

Серии научно-практических рецензируемых журналов

# Медицинский Алфавит

№ 26 / 2020

## Современная ГИНЕКОЛОГИЯ (3)



Modern  
GYNECOLOGY

MEDICAL ALPHABET  
Russian Professional Medical Journal

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

ЭНДОМЕТРИОЗ-  
АССОЦИИРОВАННАЯ  
ТАЗОВАЯ БОЛЬ

ДИСМЕНОРЕЯ  
ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

ВЕРНИ  
ЖИЗНИ  
КРАСКИ

При длительной  
терапии  
эндометриоза:\*  
уменьшение  
тазовой боли  
и эндометриoidных  
очагов\*\*

\* Инструкция по медицинскому применению препарата Зафрилл. Раздел: Способ применения и дозы «Длительность приёма препарата — 6 мес. Решение о дальнейшей терапии диеногестом принимается врачом в зависимости от клинической картины».

\*\* Инструкция по медицинскому применению препарата Зафрилл. Раздел: Фармакологические свойства.

Реклама



 ГЕДЕОН РИХТЕР  
Здоровье — наша миссия

  
2 мг диеногест



## Медицинский алфавит №26 / 2020

Серии журналов для специалистов  
Серия «Современная гинекология» (3)  
МА № 26 (440)

[www.medalfavit.ru](http://www.medalfavit.ru)  
[www.med-alphabet.com](http://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. Синицка

**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 Малкан Абдурашидовна, д. м. н., проф.  
Балан Вера Ефимовна, д. м. н., проф.  
Барбараш Ольга Леонидовна, д. м. н., проф., чл.-корр. РАН  
Брико Николай Иванович, д. м. н., проф.  
Бутров Андрей Валерьевич, д. м. н., проф.  
Вавилова Татьяна Владимировна, д. м. н., проф.  
Голубев Валерий Леонидович, д. м. н., проф.  
Громова Ольга Алексеевна, д. м. н., проф.  
Данилов Алексей Борисович, д. м. н., проф.  
Евдокимов Евгений Александрович, д. м. н., проф.  
Ермолов Александр Сергеевич, д. м. н., проф.  
Журавлева Марина Владимировна, д. м. н., проф.  
Козлов Игорь Александрович, д. м. н., проф.  
Королева Ирина Станиславовна, д. м. н., проф.  
Крихели Наталья Ильинична, д. м. н., проф.  
Круглова Лариса Сергеевна, д. м. н., проф.  
Кузнецова Ирина 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 Тегалович, д. м. н., проф.  
Орлова Наталья Васильевна, д. м. н., проф.  
Остроумова Ольга Дмитриевна, д. м. н., проф.  
Плавунёв Николай Филиппович, д. м. н., проф.  
Проценко Денис Николаевич, д. м. н., проф.  
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д. м. н., проф.  
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д. м. н., проф.  
Строчков 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.  
Щербо Сергей Николаевич, д. б. н., проф.  
Эмануэль Владимир Леонидович, д. м. н., проф.

Руководитель проекта «Современная гинекология»  
И. В. Климова, [klimova.medalfavit@mail.ru](mailto:klimova.medalfavit@mail.ru)

Руководитель отдела продвижения, распространения  
и выставочной деятельности  
Б. Б. Будович, [medalfavit\\_pr@bk.ru](mailto: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 10 ноября 2020 года.

Для подписки по каталогу агентства «Роспечать»  
индекс 36228. «Медицинский алфавит» (комплект)

## Содержание

- 6 Состояние нутритивного статуса женщины как одного из механизмов фетального программирования**  
*С. В. Орлова, В. М. Коденцова, Е. А. Никитина, О. Е. Пронина, Е. В. Прокопенко, А. Н. Водолазская*
- 12 Кросс-секционное исследование риска различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста на фоне крайне низкого потребления омега-3 полиненасыщенных жирных кислот**  
*О. А. Громова, А. Н. Галустян, Т. Р. Гришина, А. Г. Калачева, Н. П. Лапочкина, О. А. Лиманова, С. И. Малявская, Н. И. Тапильская, Н. К. Тетруашвили, И. Ю. Торшин*
- 24 Железо в жизни женщины**  
*С. В. Орлова, Е. А. Никитина, О. Е. Пронина, Е. В. Прокопенко, А. Н. Водолазская*
- 30 Витамин D, менопауза и возраст: чего ожидать? (Обзор литературы)**  
*Я. З. Зайдиева, В. Е. Балан, А. В. Царькова, Е. В. Кручинина*
- 38 Терапия тазовой боли, связанной с эндометриозом: преодоление нерешенных проблем**  
*И. В. Кузнецова*
- 46 Атипичная гиперплазия эндометрия – диагностические трудности. Есть ли они? (Клинический случай)**  
*М. С. Собивчак, А. Э., Протасова, Г. А. Раскин, Н. И. Тапильская, Р. И. Глушаков, И. Ю. Коган*
- 53 Влияние комбинированного орального контрацептива, содержащего 17β-эстрадиол, на состояние вагинальной среды у женщин**  
*Р. И. Габидуллина, Э. И. Галимьянова, А. М. Шарاپова, Р. Р. Багирли*
- 57 Ожирение и тромбофилия – двойная угроза гестационных осложнений**  
*М. М. Мухтарова, З. А. Абусева, Т. Х. Хашаева*
- 62 Особенности заживления кожного рубца после операции кесарева сечения у рожениц высокой степени риска гнойно-септических осложнений с использованием аутологичной плазмы**  
*А. Г. Яшчук, И. И. Мусин, З. Ш. Мажидова, А. М. Камалова*
- 67 Грудное вскармливание и развитие вульвовагинита у девочек**  
*Н. В. Спиридонова, О. В. Сазонова, А. А. Безрукова*
- 72 Подписка**

## Contents

- 6 State of nutritional status of woman as one of mechanisms of fetal programming**  
*S. V. Orlova, V. V. Kodentsova, E. A. Nikitina, O. E. Pronina, E. V. Prokopenko, A. N. Vodolazkaya*
- 12 Cross-sectional study of various diseases risk in reproductive age women on background of extremely low intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids**  
*O. A. Gromova, A. N. Galustyan, T. R. Grishina, A. G. Kalacheva, N. P. Lapochkina, O. A. Limanova, S. I. Malyavskaya, N. I. Tapilskaya, N. K. Tetrushvili, I. Yu. Torshin*
- 24 Iron in woman's life**  
*S. V. Orlova, E. A. Nikitina, O. E. Pronina, E. V. Prokopenko, A. N. Vodolazkaya*
- 30 Vitamin D, menopause and ageing. What to expect? (Literature review)**  
*Ya. Z. Zaydieva, V. E. Balan, A. V. Tsar'kova, E. V. Kruchinina*
- 38 Therapy for pelvic pain associated with endometriosis: overcoming unresolved issues**  
*I. V. Kuznetsova*
- 46 Atypical endometrial hyperplasia: are there diagnostic difficulties? (Clinical case)**  
*M. S. Sobivchak, A. E. Protasova, G. A. Raskin, N. I. Tapilskaya, R. I. Glushakov, I. Yu. Kogan*
- 53 Effect of combined oral contraceptive containing 17β-estradiol on vaginal environment in women**  
*R. I. Gabidullina, E. I. Galimyanova, A. M. Sharapova, R. R. Bagirli*
- 57 Obesity and thrombophilia as double threat of gestational complications**  
*M. M. Mukhtarova, Z. A. Abusueva, T. Kh. Hashaeva*
- 62 Features of skin scar healing after cesarean section in postpartum women with high risk of purulent-septic complications using autologous plasma**  
*A. G. Yashchuk, I. I. Musin, Z. Sh. Mazhidova, A. M. Kamalova*
- 67 Breastfeeding and development of vulvovaginitis in girls**  
*N. B. Spiridonova, O. V. Sazonova, A. A. Bezrukova*
- 72 Subscription**

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

## Редакционная коллегия

### Главный редактор серии «Современная гинекология»

**Кузнецова Ирина Всеволодовна** (г. Москва), д.м.н., проф., рук. направления «Гинекологическая эндокринология» Высшей медицинской школы, научный директор МЦ «Московская академическая клиника ЭКО», президент Международной ассоциации гинекологов, эндокринологов и терапевтов

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

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

**Громова Ольга Алексеевна** (г. Москва), д.м.н., проф., науч. рук. института фармакоинформатики при ФИЦ «Информатика и управление» РАН, проф. кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «ИВГМА», зам. директора по научной работе РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «РНИМУ 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 «МОНИИАГ»

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

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

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

**Роговская Светлана Ивановна** (г. Москва), 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 «СПбГПМУ» Минздрава России

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

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

**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 «МОНИИАГ»

## Editorial Board

### Editor-in-Chief

**Kuznetsova I. V.**, MD, DMSci, professor

**Balan V. E.**, MD, DMSci, professor

**Buyanova S. N.**, MD, DMSci, professor

**Gromova O. A.**, MD, DMSci, professor

**Dicke G. B.**, MD, DMSci, professor

**Zaydieva Ya. Z.**, MD, DMSci, professor

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

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

**Pustotina O. A.**, MD, DMSci, professor

**Rogovskaya S. I.**, MD, DMSci, professor

**Tapilskaya N. I.**, MD, DMSci, professor

**Tikhomirov A. L.**, MD, DMSci, professor

**Tkachenko L. V.**, MD, DMSci, professor

**Chernukha G. E.**, MD, DMSci, professor

**Shchukina N. A.**, MD, DMSci, professor

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.ivk@mail.ru](mailto:red.ivk@mail.ru)



## Уважаемые коллеги!

События 2000 года наглядно продемонстрировали все беды и недостатки современной медицины. Стало очевидно, что организация здравоохранения во всем мире не соответствует своему названию, потому что преследует цели, далекие от охраны здоровья человека. Но в этом несовершенном мире, здесь и сейчас, нам надо продолжать работать и оказывать помощь пациентам. И у нас нет другого выхода, как только приобретать новые навыки и знания, обмениваться опытом, чтобы, по возможности, избегать ошибок, соблюдая основополагающие принципы медицины в интересах больных.

В этом выпуске журнала собраны обзоры и оригинальные публикации, призванные облегчить выбор тактики ведения и назначения терапии пациентам акушерско-гинекологической клиники.

Авторский коллектив надеется, что информация, изложенная в заключительном номере года, будет полезной для читателей.

**И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.,**  
главный редактор серии «Современная гинекология»  
журнала «Медицинский алфавит»



## ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ»

# 2020

\*Предварительные даты:

**ПЕРМЬ** – 16–17 ноября

**МОСКВА** – 25–27 ноября

**КРАСНОЯРСК** – 14–15 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

# Состояние нутритивного статуса женщины как одного из механизмов фетального программирования

**С. В. Орлова**, д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии<sup>1</sup>  
**В. М. Коденцова**, д.б.н., проф., гл. научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ<sup>2</sup>  
**Е. А. Никитина**, к.м.н., доцент кафедры диетологии и клинической нутрициологии<sup>1</sup>  
**О. Е. Пронина**, ассистент кафедры диетологии и клинической нутрициологии<sup>1</sup>  
**Е. В. Прокопенко**, врач-эндокринолог, диетолог, врач-методолог медицинского департамента<sup>3</sup>  
**А. Н. Водолазская**, врач – диетолог-эндокринолог<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

<sup>2</sup>ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва

<sup>3</sup>ООО «МС Групп», Москва

<sup>4</sup>ООО «Эль-Клиник», Москва

## State of nutritional status of woman as one of mechanisms of fetal programming

S. V. Orlova, V. V. Kodentsova, E. A. Nikitina, O. E. Pronina, E. V. Prokopenko, A. N. Vodolazkaya

Peoples' Friendship University of Russia, Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, MS Group Co., El Clinic Co.; Moscow, Russia

### Резюме

Сбалансированное питание является необходимым условием протекания физиологической беременности, развития и роста плода. Особенности современного образа жизни препятствуют формированию оптимального рациона, вследствие чего у беременных широко распространены различные нарушения питания, включая полигиповитаминозы и микроэлементозы. Дефицит микронутриентов, испытываемый плодом во время внутриутробного развития, способен изменить структуру тела, функцию стволовых клеток и регуляторных гормональных осей, что повышает вероятность развития неинфекционных заболеваний во взрослом возрасте. Наибольшее влияние на фетальное программирование оказывают фолиевая кислота и факторы метилирования, железо, цинк и магний. Для профилактики и коррекции микронутриентной недостаточности у беременных необходим комплексный подход с использованием витаминно-минеральных комплексов.

Ключевые слова: фетальное программирование, нутритивный статус, полигиповитаминозы, микроэлементозы, микронутриентная недостаточность, беременность, плод.

### Summary

Balanced diet is a prerequisite for physiological pregnancy, fetal development and growth. The peculiarities of the modern lifestyle impede the formation of an optimal diet, as a result of which various nutritional disorders are widespread in pregnant women, including multihypovitaminosis and microelementosis. Micronutrient deficiencies experienced by the fetus during intrauterine development can alter body structure, the function of stem cells and regulatory hormonal axes, which increases the likelihood of developing non-communicable diseases in adulthood. Folic acid and methylation factors, iron, zinc and magnesium have the greatest influence on fetal programming. For the prevention and correction of micronutrient deficiencies in pregnant women, an integrated approach is required using multivitamin and mineral complexes.

Key words: fetal programming, nutritional status, polyhypovitaminosis, microelementosis, micronutrient deficiency, pregnancy, fetus.

Развитие и функционирование организма человека зависят не только от генетически наследуемой информации, но и воздействия эпигенетических факторов. Ретроспективные наблюдательные и экспериментальные исследования показывают, что различные внешние и внутренние факторы, воздействующие на половые клетки до зачатия, плод во время беременности и ребенка раннего возраста, могут существенно повлиять на здоровье человека и вероятность развития отдельных заболеваний в будущем [1–3].

Ряд структур органов и связанных с ними функций подвергаются программированию во время эмбриональной и внутриутробной жизни, что определяет физиологические и метаболические реакции, которые переносятся во взрослую жизнь [1, 4, 5].

Согласно гипотезе Д. Баркера (2002) в период внутриутробного развития в результате воздействия комплекса факторов происходит эпигенетическое программирование

плода, активируются специфические гены и геномные пути, которые контролируют развитие плода и последующее формирование предрасположенности к сердечно-сосудистым, метаболическим и эндокринным заболеваниям во взрослой жизни [6].

Механизмы, связанные с программированием плода, включают прямое воздействие на количество клеток, изменение функции стволовых клеток и изменение регуляторных гормональных осей: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и оси инсулиноподобного фактора роста [7].

Эпигенетические действия могут оказывать различные экологические факторы (температура, радиация, ксенобиотики и т.д.), вредные привычки, стресс и т.п.

Одними из ключевых эпигенетических факторов являются характер питания женщины во время беременности и лактации, а также форма вскармливания ребенка раннего возраста. Они определяют скорость роста, накопления жира в организме, работу ферментных систем и метаболизм в це-

лом, что влияет на риск развития заболеваний в будущем. В этот период программируется риск развития ожирения, хронического воспаления, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета второго типа, так называемых неинфекционных заболеваний, способных влиять на качество жизни и сокращать ее продолжительность [8–11].

Нарушение нутритивного статуса и стресс в период беременности могут влиять на гормональный обмен матери и плода: обмен глюкокортикоидов, катехоламинов, инсулина, гормона роста и др., оказывающих воздействие на формирование гипоталамо-гипофизарной регуляторной системы. В будущем это может ухудшить способность адаптироваться к действию стрессовых факторов [12–14].

В основе метаболического программирования лежат несколько механизмов, из которых наибольшее прикладное значение имеет метилирование ДНК, так как оно напрямую связано с пищевым рационом [15].

Во время беременности потребность в витаминах, минеральных веществах, белке и незаменимых жирных кислотах значительно возрастает, что необходимо не только для материнского организма, но и для обеспечения нормального роста и развития плода. Макро- и микронутриенты играют важную роль в имплантации и морфогенезе, в том числе нейрогенезе и формировании сердечно-сосудистой системы ребенка на всех стадиях внутриутробного периода развития [16].

### **Характерные нарушения пищевого статуса беременных женщин**

В настоящее время у беременных часто наблюдаются нарушение углеводного обмена, железодефицитная анемия (более 30% беременных), дефицит витаминов и минеральных веществ, в отдельных регионах в рационе питания женщин регистрируется высокое содержание насыщенных жирных кислот и недостаточное потребление полноценного белка [17, 18].

### **Макронутриенты**

#### ***Белки***

Дефицит белка, наиболее изученная форма гестационного недоедания, считается ключом к так называемым ранним истокам здоровья и болезней.

Снижение квоты белка в рационе в период беременности снижает массу тела потомства, увеличивает риск развития осложнений беременности и родов, материнской смертности, а также является фактором эпигенетического программирования ожирения [19]. Активация анаболических гормонов приводит к усилению синтеза рибонуклеиновой кислоты (РНК), что вызывает увеличение синтеза белков, в частности ферментов, в рибосомах [20].

Экспериментальные исследования показывают, что рацион с низким содержанием белка (5–8%) ассоциирован с повышением риска возникновения нарушения толерантности к глюкозе и дисфункции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, гипертензии и костной патологии в зрелом возрасте у потомства. Однако эти неблагоприятные последствия можно предотвратить за счет обогащения рациона беременной фолиевой кислотой [19].

### ***Омега-3 ПНЖК***

В последнем триместре беременности наблюдается накопление полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в депо в печени и жировой ткани плода. Этот запас необходим в период быстрого роста и развития мозга в раннем постнатальном периоде.

Омега-3 ПНЖК активно аккумулируются в центральной нервной системе плода с 30-й недели внутриутробного развития до 3-го месяца жизни новорожденного и оказывают значительное влияние на формирование головного мозга, органов зрения и умственное развитие детей. Известно, что докозагексаеновая кислота (ДГК) составляет 50% всех жирных кислот в мембранах наружного сегмента палочек (НСП) сетчатки, что важно для наибольшей фотохимической активности зрительного пигмента палочек родопсина [21]. После рождения основным источником ПНЖК для ребенка является материнское молоко, концентрация которых в молоке напрямую зависит от характера питания матери.

Дефицит ДГК в период беременности нарушает экспрессию генов, ответственных за синтез белков, участвующих в синаптогенезе. Возможно, именно этот механизм ответственен за снижение когнитивных функций у детей при дефиците ДГК. Нутритивная поддержка препаратами ДГК в эксперименте способствует улучшению когнитивных функций и увеличивает уровни нейротрофического фактора BDNF в гиппокампе [22].

Результаты 15-летнего исследования, проводившегося в Великобритании, показали, что у 14 тысяч матерей, принимавших во время беременности омега-3 ПНЖК, рождаются дети с более высоким уровнем умственного развития, лучшей моторно-зрительной координацией, в то время как их недостаток приводит к формированию предрасположенности к асоциальному поведению [23, 24].

Эпидемиологические исследования позволяют предположить, что увеличение квоты омега-3 жирных кислот в период беременности может снижать риск развития аллергических состояний и бронхиальной астмы [25, 26].

Потребление ДГК при беременности и лактации позволяет сохранить повышенный уровень этой жирной кислоты в грудном молоке, что сопровождается снижением частоты IgE-ассоциированной аллергии и снижает тяжесть аллергических проявлений [23–27].

### ***Углеводы***

Избыток углеводов в пищевом рационе беременной, в первую очередь легкоусвояемых, значительно повышает частоту внутриутробной гибели плода, особенно у беременных с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе. При недостаточном потреблении углеводов и более высокой скорости окисления глюкозы у беременных, особенно в поздние сроки беременности, снижается уровень глюкозы в крови. Это приводит к усилению катаболизма белков у плода и отрицательно сказывается на его развитии [28].

Крупные дети рождаются у матерей, которые потребляют больше углеводов и жиров при одинаковом потреблении белка. Установлена прямая зависимость между массой тела плода и содержанием в рационе углеводов. В III триместре беременности у женщин, родивших детей с большей массой



тела и потреблявших больше углеводов и жиров, выявляется существенное повышение уровней глюкозы в крови, холестерина, липопротеинов низкой плотности. У этих женщин было увеличено содержание недоокисленных продуктов обмена в крови (пирувата и лактата). Рождение крупного ребенка создает проблемы как для матери во время родов, так и ребенка. Чаще развиваются родовая травма, асфиксия, выше риск постнатальной смерти. В дальнейшем у таких детей отмечаются отставание в развитии, неврологические осложнения, ожирение, артериальная гипертензия, ускоренный темп развития атеросклероза, онкологические проблемы и др. Отмечено, что чем крупнее новорожденные, тем реже у них встречается гармоничное физическое развитие, в частности росто-весовые показатели [29].

Эпидемиологические исследования The Hertfordshire Study и Dutch Hunger Winter Study показали, что нарушения углеводного обмена были наиболее характерны для рожденных с малой массой тела и быстро набирающих вес в первые 5 лет жизни. У этих детей повышался риск развития ожирения в зрелом возрасте [30, 31].

Эта закономерность была подтверждена во многих крупных исследованиях, проведенных на популяционных выборках в Южной Африке, Индии, Финляндии. В случае же нормального набора массы тела у маловесных при рождении в зрелом возрасте не наблюдалось проявления ИР, избыточной секреторной активности бета-клеток, дисгликемии.

### **Микронутриенты**

Проблема микронутриентной недостаточности носит глобальный характер и встречается во всех климатогеографических зонах и социально-экономических группах. При обследовании 2141 женщины репродуктивного возраста (20–45 лет) из стран Западной Европы и России было выявлено недостаточное потребление витаминов В<sub>6</sub>, Е, фолата, магния, железа, калия и кальция. Из 18 исследованных микронутриентов все они содержались в рационе в достаточном количестве менее чем у 10% женщин, а в России – менее чем у 5%. Адекватное обеспечение пяти и более микронутриентами наблюдалось только у половины женщин [32].

В Российской Федерации наиболее часто регистрируется дефицит витаминов группы В – у 20–50% беременных, каротина – у 40%, аскорбиновой кислоты – у 13–21% при относительно хорошей обеспеченности витаминами А и Е. У 70–80% обследованных беременных [33], независимо от возраста, времени года, места проживания и вида профессиональной деятельности, наблюдается полигиповитаминоз – сочетанный дефицит трех и более витаминов [34].

В основе развития микронутриентной недостаточности лежит целый комплекс факторов: повышение физиологической потребности во время беременности, изменение характера питания, малоподвижный образ жизни, изменение химического состава пищевых продуктов, недостаточная инсоляция и др.

### **Фолиевая кислота**

Хорошо известно профилактическое действие фолиевой кислоты (ФК) в отношении возникновения пороков развития (дефект нервной трубки и др.) [35]. Однако, помимо этого, ФК является одним из ключевых факторов эпигенетической регуляции, принимая участие в метилирова-

нии ДНК плода. Дефицит фолата, витамина В<sub>12</sub> и других доноров метильных групп во время беременности влияет на степень метилирования ДНК и создает предрасположенность к инсулинорезистентности во взрослом возрасте.

Сравнение группы беременных женщин, получавших 400 мкг в день ФК в периконцептуальном периоде, показало повышение уровня метилирования в регионе инсулиноподобного фактора 2 у детей по сравнению с группой детей, матери которых не получали ФК [36].

