирован также рост заболеваемости РТМ в РФ, который составил в 2007 году 24,0⁰/₁₀₀₀, в 2017-м – 33,1 на 100 тыс. женщин. Прирост заболеваемости РТМ в 2007–2017 годах достиг 39,6%. Средний возраст пациенток, заболевших РТМ в РФ, составил 62,9 года.

По данным ВОЗ, Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC), в 2018 году показатель заболеваемости РТМ в мире в целом составляет 10,1 случая на 100 тыс. женщин, показатель заболеваемости РТМ во Франции – 31,9, в Новой Зеландии – 27,9 на 100 тыс. женщин [2].

Перечисленное свидетельствует о чрезвычайной актуальности данной проблемы, состояние вопроса на региональном уровне требует уточнения.

Цель исследования – анализ динамики заболеваемости рака тела матки в Омской области (ОО) в сравнении с данными по РФ в 2002–2018 годах для определения приоритетов онкопрофилактики.

Материал и методы

Проведено сплошное описательное наблюдательное ретроспективное эпидемиологическое исследование заболеваемости РТМ за 2002–2017 годы с использованием официальных статистических данных МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, официальных отчетных форм БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер» (отчетные формы № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями»). Детальные данные о возрастной

Таблица
Показатели заболеваемости раком женских половых органов в Омской области
и Российской Федерации в 2002–2017 годах (на 100 тыс. женщин)

Нозоформа	Территория	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Сред. год	т ср. год	Тпр., %	р
Рак тела матки	РФ	20,1	20,9	21,2	21,9	22,5	24,0	24,6	25,7	25,9	27,1	27,7	28,9	30,1	31,1	31,9	33,1	26,04	0,04	1,67	< 0,001
	ОО	17,5	21,1	20,3	19,4	20,1	21,8	16,5	22,7	24,3	20,7	20,9	27,9	27,3	29,1	30,0	31,9	23,92	0,36	1,78	< 0,001
Рак шейки матки	РФ	15,9	16,1	19,9	16,6	16,9	17,6	18,1	18,8	19,3	19,3	19,6	20,0	20,6	21,3	21,9	22,3	19,01	0,04	1,00	< 0,001
	ОО	20,8	21,3	17,7	21,7	19,2	19,4	17,6	19,2	17,6	19,7	17,6	20,3	19,1	23,5	19,7	22,5	20,06	0,33	0,15	> 0,050
Рак яичников	РФ	15,4	15,9	15,6	15,8	16,2	16,5	16,7	16,8	17,2	16,9	16,8	17,2	17,4	17,9	17,8	18,5	16,79	0,04	0,53	< 0,001
	ОО	20,0	15,8	16,8	17,3	16,8	17,5	16,4	17,6	14,6	19,6	16,5	16,5	17,2	18,6	21,2	20,2	17,79	0,31	0,38	> 0,050

Примечание: РФ – Российская Федерация, ОО – Омская область, Сред. год – среднеемноголетний показатель, т – стандартная ошибка среднегодового показателя; Тпр. (%) – темп прироста/снижения, р – статистическая значимость рассчитанного темпа прироста (снижения).