Высокая потребность в фолиевой кислоте до и во время беременности, как правило, не может быть обеспечена даже хорошо сбалансированной диетой [37]. Во многих странах проводится обогащение муки фолиевой кислотой, отчасти для удовлетворения более высоких потребностей во время беременности и кормления грудью.

### **Витамин В<sub>12</sub>**

Витамин В<sub>12</sub> также относится к донорам метильных групп и принимает участие в метилировании ДНК. Особое внимание должно уделяться беременным женщинам, соблюдающим вегетарианскую и веганскую диету, поскольку витамин В<sub>12</sub> не содержится в продуктах растительного происхождения. Им рекомендуется пройти медицинское обследование и получить персональную консультацию по питанию и оптимизации рациона [37].

Исследование материнского питания Pune Maternal Nutrition Study в Пуне (Индия) показало, что у детей, родившихся от матерей с дефицитом витамина В<sub>12</sub> и высокими концентрациями фолиевой кислоты, чаще развивалась инсулинорезистентность [38].

### **Железо**

Дефицит железа среди женщин репродуктивного возраста чрезвычайно распространен в РФ. Анемией страдают 20–25% и беременных и небеременных женщин в возрасте 15–49 лет [39].

Дефицит железа во время беременности не только ухудшает оксигенацию тканей матери и плода, но и нарушает образование нейромедиаторов и миелинизацию нервных волокон, что будет влиять на способность к обучению у детей и взрослых. Экспериментальные и клинические исследования показали, что недостаток железа в критические для закладки мозга плода периоды оказывает негативное влияние на когнитивные способности и социальное взаимодействие ребенка в будущем [40–41].

Железодефицитная анемия в III триместре беременности ассоциирована с худшими показателями моторного развития детей в возрасте 6 месяцев. У ребенка может наблюдаться нарушение миелинизации волокон и восприятия звуковой информации [42–44].

В исследовании Northern Finnish Birth Cohort Study на протяжении 31 года проводилось наблюдение за 11 656 детьми, родившимися у матерей с разной степенью обеспеченности железом [45]. Дети, у матерей которых на 3-м, 7-м и 9-м месяцах беременности гемоглобин был выше 110 г/л, лучше учились в школе в возрасте 14 и 16 лет (по собственным впечатлениям и школьному тестированию), имели более высокий уровень образования к 30 годам.

В экспериментальных исследованиях было показано, что дефицит железа во время беременности у самки



повышает риск развития сахарного диабета, ожирения, артериальной гипертензии у потомства. У детенышей отмечалось снижение числа нефронов в почках, нарушение умственного развития и поведения, даже если во взрослой жизни запасы железа в организме были нормальными [46].

В наблюдательных исследованиях была показана ассоциация между анемией во время беременности (менее 100 г/л) и более высоким систолическим давлением у детей в возрасте 4–11 лет [47, 48].

### **Магний**

Магний участвует в энергетическом, пластическом и электролитном обменах, регулирует процесс воспроизведения нуклеиновых кислот, что особенно важно в период, предшествующий зачатию, и на самых ранних сроках беременности. Как показывает анализ аннотированных генов человеческого генома, в организме человека существует не менее 500 магний-зависимых белков [49]. Дефицит магния у беременных встречается гораздо чаще, чем в популяции в целом, и потребность в нем возрастает в 2–3 раза, что связано с ростом и развитием плода, увеличением общей массы крови, высоким уровнем эстрогенов, увеличением массы матки, появлением и ростом плаценты. Среди тканей человеческого организма плацента характеризуется одним из самых высоких уровней содержания магния. Это обусловлено высокой концентрацией митохондрий в плаценте, которая является центром энергетического метаболизма, важного как для плода, так и для материнского организма.

Дефицит магния во время беременности может иметь долгосрочные последствия, повышая риск развития инсулинорезистентности и увеличивая накопление жира у потомства. Недостаток магния у беременных крыс индуцирует у потомства гиперметилование специфических динуклеотидов в промоторе 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы-2 (Hsd11b2), фермента стероидогенеза [7].

Исследуется эпигенетическое действие магния в отношении его влияния на метилирование ДНК у детей с аутизмом. Восстановление метионина из гомоцистеина, помимо фолиевой кислоты и витаминов группы В, нуждается в энергии молекул АТФ, магний-регулируемом процессе. Гипометилирование метионина, характерное для детей, страдающих аутизмом, приводит к накоплению гомоцистеина, инактивации транскрипции и снижению синаптической пластичности, особенно в области гиппокампа. Гипергомоцистеинемия нарушает синтез нейромедиаторов (допамина, норадреналина, серотонина). Предполагают, что низкая концентрация магния в волосах, наблюдаемая у детей с аутизмом, может быть одной из причин гипергомоцистеинемии [50].

### **Цинк**

Цинк является одним из ключевых микроэлементов, необходимых для деления клеток и обмена белков, углеводов и жиров. Компенсация дефицита цинка в антенатальном периоде с помощью приема биодобавок цинка оказывает благоприятное долгосрочное действие на функционирование вегетативной нервной системы у детей. В возрасте 4,5 года наблюдается улучшение показателей вегетативной регуляции сердечной деятельности (частота сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма и т. д.) [51].

### **Витамин D**

По данным Росстата, потребление рыбы и морепродуктов населением России недостаточно, и к 2018 году у женщин упало по сравнению с 2013 годом практически в полтора раза. Низкий уровень потребления витамина D с натуральными продуктами сочетается с недостаточным уровнем инсоляции, характерным для большей части территории нашей страны. В результате обследования 40878 пациентов 21–45 лет в 2014–2018 годах из 105 городов России дефицит витамина D был обнаружен у 35,0%, недостаточность – у 30,9%, среди лиц старше 45 лет дефицит имели 37,3%, а недостаток – 30,2% [52].

По данным ряда исследований, проведенных в России, пониженные уровни 25(OH)D обнаруживаются у 80,0% населения Российской Федерации [53]. Недостаток или дефицит витамина D был выявлен у 55,5% российских беременных [54]. Есть данные, что российские женщины с преэклампсией в 2,5 раза чаще имеют низкий уровень витамина D. У беременных женщин с дефицитом витамина D выше риск возникновения таких осложнений, как гестационный диабет, преэклампсия, задержка роста плода и преждевременные роды [55–57].

Низкий уровень витамина D связывается с ростом риска заболевания сахарным диабетом первого типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, некоторыми видами рака, снижением когнитивных функций, депрессией, осложнениями беременности, аутоиммунными заболеваниями, аллергией и даже слабостью [58–61]. Низкий уровень витамина D в пренатальный период и у новорожденных может повысить восприимчивость к шизофрении, диабету первого типа и рассеянному склерозу в последующей жизни путем специфического воздействия на определенные органы, включая иммунную систему, или через эпигенетические изменения [62].

Дефицит витамина D у крыс стимулировал нефрогенез у потомков с 20%-ным увеличением числа нефронов и снижением размера почечных телец, наблюдавшегося между обеспеченными витамином D и испытывающими дефицит витамина D крысами, несмотря на то, что у них не было различий в весе тела, а также в весе и объеме почек [62–64]. Дефицит витамина D у матери сопровождается изменениями в почечной экспрессии важных факторов, которые могут замедлять созревание клубочков за счет увеличения периода нефрогенеза [65]. Эти данные подтверждают роль витамина D в фетальном программировании и плацентарном развитии.

Модифицированная экспрессия генов, кодирующая плацентарные передатчики кальция при эпигенетической модификации посредством 1,25(OH)2D, может представлять собой средство, с помощью которого содержание витамина D в организме матери может повлиять на накопление минералов в костях у новорожденных [66, 67]. Дефицит витамина D во время беременности может повлиять на фетальный импринтинг, что может повысить восприимчивость к хроническим заболеваниям вскоре после рождения и в последующие годы [68–69].

Поскольку период полувыведения 25(OH)D составляет примерно от 2 до 3 недель, при должном обеспечении матери у младенца останется достаточно витамина D на несколько недель после рождения [59].

Согласно глобальному консенсусу по профилактике рахита при отсутствии обогащения пищевых продуктов беременные женщины должны получать витамин D дополнительно [70]. Прием витамина D в составе витаминно-минеральных комплексов (ВМК) считается предпочтительным, поскольку для превращения поступившего холекальциферола в гормональную форму необходима адекватная обеспеченность организма другими витаминами и минеральными веществами (витамин В<sub>2</sub>, магний и др.) [71].

### Нутритивная коррекция рациона питания беременных женщин

Учитывая важность микронутриентов для роста, метаболизма и фетального программирования плода, важное место занимают вопросы рациона питания беременных женщин, кормящих матерей и детей. Известно, что для развития и здоровья ребенка особо важна первая тысяча дней (от зачатия до 2 лет).

В большинстве стран обогащение витаминами и минеральными веществами рационов питания все чаще определяется как один из наиболее эффективных методов предотвращения дефицита микронутриентов в питании населения и улучшения показателей общественного здоровья. В официальных документах Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО/ВОЗ) обогащение микроэлементами пищевых рационов считается одной из четырех основных стратегий борьбы против недостатка питательных микронутриентов [72–76]. В Российской Федерации нет законодательно утвержденных программ обогащения муки и других распространенных продуктов питания, что не позволяет централизованно проводить профилактику микронутриентной недостаточности у беременных. В этой ситуации единственной альтернативой является применение ВМК, содержащих все необходимые микронутриенты.

### Витаминно-минеральные комплексы

Длительное время считалось, что при беременности наибольшую опасность представляет дефицит фолиевой кислоты, железа, витамина Е и йода, приводящий в большинстве случаев к прерыванию беременности и ВПР плода.

Однако в свете последних достижений фундаментальной науки и доказательной медицины ясно, что развитие плода и нормальное протекание беременности невозможны в условиях дефицита других витаминов и микроэлементов.

Использование ВМК по сравнению с монопрепаратами железа и (или) фолиевой кислоты не только предотвращало развитие анемии у женщин и снижение количества детей с низкой массой тела при рождении, но и уменьшало частоту преждевременных родов и рождения детей с малым гестационным возрастом [77]. По данным метаанализа 15 исследований, прием ВМК приводил к снижению риска мертворождений на 9% и рождения детей с малым гестационным сроком на 7%, причем многокомпонентные добавки микронутриентов были более эффективными по сравнению с 3–4-компонентными [78, 79].

Полученные данные, по мнению авторов обзора, обосновывают целесообразность замены коррекции монокомпонентными биодобавками с железом и фолиевой кислотой

на ВМК, содержащие железо и фолиевую кислоту беременных женщин, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, где для женщин репродуктивного возраста характерен множественный дефицит микронутриентов.

Пренатальный прием ВМК улучшает не только исходы беременности, но и влияет на развитие ребенка в будущем. Прием ВМК улучшает показатели развития (коммуникация, моторика и др.) ребенка в возрасте 3 лет по сравнению с приемом железа и фолиевой кислоты [80].

### Заключение

Микронутриентный дефицит в питании беременной женщины способен стойко изменить внутриутробное развитие плода и его метаболизм. С точки зрения физиологии, неблагоприятное воздействие на плод проявляет себя прежде всего дефицитом поступления к плоду отдельных нутриентов и недостаточным или избыточным энергетическим обеспечением. Количество пищевых веществ, способное поступить к плоду, отражает их запасы в организме матери, качественные и количественные стороны ее питания во время беременности. Результаты многочисленных исследований подтверждают влияние питания на жизнестойкость потомства, подчеркивая важность сбалансированности питания как существенную основу для вынашивания здорового плода и рождения здорового ребенка. Наряду с участием клеточных механизмов «память» об антенатальном дефиците питания может реализоваться и через стойкие необратимые изменения структуры внутренних органов, а также вследствие нарушений выработки гормонов и (или) нарушений чувствительности к ним клеточных рецепторов. Фетальное программирование может оказывать влияние на ход онтогенеза, процессы развития, созревания и старения организма. Характер внутриутробного питания влияет на здоровье и риск последующих заболеваний не только детей, но и взрослых в отдаленной перспективе.

Таким образом, очевидно, что нарушение питания в период беременности может иметь долговременные последствия для потомства. Они связаны с увеличением риска развития хронических воспалительных заболеваний и аллергических состояний, а также с неполным развитием когнитивных функций, что во многом определяет способности к обучению. Для профилактики и коррекции микронутриентной недостаточности у беременных необходим комплексный подход с использованием витаминно-минеральных комплексов.

Обеспечение адекватного питания беременной женщины – ключевой фактор здоровья человека на протяжении всей жизни!

*Публикация выполнена при поддержке программы стратегического академического лидерства РУДН.*

### Список литературы

1. Bischoff AR, Cunha FD, Dalle Molle R, Maróstica PJ, Silveira PP. Is willingness to exercise programmed in utero? Reviewing sedentary behavior and the benefits of physical activity in intrauterine growth restricted individuals. *J Pediatr (Rio J)*. 2018 Nov–Dec; 94 (6): 582–95.
2. Adair LS. Long-term consequences of nutrition and growth in early childhood and possible preventive interventions. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2014; 78: 111–20.
3. Marangoni F, Cetin I, Verduci E, Canzone G, Giovannini M, Scollo P, Corsello G, Poli A. Maternal Diet and Nutrient Requirements in Pregnancy and Breastfeeding. An Italian Consensus Document. *Nutrients*. 2016 Oct 14; 8 (10): 629.



4. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming? A lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci.* 2017 Nov; 60 (6): 506–519.
5. Mandy M, Nyirenda M. Developmental Origins of Health and Disease: the relevance to developing nations. *Int Health.* 2018 Mar; 10 (2): 66–70.
6. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol.* 2002; 31 (6): 1235–1239.
7. Takaya J. Small for Gestational Age and Magnesium: Intrauterine magnesium deficiency may induce metabolic syndrome in later life. *AIMS Public Health.* 2015; 2 (4): 793–803.
8. Cooper WN, Khulan B, Owens S, Elks CE, Seidel V, Prentice AM, et al. DNA methylation profiling at imprinted loci after periconceptional micronutrient supplementation in humans: results of a pilot randomized controlled trial. *FASEB J.* 2012; 26 (5): 1782–1790.
9. Seki Y, Williams L, Vuguin PM, Charon MJ. Minireview: epigenetic programming of diabetes and obesity: animal models. *Endocrinology* 2012; 153 (3): 1031–1038.
10. Xifa N, Tsatsoulis A. Fetal origins of the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 2010; 1205 (1): 148–155.
11. Hanson M.A., Gluckman P.D. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or pathophysiology? *Physiol Rev.* 2014; 94 (4): 1027–76.
12. Levin EB. Metabolic imprinting: critical impact of the perinatal environment on the regulation of energy homeostasis. *Phil. Trans. R. Soc.* 2006; 361: 1107–1121.
13. Yang N., Ray D.W., Matthews L.C. Current concepts in glucocorticoid resistance. *Steroids.* 2012 Sep; 77 (11): 1041–9.
14. Lipton L.R., Brunst K.J., Kannan S., et al. Associations among prenatal stress, maternal antioxidant intakes in pregnancy, and child temperament at age 30 months. *J Dev Orig Health Dis.* 2017; 8 (6): 638–648.
15. Hales CN. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin.* 2001; 60 (1): 5–20.
16. Sandovici I, Smith N, Niter D, et al. Maternal diet and aging alter the epigenetic control of promoter-enhancer interaction at the Hnf4a gene in rat pancreatic islets. *PNAS.* 2011; 108 (13): 5449–5454.
17. Мамонтова Л. Г. Современные проблемы питания беременных и кормящих женщин. *Вопросы современной педиатрии.* М., 2006. Т. 5. № 4. С. 104–106.
18. Савченко Т.Н., Дергачева И.А., Агаева М.И. Микронутриенты и беременность РМЖ. *Мать и дитя.* № 15 от 23.09.2016, стр. 1005–1008.
19. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr.* 2005 Jun; 135 (6): 1382–6.
20. Егорова И.Э., Суслова А.И., Бахтайрова В.И. Биохимия Часть II Иркутск: ИГМУ, 2014. 83с.
21. Neuringer M. Infant vision and retinal function in studies of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids: methods, results and implications. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (Suppl.): 256–267.
22. Cao D, Kevala K, Kim J, Moon HS, Jun SB, Lovinger D, Kim HY. Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synaptic function. *J Neurochem.* 2009 Oct; 111 (2): 510–21.
23. Rump P., Merisik R.P., Kester A.D.M., Hornstra G. Essential fatty acids composition of plasma phospholipids and birth weight: a study in term neonates. *Am J Clin Nutr.* 2001. Vol. 73. P. 797–806.
24. Elias S.L., Innis S.M. Infant plasma trans, n-6 and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation and birth weight and length. *Am J Clin Nutr.* 2001. Vol. 73. P. 807–814.
25. Dunstan JA, Roper J, Hartmann PE, et al. The effect of supplementation with fish oil during pregnancy on breast milk immunoglobulin A, soluble CD14, cytokine level and fatty acid composition. *Clin. Exp. Allergy.* 2004; 34 (8): 1237–1242.
26. Furuholm C, Warstedt K, Fageras M, et al. Allergic disease in infants up to 2 years of age in relation to plasma omega-3 fatty acids and maternal fish oil supplementation in pregnancy and lactation. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011; 22 (5): 505–514.
27. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и активные фолаты: перспективы комплексного применения для нутрициальной поддержки беременности и профилактики пороков развития (литературный обзор). *Consilium Medicum. Гинекология.* 2013. № 2. С. 71–77.
28. Davies GAL, Maxwell C., McLeod L. Maternal fetal medicine committee; Clinical practice obstetrics. *Obesity in pregnancy.* *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Feb; 32 (2): 165–173.
29. Surkan P. J., Forman M.R., Michels K.B. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 104. P. 720–726.
30. Schulz LC. The Dutch Hunger Winter and the developmental origins of health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Sep 28; 107 (39): 16757–8.
31. Syddall HE, Simmonds SJ, Carter SA, Robinson SM, Dennison EM, Cooper C; Hertfordshire Cohort Study Research Group. The Hertfordshire Cohort Study: an overview. *F1000Res.* 2019 Jan 21; 8: 82.
32. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. *Руководство.* Москва, 2019. 672 с.
33. Коденцова В.М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности. *Медицинский Совет.* 2016; (9): 106–114.
34. Коденцова В.М., Вржесинская А.О., Рисник Д.В., Никиток Д.Б., Тугельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. *Состояние проблемы.* *Вопросы питания.* 2017; 86 (4): 113–124.
35. Yang Q., Cogswell M.E., Hamner H.C., Camiquiry A., Bailey L.B., Pfeiffer C.M., Berry R.J. Folic acid source, usual intake, and folate and vitamin B-12 status in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2006. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2010. January 91(1). P. 64–72.
36. Steegers-Theunissen RP, Obermann-Borst SA, Kremer D, Lindemans J, Siebel C, Steegers EA, Slagboom PE, Heijmans BT. Periconceptional maternal folic acid use of 400 microg per day is related to increased methylation of the IGF2 gene in the very young child. *PLoS One.* 2009 Nov 16; 4 (11): e7845.
37. Koletzko B, Bauer CP, Bung P, Cremer M, Flothkötter M, Hellmers C, et al. German national consensus recommendations on nutrition and lifestyle in pregnancy by the 'Healthy Start – Young Family Network'. *Ann Nutr Metab.* 2013; 63 (4): 311–22.
38. Yajnik CS, Deshmukh US. Fetal programming: maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012 Jun; 13 (2): 121–7.
39. Малкоц А.В., Анастасевич Л.А., Фиацова Н.Н. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста. *Лечащий врач* 2013, 04/13.
40. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Yan H. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China. *Pediatrics.* 2013 Mar; 131 (3): e755–63.
41. Tamura T, Goldenberg RL, Hou J, Johnston KE, Cliver SP, Ramey SL, Nelson KG. Cord serum ferritin concentrations and mental and psychomotor development of children at five years of age. *J Pediatr.* 2002; 140: 165–70.
42. Congdon E.L., Westerlund A., Algarin C.R., et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr.* 2012; 160 (6): 1027–33.
43. Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull.* 2007; 28 (4 Suppl): S560–71.
44. Lozoff B., Jimenez E., Smith J.B. Double burden of iron deficiency in infancy and low socio-economic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006; 160 (11): 1108–13.
45. Fararouei M, Robertson C, Whittaker J, Sovio U, Ruokonen A, Pouta A, Hartikainen AL, Jarvelin MR, Hyppönen E. Maternal Hb during pregnancy and offspring's educational achievement: a prospective cohort study over 30 years. *Br J Nutr.* 2010 Nov; 104 (9): 1363–8.
46. Alwan NA, Hamamy H. Maternal Iron Status in Pregnancy and Long-Term Health Outcomes in the Offspring. *J Pediatr Genet.* 2015 Jun; 4 (2): 111–23.
47. Wang C, Lin L, Su R, Zhu W, Wei Y, Yan J, Feng H, Li B, Li S, Yang H. Hemoglobin levels during the first trimester of pregnancy are associated with the risk of gestational diabetes mellitus, pre-eclampsia and preterm birth in Chinese women: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Jun 26; 18 (1): 263.
48. Patrícia Medeiros Falcão K, Pedrazo Campos Antunes T, do Nascimento Andrade Feitosa A, Victor EG, Nunes Alves de Sousa M, de Abreu LC, Viar de Assis E, Barros de Quental O, Pinheiro Bezerra IM, Azevedo de Freitas Junior H. Association between hypertension and quality of life in pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2016 Aug; 35 (3): 306–14.
49. Catling LA, Abubakar I, Lake IR, Swift L, Hunter PR. A systematic review of analytical observational studies investigating the association between cardiovascular disease and drinking water hardness. *J Water Health.* 2008 Dec; 6 (4): 433–42.
50. Józefczuk J, Kasprzycka W, Czamecki R, Graczyk A, Józefczuk P, Magda K, Lampart U. Homocysteine as a Diagnostic and Etiopathogenic Factor in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Med Food.* 2017 Aug; 20 (8): 744–749.
51. Caulfield LE, Zavaleta N, Chen P, Lazarte F, Albornoz C, Putnick DL, Bornstein MH, DiPietro JA. Maternal zinc supplementation during pregnancy affects autonomic function of Peruvian children assessed at 54 months of age. *J Nutr.* 2011 Feb; 141 (2): 327–32.
52. Желтикова Т.М., Денисов Д.Т., Макроносова М.А. Гендерные и возрастные особенности статуса витамина D (25 (ОН) D) в России. *РМЖ.* 2019; 12: 51–56.
53. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология витамина DDD в Российской Федерации. Остеопороз и остеопатия. 2018; 21 (3): 15–20.
54. Шелепова Е.С., Хазова Е.А., Новикова Т.В., Алыева К.Х., Кузнецова А.В., Заерская И.Е. Влияние дефицита витамина D на скорость костного обмена при беременности. *Трансляционная медицина.* 2016; 3 (4): 20–26.
55. Bouillon R, Marzocchi C., Carmeliet G., Bikle D., White J.H., Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocrine reviews.* 2019; 40 (4): 1109–51.
56. Palacios C., Kostjuk L.K., Pena-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 7: CD008873.
57. Dovnik A., Mujezinovic F. The association of vitamin D levels with common pregnancy complications. *Nutrients.* 2018; 10 (7): 867.
58. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012; 38 (1): 141–160.
59. Hossein-nezhad A., Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012; 15 (6): 567–579.
60. Smit E, Crespo CJ, Michael Y, et al. The effect of vitamin D and frailty on mortality among non-institutionalized US older adults. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66 (9): 1024–1028.
61. Holick MF. Nutrition: D-diabetes and D-death D-efying vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2012 May 29; 8 (7): 388–90.
62. Lucas RM, Ponsoy AL, Pasco JA, Morley R. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. *Nutr Rev.* 2008 Dec; 66 (12): 710–20.
63. Vandevijvere S, Amsalkhir S, Van Oyen H, Moreno-Reyes R. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women: a national cross-sectional survey. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e43868.
64. Maka N., Makrakis J., Parkington, H.C. et al. Vitamin D deficiency during pregnancy and lactation stimulates nephrogenesis in rat offspring. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 55.
65. Nascimento FA, Ceciliano TC, Aguilu MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Maternal vitamin D deficiency delays glomerular maturity in F1 and F2 offspring. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e41740.
66. Karlic H, Varga F. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. *Clin Epigenetics.* 2011; 2 (1): 55–61.
67. Martin R, Harvey NC, Crozier SR, et al. Placental calcium transporter (PMCA3) gene expression predicts intrauterine bone mineral accrual. *Bone.* 2007; 40 (5): 1203–1208.
68. Holick MF. The D-lightful vitamin D for child health. *JPN J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36 (1 suppl): 9S-19S.
69. Laplante A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses.* 2010; 74 (1): 71–75.
70. Студенкин В.М., Казакова К.А., Акоев Ю.С., Мигали А.В., Рахит, недостаточность витамина D и всемирный консенсус по профилактике и лечению нутритивного рахита: взгляд российских педиатров. *Российский педиатрический журнал.* 2017. № 2, 117–122.
71. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Множественная микронутриентная недостаточность у детей дошкольного возраста и способы ее коррекции. *Лечащий врач* № 6/2020; 52–57.
72. Large-scale food fortification. Global Alliance for Food Nutrition Programmes. <https://www.gain-health.org/impact/programmes/large-scale-food-fortification> (дата обращения 01.02.2020).
73. ФАО. Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных наций. <http://www.fao.org/about/ru/> (дата обращения 30.01.2020).
74. About Codex Alimentarius. Codex Alimentarius. International food standards. FAO/WHO. <http://www.fao.org/faowho-codexalimentarius/about-codex/en/> (дата обращения 10.02.2020).
75. Guidelines on food fortification with micronutrients. Ed. by L. Allen, B. de Benoist, O. Dary, R. Hurrell. Geneva: World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2006. P. 331.
76. Standards. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. <http://www.fao.org/faowho-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/en/> (дата обращения 17.01.2020).
77. Biesalski, Hans & Tinz, Jana. (2018). Micronutrients in the life cycle: Requirements and sufficient supply. *NFS Journal.* 11.10.1016/j.nfs.2018.03.001.
78. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr 13; 4 (4): CD004905.
79. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 14; 3 (3): CD004905.
80. Iglesias L, Canals J, Arijia V. Effects of prenatal iron status on child neurodevelopment and behavior: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018 Jul 3; 58 (10): 1604–1614.

**Для цитирования:** Орлова С.В., Коденцова В.М., Никитина Е.А., Пронина О.Е., Прокопенко Е.В., Володзкая А.Н. Состояние нутритивного статуса женщины как одного из механизмов фетального программирования. *Медицинский алфавит.* 2020; (26): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-6-11>.

**For citation:** Orlova S. V., Kodentsova V. V., Nikitina E. A., Pronina O. E., Prokopenko E. V., Vodolazkaya A. N. State of nutritional status of woman as one of mechanisms of fetal programming. *Medical alphabet.* 2020; (26): 6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-6-11>.



# Кросс-секционное исследование риска различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста на фоне крайне низкого потребления омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

О. А. Громова, д.м.н., проф., в.н.с., научный рук.<sup>1,2</sup>

А. Н. Галустян, к.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики<sup>3</sup>

Т. Р. Гришина, д.м.н., проф., зав. кафедрой фармакологии<sup>4</sup>

А. Г. Калачева, к.м.н., доцент кафедры фармакологии<sup>4</sup>

Н. П. Лапочкина, д.м.н., доцент, зав. кафедрой онкологии, акушерства и гинекологии<sup>4</sup>

О. А. Лиманова, к.м.н., доцент кафедры фармакологии<sup>4</sup>

С. И. Малявская, д.м.н., проф., проректор по научной работе<sup>5</sup>

Н. И. Тапильская, д.м.н., проф., в.н.с. отделения вспомогательных репродуктивных технологий<sup>6</sup>

Н. К. Тетруашвили, д.м.н., зав. 2-м отделением акушерским патологии беременности<sup>7</sup>

И. Ю. Торшин, к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт фармакоинформатики ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“» РАН, Москва

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Иваново

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Архангельск

<sup>6</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», Санкт-Петербург

<sup>7</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва

## Cross-sectional study of various diseases risk in reproductive age women on background of extremely low intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids

O. A. Gromova, A. N. Galustyan, T. R. Grishina, A. G. Kalacheva, N. P. Lapochkina, O. A. Limanova, S. I. Malyavskaya, N. I. Tapilskaya, N. K. Tetruashvili, I. Yu. Torshin

Federal Research Centre 'The Informatics and Management', Moscow; Big Data Storage and Analysis Centre of Moscow State University n.a. M. V. Lomonosov, Moscow; Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg; Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; Northern State Medical University, Arkhangelsk; Scientific and Research Institute for Obstetrics and Gynecology n.a. D. O. Ott, Saint Petersburg; National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V. I. Kulakov, Moscow; Russia

### Резюме

Недостаточная обеспеченность женщин репродуктивного возраста омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), в том числе эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК), повышает риск репродуктивных и соматических патологий. В статье представлены результаты кросс-секционного исследования россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет, n = 1225). Суммарное потребление омега-3 ПНЖК было весьма низким (150 ± 99 мг/сут), а потребление ЭПК и ДГК – чрезвычайно низким: ЭПК 42 ± 35 мг/сут (рекомендовано 600 мг/сут), ДГК 39 ± 33 мг/сут (рекомендовано 700 мг/сут). Более низкое суммарное потребление омега-3 ПНЖК было ассоциировано с депрессивными синдромами (P = 0,0104), дисфункцией сердечного клапана (P = 0,0310), повышенной частотой герпетической инфекции (P = 0,0284) и недостаточным потреблением других микронутриентов (витаминов группы В, цинка, железа, селена, витамина А). Низкое потребление ЭПК ассоциировано со сниженными уровнями фолликул-стимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (P = 0,0352), гипергомоцистеинемией (P = 0,0115), гиперинсулинемией (P < 0,00001), патологией печени (P = 0,0061) и с повышенным накоплением кадмия, ртути и свинца (P = 0,0352). Низкое потребление ДГК было ассоциировано с гиперинсулинемией (P < 0,0001), патологией печени (P = 0,0370), длительным заживлением ран (P = 0,056), сниженными уровнями ФСГ (P = 0,0350), хроническим бронхитом (P = 0,0524), депрессией (P = 0,0110) и полипрагмацией (P < 0,00001). Количество женщин, регулярно употребляющих препараты на основе ЭПК/ДГК, не превышало 6,5% (n = 80). Таким образом, дотация ДГК/ЭПК является важным ресурсом для улучшения соматического и репродуктивного здоровья россиянок 18–35 лет.

Ключевые слова: кросс-секционное исследование, омега-3 ПНЖК, опросники питания, топологический анализ данных.

### Summary

Insufficient provision of women of reproductive age with omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA), including eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), increases the risk of reproductive and somatic pathologies. The article presents the results of a cross-sectional study of Russian women of reproductive age (18–35 years old, n = 1225). The total consumption of omega-3 PUFA was very low (150 ± 99 mg/day), and the consumption of EPA and DHA was extremely low: EPA 42 ± 35 mg/day (recommended 600 mg/day), DHA 39 ± 33 mg/day (recommended 700 mg/day). Lower total intake of omega-3 PUFAs was associated with depressive syndromes (P = 0.0104), heart valve dysfunction (P = 0.0310), increased frequency of herpes infection (P = 0.0284), and insufficient intake of other micronutrients (vitamins group B, zinc, iron, selenium, vitamin A). Low consumption of EPA is associated with decreased levels of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (P = 0.0352), hyperhomocysteinemia (P = 0.0115), hyperinsulinemia (P < 0.00001), liver disease (P = 0.0061) and with increased accumulation of cadmium, mercury and lead (P = 0.0352). Low DHA intake was associated with hyperinsulinemia (P < 0.0001), liver disease (P = 0.0370), prolonged wound healing (P = 0.0560), decreased FSH levels (P = 0.0350), chronic bronchitis (P = 0.0524), depression (P = 0.0110) and polypharmacy (P < 0.00001). The number of women regularly using EPA/DHA-based drugs did not exceed 6.5% (n = 80). Thus, the DHA/EPA subsidy is an important resource for improving the somatic and reproductive health of Russian women aged 18–35 years.

Key words: cross-sectional study, omega-3 PUFA, nutritional questionnaires, topological data analysis.



## Введение

Десятки тысяч исследований, проведенные по всему миру, показали фундаментальное значение микронутриентов для репродуктивного здоровья женщины. Эти эссенциальные факторы питания абсолютно необходимы для нормального обмена веществ, роста и развития плода, защиты организма беременной от вредных воздействий окружающей среды [1–3].

Адекватное потребление микронутриентов особенно важно в первую тысячу дней жизни: 270 дней внутриутробного развития и первые 2 года жизни (730 дней) [4]. Концепция первых тысячи дней жизни важна потому, что достаточное потребление микронутриентов в период всей беременности и лактации влияет на здоровье в течение всей последующей жизни человека [5]. Клинико-эпидемиологические исследования показали, что питание матери во время беременности и лактации определяет нейрофизиологическое развитие, формирование иммунитета и здоровой микробиоты у ребенка [6]. Достаточное потребление микронутриентов женщиной в первые тысячу дней жизни плода (ребенка) устраняет метаболические нарушения [7], профилактирует пороки развития плода [8], повышает нутритивное качество материнского молока и в последующем предупреждает развитие у ребенка хронических заболеваний – ожирения, сахарного диабета, бронхиальной астмы, артериальной гипертензии [9, 10].

Сочетанные дефициты многих микронутриентов, влияющих на развитие ребенка в первые тысячу дней, широко распространены среди женщин репродуктивного возраста в России, а также в европейских и азиатских странах. Сниженная обеспеченность женщин такими микронутриентами, как витамины В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, Е, магнием, селеном, цинком достоверно ассоциирована с нарушениями липидного профиля крови, повышенным риском гипергомоцистеинемии, нарушениями барьерной функции кожи, эндометриозом, ожирением и частыми ОРЗ [11], что негативно влияет на течение беременности.

Омега-3 ПНЖК – крайне недооцененная группа микронутриентов. Исследования по взаимосвязи обеспеченности организма омега-3 ПНЖК с риском различных заболеваний проводятся преимущественно в кардиологии (GISSI Prevenzione, GISSI-HF, ASCEND, ORIGIN, VITAL и др.): относительный риск сердечно-сосудистой патологии при приеме стандартизированных омега-3 ПНЖК снижается по крайней мере на 8–10%. В то же время омега-3 ПНЖК характеризуются широким спектром молекулярно-физиологических эффектов, включающих противовоспалительный, антиаритмический, антиагрегантный и др. [12], а низкая обеспеченность организма омега-3 ПНЖК повышает риск соматических и репродуктивных заболеваний [13].

В частности, омега-3 ПНЖК модулируют метаболизм простагландинов и их производных. Кроме того, ЭПК и ДГК необходимы для синтеза медиаторов разрешения воспаления – резолвинов, нейропротектинов и маресинов [14]. При дефиците омега-3 ПНЖК во время беременности у женщин чаще возникает послеродовая депрессия.

У детей, выношенных на фоне дефицита омега-3 ПНЖК в организме матери, страдают интеллектуальное развитие, речь, чаще отмечается патология зрения [4]. Поэтому недостаточное потребление омега-3 ПНЖК является важным фактором риска патологий беременности, преждевременных родов, послеродовой депрессии, нарушения лактации, снижения качества грудного молока и др.

В настоящем исследовании представлены результаты кросс-секционного исследования россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет,  $n = 1225$ ), основанного на выборке из базы данных (БД) Института микроэлементов (ИМБД) – разносторонней медицинской информации для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ Московского сотрудничающего центра Института микроэлементов при ЮНЕСКО (<http://trace-elements.ru>). Для анализа комплексных взаимодействий были использованы современные методы топологического анализа данных, разрабатываемые в рамках алгебраического подхода к распознаванию [15–17]. Использование этих новейших методов анализа связано с тем, что обычные статистические модели, повсеместно используемые для анализа биомедицинских данных, не позволяют проводить исчерпывающий анализ взаимосвязей в больших массивах разнородных признаков (то есть параметров состояния здоровья пациентов).

## Материалы и методы

### База данных

ИМБД содержит медицинскую информацию для нескольких тысяч пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ. Пополнение ИМБД осуществляется не только за счет проведения собственных исследований, но и за счет данных, содержащихся в таких БД, как комплексы баз данных NCBI, EUROCAT, GPRD и др. Для каждого пациента в ИМБД вводятся демографические параметры, род занятий, антропометрия, состояние сердечно-сосудистой системы, оценка физической активности, употребление алкоголя и курение табака, стандартный и биохимический анализы крови (в том числе на глюкозу, инсулин, С-пептид, гликированный гемоглобин, витамины), медицинский анамнез (в том числе акушерский и гинекологический, эндокринологический, дерматологический, урологический и др.), текущие оценки состояния здоровья по различным шкалам, оценки потребления различных витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и дневникам диеты и другие. В настоящем исследовании на основании информации в ИМБД была сформирована когорта россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет;  $n = 1225$ ).

### Методы интеллектуального анализа данных

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализов. Сравнение

прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия  $\chi^2$ , Т-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни и тест Стьюдента. Использовались прикладная программа Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений численных параметров, нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования и построения метрических карт [18–20].

*Установление интервалов информативных значений численных показателей состояний пациентов.* Диагностические критерии в медицине формируются как совокупности логических правил «если... то...» и других, то есть врачи-исследователи, как правило, сводят диагностические критерии к некоторой бинарной форме (например, «температура выше или равна 37 °С» – «температура ниже 37 °С», «уровни гемоглобина ниже 100 г/л» – «гемоглобин более 100 г/л») или комбинациям нескольких бинарных признаков («гемоглобин ниже 130 г/л, у мужчин, возраст более 70 лет»). Поэтому при анализе данных необходимо проведение некоторой процедуры разбиения значений численных показателей на интервалы информативных значений (так называемая факторизация).

Таким образом, после сбора данных исследования каждый пациент характеризуется набором описаний – клиническими симптомами, демографическими, биохимическими и другими параметрами. Пусть  $T$  – исходная таблица данных описаний  $n$  пациентов, в которой каждая строка соответствует массиву данных из  $m$  признаков о состоянии конкретного пациента;  $r_\lambda = (r_{\lambda 1}, r_{\lambda 2}, \dots, r_{\lambda m})$  –  $\lambda$ -й вектор размерности факторизации,  $\lambda = 1 \dots L$  и  $X_\lambda$  –  $\lambda$ -я факторизованная таблица бинарных описаний. Факторизирующей функцией  $\varphi_\lambda$  назовем отображение  $\varphi(r_\lambda): X_\lambda = \varphi(r_\lambda, T)$ . Определим операцию конкатенации матриц описаний « $X_1 \cup X_2$ » как теоретико-множественное объединение столбцов матриц  $X_1$  и  $X_2$ . Тогда  $X = \cup X_\lambda = \{x_{ij}\}$  – таблица элементарных бинарных описаний пациентов над заданным  $\{r_\lambda\}$ , в которой  $x_{ij}$  – значение  $i$ -го элементарного бинарного описания  $j$ -го пациента.

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

*Нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования.* Одной из основных проблем анализа биомедицинских данных является

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

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

Полученные в работах [18–20] результаты позволили разработать семейство новейших алгоритмов поиска сгущений (или так называемых алгоритмов кластеризации), которые основаны на восстановлении множества по компонентам его проекции на оси метрической конфигурации. Параметрами произвольного алгоритма из этой группы являются способ вычисления значений метрики  $\rho_{ij}$  и распределение  $\sigma$ . Алгоритмы могут отличаться друг от друга используемым определением обобщенной плотности  $\eta$ , способом построения непрерывных представлений  $i$ -спектров  $\{\gamma_i^\sigma(r)\}$  (осуществляемым причем с точностью до  $\sigma$ ), способом выбора окрестности точки при анализе сгущений, способом выбора границ сгущений (или, наоборот, разрежений), критериями оценки качества набора сгущений и др.

В целом алгоритм данного семейства строится следующим образом. На первом шаге алгоритма, при заданном распределении  $\sigma$ -изоморфизма, для каждой  $i$ -й точки  $\rho$ -конфигурации  $a$  вычисляются  $i$ -спектры  $\{F_i(r) = \gamma_i(r)\}$ , их непрерывные представления  $\{F_i(r) = \gamma_i^\sigma(r)\}$  и профили обобщенной плотности  $\{\eta_i(r) = F_i'(r) = f_i(r)\}$   $i$ -спектром называется функция  $\gamma_i(r)$ , которой соответствует подстановка  $\gamma_i = ((\rho_{ij}, |\hat{O}_i(a, \rho_{ij})| / N), \rho_{ij} \leq \rho_{ij2} \leq \dots \leq \rho_{ijN})$ , где  $\hat{O}_i(a, x) = \{j \in a \mid \rho_{ij} \leq x\}$  – замкнутая сферическая  $x$ -окрестность  $i$ -й точки в  $a$ .

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



ляются как  $S_{ik} = \{s_{ik} = j | \rho_{ij} \in \pi_{ik}, m = 1..n_{ik}, j = 1..N\}$ , где  $n_{ik} = |S_{ik}|$ , а множества  $\{\pi_{ik}\}$  представляют собой множества интервалов, локализирующих пики обобщенной плотности  $\eta_i(r)$  на  $i$ -й оси. Множества  $\rho_i = \{\pi_{ik}\} = \{[lb(r_k, \kappa_{i,min}) \dots rb(r_k, \kappa_{i,min})] | r_k \in \kappa_{i,max}\}$ ,  $k = 1 \dots |\kappa_{i,max}|$  вычисляются с использованием функции выделения элемента множества  $k$ , ближайшего к  $r$  слева,  $lb(r, \kappa) = a \in \kappa, a < r | \forall b \in \kappa, b < r : r - b > r - a$ , функции выделения элемента множества  $k$ , ближайшего к  $r$  справа,  $rb(r, \kappa) = a \in \kappa, a > r | \forall b \in \kappa, b > r : b - r > a - r$ . Множества  $\kappa_{i,min}$  и  $\kappa_{i,max}$  вычисляются на основании определенных на первом этапе профилей обобщенной плотности  $\{\eta_i(r) = F'_i(r) = f_i(r)\}$ ,  $\kappa_{i,min} = \{r \in R | (\eta'_i(r) = 0) \wedge (\eta''_i(r) > 0)\}$ , а множество координат всех максимумов обобщенной плотности – как  $\kappa_{i,max} = \{r \in R | (\eta'_i(r) = 0) \wedge (\eta''_i(r) < 0)\}$ .

На третьем шаге на основании множества  $\{S_j\}$  находится множество  $X_\alpha = \{\chi_j = |S_j| / N\}$ , каждый элемент которого является оценкой того, насколько часто  $j$ -я точка входит в пики плотности (и потенциально входит в сгущение). Строится упорядоченное множество  $\hat{1}^- X_\alpha$ , в котором точки  $\alpha$  расположены по убыванию значений оценок  $|S_j| / N$ . Одновременно для каждой точки в списке  $\hat{1}^- X_\alpha$  определяется система  $\beta$ -окрестностей  $\hat{O}_\beta(j, r)$  и находится соответствующее зерно  $\hat{O}_\beta(j, 0)$ . Альтернативно возможно вычислить значения  $V_\alpha = \{\sum_{i=1}^N \lambda_i(j), i = 1..N\}$ , где  $\lambda_i(j)$  оценивает выполнимость условия вхождения  $j$ -й точки в максимум обобщенной плотности  $i$ -й оси,  $\lambda_i(j) = (\exists r \in \kappa_{i,max} | \sigma(|r - \rho_{ij}|) < 1)$  и провести упорядочение точек и зерен по списку  $\hat{1}^- V_\alpha$ . Далее на основании упорядоченного списка зерен и окрестностей  $\hat{O}_\beta(j, r)$  строится дерево возможных  $(\xi, \gamma)$ -разбиений [19] точек  $\alpha$  и на основании тех или иных критериев оценки качества набора сгущений проводится анализ дерева возможных  $(\xi, \gamma)$ -разбиений. Пример реализации такого алгоритма нахождения сгущений посредством итеративной процедуры более подробно описан в работах [15–17].

**Построение метрических карт.** Как было указано выше, карта метрической конфигурации или *метрическая карта* является наглядной диаграммой, отражающей весь массив исследованных корреляций. С математической точки зрения, метрическая карта представляет собой проекцию метрической конфигураций на плоскость. Эта проекция осуществляется на основе определенной ранее матрицы  $D$  расстояний точек  $\rho$ -сети до остальных точек  $X$ . Посредством гомоморфного преобразования метрическая конфигурация  $(X, \rho)$ , описанная

матрицей  $D$ , проецируется в декартово пространство  $R^n$  размерности  $n$ . Подпространство  $R^3 \subseteq R^n$ , построенное на двух главных вершинах  $\rho$ -сети, и содержит искомую проекцию исследуемой метрической конфигурации на плоскость.

## Результаты

В выборке обследованных женщин 18–35 лет ( $n = 1225$ ) 200 женщин (18%) были беременны на момент обследования. У 943 (77%) участниц была установлена хотя бы одна беременность в анамнезе. При этом у 772 участниц (63%) в анамнезе зарегистрировано грудное вскармливание новорожденного ребенка. Возраст первой беременности составил  $24,0 \pm 4,5$  года.

Результаты настоящего кросс-секционного исследования указали на низкое потребление омега-3 ПНЖК в среднем по выборке ( $150 \pm 99$  мг/сут, норма – 600–1000 мг/сут). Более низкое диетарное потребление омега-3 ПНЖК было ассоциировано с депрессивными синдромами ( $P = 0,0104$ ), пролапсом митрального клапана ( $P = 0,0310$ ), герпетической инфекцией ( $P = 0,0284$ ), хроническим бронхитом ( $P = 0,0400$ ), депрессией ( $P = 0,0350$ ), утратой коренных зубов ( $P = 0,0140$ ), аутоиммунными заболеваниями ( $P = 0,0310$ ).