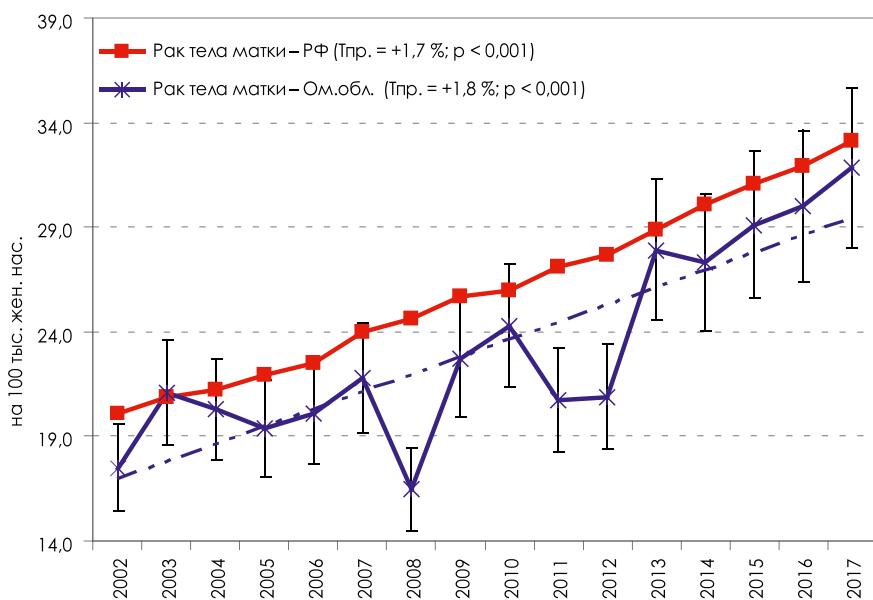


Рисунок 1. Заболеваемость раком тела матки в Омской области в сравнении с данными по Российской Федерации на 100 тыс. женщин (2002–2017 годы; указан 95%-ный доверительный интервал показателя).

структуре заболевших проанализированы за 2009–2018 годы.

Статистический анализ осуществлялся с использованием возможностей Microsoft Excel. В соответствии с алгоритмом описательного наблюдательного эпидемиологического исследования рассчитаны интенсивные и экстенсивные показатели, их стандартные ошибки (В. В. Власов, «Эпидемиология», 2004). Анализ динамических рядов показателей проводился с выравниванием методом наименьших квадратов и расчетом показателей темпа прироста (снижения), выраженным в процентах. Во всех

процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ динамики заболеваемости РТМ в Омской области (ОО) проводился в сравнении с данными по РФ за 2002–2017 годы. РТМ лидирует на протяжении всего периода наблюдения в сравнении с другими локализациями рака гениталий (табл. 1). Показатели заболеваемости раком шейки матки (РШМ) и раком яичников в Омской области были стабильными, тогда как по Российской

Федерации отмечалась значимая тенденция к росту данных показателей.

Заболеваемость РТМ в РФ находилась в диапазоне от 20,1 в 2002 году до 33,1 на 100 тыс. женщин в 2017-м. Заболеваемость РТМ в ОО в 2002 году составила 17,5 на 100 тыс. женщин против 31,9 на 100 тыс. в 2017-м ($p < 0,001$; рис. 1). Отмечалась умеренная тенденция к росту заболеваемости РТМ (темп прироста $T_{пр.} = +1,8\%$; $p < 0,001$), как и по РФ ($T_{пр.} = +1,7\%$; $p < 0,001$). Сравнивая с раком шейки матки (по материалам предыдущих исследований), темп прироста заболеваемости РТМ был более высоким ($T_{пр.} = +1,8\%$ против $T_{пр.} = +0,05\%$ при РШМ) [5].

В целом за период наблюдения показатели заболеваемости в Омском регионе были несколько ниже среднероссийских (соответственно $23,2 \pm 0,4$ и $26,0 \pm 0,04\%$; $p < 0,001$), однако в последние годы фактически стали сопоставимыми. В 2018 году показатель заболеваемости РТМ в ОО вырос до 35,1 случая на 100 тыс. женщин, достигнув максимума.

Возрастная структура заболевших РТМ не имела существенных различий в ОО и РФ ($p > 0,05$). Максимальную долю составили женщины 60–69 лет (32,3%), далее в порядке убывания – 50–59 (31,2%), 70 и более (23,4%), 40–49 (10,5%), 30–39 (2,3%), 20–29 (0,34%) лет (рис. 2). Обращает внимание умеренная тенденция к росту РТМ в 2009–2018 годах среди женщин репродуктивного возраста, некоторые

пациентки не выполнили репродуктивную функцию. В частности, наблюдался рост в группе 30–39 лет, причем в группе женщин 35–39 лет отмечена выраженная тенденция к росту заболеваемости ($T_{пр.} = +5,6\%$; $p < 0,05$).