Низкое потребление ЭПК ассоциировано со снижением концентраций фолликул-стимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона ( $P = 0,0352$ ), гипергомоцистеинемией ( $P = 0,0115$ ), гиперинсулинемией ( $P < 0,00001$ ), патологией печени ( $P = 0,0061$ ) и накоплением токсических металлов – кадмия, ртути и свинца ( $P = 0,0352$ ). Сниженное потребление ДГК было также ассоциировано с гиперинсулинемией ( $P < 0,0001$ ), патологией печени ( $P = 0,0370$ ), длительным заживлением ран ( $P = 0,0560$ ) и со сниженными уровнями ФСГ ( $P = 0,0350$ ). Кроме того, недостаточное потребление ДГК соответствовало повышенному риску хронического бронхита ( $P = 0,0524$ ), патологии печени ( $P = 0,0370$ ), депрессии ( $P = 0,0110$ ) и также полипрагмазии ( $P < 0,00001$ ).

Среднесуточное потребление двух основных разновидностей омега-3 ПНЖК, ЭПК и ДГК, было чрезвычайно низким и составило всего  $42 \pm 35$  мг/сут для ЭПК (норма 600 мг/сут) и  $39 \pm 33$  мг/сут для ДГК (норма 700 мг/сут) [14]. При этом 95% обследованных женщин потребляли не более 82 мг/сут ЭПК и не более 110 мг/сут ДГК (рис. 1).

В России рекомендовано среднесуточное потребление 700 мг/сут ДГК и 600 мг/сут ЭПК [15], то есть в сумме

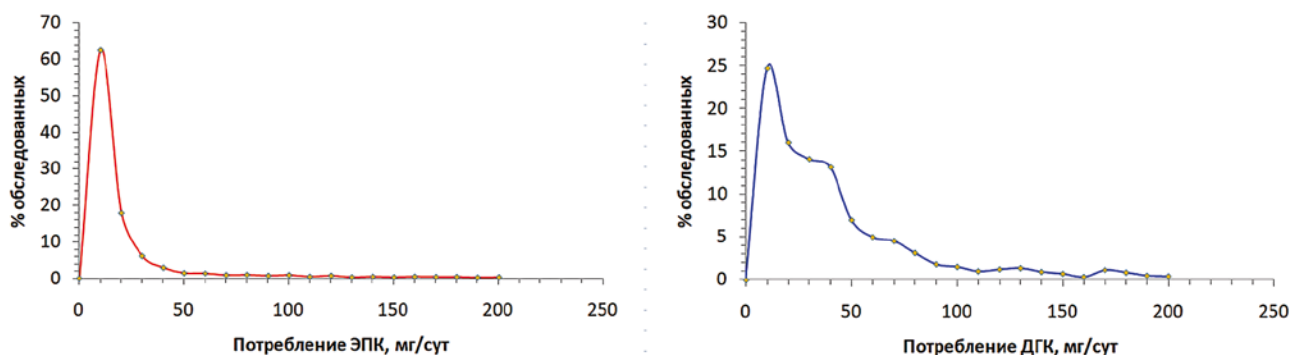


Рисунок 1. Распределение пациенток по потреблению ЭПК и ДГК (мг/сут).

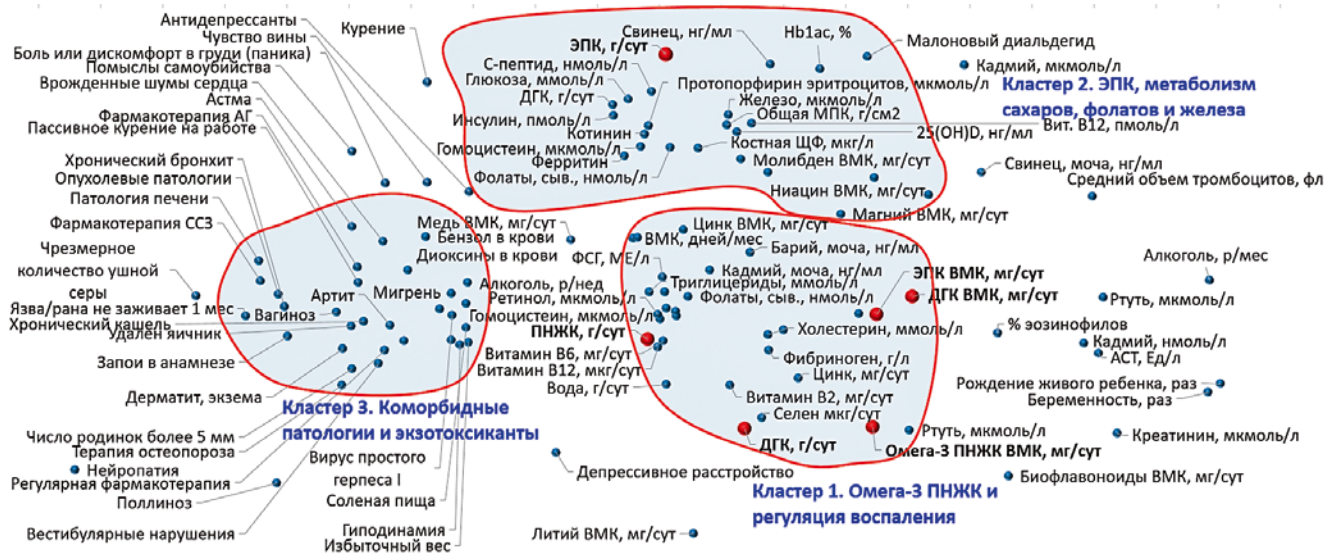


Рисунок 2. Метрическая карта исследования и сгущения (кластера) исследованных показателей в когорте россиянок репродуктивного возраста (n = 1225; 18–35 лет). Приведены 180 из 437 исследованных показателей, которые были достоверно ассоциированы с показателями потребления омега-3 ПНЖК обследованными.

1300 мг/сут. По разным странам рекомендации по приему омега-3 ПНЖК колеблются от 500 до 2000 мг/сут с верхним допустимым пределом потребления 3000 мг/сут [4]. Таким образом, в исследуемой группе россиянок 18–35 лет отмечен выраженный дефицит диетарного потребления ЭПК и ДГК.

Анализ взаимодействий между обеспеченностью ДГК/ЭПК и состоянием здоровья участниц был проведен посредством современных методов интеллектуального анализа данных – метрических сгущений и метрических карт. В ходе настоящего исследования для каждой из пациенток был собран массив из 437 параметров, включающих антропометрические, демографические, клинико-лабораторные, иммуногистохимические и другие данные. Такой массив данных соответствует  $437 \cdot 436/2 = 95\,266$  парных корреляций параметров,  $4,14 \cdot 10^7$  тройственных взаимодействий и т. д. При использовании только стандартных статистических подходов невозможно компактно описать все эти взаимодействия между изученными параметрами.

Применяемый в настоящей работе метод метрических сгущений и метрических карт позволяет наглядно представить весь массив достоверных корреляций на одной диаграмме, называемой метрической картой исследования. Она представляет каждый из исследованных параметров точкой на плоскости (рис. 2). Расстояние между каждой парой точек пропорционально степени взаимодействия (корреляции) между соответствующими параметрами. Соответственно кластеры (сгущения) на метрической карте исследования отражают степень корреляции между группами параметров. Анализ метрической карты настоящего исследования позволил установить наличие трех сгущений (кластеров) взаимодействий между параметрами исследования (рис. 2).

Таким образом, весь массив корреляций в настоящем исследовании можно описать в терминах взаимодействий всего трех кластеров: 1) омега-3 ПНЖК и регуляция вос-

паления; 2) ЭПК, метаболизм сахаров, фолатов и железа; 3) коморбидные патологии и экзотоксиканты. Кластеры отражают взаимосвязи между анамнезом, клинической симптоматикой, уровнями витаминов, вредными привычками, параметрами биохимии крови и др. (см. далее).

В кластере 1 «омега-3 ПНЖК и регуляция воспаления» представлены взаимодействия между показателями суточного потребления омега-3 ПНЖК (общее потребление, ДГК/ЭПК по отдельности, ДГК/ЭПК в составе витаминно-минеральных комплексов), показателями *воспаления* (концентрации фибриногена, гомоцистеина, токсических ртути, бария, кадмия в биосубстратах, наличие краснухи и ветряной оспы в анамнезе) и атеросклеротического поражения эндотелия сосудов (концентрации холестерина и триглицеридов в крови, индекс массы тела). Эти взаимодействия омега-3 ПНЖК опосредованы потреблением, концентрацией в крови и ряда *других микронутриентов* (витаминов А, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолатов, цинка селена).

В кластере 2 «ЭПК, метаболизм сахаров, фолатов и железа» представлены ассоциации суточного потребления ЭПК с показателями состояния углеводного метаболизма (глюкоза, инсулин, Hb1ac% в крови), маркерами воспаления (гомоцистеин, ферритин, свинец, малоновый диальдегид, котинин, протопорфирин эритроцитов), показателями метаболизма костной ткани (общая минеральная плотность кости (МПК), концентрации костной щелочной фосфатазы (ЩФ) и основного метаболита витамина D – 25(OH)D) и потреблением других микронутриентов (витамины РР, В<sub>12</sub>, фолаты, железо, хром, магний, молибден).

В кластере 3 «коморбидные патологии и экзотоксиканты» представлены ассоциации между *ятрогенными факторами* (фармакотерапия, полипрагмазия), *экзотоксикантами* (пассивное курение, содержание токсических веществ в крови, запои в анамнезе и др.) и встречаемостью различных хронических коморбидных патологий (астма, хронический бронхит, патология печени, опухолевые



Достоверные ассоциации уровня потребления омега-3 ПНЖК (ДГК, ЭПК и др.) с различными параметрами состояния здоровья женщин 18–35 лет ( $n = 1225$ )

Признак	Да		Нет		P
	M	m	M	m	
Пассивное курение	148,4	105,7	152,1	95,8	0,001519
Миопия	147,2	96,0	152,2	99,4	0,009420
Кормление в анамнезе	150,7	92,4	142,7	105,6	0,000016
Рыба чаще раза в месяц	154,3	95,7	145,4	105,7	0,002660
Чувство вины	139,7	73,6	166,9	101,4	0,050850
Чувство никчемности	116,2	58,7	162,3	90,1	0,010430
Помыслы о самоубийстве (послеродовая депрессия)	69,9	63,7	170,6	59,0	0,050100
Дисфункция сердечного клапана (пролапс митрального клапана)	52,6	38,7	168,5	96,1	0,030860
Герпетическая инфекция	149,9	93,0	157,4	107,7	0,028350
Хронический кашель	127,3	74,2	152,8	100,1	0,055400
Прием микронутриентных комплексов	156,7	96,6	146,3	99,8	0,000013

Примечание: M – среднее потребление; m – стандартное отклонение.

патологии, артрит, наличие диабета в семейном анамнезе, затрудненное заживление ран, дерматит, экзема, вирус простого герпеса и др.). Как показано ниже, эти факторы ассоциированы с недостаточным потреблением омега-3 ПНЖК в форме ЭПК и ДГК.

И наоборот, более высокое потребление омега-3 ПНЖК было достоверно ассоциировано с нормализацией концентраций ФСГ ( $P = 0,032$ ), инсулина ( $P = 0,006$ ) и глюкозы ( $P = 0,00003$ ). На рисунке 2 эти и многие другие взаимодействия представлены в форме метрической карты. Далее мы рассмотрим достоверные ассоциации между различными показателями состояния здоровья обследованных и показателями потребления омега-3 ПНЖК (суточное потребление омега-3 ПНЖК, а также ЭПК и ДГК по отдельности, см. табл. 1–3).

Более высокая обеспеченность омега-3 ПНЖК была ассоциирована с более высоким потреблением рыбы (более раза в месяц;  $P = 0,0027$ ) и приемом микронутриентных комплексов (МНК,  $P = 0,000013$ ), а более низкая – с наличием пассивного курения ( $P = 0,00152$ ). Сниженное потребление омега-3 ПНЖК было ассоциировано с миопией ( $P = 0,0094$ ), герпетической инфекцией ( $P = 0,0284$ ), пролапсом митрального клапана ( $P = 0,0310$ ) и проявлениями послеродовой депрессии ( $P < 0,0500$ ). С пролапсом митрального клапана было ассоциировано выраженное снижение суточного потребления омега-3 ПНЖК (всего  $52,6 \pm 38,7$  мг/сут, контроль –  $168,5 \pm 96,1$  мг/сут;  $P = 0,0309$ ).

Наиболее яркие и дозозависимые корреляции отмечены между потреблением омега-3 ПНЖК и проявлениями послеродовой депрессии (рис. 3). Слабому проявлению депрессии в виде хронического чувства вины соответствовало сравнительно небольшое снижение потребления омега-3 ПНЖК ( $139,7 \pm 73,6$  мг/сут, контроль –  $166,9 \pm 101,4$  мг/сут;  $P = 0,05$ ). Умеренному проявлению депрессии (так называемое чувство никчемности) соответствовало более выраженное снижение ( $116,2 \pm 58,7$  мг/сут, контроль –  $162,3 \pm 90,1$  мг/сут;  $P = 0,01043$ ). Выраженному проявлению послеродовой депрессии (помыслы самоубийства) соответствовало столь же выраженное снижение ежедневного потребления омега-3 ПНЖК  $69,9 \pm 63,7$  мг/сут, контроль –  $170,6 \pm 59,0$  мг/сут;  $P = 0,0501$ ).

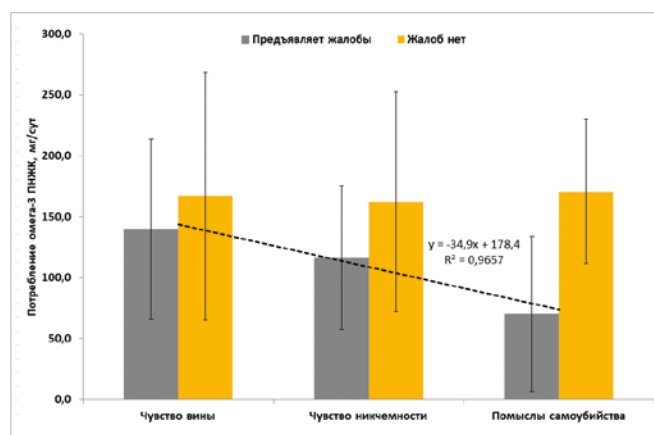


Рисунок 3. Различные признаки проявлений послеродовой депрессии и потребление омега-3 ПНЖК у женщин 18–35 лет ( $n = 1225$ ).

Известно, что омега-3 ПНЖК играют существенную роль в профилактике депрессивных состояний (в частности, послеродовой депрессии). Исследования, проведенные в разных странах, указали на достоверную ассоциацию между уровнем ДГК (измеряется в грудном молоке) и послеродовой депрессией [14].

Между низким потреблением ЭПК из микронутриентных комплексов, как было установлено, имеются достоверные ассоциации с широким кругом патологий (табл. 2), относящихся ко всем трем кластерам на рисунке 2. Например, низкое потребление ЭПК было ассоциировано с наличием нескольких крупных (более 5 мм) родинок ( $P = 0,035$ ), что, по данным клинико-эпидемиологических исследований, ассоциировано с повышенным риском меланомы у женщин [21]. На фоне низкого потребления ЭПК чаще наблюдаются сниженные уровни ФСГ и ЛГ в крови ( $P = 0,0350$ ), в то время как концентрации гомоцистеина ( $P = 0,0115$ ), глюкозы ( $P = 0,0525$ ) и инсулина ( $P = 8E^{-08}$ ) повышены (рис. 4). Усиленное накопление токсических кадмия и свинца также ассоциировано с весьма низким потреблением ЭПК ( $P = 0,0370$ ).

Помимо упоминаемых выше патологических состояний (признаки депрессии, наличие крупных родинок, меланомы, сниженные уровни ФСГ и ЛГ, повышенные уровни гомоцистеина, глюкозы, инсулина, токсических металлов),

Достоверные ассоциации уровня потребления ЭПК из микронутриентных комплексов с параметрами состояния здоровья женщин 18–35 лет (n = 1225)

Признак	Да		Нет		P
	M	m	M	m	
ФСГ менее 5 МЕ/л	31,6	9,4	89,0	44,5	0,035200
ЛГ менее 3 МЕ/л	33,6	9,4	87,0	40,1	0,030500
Переливание крови в анамнезе	23,1	1,0	75,8	44,7	0,011520
Поллиноз	1,5	0,5	34,4	110,7	0,018990
Язва (рана) не заживает 1 месяц	2,0	0,8	9,9	11,6	0,031840
Нет родинок более 5 мм	89,0	44,0	22,0	8,0	0,035200
Кадмий менее 2 нмоль/л	79,8	44,7	20,1	3,0	0,015000
Гомоцистеин менее 6 мкмоль/л	75,8	44,0	23,1	20,0	0,011520
Ретинол менее 1 мкмоль/л	23,1	0,0	75,8	44,7	0,011520
Чрезмерное количество ушной серы	2,3	0,8	22,0	9,9	0,050400
Чувство вины	2,8	2,1	109,0	97,7	0,000151
Помыслы о смерти	1,0	1,0	62,7	97,4	0,000488
Антидепрессанты	2,0	2,0	44,5	44,0	0,011130
Страх смерти	1,8	0,8	45,1	37,0	0,002470
Средний объем тромбоцитов менее 8 фл	89,0	42,5	32,6	9,4	0,035200
Фибриноген менее 3 г/л	89,0	42,5	23,1	0,0	0,002746
Протопорфирин менее 1,2 мкмоль/л	75,8	44,7	23,1	0,0	0,011520
Глюкоза ниже 4,1 ммоль/л	165,8	91,5	15,0	8,0	0,052500
Инсулин ниже 38 пмоль/л	155,0	80,0	25,0	12,0	7,88E-08
Кадмий в моче ниже 0,07 нг/мл	99,0	57,0	38,0	8,0	0,035200
Свинец в моче ниже 0,2 нг/мл	89,0	42,5	31,6	9,4	0,037000
Алкоголь, регулярный прием	5,0	2,0	16,7	7,9	0,000600
МПК, абсорбциометрия менее 0,7 г/см <sup>2</sup> , правая рука	32,6	9,4	89,0	42,5	0,035200

Примечание: M – среднее потребление (мг/сут); m – стандартное отклонение (мг/сут).

низкое потребление ДГК (табл. 3) было ассоциировано с рядом дополнительных особенностей в исследованной когорте россиянок 18–35 лет.

Прежде всего следует отметить очевидный неврологический профиль нарушений, связанных с низким потреблением ДГК: нарушения слуха ( $P = 0,000039$ ), боли

в икроножных мышцах вследствие диабетической невропатии ( $P = 0,01203$ ), боли (покалывание) в конечностях ( $P = 0,0493$ ), нарушения вестибулярного аппарата, приводящие к падениям ( $P = 0,0540$ ), см. рисунок 5.

Крайне интересно отметить ассоциацию между очень низким потреблением ДГК ( $10,2 \pm 2,1$  мг/сут) и повышенной встречаемостью гиповитаминоза D (25(OH)D ниже 15 нг/мл;  $P = 0,000039$ ). Клинико-эпидемиологические исследования подтвердили взаимосвязь между низкими концентрациями 25(OH)D в сыворотке крови и частотой падений [2]. Также очень низкое потребление ДГК из МНК было ассоциировано с быстрой утомляемостью и плохой переносимостью физических нагрузок обследованными женщинами ( $P = 0,000007$ ).

Следует подчеркнуть, что метрическая карта на рисунке 2, представляющая результаты ис-

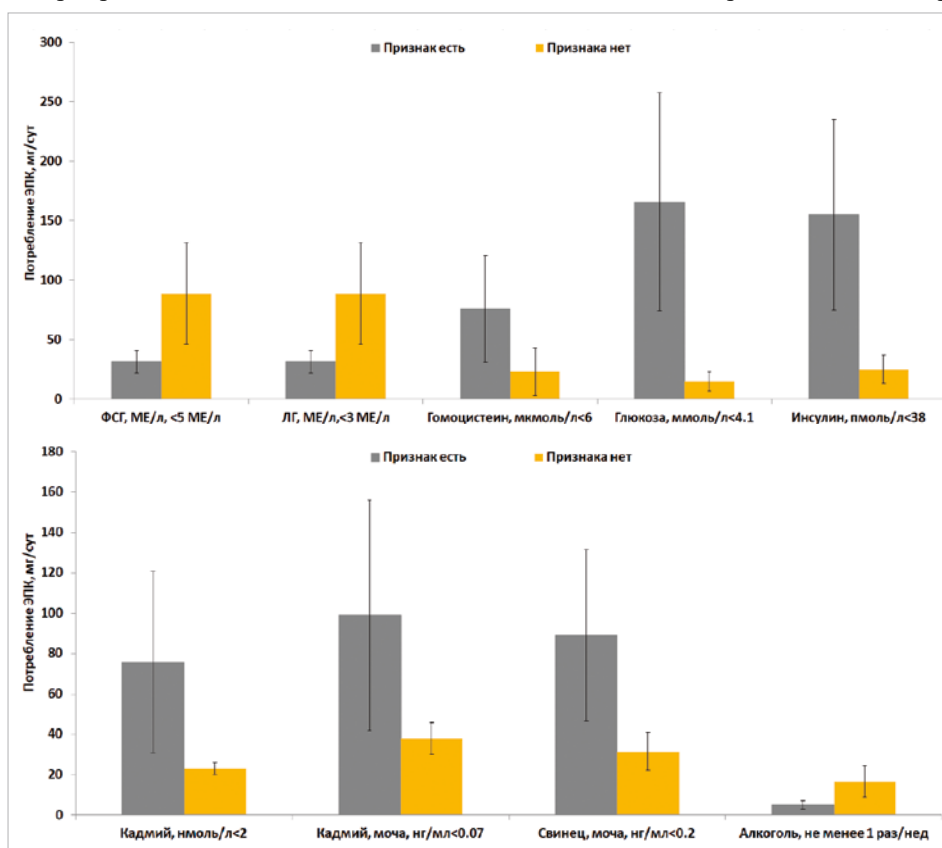


Рисунок 4. Потребление ЭПК и различные показатели метаболизма у женщин 18–35 лет (n = 1225).