Проводя сравнение с РШМ (по материалам предыдущих исследований), была установлена аналогичная тенденция к омоложению рака данной локализации, но наиболее уязвимой явилась группа заболевших пациенток 50–54 лет как в Омской области, так и в РФ [5].

Повозрастные показатели заболеваемости РТМ в Омской области представлены на рис. 3. Определяются следующие возрастные группы риска: 35–39 лет (выраженный прирост показателей), 45–49 (существенный прирост в сравнении с предыдущим возрастом) и 60–69 лет (максимальные показатели заболеваемости). При сравнении повозрастных показателей женского населения ОО со среднероссийскими существенных отличий не выявлено ($p > 0,05$).

Важно отметить, что при стандартизации показателей заболеваемости (использован мировой стандарт возрастной структуры женского населения) показатель заболеваемости Омской области оказался несколько выше среднероссийского (но статистически незначимо, соответственно $22,17 \pm 0,35$ и $21,8 \pm 0,04$; $p > 0,05$).

Итак, проводя параллели с заболеваемостью РШМ в регионе, можно заключить, что для РТМ характерны рост заболеваемости ($T_{пр.} = +1,8\%$) и стабильность показателя при РШМ ($T_{пр.} = +0,05\%$), наиболее уязвимой явилась группа заболевших пациенток 60–69 лет при РТМ и 50–54 лет при РШМ, тенденция к омоложению обеих локализаций рака. Относительное улучшение ситуации по РШМ (рак видимой локализации) можно объяснить внедрением цервикального скрининга с ВПЧ-тестированием в последние годы и проведением этиотропной терапии в случае выявления папилломавирусной инфекции, что привело к снижению показателя запущенности РШМ (с 52,7% в 2001 году до 40,6% в 2016-м; $p < 0,001$) в ОО, а также вакцинацией против ВПЧ высокого риска. Различный канцерогенез шейки и тела матки (инфекционный при РШМ и гор-

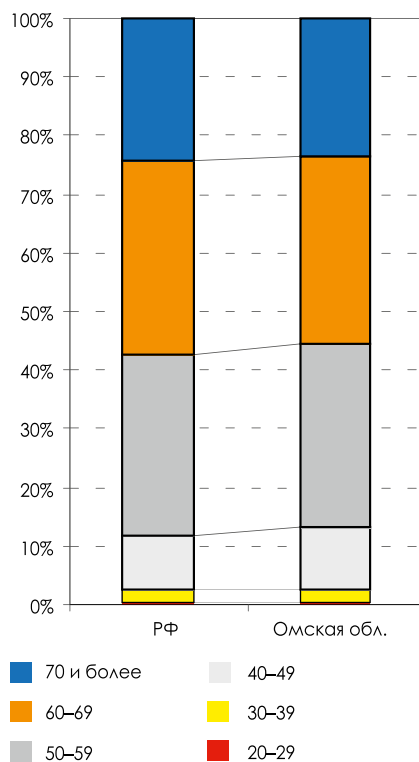


Рисунок 2. Возрастная структура пациенток, заболевших раком тела матки, в Омской области и Российской Федерации (в процентах).

мональный при РТМ), а также наличие цервикального скрининга при РШМ объясняют возрастные особенности выявления рака этих локализаций. В то же время ранняя выявляемость РТМ (I–II стадии) за последние 5 лет – высокая (в пределах 81,7–81,8%) среди раков гениталий и молочных желез у женщин. Вероятно, это можно объяснить ранней

манифестацией заболевания и активным обращением к гинекологу, а также широким внедрением в гинекологическую практику 3D-УЗИ органов малого таза и гистероскопии. В то же время рост заболеваемости РТМ на фоне стабильности показателя ранней выявляемости заболевания расширяет диапазон поиска причин.