**Достоверные ассоциации уровня потребления ДГК из микронутриентных комплексов (мг/сут) с параметрами состояния здоровья женщин 18–35 лет (n = 1225)**

Признак	Да		Нет		P
	M	m	M	m	
Плохая переносимость физических нагрузок	10,2	2,1	175,0	88,8	0,000007
ФСГ менее 3,5 МЕ/л	24,4	1,5	60,5	26,5	0,035200
Эмфизема	1,5	1,8	70,9	63,0	0,021890
Хронический бронхит	1,5	1,0	39,0	22,0	0,052400
Патология печени	2,0	0,8	36,0	21,0	0,037140
Язва (рана) не заживает 1 месяц	2,5	1,1	29,0	24,0	0,076000
Боли/покалывание в конечностях	3,5	1,7	13,6	10,5	0,049300
Боли в икроножных мышцах	6,4	5,3	18,6	10,5	0,012030
Число родинок более 5 мм – нет	60,5	26,5	25,9	2,1	0,035200
Меланома	1,0	0,0	37,0	25,0	0,001640
Вагиноз	10,2	2,1	140,3	105,6	0,005997
Рыба чаще раза в месяц	84,1	238,7	29,8	52,9	0,016550
Нет нарушений слуха	122,6	34,6	10,2	2,1	0,000039
Чувство вины	8,5	6,1	79,0	63,0	0,055570
Помыслы о смерти	1,5	0,5	70,0	51,0	0,000199
Помыслы о самоубийстве	1,5	0,5	10,5	5,8	0,000200
Антидепрессанты	0,8	0,8	105,0	52,0	0,011130
Средний объем тромбоцитов менее 7,8 фл	60,5	26,5	25,9	2,1	0,035200
Фибриноген менее 2,8 г/л	60,5	26,5	23,8	0,0	0,016260
Диоксин обнаружен	1,5	0,5	26,3	54,6	0,002185
Глюкоза ниже 5 ммоль/л	122,6	34,6	10,2	2,1	0,000039
Инсулин ниже 55 пмоль/л	122,6	34,6	10,2	2,1	0,000039
Креатинин в моче 38 мг/дл	60,5	26,5	24,4	1,5	0,035200
Кадмий в моче ниже 0,07 нг/мл	60,5	26,5	24,4	1,5	0,035200
Свинец в моче ниже 0,2 нг/мл	60,5	26,5	24,4	1,5	0,035200
Сурьма в моче, нг/мл	24,4	1,5	60,5	26,5	0,035200
25(OH)D менее 15 нг/мл	10,2	2,1	122,6	34,6	0,000039
Регулярная фармакотерапия и полипрагмазия	0,5	0,0	146,0	100,2	1,55E-08
Падения	17,4	13,9	101,0	58,0	0,054000
Чувство тяжести в пояснице	10,2	2,1	140,3	105,6	0,005997
Длительность приема МНК менее 30 суток	25,9	2,1	60,5	26,5	0,035200

Примечание: M – среднее потребление; m – стандартное отклонение.

следования в целом, указывает на комплекс ассоциаций между недостаточным потреблением ЭПК/ДГК и обеспеченностью другими микронутриентами – витамином А, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолатами, цинком, селеном, железом и др. Эти микронутриенты являются синергистами ω3-ПНЖК. Синергидность действия проявляется прежде всего в профилактике пороков развития и поддержании энергетического метаболизма постоянно растущих тканей плода, а также для поддержания здоровья ребенка в рамках обсуждаемой выше концепции тысячи дней [22–24].

**Витамин В<sub>2</sub>** (рибофлавин). В составе кофакторов флавиноадениндинуклеотид (ФАД) и флавиномононуклеотид (ФМН) витамин В<sub>2</sub> входит более чем в 180 ферментов, многие из которых участвуют в биосинтезе АТФ. В контексте концепции тысячи дней витамин В<sub>2</sub> профилактирует формирование дефектов конечностей, расщелин неба, пороков сердца у пло-

да [23], снижает риск заболеваний кожи, нервной системы и аллергических заболеваний у ребенка. У кормящей матери рибофлавин улучшает энергетический обмен, ускоряя период реабилитации после родов [14].

**Витамин В<sub>3</sub>** (витамин РР, ниацин, никотинамид) в концепции тысячи дней важен для формирования густой сети капилляров плаценты, поддержки кровотока плода, профилактики врожденных пороков сердца [25]. У кормящих витамин

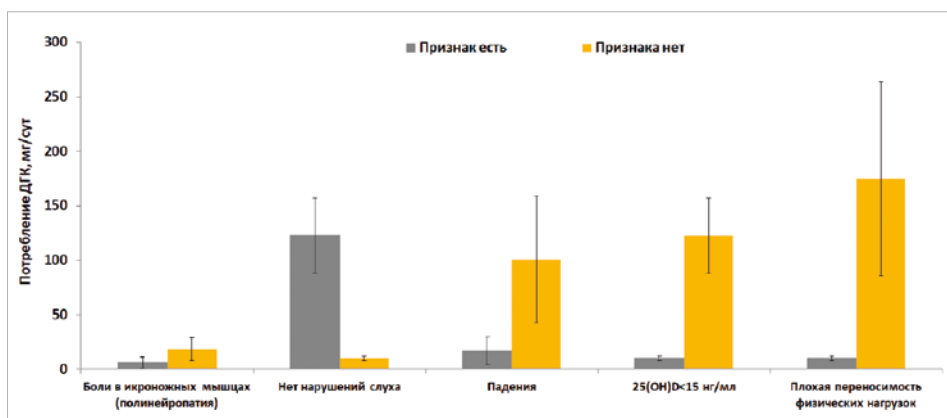


Рисунок 5. Ассоциации между сниженным потреблением ДГК и рядом неврологических проявлений у женщин 18–35 лет (n = 1225).

РР необходим для профилактики мастита, нормализации пигментации и влажности кожи, снижения утомляемости, раздражительности, нарушений сна, устранения тахикардии [22].

**Витамин В<sub>6</sub>** (пиридоксин) совместно с ДГК проявляет антидепрессивное действие. Обеспеченность витамином В<sub>6</sub> у кормящих важна для профилактики судорог икроножных мышц, парестезий, кариеса [26]. Совместно с фолатами и витамином В<sub>12</sub> витамин В<sub>6</sub> участвует в обезвреживании гомоцистеина и метилировании ДНК.

**Фолаты** (витамин В<sub>9</sub>, фолиевая кислота) принципиально необходимы для метилирования ДНК – процесса, являющегося основой эпигенетической передачи наследственной информации. Нарушения метилирования ДНК отрицательно сказываются на росте и дифференциации клеток, что имеет крайне негативные последствия для роста плода. Поэтому дефицит фолатов, особенно в прекоцепцию и на ранних стадиях беременности, существенно повышает риск возникновения врожденных пороков (в том числе ДНТ), гипотрофии и недоношенности, а также увеличивает риск выкидыша и таких осложнений беременности, как эклампсия. Нехватка фолатов и ДГК в организме беременной ассоциирована с нарушениями развития речи в последующей жизни ребенка [14]. Развивающиеся на фоне дефицита фолатов нарушения метилирования ДНК будут нарушать экспрессию генов, кодирующих ферменты метаболизма ω3-ПНЖК [22].

**Витамин В<sub>12</sub>** (цианокобаламин) является кофактором ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина и фолатов. Тяжелый дефицит витамина В<sub>12</sub> ведет к серьезным аномалиям развития плода и прерыванию беременности [27]. Установлена взаимосвязь между низким уровнем В<sub>12</sub> во время беременности у матери и ожирением и резистентностью к инсулину у детей в возрасте 6 лет [28].

**Цинк.** Ионы цинка принципиально необходимы для стабилизации 1 100 факторов транскрипции [29] и, следовательно, для нормального развития тканей плода. Цинк является синергистом фолатов на уровне генной транскрипции: фолаты обеспечивают правильное метилирование ДНК, а цинк – специфические взаимодействия факторов транскрипции с правильно метилированной ДНК. Отмечена прямая корреляция между снижением концентрации цинка в сыворотке крови у беременных и риском слабости родовой деятельности, преждевременных родов, послеродовых инфекций и мастита [30].

**Железо** входит в состав коферментов ряда окислительно-восстановительных ферментов (в том числе цитохромов) и как кофактор гемоглобина. Во II триместре беременности кровотока женщины увеличивается на 30%, а в III триместре – на 50%. Железодефицитная анемия чревата нарушениями родовой деятельности, рождением плода с низкой массой тела, гнойно-воспалительными осложнениями после родов, гипогалактией и др.; у детей с недостаточностью железа сопряжена с высоким риском пневмонии, бронхолита, частых ОРЗ [14].

**Витамин D<sub>3</sub>.** Данные многочисленных фундаментальных и клинических исследований указывают на взаимосвязь между сниженной обеспеченностью витамином D и риском возникновения гестационного диабета. Прием витамина D<sub>3</sub> у беременных снижает риск преэклампсии, преждевремен-

ных родов и низкий вес при рождении [31]. Дети, рожденные от матерей с гиповитаминозом D, в последующем часто болеют простудными заболеваниями, бронхиальной астмой, ожирением, сахарным диабетом. Родильницы с гиповитаминозом D, особенно с недостатком омега-3 ПНЖК, хуже восстанавливаются после родов по таким параметрам, как вес, окружность талии, состояние кожи и иммунитета [2]. Исследование пар «мать – ребенок» показало, что риск развития заболеваний и состояние здоровья детей до 18 лет связаны с системными дефектами минерализации дентина зубов и недостаточной обеспеченностью витамином D в течение первой тысячи дней жизни. Интересно отметить, что анализ состояния дентина первых постоянных коренных зубов и любого из молочных зубов человека дает информацию о развитии в первую тысячу дней после родов, а также о здоровье матери в этот период [32].

**Селен.** Недостаточность селена у беременных значительно чаще встречается при повторных родах, особенно при коротких интервалах между родами. Отмечена взаимосвязь между дефицитом селена во время беременности и повышенным риском внезапной смерти у детей в раннем возрасте, развитием селенодефицитной кардиомиопатии у роженицы [33]. Дефицит селена может приводить к преждевременному прерыванию беременности, задержке развития плода, преэклампсии [34], послеродовой депрессии [35], повышенной материнской смертности [22]. При анализе здоровья матерей в период лактации ( $n = 305$ ) было установлено, что риск субклинического мастита повышался у матерей с повышенными концентрациями ДГК, железа, цинка, меди, марганца и селена в образцах молока при снижении концентраций этих микронутриентов в крови [36].

В России зарегистрирован особый микронутриентный комплекс с ДГК для кормящих женщин. В одной капсуле ВМК Элевит® Кормление содержатся 200 мг ДГК (29% от суточной потребности), витамины А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, С, D, E, H, железо (в виде органической соли, фумарата), йод, цинк, селен и лютеин (5 мг). Заметим, что комбинация ДГК и лютеина не только способствует улучшению функции зрения [37], но и синергично действует на снижение воспалительных процессов, стимулируемых ЛПС или γ-интерфероном через сигнальный каскад NF-κB [38]. Кормящим женщинам следует принимать ВМК Элевит® Кормление по капсуле в сутки сразу после рождения ребенка и на протяжении всего периода кормления. ДГК в Элевит Кормление входит в состав очищенной фармацевтической субстанции высокого качества, разрешенной к применению беременными и кормящими женщинами [39].

## Заключение

Омега-3, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), модулируют метаболизм простагландинов. Такие омега-3 ПНЖК, как эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК), необходимы для синтеза медиаторов разрешения воспаления – резолвинов, нейпропротектинов и маресинов. Низкая обеспеченность организма омега-3 ПНЖК, обусловленная нутрициально неполноценной диетой, стимулирует развитие хронического воспаления и повышает риск нарушения соматического и репродук-

# ЭЛЕВИТ® 2<sup>1</sup>

## ПОЛНОЦЕННОЕ РАЗВИТИЕ ВСЕХ ОРГАНОВ МАЛЫША

Две самые полезные<sup>2</sup> омега-3  
кислоты для строительства  
всех тканей организма ребенка,  
включая нервную  
и сердечно-сосудистую системы



L.RU.MKT.CC.06.2020.3236

1. Биологически активная добавка к пище «Второй и Третий Триместр» товарного знака «Элевит»®. Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.003192.09.19 от 05.09.2019 г.

2. Докозагексаеновая (ДГК) и эйкозапентаеновая (ЭПК), по данным Американской ассоциации беременности, <https://americanpregnancy.org/pregnancy-health/omega-3-fish-oil/>

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, г. Москва, ул. 3-я Рыбинская, д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231-12-00, [www.bayer.ru](http://www.bayer.ru)

БАД, ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ





# ЭЛЕВИТ®

## для каждого этапа развития ребенка

специально разработан для женщин с низким  
риском развития ВПР и осложнений беременности

(возраст до 35 лет / ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> / гемоглобин  $\geq$  120 г/л)

### 1 ТРИМЕСТР



Формирование  
органов ребенка,  
его сердца и мозга

- метафолин
- йод
- железо
- витамин D

### 2-3 ТРИМЕСТРЫ



Развитие органов  
ребенка, в том числе  
сердца и мозга

- два самых полезных  
типа омега-3\*:  
ЭПК и ДГК
- йод
- железо

### КОРМЛЕНИЕ



Развитие зрения,  
мозга и иммунитета  
после рождения

- омега-3
- йод
- витамин А

ИМТ – индекс массы тела, ВПР - врожденные пороки развития

\* По данным Американской ассоциации беременности, <https://americanpregnancy.org/pregnancy-health/omega-3-fish-oil/>

БАД, ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

тивного здоровья женщины. В настоящем исследовании представлены результаты кросс-секционного исследования россиянок репродуктивного возраста (18–35 лет;  $n = 1225$ ), основанного на выборке из базы данных Института микроэлементов. Общее потребление омега-3 ПНЖК было весьма низким (в среднем  $150 \pm 99$  мг/сут при норме 600–1000 мг/сут), а потребление ЭПК и ДГК – чрезвычайно низким (ЭПК  $42 \pm 35$  мг/сут, ДГК  $39 \pm 33$  г сут). Более низкое диетарное потребление омега-3 ПНЖК было ассоциировано с депрессивными синдромами ( $P = 0,0104$ ), пролапсом митрального клапана ( $P = 0,0310$ ) и повышенной частотой вируса простого герпеса I ( $P = 0,0284$ ). Сниженное потребление ЭПК было ассоциировано со сниженными уровнями ФСГ и ЛГ ( $P = 0,0350$ ), гипергомоцистеинемией ( $P = 0,0115$ ), гиперинсулинемией ( $P < 0,00001$ ), патологией печени ( $P = 0,0061$ ) и повышенным накоплением токсических металлов – кадмия, ртути и свинца ( $P = 0,0352$ ). Сниженное потребление ДГК было ассоциировано с гиперинсулинемией ( $P < 0,0001$ ), патологией печени ( $P = 0,037$ ), длительным заживлением ран ( $P = 0,056$ ), сниженными уровнями ФСГ ( $P = 0,0350$ ), хроническим бронхитом ( $P = 0,0524$ ), депрессией ( $P = 0,0110$ ) и полипрагмазией ( $P < 0,00001$ ). Количество женщин, регулярно употребляющих препараты на основе ЭПК/ДГК, не превышало 6,5% ( $n = 80$ ). Таким образом, препараты на основе высокоочищенных стандартизированных форм омега-3 ПНЖК в комплексе с другими микронутриентами представляют собой одну из наиболее перспективных, но малоиспользуемых технологий для профилактики патологий беременности инутрициальной поддержки в течение первой тысячи дней жизни ребенка.

#### Список литературы

1. Спиричев В.Б. Сколько витаминов человеку надо. М., 2004. С. 174.
2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Витамин D. Смена парадигмы; под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 568 с.: ил.; 25 см. Библиогр. в конце гл. 3000 (1-й з-д 500) экз. ISBN 978-5-9704-4058-2.
3. Воронцов И.М. Питание женщины и будущий ребенок. Мир медицины, 1998; 1-2: 31-4.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сиаллой и Харибдой: о мископеллях и других чудовищах. Москва: Издательство МШМО, 2013. 693, [2] с.: ил.; 23 см. Библиогр. в конце гл. 340 экз. ISBN 978-5-4439-0088-9.
5. Beluska-Turkkan K, Korczak R, Hartell B, Moskal K, Maukonen J, Alexander DE, Salem N, Harkness L, Ayad W, Szaro J, Zhang K, Sriwardhana N. Nutritional Gaps and Supplementation in the First 1000 Days. *Nutrients*. 2019 Nov 27; 11 (12): 2891. DOI: 10.3390/nu11122891. PMID: 31783636.
6. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, Prendergast AJ. The Human Microbiome and Child Growth—First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol*. 2019 Feb; 27 (2): 131-147. DOI: 10.1016/j.tim.2018.09.008. PMID: 30529020.
7. Mayneris-Pexachs J, Swann JR. Metabolic phenotyping of malnutrition during the first 1000 days of life. *Eur J Nutr*. 2019 Apr 58 (3): 909-930. DOI: 10.1007/s00394-018-1679-0. PMID: 29644395.
8. Dewey KG, Matias SL, Mridha MK, Arnold CD. Nutrient supplementation during the first 1000 days and growth of infants born to pregnant adolescents. *Ann NY Acad Sci*. 2020 May; 1468 (1): 25-34. DOI: 10.1111/nyas.14191. PMID: 31378980.
9. Fogel A, McCrickerd K, Aris IM, Goh AT, Chong YS, Tan KH, Yap F, Shek LP, Meaney MJ, Broekman BFP, Godfrey KM, Chong MFF, Cai S, Pang WW, Yuan WL, Lee YS, Forde CG. Eating behaviors moderate the associations between risk factors in the first 1000 days and adiposity outcomes at 6 years of age. *Am J Clin Nutr*. 2020 May 1; 111 (5): 997-1006. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa052. PMID: 32219418.
10. Verdúci E, Martelli A, Miniello VL, Landi M, Mariani B, Brambilla M, Diaferio L, Peroni DG. Nutrition in the first 1000 days and respiratory health: A descriptive review of the last five years' literature. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Jul-Aug; 45 (4): 405-413. DOI: 10.1016/j.aller.2017.01.003. PMID: 28411961.
11. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Калачева А.Г., Хабапашев, А., Карпухин Д., Кудрин А., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Белинская А.Ю., Гришина Т.Р., Громова А.Н., Федотова Л.Э., Рудаков К.В., Громова О.А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2014, т. 13, № 2, с. 5-15.
12. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобальская Ж.Д. О репрессиях  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот адептатами доклатовой медицины. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2019; 12 (2): 91-114. DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114.

13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сонина Н.П., Керимкулова Н.В. Сколько нужно назначать омега-3 ПНЖК беременной? О профилактической, лечебной и избыточной дозе. О дозировании омега-3 ПНЖК при соматической и акушерской патологии. Вопросы эффективности и безопасности. *Земский врач*. 2013. № 3 (20). С. 39-46.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2019, 672 с., ISBN 978-5-9704-5149-6.
15. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., И.Ю. Торшин. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. *Труды МФТИ*, 2011, Т. 3., № 4, с. 67-76.
16. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимирова И.С., Чекарцева М.Н. с соавт. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013. № 6 (259). С. 116-129.
17. Керимкулова НВ, Никифорова НВ, Владимирова ИС, Торшин ИЮ, Громова ОА. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Земский врач*. 2013; 2 (19): 34-8.
18. Tarshin I. Yu., Rudakov K. V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27 (2): 184-199.
19. Tarshin I. Yu. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013; 23 (2): 319-327.
20. Tarshin I. Yu., Rudakov K. V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis*. 2015; 25 (4): 577-587.
21. Li X, Kraft P, De Vivo I, Giovannucci E, Liang L, Nan H, Height, nevus count, and risk of cutaneous malignant melanoma: Results from 2 large cohorts of US women [published online ahead of print, 2020 May 4]. *J Am Acad Dermatol*. 2020; S0190-9622 (20) 30783-0. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.158. PMID: 32376423.
22. Громова О.А., Ребров В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы ФЦИ института микроэлементов ЮНЕСКО. ISBN: 978-5-9704-0814-8. Издательство: Гэотар-Медиа Год издания: 2008. 954 С.
23. Robitaille J, Carmichael SL, Shaw GM, Olney RS; National Birth Defects Prevention Study. Maternal nutrient intake and risks for transverse and longitudinal limb deficiencies: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009 Sep; 85 (9): 773-9. DOI: 10.1002/bdra.20587.
24. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков развития. Акушерство и гинекология. 2017; 8: 10-20. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.10-20>
25. Smedts HP, Rakshandehroo M, Verkleij-Hagoort AC, de Vries JH, Ottenkamp J, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects. *Eur J Nutr*. 2008 Oct; 47 (7): 357-65. DOI: 10.1007/s00394-008-0735-6. Epub 2008 Sep 8. PubMed PMID: 18779918.
26. Salam RA, Zuberi NF, Bhutta ZA. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 3; (6): CD000179.
27. Finkelstein JL1, Layden AJ2, Stover PJ2. Vitamin B-12 and Perinatal Health. *Adv Nutr*. 2015 Sep 15;6 (5): 552-63.
28. Deshmukh U, Katre P, Yajnik CS. Influence of maternal vitamin B12 and folate on growth and insulin resistance in the offspring. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2013; 74: 145-54; discussion 154-6. DOI: 10.1159/000348463.
29. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Витамины и микроэлементы в профилактике малых пороков развития. Акушерство и гинекология, 2017, № 8, С. 10-20.
30. Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 2; (2): CD000230.
31. De-Regil LM1, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 14; (1): CD008873.
32. Brickley MB, Kahlon B, D'Ortenzo L. Using teeth as tools: Investigating the mother-infant dyad and developmental origins of health and disease hypothesis using vitamin D deficiency. *Am J Phys Anthropol*. 2020; 171 (2): 342-353. DOI: 10.1002/ajpa.23947.
33. Громова О.А., Гоголева И.В. Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения. Трудный пациент. 2007. Т. 5, № 14, С. 25-30.
34. Rayman MP1, Searle E2, Kelly L3, Johnsen S4, Bodman-Smith K1, Bath SC1, Mao J1, Redman CW2. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. *Br J Nutr*. 2014 Jul 14; 112 (1): 99-111.
35. Mokhber N1, Namjoo M, Tara F, Boskabadi H, Rayman MP, Ghayour-Mobarhan M, Sahebkar A, Majidi MR, Tavallaei S, Azimi-Nezhad M, Shakeri MT, Nemati M, Oladi M, Mohammadi M, Ferns G. Effect of supplementation with selenium on postpartum depression: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Jan; 24 (1): 104-8.
36. Samuel TM, De Castro CA, Dubascoux S, et al. Subclinical Mastitis in a European Multicenter Cohort: Prevalence, Impact on Human Milk (HM) Composition, and Association with Infant HM Intake and Growth. *Nutrients*. 2019; 12 (1): 105. Published 2019 Dec 30. DOI: 10.3390/nu12010105.
37. Егорова Е.Ю., Юдина Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Слышалова Н.Н. Исследование эффективности и безопасности использования витаминно-минеральной комплекса «Фокус Форте» в терапии миопии. *Офтальмология*. 2012; 9 (1): 92-99. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-1-92-99>
38. Haddad N, Levy R. Combination of EPA with Carotenoids and Polyphenol Synergistically Attenuated the Transformation of Microglia to M1 Phenotype Via Inhibition of NF- $\kappa$ B. *Neurochemical Med*. 2017 Sep; 19 (2-3): 436-451. DOI: 10.1007/s12017-017-8459-5. PMID: 28779377.
39. Громова О.А., Торшин И.Ю., Зайчик Б.Ц., Ружицкий А.О. Комплексное исследование количества и видов насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в составе препаратов. Медицинский алфавит. Серия «Современная гинекология». 2019. Т. 4, 33 (408). С. 15-24.

**Для цитирования:** Громова О.А., Гаустян А.Н., Гришина Т.Р., Калачева А.Г., Лапочкина Н.П., Лиманова О.А., Малавская С.И., Тапильская Н.И., Тетруашвили Н.К., Торшин И.Ю. Кросс-секционное исследование риска различных заболеваний у женщин репродуктивного возраста на фоне крайне низкого потребления омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. *Медицинский алфавит*. 2020; (26): 12-23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-12-23>.