Полученные данные объясняют необходимость усовершенствования программы канцеропревенции в практике гинеколога в отношении эндометрия. Последние данные по росту распространенности РТМ в России (с 128,6 в 2008 году до 180,5 на 100 тыс. в 2018-м) подтверждают эту необходимость [13]. В подавляющем большинстве случаев в структуре РТМ заболевших женщин доминировала эндометриальная карцинома. Онкопрофилактика должна быть направлена на выделение групп высокого онкологического риска, в частности среди пациенток с доброкачественными пролиферативными процессами эндометрия. Среди возможных причин, способствующих формированию предрака эндометрия, можно выделить: неадекватные обследование и терапию рецидивирующих аномальных маточных кровотечений; неадекватное гормональное лечение пациенток с гиперплазией эндометрия (ГЭ) без атипии (менее 6 месяцев), приводящее к прогрессированию ГЭ; отсутствие гистологического кон-

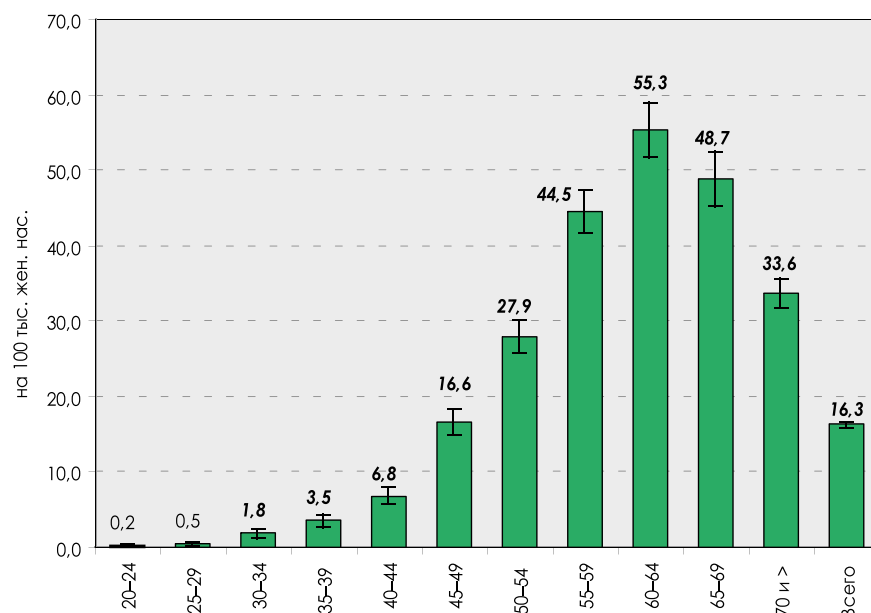


Рисунок 3. Повозрастные показатели заболеваемости раком тела матки в Омской области на 100 тыс. женщин. (2009–2018 годы; указан 95%-ный доверительный интервал показателя).

троля эндометрия после завершения лечения и ограничение диагностики УЗ-контролем; отсутствие профилактических курсов гормонотерапии при ГЭ без атипии (рекомендуется до 2 лет) после завершения основного курса лечения для профилактики рецидивирования заболевания; ожирение; отсутствие профилактических осмотров среди пациенток в постменопаузе (контроль толщины эндометрия по данным УЗИ); нарушение алгоритма обследования пациенток, использующих менопаузальную гормонотерапию; бесконтрольную менопаузальную гормонотерапию [6–12]. Вышеперечисленное в работе акушера-гинеколога можно рассматривать в качестве мер профилактики РТМ.

Вывод

РТМ занимает лидирующие позиции в структуре онкогинекологических заболеваний в РФ и регионе. В Омской области в 2002–2018 годах установлены рост заболеваемости РТМ на 100 тыс. женщин (17,5 в 2002 году

и 35,1 в 2018-м; $T_{пр} = +1,8\%$; $p < 0,001$), тенденция к омоложению пациенток с РТМ ($T_{пр} = +5,6\%$ в группе женщин 35–39 лет; $p < 0,05$). Это диктует необходимость проведения онкопрофилактики в практике врача – акушера-гинеколога, включая выделение групп онкологического риска и стандартизации подходов при пролиферативных заболеваниях эндометрия.