**For citation:** Gromova O. A., Galustyan A. N., Grishina T. R., Kalacheva A. G., Lapochkina N. P., Limanova O. A., Malyavskaya S. I., Tapilskaya N. I., Tetruashvili N. K., Tarshin I. Yu. Cross-sectional study of various diseases risk in reproductive age women on background of extremely low intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Medical alphabet*. 2020; (26): 12-23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-12-23>.

# Железо в жизни женщины

С. В. Орлова, д.м.н., проф., зав. кафедрой<sup>1</sup>

Е. А. Никитина, к.м.н., доцент<sup>1</sup>

О. Е. Пронина, ассистент<sup>1</sup>

Е. В. Прокопенко, врач-эндокринолог, диетолог, врач-методолог медицинского департамента<sup>2</sup>

А. Н. Водолазская, врач – диетолог-эндокринолог<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Кафедра диетологии и клинической нутрициологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

<sup>2</sup>ООО «МС Групп», Москва

<sup>3</sup>ООО «Эль-Клиник», Москва

## Iron in woman's life

S. V. Orlova, E. A. Nikitina, O. E. Pronina, E. V. Prokopenko, A. N. Vodolazkaya

Peoples' Friendship University of Russia, MS Group Co., El Clinic Co.; Moscow, Russia

### Резюме

Особенности питания, беременность, гинекологическая и соматическая патологии могут оказывать негативное влияние на обеспеченность женщины железом. Дефицит железа – самое частое нарушение питания в мире, при этом девушки и женщины репродуктивного возраста относятся к группе высокого риска развития железодефицита. Недостаток железа приводит к нарушению работы всех органов и систем, снижает физическую и умственную работоспособность, негативно сказывается на внешнем виде женщины. В случае выявления дефицита железа необходимо наладить рацион питания и в качестве нутритивной коррекции использовать БАД или препараты с железом, а при выявленной железодефицитной анемии необходимо применение лекарственной терапии препаратами железа с учетом влияния на усвоение отдельных пищевых веществ.

Ключевые слова: железо, женщина, железодефицит, анемия, беременность, аномальное маточное кровотечение, препараты железа.

### Summary

Diet features, pregnancy, gynecological and somatic diseases can have a negative impact on a woman's supply of iron. Iron deficiency is the most common micronutrient deficiency in the world, and adolescent girls and women of reproductive age are at high risk of developing iron deficiency. Lack of iron leads to cell dysfunction, impairs physical and mental performance, and negatively affects the appearance of a woman. If iron deficiency is detected, it is necessary to adjust the diet and use dietary supplements for nutritional correction. In iron deficiency anemia it is necessary to use medicinal therapy with iron preparations, taking into account the effect of certain nutrients on iron absorption.

Key words: iron, woman, iron deficiency, anemia, pregnancy, abnormal uterine bleeding, iron preparations.

Дефицит железа – самая распространенная форма микронутриентной недостаточности в мире, наблюдающаяся у 2 миллиардов человек [1, 2]. По данным ВОЗ, в 2011 году каждая третья (500 миллионов) небеременная женщина в мире страдала от анемии, при этом около половины анемий были связаны с дефицитом железа. Анемия возникает в результате длительного дисбаланса между поступлением железа, его потребностью и повышенным выведением [2, 3].

Для человека железо является незаменимым микроэлементом, оно принимает участие в регуляции более 180 биохимических реакций. Дефицит железа будет нарушать оксигенацию и энергоснабжение всех клеток и органов организма, замедлять репаративные и регенеративные процессы в тканях, негативно влиять на детоксикационную способность печени, гормональный обмен и метаболизм в целом.

Наиболее сильно страдают от дефицита железа часто делящиеся клетки (эпителий кожи и слизистых, иммунные клетки) и клетки, функционирование которых напрямую зависит от постоянного поступления кислорода (нейроны, кардиомиоциты, клетки скелетной мускулатуры и др.) [4].

### Лабораторная и клиническая диагностика

Истощение запасов железа происходит в три этапа – прелатентный, латентный и манифестный железодефицит. С клинической точки зрения, целесообразно рассматривать латентный дефицит железа, прояв-

ляющийся снижением концентрации ферритина и других показателей, отражающих состояние обмена железа, при нормальной концентрации гемоглобина, и железодефицитную анемию с характерными лабораторными (см. табл.) и клиническими проявлениями.

Для диагностики истощения запасов железа ВОЗ рекомендует ориентироваться на концентрацию ферритина ниже 15 мкг/л [6]. Однако при сравнении концентраций ферритина и результатов биопсии костного мозга («золотого стандарта» для оценки железодефицита) был сделан вывод, что концентрация ферритина

Таблица  
Концентрация гемоглобина для диагностирования анемии на высоте уровня моря (г/л) [5]

Группы населения	N	Анемия		
		Легкая	Умеренная	Тяжелая
Небеременные женщины (15 лет и старше)	От 120	110–119	80–109	Менее 80
Беременные женщины	От 110	100–109	70–99	Менее 70



не является идеальным маркером обеспеченности организма железом. При сравнении чувствительности (способность диагностировать наличие дефицита железа) и специфичности (отсутствие ложноположительных результатов) было показано, что концентрация ферритина 45 мкг/л является более точным критерием: его чувствительность составляет 85 % (95 % ДИ: 82–87 %) специфичность – 92 % (95 % ДИ: 91–94 %). У концентрации ферритина ниже 15 мкг/л эти показатели соответствуют 59 % (95 % ДИ: 55–62 %) и 99 % (95 % ДИ: 89–99 %). Полагают, что при имеющейся анемии пороговое значение ферритина 45 мкг/л обеспечивает оптимальный баланс между меньшим числом пропущенных диагнозов железодефицита и приемлемым количеством ложноположительных результатов [7]. Во многих международных руководствах в качестве нижней границы адекватной обеспеченности железом рассматриваются 30 мкг/л ферритина в крови [8–11].

В рекомендациях РФ концентрация ферритина 30–50 мкг/л у беременных рассматривается как прелатентный дефицит железа, который нуждается в коррекции с помощью ежедневного приема 25 мг железа в дополнение к витаминно-минеральному комплексу, содержащему 20–25 мг железа [12].

В Европе концентрация ферритина до 30 мкг/л обнаруживается у 40–55 % женщин репродуктивного возраста. Железодефицитная анемия встречается реже – 0,0–5,3 %, но может манифестировать во время беременности у 21–35 % женщин в отсутствие дополнительного приема железа [11]. В Российской Федерации 21 % небеременных и 26 % беременных женщин в возрасте от 15 до 49 лет страдают от анемии. Среди детей до 5 лет анемия обнаруживается у 26 % [2, 13].

При инфекционном, воспалительном процессах или хронической болезни почек концентрация ферритина повышается, что может создавать ложное впечатление о состоянии обмена железа. В этой ситуации необходимо принимать в расчет

такие показатели, как С-реактивный белок, концентрация сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки крови, насыщение трансферрина, протопорфирин и растворимые рецепторы к трансферрину. Также необходимо обращать внимание на величину эритроцитов и содержание в них гемоглобина (МСV, МСН, МСНС) [8, 9].

Клинически дефицит железа наиболее выражено проявляется на стадии железодефицитной анемии, однако в большом количестве исследований было показано, что снижение физической и умственной работоспособности может наблюдаться на этапе латентного дефицита железа (концентрация ферритина ниже 30 мкг/л) при нормальной концентрации гемоглобина. Повышение концентрации ферритина выше 30 мкг/л за счет дополнительного приема железа способствует улучшению физического состояния, когнитивных способностей и памяти [14].

Симптомокомплекс железодефицитной анемии складывается из общих симптомов анемии, обусловленных гемической гипоксией, и сидеропенического синдрома (тканевой дефицит железа).

Общеанемический синдром проявляется в форме слабости, повышенной утомляемости, плохой переносимости физической нагрузки и душных помещений, головокружения или головной боли, вегетативных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, неустойчивости настроения, снижения памяти и внимания. У пациенток резко повышена чувствительность к холоду, могут отмечаться диспептический симптом и снижение аппетита [15].

Сидеропенический синдром проявляется в тканях, наиболее чувствительных к дефициту железа: коже и ее придатках (бледность, сухость, повышенное выпадение волос, изменение формы и структуры ногтей), слизистых (заеды в углах рта, глоссит с атрофией сосочков, атрофические изменения слизистой оболочки пищевода и желудка), мышечных клетках (ослабление работы сфинктеров, миокардиодистрофия),

иммунной системе (снижение концентрации лизоцима, иммуноглобулинов, Т- и В-лимфоцитов).

Для дефицита железа также характерны пристрастие к необычным запахам (бензин, керосин и т. д.) и пикацизм (желание употреблять несъедобные вещи – мел, уголь, глину и т. п.) [15].

При тяжелом течении развивается функциональная недостаточность печени, приводящая к нарушению обмена веществ, – гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипогликемия. У женщин могут наблюдаться нарушения менструального цикла – меноррагии или олигоменорея. Изредка встречается сидеропенический субфебрилитет [15].

Известно, что нарушение функции и заболевания щитовидной железы чаще встречаются у женщин. Дефицит железа приводит к уменьшению концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке, повышению уровня тиреотропного гормона и увеличению размеров щитовидной железы. Недостаточное потребление железа усиливает проявления йододефицита. Устранение железодефицита с помощью препаратов железа улучшает функцию щитовидной железы [16, 17].

Участие железа в синтезе коллагена, обмене витамина D и жирных кислот, делении эпидермальных клеток и оксигенации структур кожи обуславливает его влияние на внешний вид женщины. Дефицит железа приводит к бледности и сухости, повышенному выпадению волос, изменению формы и структуры ногтей, увеличивает риск развития остеопороза в молодом возрасте [18, 19]. Дефицит железа ассоциирован с повышенным риском развития ановуляторного бесплодия. В исследовании Nurses' Health Study II, объединившем 18555 женщин, не страдавших ранее бесплодием, было показано, что прием препаратов железа в течение 8 лет снижает относительный риск развития ановуляторного бесплодия на 40 % [20].

### Метаболизм железа

Обмен железа в организме представляет собой преимущественно замкнутый цикл: более 90 % потреб-

ности клеток в железе удовлетворяется за счет внутренних резервов, образующихся при распаде эритроцитов. У здоровых мужчин в организме содержится около 4 г железа, и его потеря происходит с отшелушивающимися клетками кожи, эпителием желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей и т. д. За сутки мужчина теряет 0,8–1,0 мг железа и должен соответственно получить такое же количество железа из пищи [21]. С учетом усвояемости, физиологическая потребность в железе у мужчин соответствует 10 мг [22].

Для девушек и женщин репродуктивного возраста, помимо аналогичных базовых потерь, характерна значительная потеря железа с менструальными выделениями. В результате ежесуточная потеря возрастает до 1,5–3,4 мг в сутки, а запасы в организме составляют в среднем 40 мг на 1 кг массы тела [21, 23]

При дефиците железа в организме базовые потери могут снижаться до 0,5 мг в сутки, в условиях передозировки железа, напротив, возрастать до 2 г [21]. Менструальные потери зависят от продолжительности, частоты и интенсивности менструации, а также от применения лекарственных препаратов. Физиологическая потребность в железе у женщин репродуктивного возраста составляет 18 мг в сутки [22].

### **Причины развития дефицита железа у женщин**

Одной из основных причин развития дефицита железа у женщин является его недостаточное потребление с пищей. Если мужчины получают с пищей в среднем 16–18 мг железа в сутки, что полностью покрывает их потребность в этом микроэлементе, то женщины съедают в среднем 12 мг, что на треть меньше их физиологической потребности [21].

Женщины чаще, чем мужчины, соблюдают различные варианты ограничительных диет – низкокалорийные, безглютеновые, вегетарианские, веганские и т. д. Содержание железа в рационе питания коррелирует с калорийностью: в среднем в 1 000 ккал смешанного рацио-

на содержится 6 мг железа [24]. Соблюдение низкокалорийной диеты будет приводить к ограничению потребления железа. У девушек-подростков, предпринимавших попытки снизить массу тела в течение предшествующих 12 месяцев, частота встречаемости железодефицитной анемии была в три раза выше, чем у сверстниц, придерживавшихся обычного питания (23 против 7%) [25].

До 90% железа, поступающего с пищей, человек получает из растительных продуктов – круп, бобовых, листовых овощей и фруктов. Ограничение потребления глютенсодержащих зерновых (пшеница, рожь, ячмень, овес) и продуктов их переработки (хлеб и другие мучные изделия) будет приводить к уменьшению потребления железа. В отсутствие истинной целиакии длительное соблюдение безглютеновой диеты нецелесообразно, поскольку будет увеличивать риск развития дефицита железа и других микронутриентов [26].

Мясо, рыба и птица вносят меньший вклад в общее потребление железа, но в них железо содержится в легкоусвояемой гемовой форме. Исключение мяса из рациона питания или замена его на молочные продукты и яйца (оволактовегетарианство) также увеличивают риск развития дефицита железа [25, 27, 28].

### **Менструальные кровопотери**

Во время менструации женщина теряет в среднем 30–35 мл крови, что соответствует ежесуточной дополнительной потере 0,5 мг железа [21, 29–30]. Аномальные маточные кровотечения – любое отклонение менструального цикла от нормы, включающее изменения регулярности и частоты менструаций, продолжительности кровотечения или количества теряемой крови, вызванное структурными (полипы, аденомиоз и т. д.) и неструктурными (коагулопатии, нарушение овуляции и т. д.) причинами. АМК регистрируются у 10–30% женщин репродуктивного возраста в развитых странах [31] и являются причиной 20–30% случаев железодефицитной анемии у женщин репродуктивного возраста [32].

Среди датских женщин истощение запасов железа (снижение концентрации ферритина) наблюдалось у 11% с менструальным кровотечением 4–6 дней и у 20% с кровотечением более 6 дней [28]. Менструальная кровопотеря более 80 мл регистрируется у 10% женщин, и у 65% из них развивается железодефицитная анемия [33].

Необходимо отметить, что аномальные маточные кровотечения могут сочетаться с другими факторами, влияющими на обмен железа. Так, при обследовании 187 женщин в возрасте 20–56 лет (медианный возраст 39 лет) с железодефицитной анемией меноррагия выявлялась у 67% женщин, у 65% наблюдалось нарушение усвоения железа в желудочно-кишечном тракте, у 34% – сочетание этих факторов [34].

### **Подростки**

Железодефицитная анемия оказывает негативное влияние на физическое развитие девочек еще до наступления менархе. Наблюдаются снижение выносливости и более длительное время восстановления после физической нагрузки [3]. Железодефицитная анемия сопровождается снижением активности инсулиноподобного фактора роста – 1, что может объяснять более низкий рост при анемии [35].

Подростковый возраст делает девушек особенно уязвимыми в отношении развития дефицита железа и требует пристального внимания со стороны врача. Быстрый рост (20% роста, 50% массы) с увеличением массы эритроцитов и повышенной потребностью растущих тканей в железе дополняется менструальной кровопотерей [3, 36]. С началом менструации у девушек в 10 раз чаще развивается анемия, чем у юношей. Приблизительно 75% девушек не получают достаточного количества железа с пищей, и от 10 до 40% имеют дефицит железа. Железодефицитная анемия у детей и подростков отрицательно влияет на настроение, повышает риск нарушений умственного развития и поведения, психических расстройств и нарушает способность к обучению [36].

Анемия негативно влияет на когнитивные способности. В тесте Векслера, используемом для оценки интеллектуального развития, воспроизведение цифровых рядов и зрительная память были хуже у девушек с анемией [37].

### **Интенсивные физические нагрузки**

Потери железа у женщин-спортсменок возрастают с 1,5 до 2,3 мг в день вследствие более быстрого обмена железа [21]. Часто интенсивные физические нагрузки сочетаются с низкокалорийной диетой, что еще сильнее влияет на обеспеченность организма железом. Так, у профессиональных гимнасток калорийность рациона питания ниже рекомендуемого для их возраста показателя на 725 ккал [36, 38].

Даже при нормальном уровне гемоглобина дополнительный прием препаратов железа спортсменками с железодефицитом способствовал улучшению обеспеченности организма железом и аэробной выносливости [39].

### **Комбинированные оральные контрацептивы**

Эстрадиол подавляет экспрессию гепсидина, основного антагониста усвоения железа, и высвобождения его из клеток в кровотоки. Низкий уровень гепсидина способствует повышению усвоения железа. У женщин репродуктивного возраста прием комбинированных оральных контрацептивов снижает на 60% потерю железа по сравнению со среднестатистическими потерями при менструации. У молодых женщин (12–21 года) это позволяет снизить риск развития ЖДА на 50% [40].

### **Беременность**

Во время беременности ежедневные затраты железа в организме матери резко возрастают с 1,2 мг в первом триместре до 5,6 мг в третьем. Железо расходуется на усиленный эритропоэз, рост и развитие плода и внезародышевых органов (плацента, пуповина). В целом за период беременности расходуется 700–800 мг железа:

250 мг на базовые потери беременной, 315–450 мг – на развитие плода и плаценты, 500 мг – на усиление эритропоэза, 150–250 мг – кровопотеря во время родов и с плацентой [21]. Физиологическая потребность в железе во вторую половину беременности соответствует 33 мг в сутки [22].

Во время беременности происходит увеличение объема циркулирующей крови на 30–50% за счет увеличения объема плазмы крови на 35–47% и объема циркулирующих эритроцитов на 11–30%. Поскольку процентное увеличение объема плазмы превышает увеличение объема эритроцитов, возникает физиологическая анемия беременных. Она характеризуется снижением концентрации гемоглобина и гематокритного числа до 30% [41]. При этом цветовой показатель сохраняется в пределах 1,00–0,85 и отсутствуют изменения эритроцитов, обусловленные железодефицитным состоянием (анизоцитоз, пойкилоцитоз, микроцитоз, гипохромия) [42].

Железодефицитная анемия у беременных способствует увеличению частоты угрозы прерывания беременности, плацентарной недостаточности, преждевременных родов, слабости родовой деятельности, частоты и объема патологической кровопотери в родах и раннем послеродовом периоде, инфекционных осложнений и гипогалактии у родильниц [12]. Снижение уровня гемоглобина ниже 80 г/л ассоциировано с двукратным возрастанием уровня материнской смертности [21].

У 60% родильниц с концентрацией гемоглобина ниже 85 г/л наблюдается послеродовое кровотечение [10]. Однако железодефицит во время беременности и без анемии ассоциирован с развитием повышенной усталости, снижением качества жизни беременной и потенциально способен вызывать послеродовую депрессию у матери [10].

Поступление железа к плоду происходит активным путем, против градиента концентрации. Это значит, что сам плод малочувствителен к анемическому состоянию матери, так как его рост, вес и гематологические

показатели не отклоняются от нормы. При концентрации гемоглобина выше 60 г/л нет убедительных свидетельств, подтверждающих задержку роста плода [43]. Однако дефицит железа во время беременности оказывает негативное влияние на развитие нервной системы плода. Железо принимает участие в формировании серого вещества головного мозга и миелинизации нервных волокон. Дефицит железа во время беременности и низкие концентрации ферритина в пуповинной крови (менее 40–76 мкг/л) ассоциированы со снижением опознающей памяти у новорожденного, ребенка в возрасте 2 месяцев или 3,5–4,0 года. Железодефицит во время беременности не позволяет создать запасы железа в организме плода и повышает вероятность развития железодефицитной анемии у ребенка на первом году жизни. Это приводит к ухудшению психомоторного развития и может стать причиной развития депрессии и тревожного расстройства во взрослом возрасте [43].

### **Менопауза**

После наступления менопаузы запасы железа в организме женщины возрастают: если в 45 лет содержание железа в тканях составляет 4,8 мг на 1 кг массы тела, то через 10 лет после наступления менопаузы – уже 12 мг на 1 кг [29, 30].

Это не означает, что в менопаузальном возрасте у женщин не бывает железодефицита. Атрофические процессы в желудке, заболевания и хирургические вмешательства на тонкой кишке и прием лекарственных препаратов, блокирующих синтез соляной кислоты (ингибиторы протонной помпы, блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов и др.), будут нарушать усвоение железа.

Заместительная гормональная терапия в первый год часто сопровождается развитием кровотечений [40, 44]. Вследствие этого у женщин даже в период менопаузы потребность в железе может быть повышена.

### **Способы коррекции**

Женщина может получать железо из натуральных продуктов, обогащен-



ных продуктов, биологически активных добавок к пище или лекарственных средств.

Здоровое сбалансированное оптимальное питание с включением всех групп пищевых продуктов и высоким содержанием витамина С способствует профилактике дефицита железа и является обязательным фоном при приеме препаратов железа [27]. Однако компенсировать развившийся дефицит железа, особенно железодефицитную анемию, за счет натуральных продуктов невозможно. Содержание железа в них недостаточно высокое и, кроме того, употребление легкоусвояемых гемовых форм железа ассоциировано с повышением риска развития отдельных заболеваний. Так, потребление беременными женщинами более 1,5 мг гемового железа в день (около 150 г говядины), способствует повышению риска развития гестационного диабета в 1,5–3,3 раза по сравнению с 0,5–0,6 мг гемового железа. Прием негемового железа и препаратов железа не оказывал влияния на развитие диабета [45].

У женщин в менопаузе употребление 2,4 мг гемового железа в сочетании с 30 г алкоголя в день было ассоциировано с увеличением смерти от ишемической болезни сердца в четыре раза [46].

Необходимо учитывать, что отдельные пищевые вещества (фитаты круп, злаков, полифенолы чая, кофе, ягод и шоколада) могут угнетать усвоение негемового железа из еды и препаратов. Напротив, стимулировать усвоение железа будут витамин С и мясо животных, рыбы и птицы. Для оптимального усвоения препараты железа рекомендуют употреблять натощак, запивая их напитком, содержащим витамин С, например половиной стакана апельсинового сока.

Поскольку дефицит железа является самым частым микроэлементом, во всем мире разрабатываются различные программы по его коррекции. В США, Великобритании, Канаде, Австралии, большей части стран Южной Америки и Азии действуют программы по обогащению одного или нескольких видов муки, используемой для выпечки хлеба [47].

Для таких стран, как Россия, где распространённость анемии у женщин репродуктивного возраста составляет более 20 % и массовые программы обогащения пищевых продуктов железом и фолиевой кислотой не начнут проводиться в течение 1–2 лет, ВОЗ рекомендует всем девушкам и взрослым женщинам репродуктивного возраста принимать препараты железа в постоянном или интермиттирующем режиме [3]. Еженедельная доза должна содержать 60 мг элементарного железа (300 мг сульфата гептагидрата железа, 180 мг fumarата железа или 500 мг глюконата железа). Рекомендуется прием добавок чередующимися 3-месячными курсами с перерывами по 3 месяца.

При возникновении беременности ВОЗ рекомендует женщинам перейти на ежедневный прием 60 мг железа на протяжении всей беременности и в течение первых 3 месяцев после родов [48–49].

Метаанализ 2017 года, объединяющий 17 исследований и 137791 беременных, показал, что в сравнении с монопрепаратами железа и (или) фолиевой кислоты витаминно-минеральные комплексы способствовали снижению риска рождения маловесных детей на 12 % (ОР = 0,88; 95 % ДИ: 0,85–0,91), детей с низким для гестационного возраста весом на 8 % (ОР = 0,92; 95 % ДИ: 0,86–0,98). Результаты, последовательно наблюдающиеся в нескольких систематических анализах, служат основой для рекомендации замены железа и фолиевой кислоты на витаминно-минеральные комплексы, содержащие железо и фолиевую кислоту, для беременных женщин в странах с низким и средним уровнем дохода, где полимикрозлементозы распространены среди женщин репродуктивного возраста. Усилия могут быть сосредоточены на интеграции этого вмешательства в программы питания матерей и дородовой помощи [50].

Таким образом, метаанализы свидетельствуют, что дополнительный прием препаратов железа способствует повышению уровня гемоглобина в среднем на 10,2 г/л (95 % ДИ: 6,1–14,2) у беременных и на 8,6 г/л (95 % ДИ: 3,9–13,4) у небеременных

женщин репродуктивного возраста. Благодаря этому можно устранить около 50 % анемий у женщин [3].

### Расхождение во мнениях

Вопрос о необходимости принимать препараты железа во время беременности женщинам развитых стран без предшествующего дефицита железа остается открытым. Прием препаратов железа в такой ситуации не приводит к дополнительному положительному эффекту на исходы беременности, состояние плода или матери [27, 43, 45, 51].

Однако в случае выявления железодефицита (прелатентного, латентного или манифестного) дополнительный прием препаратов железа является обязательным. В России заболеваемость анемией у беременных составляет 25,6 %, частота прелатентного и латентного дефицита железа доходит до 92,0 % случаев [13, 52].

В федеральных клинических рекомендациях предложен алгоритм профилактики и лечения беременных и родильниц с железодефицитными состояниями, при этом дозы вводимого железа варьируются от 25 до 200 мг в зависимости от тяжести дефицита железа [12].

Двухвалентные соли железа обладают более высокой биодоступностью и рекомендуются к использованию большинством международных руководств [10, 32, 53–55].

В настоящее время дискутируется вопрос о целесообразности изменения традиционных режимов дозирования. Высокие дозы двухвалентного железа (100–200 мг железа в сутки), разделенные на несколько приемов, часто вызывают неблагоприятные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и стимулируют синтез гепсидина, что ухудшает усвоение последующих доз на срок до 48 часов. Обсуждается возможность использования более низких доз железа (15–80 мг в день), принимаемых однократно через день в утренние часы, когда концентрация гепсидина минимальна [9, 10].

Несмотря на то что лекарственные пероральные формы остаются «золотым стандартом» в лечении железодефицитных состояний, набирают попу-

лярность новые трехвалентные препараты железа для внутривенного введения. Их применение позволяет быстро (в среднем за 15 минут) компенсировать дефицит железа (до 1000 мг за введение) и избежать негативного влияния гепсидина на усвоение железа через желудочно-кишечный тракт. При этом препараты характеризуются низкой частотой развития неблагоприятных побочных реакций и хорошей переносимостью даже у беременных во II и III триместрах [9, 10, 24].

Железо играет важную роль в жизни женщины, во многом определяя ее физическую и умственную трудоспособность, самочувствие и привлекательный внешний вид. Особое значение обеспеченность железом играет во время беременности, влияя на течение беременности и родов, материнскую смертность и нутритивное программирование плода. Компенсация дефицита железа с помощью пероральных препаратов двухвалентного железа является основным методом лечения железодефицитных состояний. Однако остаются вопросы об оптимальном режиме дозирования железа и возможности использования внутривенных форм, которые нуждаются в дальнейших исследованиях.

#### Список литературы

- Guidelines for the Use of Iron Supplements to Prevent and Treat Iron Deficiency Anemia. WHO. 1998.
- The global prevalence of anaemia in 2011. WHO. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Guideline: Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Iron. Micronutrient Information Center of Linus Pauling Institute. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/minerals/iron>
- Концентрации гемоглобина для диагностики анемии и оценки ее остроты. ВОЗ. 2011. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1.
- Концентрации ферритина в сыворотке крови для оценки статуса железа и железодефицитной анемии среди населения. ВОЗ. 2011.
- Ko CW, Siddique SM, Patel A, Harris A, Sultan S, Alfayar O, Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology*. 2020 Sep; 159 (3): 1085–1094.
- Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18 (2): 319e32.
- Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel JJ. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol*. 2020 Mar; 104 (3): 153–161.
- Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stan-

worth S, Girling J; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2020 Mar; 188 (6): 819–830.

- Milman N, Taylor CL, Merkel J, Brannon PM. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr*. 2017 Dec; 106 (Suppl 6): 1655S–1662S.
- Федеральные клинические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц. 2013.
- Федеральная служба государственной статистики. Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных 28.11.2019. <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>
- Cléin GE. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss Med Wkly*. 2017 Jun 14; 147: w14434.
- Тихомиров А. А., Сарсания С. И., Ночевкин Е. В. Железодефицитные состояния в гинекологической и акушерской практике. *PMЖ*. 2003; 16: 941.
- Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA, Sabbà C, Resta F, Licchelli B, Guastamacchia E. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2009 Sep; 9 (3): 277–94.
- Kawicka A., Regulski-Błoczek B. Metabolic disorders and nutritional status in autoimmune thyroid diseases. *Postępy Hig Med Dosw* (online). 2015; tom 69: 80–90.
- Almohanna HM, Ahmed AA, Tsatalis JP, Tosti A. The Role of Vitamins and Minerals in Hair Loss: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019 Mar; 9 (1): 51–70.
- Toxqui L, Vaquero MP. Chronic iron deficiency as an emerging risk factor for osteoporosis: a hypothesis. *Nutrients*. 2015 Apr 2;7(4): 2324–44.
- Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Iron intake and risk of ovulatory infertility. *Obstet Gynecol*. 2006 Nov; 108 (5): 1145–52.
- Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Food and Nutrition Board. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.)
- Green R, Charlton R, Seftel H, et al. Body iron excretion in man: a collaborative study. *Am J Med* 1968; 45: 336–53.
- Bianchi VE. Role of nutrition on anemia in elderly. *Clin Nutr ESPEN*. 2016 Feb; 11: e1–e11.
- Nelson M, White J, Rhodes C. Haemoglobin, ferritin, and iron intakes in British children aged 12 ± 14 years: a preliminary investigation. *Br. J. Nutr.* 1993; 70: 147–155.
- Vici G, Belli L, Biondi M, Polzonetti V. Gluten free diet and nutrient deficiencies: A review. *Clin Nutr*. 2016 Dec; 35 (6): 1236–1241.
- Koletzko B, Bauer CP, Bung P, Cremer M, Flothkötter M, Hellmers C, Kersting M, Krawinkel M, Przyrembel H, Rasenack R, Schäfer T, Vetter K, Wahn U, Weissenborn A, Wöckel A. German national consensus recommendations on nutrition and lifestyle in pregnancy by the 'Healthy Start – Young Family Network'. *Ann Nutr Metab*. 2013; 63 (4): 311–22.
- Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr*. 2001 Apr; 4 (2B): 537–45.
- Coad J, Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Nov; 14 (6): 625–34.
- Palacios S. The management of iron deficiency in menometrorrhagia. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Dec; 27 Suppl 1: 1126–30.
- Liu Z, Doan QV, Blumenthal P, Dubois RW. A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine bleeding. *Value Health*. 2007 May-Jun; 10 (3): 183–94.
- Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2013 Jan 15; 87 (2): 98–104.

- Matthews ML. Abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015 Mar; 42 (1): 103–15.
- Vannella L, c coart. Benefit of concomitant gastrointestinal and gynaecological evaluation in premenopausal women with iron deficiency anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 422–430.
- Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Adel A. Growth and Growth hormone—Insulin Like Growth Factor-I (GH-IGF-I) Axis in Chronic Anemias. *Acta Biomed* 2017; Vol. 88, N. 1: 101–111.
- Bitzer J, Sultan C, Creatsas G, Palacios S. Gynecological care in young women: a high-risk period of life. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Aug; 30 (8): 542–8.
- Sen A, Kanani SJ. Deleterious functional impact of anemia on young adolescent school girls. *Indian Pediatr*. 2006 Mar; 43 (3): 219–26.
- Lindholm C, Hagenfeldt K, Hagman U. A nutrition study in juvenile elite gymnasts. *Acta Paediatr*. 1995 Mar; 84 (3): 273–7.
- Burden RJ, Morton K, Richards T, Whyte GP, Pedlar CR. Is iron treatment beneficial in, iron-deficient but non-anaemic (IDNA) endurance athletes? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015 Nov; 49 (21): 1389–97.
- Miller EM. Iron status and reproduction in US women: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *PLoS One*. 2014 Nov 6; 9 (11): e112216.
- Акушерство: Учебник. Г. М. Савельева, В. И. Кулаков, А. Н. Стрижаков и др. Под ред. Г. М. Савельевой. М.: Медицина, 2000. 816 с.
- Анемия беременных. Пособие для врачей и интернов Издание 2-е, переработанное и дополненное. Ярославль. М. В. Хитров, М. Б. Охупкин, И. Н. Ильяшенко, 2002.
- Lowensohn RI, Stadler DD, Naze C. Current Concepts of Maternal Nutrition. *Obstet Gynecol Surv*. 2016 Aug; 71 (7): 413–26.
- Sekhar DL, Murray-Kolb LE, Kunselman AR, Weisman CS, Paul IM. Differences in Risk Factors for Anemia Between Adolescent and Adult Women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016 May; 25 (5): 505–13.
- Domellöf M, Thorsdóttir I, Thorstensen K. Health effects of different dietary iron intakes: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res*. 2013 Jul 12; 57.
- Lee DH, Folsom AR, Jacobs DR Jr. Iron, zinc, and alcohol consumption and mortality in cardiovascular diseases: the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2005 Apr; 81 (4): 787–91.
- The Food Fortification Initiative. <https://www.ffi-network.org/>
- Еженедельные пищевые добавки: железо и фолиевая кислота для женщин репродуктивного возраста. Роль в укреплении оптимального здоровья матери и ребенка. ВОЗ. 2009.
- Интермиттирующий режим приема менструирующими женщинами препаратов железа и фолиевой кислоты. Руководство ВОЗ. 2012.
- Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 13; 4: CD004905.
- Cantor AG, Bougatsos C, Dana T, et al. Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2015; 162: 566–576.
- Профилактика манифестного дефицита железа у беременных и родильниц [Текст]: (медицинская технология). В. Н. Серов и др. Федеральное гос. учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Кулакова». Москва: МедЭксперт-Пресс. 2010. 15 с.: табл.
- Weekly iron and folic acid supplementation as an anaemia-prevention strategy in women and adolescent girls: lessons learnt from implementation of programmes among non-pregnant women of reproductive age. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/NMH/NHD/18.8).
- Guideline: Iron supplementation in postpartum women. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Guideline: Daily iron supplementation in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct; 223 (4): 516–524.

**Для цитирования:** Орлова С. В., Никитина Е. А., Пронина О. Е., Прокопенко Е. В., Водолазская А. Н. Железо в жизни женщины. Медицинский алфавит. 2020;(26):24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-24-29>.

**For citation:** Orlova S. V., Nikitina E. A., Pronina O. E., Prokopenko E. V., Vodolazkaya A. N. Iron in woman's life. Medical alphabet. 2020; (26): 24–29. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-24-29>.

# Витамин D, менопауза и возраст: чего ожидать? (Обзор литературы)

**Я. З. Зайдиева**, д.м.н., проф., рук. отделения гинекологической эндокринологии  
**В. Е. Балан**, д.м.н., проф., рук. поликлинического отделения  
**А. В. Царькова**, врач поликлинического отделения  
**Е. В. Кручинина**, к.м.н., н.с. отделения гинекологической эндокринологии

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

## Vitamin D, menopause and ageing. What to expect? (Literature review)

Ya.Z. Zaydieva, V.E. Balan, A.V. Tsar'kova, E.V. Kruchinina

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

### Резюме

Менопауза и старение связаны с изменениями уровня гонадных стероидных гормонов, чувствительности к инсулину, массы тела, а также образа жизни и социальных координат. Витамин D влияет на различные метаболические процессы, помимо кальций-фосфорного и костного метаболизма. Основным маркером крови, используемым для измерения эндогенного витамина D, является 25-гидроксивитамин D. Старение связано с повышением содержания паратиреоидного гормона и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, а также снижением содержания кальция, фосфора и метаболитов витамина D. На состоянии 25-гидроксивитамина D также влияет круглогодичный ритм солнечного облучения. Результаты клинических ассоциативных исследований не коррелировали с интервенционными исследованиями, экспериментальными исследованиями и (или) метаанализами, касающимися роли витамина D в различных исходах у женщин в течение второй половины жизни, а также дозы витамина D, необходимой для улучшения клинических симптомов. Противоречивые результаты были связаны с методом, используемым для измерения витамина D, изучаемой популяцией (то есть социодемографией и этнической принадлежностью), проектами исследований и тенденциозностью анализа. Добавки витамина D, холекальциферола или кальцифедиола могут улучшить некоторые метаболические и клинические исходы у женщин в постменопаузе и пожилых. Исследования, по-видимому, предполагают, что кальцифедиол может иметь некоторые преимущества перед другими формами добавок витамина D.

Ключевые слова: витамин D, менопауза, метаболические процессы, холекальциферол.

### Summary

Menopause and aging are associated with changes in circulating gonadal steroid hormones, insulin sensitivity, body composition, also lifestyle and social coordinates. Vitamin D status influences Different metabolic adjustments, aside from calcium-phosphorus and bone metabolism. The main blood marker used to measure endogenous vitamin D status is 25-hydroxyvitamin D. Aging is associated with increases in serum parathyroid hormone and alkaline phosphatase, and a Decrease of serum calcium, phosphorus, and vitamin D metabolites. 25-hydroxyvitamin D status is also influenced by the circannual rhythm of sun irradiation. Results of clinical association studies have not correlated with intervention trials, experimental studies, and/or meta-analyses regarding the role of vitamin D on Different outcomes in women During their second half of life and the vitamin D supplementation Dose needed to improve clinical endpoints. Discordant results have been related to the method used to measure vitamin D, the studied population (i.e. sociodemographics and ethnicity), study Designs, and biases of analyses. Vitamin D supplementation with cholecalciferol or calcifediol may improve some metabolic variables and clinical outcomes in young postmenopausal and older women. Studies seem to suggest that calcifediol may have some advantages over other forms of vitamin D supplementation.

Key words: vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, menopause, aging, cholecalciferol, calcifediol.

### Введение

В жизни каждой женщины возникает период менопаузального перехода, связанный с регрессией синтеза эстрогенов яичниками. Прогрессирующая гипоэстрогемия оказывает негативное влияние на качество жизни женщин в ранней постменопаузе (возраст до 60 лет), обусловленное наличием и интенсивностью менопаузальных симптомов (например, приливы жара, бессонница, перепады настроения, низкая самооценка, боли в мышцах и суставах), перестройкой социальных и профессиональных условий, повышенным риском метаболического синдрома (МС) и связанных с ним последствий. У женщин 60 лет

и старше наблюдается повышение распространенности и тяжести урогенитальных симптомов (например, вульвовагинальная атрофия, гиперактивный мочевого пузыря, диспареуния, сексуальная дисфункция), боли в опорно-двигательном аппарате, более высокий риск нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваний, а также проблем, связанных с увеличением массы тела, таких как инсулинорезистентность и сахарный диабет второго типа (СД2). Кроме того, происходит потеря мышечной силы и координации, а также повышается риск развития саркопении, остеопороза и связанных с ними осложнений,

таких как низкоинтенсивные переломы [1]. Витамин D – это жирорастворимый прогормон, который влияет на экспрессию более 200 генов человека. Его уровень связан с синтезом в коже, индуцируемым солнцем, и поступлением с пищей [2]. Витамин D традиционно ассоциировался с изменениями в метаболизме костной ткани, остеопорозом и риском переломов. Часть этих рисков связана с гиповитаминозом D, гипоэстрогемией и возрастными изменениями секреции паратиреоидного гормона (ПТГ). В последние десятилетия было показано, что все зародышевые клетки имеют специфические рецепторы витамина D,



которые чувствительны к изменениям эндогенного статуса витамина D; таким образом, практически нет органа или системы, не страдающих от различных заболеваний и синдромов, связанных с гиповитаминозом D [2, 3]. Однако в большинстве случаев не было продемонстрировано причинно-следственных связей между гиповитаминозом D и перечисленными клиническими или аналитическими данными. Более того, большая часть возникшей путаницы была связана с неуместным сочетанием исследований разного ранга и качества: «это все равно что сравнивать яблоки и апельсины», не принимая во внимание природу или ранг доказательств. Другим аспектом, который может породить противоречивые позиции, является тот факт, что потребности в витамине D не обязательно должны быть одинаковыми в данной ткани или клетке для поддержания различных функций. В последние годы перешли от преувеличенного оптимизма тех, кто считает, что витамин D – это чудесный бальзам для предотвращения старения, к нигилистам, которые считают, что достаточно небольшой дозы солнца (с использованием защитного крема для загара) или просто небольшого количества молока или сыра. Несмотря на все эти соображения, хотелось бы кратко обсудить, какие клинические условия могут быть улучшены или поддержаны путем достижения достаточного эндогенного статуса витамина D у женщин в постменопаузе.

### **Витамин D и паратиреоидный гормон**

В природе двумя основными формами витамина D являются эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>), типичный для овощей и беспозвоночных, и холекальциферол (витамин D<sub>3</sub>), типичный для позвоночных. Витамин D<sub>2</sub> вырабатывается из эргостерола несколькими организмами – фитопланктоном, грибами и беспозвоночными в ответ на ультрафиолетовый солнечный свет. Основным природным источником витамина D<sub>3</sub> является кожный синтез 7-дегидрохолестерина

под воздействием солнечного света с небольшим количеством пищевых продуктов животного происхождения, таких как жирная рыба, яйца и молоко. Эндогенный синтез активного гормона требует двух реакций гидроксилирования: одной – в печени (25-гидроксилирование), а второй – на уровне почек (1- $\alpha$ -гидроксилирование) [2–4]. У здоровых людей 20–89 лет уровень паратгормона (ПТГ) и щелочной фосфатазы в сыворотке крови увеличивается с возрастом, в то время как уровень кальция, фосфора, 25-гидрокси-витамина D<sub>3</sub> (25(OH)D; кальцидиола, кальцифедиола) и 1,25-дигидрокси-витамина D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D; кальцитриола) снижается. Кроме того, у испытуемых в возрасте 38 лет и старше были описаны значимые корреляции между ПТГ и Ca<sup>2+</sup> (R = 0,223), 25(OH)D (R = 0,178) и возрастом (R = 0,322) [5]. Таким образом, секреция ПТГ регулируется как уровнем 25(OH)D, так и уровнем Ca<sup>2+</sup>. Сезонные колебания ультрафиолетового излучения солнца определяют синусоидальный ритм и круглогодичный ритм уровня витамина D. Кроме того, индекс массы тела (ИМТ) также участвует в регуляции уровня витамина D у женщин в возрасте 19–80 лет [6]. Механизм действия витамина D опосредован ядерным рецептором, который реагирует на гетеродимер кальцитриол-ретиноид X, присутствующий почти во всех типах клеток человека [2–4, 7]. Экстраклеточные эффекты витамина D связаны с почти повсеместным присутствием рецепторов витамина D в органах и клетках человека, которые отвечают за регуляцию нормальной и аномальной клеточной пролиферации, иммунной функции, а также сосудистых и метаболических механизмов [4, 7]. Метаболиты витамина D необходимы для кальциевого гомеостаза всего организма, поддерживая уровень кальция в сыворотке крови в узком диапазоне, регулируя этот процесс в кишечнике, почках, костях и паращитовидной железе. На выработку активного гормона 1,25(OH)<sub>2</sub>D влияют потребление кальция с пищей и общие условия (например,

рост, беременность, старение или менопауза). Действие 1,25(OH)<sub>2</sub>D на кальций-регулируемые ткани опосредуется рецептором витамина D, повышая всасывание кальция в кишечнике, чтобы быть использованным для минерализации костей [8]. Первоначально витамин D был описан как основной регулятор кальциевого и фосфатного гомеостаза в отношении метаболизма костной ткани. Кроме того, имеются значительные доказательства того, что дефицит 25(OH)D связан с остеопорозом [7, 9].

### **Вес тела и метаболический синдром**

Метаболический синдром (МС) – это комплекс нарушений, включающий по меньшей мере три или более из следующих факторов: абдоминальное ожирение, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и высокий уровень триглицеридов в сыворотке крови, уровень глюкозы натощак и (или) уровень артериального давления. Абдоминальное ожирение является наиболее частым компонентом синдрома, способствующего инсулинорезистентности и сопровождающегося провоспалительным и протромботическим состоянием, риском развития сахарного диабета, гипертонии и других хронических состояний [10]. Во время менопаузального перехода женщины, как правило, набирают вес, и это связано с увеличением распространенности МС [11]. С другой стороны, ожирение, гиперхолестеринемия, по сравнению с женщинами с нормальным уровнем, гипергликемия и инсулинорезистентность были связаны с низким уровнем витамина D в сыворотке крови [12]. Показатели МС также были связаны с гормональным статусом (перименопаузальный по сравнению с постменопаузальным), изменениями образа жизни и эндокринными изменениями. Недавние исследования показывают, что дефицит витамина D связан с МС, а комбинация эстрогенов и витамина D оказывает защитное действие против МС. Таким образом, достаточный уровень витамина D

у женщин в постменопаузе, принимающих добавки кальция и витамина D, связан с благоприятным липидным профилем и низким уровнем глюкозы и артериального давления. Отношение шансов (ОШ) для МС составило 2,19 (95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: 1,19–4,01;  $p = 0,009$ ) для лиц с дефицитом витамина D по сравнению с лицами с нормальным уровнем [13]. Кроме того, женщины в постменопаузе при гиповитаминозе D и СД2 имеют повышенное содержание триглицеридов [14]. Akter и др. [15] сообщили об обратной тенденции между циркулирующими уровнями 25(ОН)D и МС среди работающего населения Японии в возрасте 18–69 лет. Действительно, по сравнению с теми, у кого уровень 25(ОН)D в сыворотке крови составляет менее 20 нг/мл, скорректированное ОШ для МС составило 0,79 (95 % ДИ: 0,55–1,15) и 0,52 (95 % ДИ: 0,25–1,04) для тех, у кого уровень 25(ОН)D в сыворотке крови составляет 20–29 нг/мл и более. Кроме того, эти ассоциации были обнаружены у лиц в возрасте 44 лет и старше, и обратная ассоциация между сывороточным 25(ОН)D и МС была более выражена у лиц с высоким потреблением кальция. У бразильских женщин в постменопаузе, в возрасте 45–75 лет, с аменореей не менее года (которые не принимали добавки витамина D), низким уровнем 25(ОН)D (ниже 20 нг/мл) и сердечно-сосудистым заболеваниями распространенность МС была выше. Кроме того, женщины с МС имели высокий уровень триглицеридов и сниженный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности по сравнению с женщинами без МС [11]. После корректировки на возраст, ИМТ, время с момента наступления менопаузы и физическую активность, женщины с низким уровнем 25(ОН)D удвоили шансы МС по сравнению с теми, у кого было достаточно циркулирующих уровней 25(ОН)D [11]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном группой ученых в Бразилии [16], установлено, что добавление витамина D (1 000 МЕ в день в течение 9 месяцев) сни-

жает риск развития МС у женщин в постменопаузе, обусловленного значительным увеличением (45 %) циркулирующих уровней 25(ОН)D в группе лечения по сравнению со снижением (12 %) у женщин без лечения. Также доказано значительное снижение уровня триглицеридов (на 12,2 %;  $p = 0,001$ ), инсулина (на 13,7 %;  $p = 0,008$ ) и индекса НОМА (на 17,9 %;  $p = 0,007$ ). Женщины, получавшие витамин D, имели более низкий риск развития МС (ОШ = 0,42; 95 % ДИ: 0,21–0,83), гипертриглицеридемии (ОШ = 0,43; 95 % ДИ: 0,22–0,85) и гипергликемии (ОШ = 0,23; 95 % ДИ: 0,10–0,52) по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$ ) [16].