Автор выражает благодарность проф. Д. В. Турчанинову.

Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. ил. 250 с.
2. Cancer Today – IARC, World Health Organization: GLOBOCAN 2018. gco.iarc.fr/today/home.
3. Клинышкова Т. В., Турчанинов Д. В., Самосудова И. Б. Эпидемиологические аспекты цервикального предрака у женского населения г. Омска (по материалам выборочного исследования) // Росс. вестник акушера-гинеколога. – 2013; 4: 13–17.
4. Думановская М. Р., Чернуха Г. Е., Асатурова А. В. и др. Частота выявления и структура гиперплазии эндометрия в различные возрастные периоды // Акушерство и гинекология. – 2015; 3: 40–44.

5. Клинышкова Т. В., Турчанинов Д. В., Буян М. С. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в Омской области // Акушерство и гинекология. – 2018; 3: 102–8.
6. Marnach ML, Butler KA, Henry MR et al. Oral Progestogens Versus Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for Treatment of Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017; 26 (4): 368–373. DOI: 10.1089/jwh.2016.5774.
7. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratnam S, et al. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. – 2010; 203 (6): 547. e1–10. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.037.
8. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M et al. LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *J Hum Reprod*. – 2013; 28 (11): 2966–71. DOI: 10.1093/humrep/def320.
9. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline February 2016 www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf.
10. Ørbo A, Arnes M, Vereide AB et al. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens // BJOG – 2016; 123 (9): 1512–9. DOI: 10.1111/1471-0528.13763.
11. Тихомиров А. А. Обоснование использования комбинированных оральных контрацептивов для профилактики рецидивов типичных гиперплазий эндометрия // Гинекология. – 2018; 20 (4): 26–28.
12. Гиперпластические процессы эндометрия. Гинекология. Национальное руководство. 2017. М. с. 303–308.
13. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. ил. 236 с.

Для цитирования: Клинышкова Т. В. Клинико-эпидемиологическое обоснование профилактики рака тела матки. Медицинский алфавит. 2020; (4): 59–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-59-62>

For citation: Klinyshkova T. V. Clinical and epidemiological rationale for prevention of uterine cancer. Medical alphabet. 2020; (4): 59–62. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-59-62>





14-й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР

СОЧИ – СЕНТЯБРЬ

5–8 сентября 2020 года

«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»










До встречи в Сочи!

+7 (499) 346 3902

tz@praesens.ru

praesens.ru

[stpraesens](https://www.facebook.com/stpraesens)

[praesens](https://www.instagram.com/praesens)

[statuspraesens](https://www.instagram.com/statuspraesens)

XXVI

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

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



В рамках
XXI Всероссийского
научно-образовательного форума
Мать и Дитя

Руководители Конгресса:



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



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

В.Н. Прилепская



Организаторы Конгресса:

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

При участии

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



Место проведения:

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



Стоимость и условия участия

Подробная информация на сайте
www.mediexpo.ru



МЭ МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ Экспо»

Тел.: +7 (495) 721-88-66

E-mail: expo@mediexpo.ru

Основные научные и клинические направления Конгресса:

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



Москва, Международный Выставочный
Центр «Крокус Экспо»

**16–18 сентября
2020 года**

В РАМКАХ ФОРУМА



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



9-й Московский международный курс
под эгидой ISUOG и RASUDM

«Актуальные вопросы ультразвуковой
диагностики в медицине матери и плода»



XIII Научно-практическая конференция
интервенционных онкорadiологов



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



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

М+Э МЕДИ Экспо

XII Международная
специализированная выставка
«МедФармДиагностика – 2020»

XII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА – 2020»

ОРГАНИЗАТОРЫ ФОРУМА

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

КОНТАКТЫ

Организационный комитет
национального конгресса
лучевых диагностов и терапевтов
«Радиология – 2020»
(по вопросам участия в научной программе)
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский
Университет)

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

Секретарь конференции
«Функциональная диагностика – 2020»
Фоменко Евгения Васильевна
+7 (925) 357-94-43

Оргкомитет конференции
«Наука и практика лабораторных
исследований»
(по вопросам научной программы)
Председатель Оргкомитета:
Доктор медицинских наук, профессор
Долгов Владимир Владимирович
vvdolgov@inbox.ru

Участие компаний в выставке
«МедФармДиагностика – 2020»
Менеджер по работе с клиентами
Анна Романова
romanova@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)
+7 (926) 612-48-79

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

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

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

Регистрация и подробная информация на сайте mediexpo.ru



28–30 СЕНТЯБРЯ 2020 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»



XXI ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Российское общество акушеров-гинекологов

Лига акушеров России

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

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

Участие в научной программе
форума «Мать и Дитя»:

Баранов Игорь Иванович

e-mail: i_baranov@oparina4.ru

тел.: +7 (495) 438-94-92

По вопросам участия в выставке:

Романова Анна

e-mail: romanova@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (109)

моб.: +7 (926) 612-48-79

По вопросам спонсорского участия:

Князева Анастасия

e-mail: knyazeva@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)

моб.: +7 (926) 611-23-94

Менеджер проекта:

Ранская Светлана

e-mail: svetlana@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)

моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников:

Менеджер по работе с участниками

Скибин Николай

e-mail: reg@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)

моб.: +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,
авиа- и ж/д билетов:

Менеджер по бронированию

Лазарева Елена

e-mail: hotel@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)

моб.: +7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ

Менеджер по маркетингу

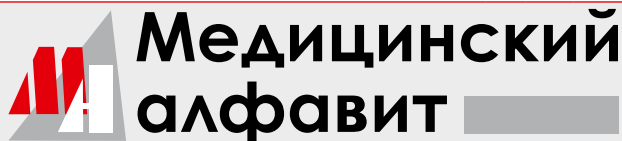
Еремеева Ольга

e-mail: pr@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)

моб.: +7 (926) 709-92-93

БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____
 Адрес (с почтовым индексом) _____
 Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «Стоматология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная лаборатория» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Обозрение» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неотложная медицина» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Диагностика и онкотерапия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная поликлиника» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Кардиология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Практическая гастроэнтерология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Неврология и психиатрия» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная гинекология» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Современная функциональная диагностика» — 4 выпуска в год (1800 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Дерматология» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ «Медицинский алфавит». Серия «Ревматология в общей врачебной практике» — 2 выпуска в год (900 руб. в год)
☐ Спецвыпуск: «Эндокринология»
☐ Спецвыпуск: «Урология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

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

Как подписаться

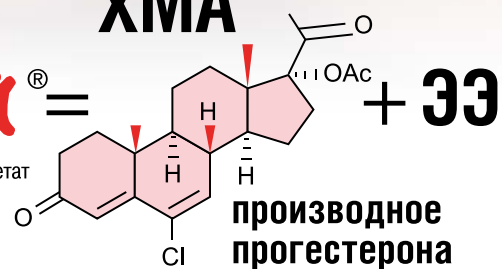
1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: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



Фелара[®]

30 мкг этинилэстрадиол + 2 мг хлормадинона ацетат

ХМА



ПН 014429/01

**Контрацепция
с хлормадинона ацетатом –
производным прогестерона
с антиандрогенной активностью**



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.
Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия) г. Москва
г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8. Тел.: +7 (495) 987-15-55
e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама

РАССВЕТ НОВОЙ ЖИЗНИ



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

Рег.номер П N012490/01

Для получения подробной информации ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата ВЕССЕЛ ДУЭ Ф.
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

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

ALFASIGMA 
Фармацевтика как искусство

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

РЕКЛАМА