Метаанализ 22 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), изучавших влияние добавок витамина D на эндотелиальную функцию у пациентов с МС и связанным с ним нарушениями, обнаружил увеличение ПОТОК-опосредованной дилатации без каких-либо других изменений эндотелиальной функции (скорости пульсовой волны и индекса аугментации) [17]. Точный механизм действия витамина D на МС пока неизвестен. У мышей витамин D, сигнализирующий через Paneth-клеточные дефензины, по-видимому, поддерживает микробиоту кишечника, следовательно, улучшает метаболические нарушения и печеночный стеатоз [18]. Клетки Paneth поддерживают микробное разнообразие экспрессии антимикробных пептидов, особенно человеческого  $\alpha$ -дефензина-5, и подавляют секреторную способность при ожирении человека [19].

### **Инсулинорезистентность и СД2**

Существуют экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о том, что гиповитаминоз D может быть одним из факторов, участвующих в инициации и прогрессировании инсулинорезистентности, хотя нет никаких результатов, подтверждающих пользу добавок витамина D в предотвращении СД2 и связанных с ними рисков. Экспериментальные исследования показали, что 1,25(ОН) $D_2$  стиму-

лирует  $\beta$ -клетку поджелудочной железы выделять инсулин, следовательно, дефицит витамина D может способствовать развитию инсулинорезистентности и воспаления. Действительно, дефицит витамина D связан с повышением уровня маркеров воспаления и увеличением жировой массы [20]. Развитие нарушения толерантности к глюкозе и СД2 ассоциировано с изменениями функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, чувствительности к инсулину и системного воспаления. Дефицит витамина D может способствовать развитию начальной инсулинорезистентности и последующей гибели  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Витамин D может снижать воспалительные процессы (что способствует инсулинорезистентности), поддерживая эпигеном и увеличивая уровень ДНК-деметилазы, которая нейтрализует гиперметилирование. Когда эти механизмы не работают или снижены, риск СД2 уменьшается [21]. У здоровых женщин в пременопаузе прием витамина D улучшает биохимические показатели функции инсулина. В ходе РКИ здоровые австрийские женщины в пременопаузе с низким уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови были рандомизированы на две группы: первая получала раз в неделю либо 20 000 МЕ холекальциферола, вторая – плацебо (соотношение 2:1) в течение 24 недель [22]. Хотя лечение не оказало существенного влияния на уровень глюкозы и некоторые вторичные исходы, оно оказало значительное влияние на оценку НОМА-IR и количественный индекс проверки чувствительности к инсулину. На остальные параметры вторичного исхода существенного влияния не оказывалось. В другом РКИ сообщалось о воздействии высокой дозы витамина D в течение 6 месяцев у пациентов с преддиабетом и гиповитаминозом D при обнаружении значительного повышения уровня 25(ОН)D в сыворотке крови и снижения НОМА-IR, что подтверждает предположение, что витамин D может улучшить чувствительность к инсулину [23]. В РКИ сообщается о сходных результатах

приема витамина D в течение 6 месяцев у пациентов с СД2 и гиповитаминозом D [24]. Установлено улучшение гликемического контроля, оцениваемого с помощью гликозилированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы плазмы натощак и средних значений глюкозы плазмы после приема пищи. Кроме того, улучшение систолического и диастолического артериального давления и уровня общего холестерина было выявлено у пациентов, получавших витамин D.

Существует несколько метаанализов, касающихся влияния добавок витамина D и различных конечных точек у людей с СД2. В метаанализе [24] проспективных клинических исследований сообщалось о положительном влиянии 25(ОН)D на гликемию и инсулинорезистентность у пациентов с СД2 [25]. Лечение с минимумом 4000 МЕ в сутки было связано со значительным снижением уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак и НОМА-IR, а также со значительным повышением уровня 25(ОН)D в сыворотке крови. Song *et al.* [26] провели метаанализ проспективных наблюдательных исследований, оценивающих связь между уровнем 25(ОН)D в крови и риском развития СД2. При сравнении самого высокого и самого низкого уровней 25(ОН)D относительный риск T2DM составил 0,62 (95 % ДИ: 0,54–0,70), который не различался по полу, длительности наблюдения, размеру выборки, диагностическим критериям диабета или методу измерения 25(ОН)D. Однако эта обратная и значимая связь между 25(ОН)D сыворотки крови в различных популяциях не согласуется с результатами исследования D 2d Pittas *et al.* [27]. В этом исследовании методом случайной выборки включены взрослые, имеющие, по крайней мере, два из трех возможных критериев преддиабета и не имеющие диагноза диабета, для ежедневного приема 4000 МЕ витамина D<sub>3</sub> или плацебо, независимо от исходного уровня 25(ОН)D в сыворотке крови. Через 2 месяца лечения отмечено увеличение среднего значения 25(ОН)D с 27,7 до 54,3 нг/мл без существенных изменений в конт-

рольной группе (28,2 нг/мл в исходном состоянии) [27]. В этом же исследовании отношение рисков при лечении витамином D по сравнению с плацебо составило 0,88 (95 % ДИ: 0,75–1,04;  $p = 0,12$ ), что позволяет предположить, что прием витамина D у пациентов с факторами риска развития диабета не может обратить вспять текущие эндокринно-метаболические риски. Возможно также, что уровень 25(ОН)D в группе плацебо был уже «достаточным» в начале (28,8 нг/мл) и конце исследования 2 года спустя (28,2 нг/мл). Эта отобранная популяция сильно отличается от той, которую изучали Song *et al.* [26], показывая обратную связь между 25(ОН)D и риском диабета как у мужчин, так и у женщин. Установленное в исследовании Pittas *et al.* [27] увеличение содержания 25(ОН)D в сыворотке крови с 27,7 до 54 нг/мл через 24 месяца лечения говорит о том, что высокие уровни витамина D не обязательно указывает на лучшее состояние эндокринной функции поджелудочной железы. Изученные популяции в исследованиях Song *et al.* [26] и Pittas *et al.* [27] несопоставимы с точки зрения базового статуса витамина D и риска развития СД2. Существуют противоречивые результаты, касающиеся влияния витамина D на метаболизм глюкозы у пациентов с СД2. В недавнем метаанализе сообщалось, что прием витамина D снижает резистентность к инсулину, значения HbA1c и инсулина по сравнению с плацебо. Однако при длительном наблюдении за пациентами, принимавшими витамин D, достоверных различий не выявлено. Таким образом, добавление витамина D при СД2 может улучшать уровень HbA1c и инсулина при краткосрочных вмешательствах у людей с низким циркулирующим уровнем витамина D и рассматриваться в качестве адъювантного терапевтического агента вместе с другими методами лечения СД2 [28].

### **Мышечная масса и функция**

Боль в скелетных мышцах является одной из наиболее частых жалоб у женщин в постменопаузе.

Давно признано, что витамин D играет важную роль в функционировании мышц, обладая анаболическими и восстанавливающими свойствами по отношению к мышцам [29, 30]. Витамин D имеет особое значение для поддержания силы ручного захвата у женщин среднего возраста [31]. Мышечная слабость очень распространена во второй половине жизни, это явление частично связано со снижением секреции эстрадиола, изменениями в составе тела и изменениями метаболизма витамина D. Дефицит витамина D изменяет дифференцировку мышечных клеток, внутриклеточный метаболизм кальция и геномные механизмы [29]. Дефицит мышечной массы также связан с инсулинорезистентностью, вызванной малоподвижным образом жизни, наблюдаемой у женщин в постменопаузе [32]. Мышечная масса зависит от возраста, пола, массы тела, физической активности и питания. Значительное уменьшение скелетной мускулатуры обнаруживается в конце пятого десятилетия [33]. У женщин в постменопаузе с нормальным уровнем витамина D наблюдается снижение силы захвата рук, связанное с возрастом и временем после наступления менопаузы [34]. Гиповитаминоз D у пожилых женщин (средний возраст  $66,9 \pm 8,5$  года) связан со значительными различиями в мышечной массе/ИМТ, общей жировой массе, висцеральной жировой ткани, силе захвата рук и других исходах по сравнению с теми, кто имел нормальный уровень 25(ОН)D [35]. Женщины с гиповитаминозом D имели худшую силу мышц верхних и нижних конечностей и физическую работоспособность, чем испытуемые с нормальным уровнем 25(ОН)D [36]. Мышечная слабость или усталость – это жалоба, связанная с гиповитаминозом D, особенно если уровень в сыворотке крови менее 15 нг/мл. В целом дозы 800–1000 МЕ в сутки могут улучшить функцию мышц [37, 38]. Для поддержания здоровья опорно-двигательного аппарата у женщин в постменопаузе рекомендуются богатая белками диета и витамин D наряду с физиче-



ской активностью или физическими упражнениями [39]. Метаанализ, проведенный M. J. Bolland *et al.* [40], включавший клинические испытания по влиянию добавок витамина D, не подтвердил некоторые из предсказанных результатов ассоциативных исследований. Они пришли к выводу, что прием витамина D не предотвращает падений и переломов, а также не оказывает существенного влияния на минеральную плотность костной ткани. Однако пациенты с уровнем 25(OH)D ниже 10 нг/мл достигают значительного увеличения минеральной плотности костной ткани поясничного отдела при суточных дозах 400 и 1000 МЕ, а при суточной дозе 1000 МЕ и минеральной плотности костной ткани бедра, (а для увеличения минеральной плотности костной ткани бедра требуется суточная доза более 1000 МЕ) [41]. Однако в 70% случаев прием дозы 1000 МЕ в сутки или ниже оказывается недостаточным для поддержания нормального уровня циркулирующего 25(OH)D [41]. Метаанализ, проведенный Bolland *et al.*, выявил связь с методом измерения 25(OH)D и влиянием этнической принадлежности [40, 42–44]. В ходе метаанализа 46 когортных исследований исходно оценивалась частота предрасположенности и мышечной слабости среди взрослого населения в возрасте 60 лет и старше. Мышечная слабость чаще встречалась в области предплечья. Кроме того, показатели слабости у женщин оказались значительно выше, чем у мужчин: 44,8 против 24,3% случаев на тысячу человеко-лет для слабости или 173,2 против 129,0 случая [45]. Таким образом, существует гендерная разница с худшими рисками для женщин в постменопаузе и пожилых женщин.

### Применение витамина D

Неоднократно сообщалось, что многие ассоциации между гиповитаминозом и различными рисками или клиническими состояниями связаны с образом жизни, главным образом, связанным с деятельностью на открытом воздухе и диетическими привычками, а не с заболеваниями и метаболическими изменениями.

Кроме того, женщины в постменопаузе имеют некоторые гендерные риски по сравнению с мужчинами (остеопороз, падения, изменения в составе тела и т. д.). Поскольку многие метаболические процессы и регуляторные механизмы нарушаются гиповитаминозом D, следует поощрять мероприятия, направленные на улучшение эндогенного статуса витамина D. Конечно, витамин D, как таковой, не является единственным профилактическим фактором СД2, мышечной дисфункции или любого другого состояния здоровья. Однако он может улучшить различные метаболические функции. Прием витамина D должен учитывать базальное состояние здоровья и уровень 25(OH)D, возраст, образ жизни, ИМТ и сопутствующие заболевания. Риск гипervитаминоза D (токсичность витамина D) требует, чтобы уровень 25(OH)D составлял менее 150 нг/мл, как указано в руководстве Общества эндокринологов [46].

### Холекальциферол

Европейское общество менопаузы и андропаузы, а также другие научные организации рекомендуют использовать небольшую ежедневную добавку витамина D, начиная с 50-летнего возраста и в течение постменопаузальных лет [37, 47]. У пожилых пациентов год лечения холекальциферолом или эргостеролом (1600 МЕ в сутки или 50000 МЕ в месяц) не вызывает токсичности, и измеренные уровни 25(OH)D < 30 нг/мл сохраняются у 20% пациентов [48]. Кроме того, существуют различные индивидуальные реакции в отношении достигнутого уровня 25(OH)D в сыворотке крови. Однако рутинный мониторинг не является обязательным во время лечения витамином D из-за его большого терапевтического индекса, хотя уровни 25(OH)D могут быть измерены через 3–6 месяцев для корректировки рекомендуемой дозы [49]. Видимо, витамин D<sub>3</sub> (холекальциферол) более эффективен для повышения уровня 25(OH)D в сыворотке крови, чем витамин D<sub>2</sub> (эргокальциферол), причем первый считается лучшим выбором [50, 51]. Кроме

того, применение эргокальциферола создает проблему с измерением содержания 25(OH)D в сыворотке крови традиционными методами, в связи с чем предпочтение следует отдавать добавкам холекальциферола (D<sub>3</sub>) вместо эргокальциферола (D<sub>2</sub>). С другой стороны, суточные дозы следует предпочесть высоким месячным дозам, поскольку суточные могут приближаться к нормальным ожидаемым значениям, если субъекты подвергаются воздействию солнечного света, в то время как болюсные дозы могут индуцировать 24-гидроксилирование. У пожилых, рандомизированных на плацебо и две дозы холекальциферола (750 или 1500 мг), принимавшиеся ежемесячно в течение 12 месяцев, уровни С-реактивного белка, интерлейкина-10, лептина и адипонектина существенно не изменялись [52].

### Кальцифедиол

Пероральный прием кальцифедиола повышает уровень 25(OH)D в сыворотке крови быстрее, чем пероральный холекальциферол. Он также в три раза более эффективен, чем холекальциферол, имеет более высокую скорость всасывания в кишечнике и линейную кривую дозу – ответ, которая не зависит от базальных уровней 25(OH)D. Это в отличие от холекальциферола, в котором кишечная абсорбция ниже, когда 25(OH)D близок к нормальному уровню. С другой стороны, в то время как пероральный холекальциферол транспортируется хиломикронами и достигает общего кровообращения через лимфатический путь, кальцифедиол почти на 100% поглощается кишечником и затем передается в кровотока через порталную вену, что может объяснить быстрый и более высокий достигнутый пик плазменного кальцифедиола по сравнению с пероральным приемом холекальциферола. Кроме того, кальцифедиол может представлять особый интерес у лиц со сниженной кишечной абсорбцией, с избыточной массой тела (из-за его низкого захвата в жировой ткани по сравнению с другими соединениями витамина D) и у получающих

лечение, которое нарушает ферменты цитохрома P-450 печени (что может уменьшить синтез кальцифедиола) [53]. У здоровых женщин в постменопаузе с низким уровнем 25(OH)D в сыворотке крови лечение кальцифедиолом (20 мг в день = 0,800 МЕ в день витамина D<sub>3</sub>) приводит к большему улучшению скорости ходьбы, по сравнению с терапией холекальциферолом (20 мг в день) [54]. У пожилых женщин в постменопаузе, получавших кальцифедиол (20 мг в день) в течение 6 месяцев, отмечалось значительное повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови, силы мышц и физической работоспособности. В течение полугода процент падающих был ниже, хотя и незначительно ( $p = 0,078$ ), тогда как наблюдалось значительное снижение как процента повторно падающих, так и среднего числа падений [36]. В большинстве руководств по клинической практике остеопороза рекомендуется, чтобы уровень 25(OH)D в сыворотке крови был равен 20–30 нг/мл и даже выше [55]. Высокие дозы кальцифедиола могут использоваться с перерывами (каждый месяц или каждые 2–3 недели) [56, 57]. Пациенты, которые получают кальцифедиол в дозах (0,266 мг = 15,960 МЕ) каждые 15 или 30 дней в течение по крайней мере года, обычно достигают или превосходят эти уровни.

Действительно, процент субъектов, достигающих уровней 25(OH)D выше 20 и 30 нг/мл, был соответственно 100 и 92 % с дозами, получаемыми каждые 15 дней, и 97 и 80 % соответственно с дозами, получаемыми каждые 30 дней [58]. У пациентов с хронической почечной недостаточностью кальцифедиол может нейтрализовать гиповитаминоз D и снизить вторичный гиперпаратиреоз без сопутствующих изменений уровней кальция, фосфора или других так называемых параметров безопасности [59]. Как и в любой клинической ситуации, прием витамина D следует контролировать, чтобы предотвратить гиперкальциемию, как это рекомендовано клиническими рекомендациями и органами здравоохранения [60].

### Обогащение пищевых продуктов

Пропаганда здорового образа жизни посредством активного образа жизни и диетического потребления продуктов, богатых витамином D, может оказаться недостаточной. Маловероятно, что почти эпидемический гиповитаминоз D может быть уменьшен обычными добавками витамина D в общей популяции людей, и особенно у женщин во второй половине жизни [61]. При разработке таких программ дополнительного питания следует учитывать климатические условия, этническую принадлежность и образ жизни. В целом следует поощрять постоянное потребление пищевых добавок, особенно среди населения с самой низкой покупательной способностью. С другой стороны, в некоторых случаях нельзя исключить риск передозировки. Несмотря на преимущества обогащения пищевых продуктов витамином D, следует иметь в виду, что эта мера должна быть установлена после анализа характеристик населения и являться решением общественного здравоохранения, как это было сделано в некоторых странах, таких как Финляндия, Канада и Индия [62, 63]. Рыба и яйца, вероятно, являются немногими продуктами, богатыми витамином D. В настоящее время было предложено дополнять животных рационом, богатым витамином D, чтобы косвенно увеличить потребление витамина D из «натуральных» продуктов питания. По-видимому, диетический кальцифедиол (а не холекальциферол) может увеличить содержание 25(OH)D в яйцах и увеличить содержание витамина D более интенсивно. Этот подход, направленный на увеличение содержания витамина D в пище, в настоящее время находится в стадии исследования [64].

### Заключение

Женщины в постменопаузе и пожилого возраста подвержены риску различных метаболических изменений и ограничений здоровья, которые могут снизить качество жизни и физическую активность,

связанные с низким уровнем витамина D. Поддерживая адекватный эндогенный статус витамина D, можно было бы с большой вероятностью улучшить функцию скелетных мышц и различные метаболические исходы в пределах нормы у женщин в постменопаузе и пожилых женщин. Холекальциферол и кальцифедиол могут использоваться для поддержания достаточного уровня эндогенного витамина D. Обогащение пищевых продуктов витамином D возможно только в некоторых странах с унифицированными медицинскими протоколами и соответствующими системами здравоохранения. Результаты клинических ассоциативных исследований не коррелировали с интервенционными исследованиями, экспериментальными исследованиями и (или) метаанализами, касающимися роли витамина D в различных исходах у женщин в течение второй половины жизни в основном из-за методов измерения в крови, различных схем исследования, этнической принадлежности и разнообразия социально-экономических факторов, которые могут влиять на выработку витамина D кожей и индивидуальный статус здоровья [65].

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

### Список литературы

1. Chedraui P, Bleumel JE, Baron G, et al. Impaired quality of life among middle aged women: a multicentre Latin American study. *Maturitas* 2008; 61: 323–9.
2. Perez-Lopez FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update. *Maturitas* 2007; 58: 117–37.
3. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
4. Perez-Lopez FR, Chedraui P, Fernandez-Alonso AM. Vitamin D and aging: beyond calcium and bone metabolism. *Maturitas* 2011; 69: 27–36.
5. Ferrone F, Pepe J, Danese VC, et al. The relative influence of serum ionized calcium and 25-hydroxyvitamin D in regulating PTH secretion in healthy subjects. *Bone* 2019; 125: 200–6.
6. Delle Monache S, Di Fulvio P, Iannetti E, et al. Body mass index represents a good predictor of vitamin D status in women independently from age. *Clin Nutr* 2019; 38: 829–34.
7. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* 2019; 40: 1109–51.
8. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 453: 36–45.

9. Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5266–73.
10. Chedraui P, Perez-Lopez FR. Metabolic syndrome During female midlife: what are the risks? *Climacteric* 2019; 22: 127–32.
11. Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, et al. Vitamin D Deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas* 2018; 107: 97–102.
12. Contreras-Manzano A, Villalpando S, Garcia-Diaz C, et al. Cardiovascular risk factors and their association with vitamin D Deficiency in Mexican women of reproductive age. *Nutrients* 2019; 11: 1211.
13. Huang H, Guo J, Chen Q, et al. The synergistic effects of vitamin D and estradiol Deficiency on metabolic syndrome in Chinese postmenopausal women. *Menopause* 2019; 26: 1171–7.
14. Branco J, Smoraog DC, Bentes CM, Netto CC, Marinheiro L. Association between vitamin D status and glycemic profile in postmenopausal women with type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2019; 13: 1685–8.
15. Akter S, Eguchi M, Kuratani K, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and metabolic syndrome in a Japanese working population: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition* 2017; 36:26–32.
16. Ferreira PP, Cangussu L, Bueloni-Dias FN, et al. Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2019 May 28. Epub ahead of print.
17. Tabrizi R, Vakili S, Lankarani KB, et al. The effects of vitamin D supplementation on markers related to endothelial function among patients with metabolic syndrome and related Disorders: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Horm Metab Res* 2018; 50: 587–96.
18. Su D, Nie Y, Zhu A, et al. Vitamin D signaling through induction of Paneth cell Defensins maintains gut microbiota and improves metabolic Disorders and hepatic steatosis in animal models. *Front Physiol* 2016; 7: 498.
19. Larsen IS, Fritzen AM, Carl CS, et al. Human Paneth cell  $\alpha$ -defensin-5 treatment reverses Dyslipidemia and improves glucoregulatory capacity in Diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2019; 317: E42–E52.
20. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 Diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 280–5.
21. Berridge MJ. Vitamin D Deficiency and Diabetes. *Biochem J* 2017; 474: 1321–32.
22. Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in healthy premenopausal women: A randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2019; pii: S0261-5614(19)30120-7.
23. Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, et al. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of Development of Diabetes in patients with pre-diabetes? A Double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 148: 1–9.
24. Upreti V, Maitri V, Dhull P, et al. Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 Diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: a parallel group placebo controlled randomized controlled pilot study. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12: 509–12.
25. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, et al. The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in Diabetic patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 3097–110.
26. Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxyvitamin D levels and incident type 2 Diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013; 36: 1422–8.
27. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. D2d Research Group. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 520–30 [Comment in *N Engl J Med* 2019; 381: 581–2].
28. Hu Z, Chen J, Sun X, et al. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 Diabetic patients: a meta-analysis of interventional studies. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14970.
29. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, et al. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev* 2013; 34: 33–83.
30. Girgis CM. Vitamin D and skeletal muscle: emerging roles in Development, anabolism and repair. *Calcif Tissue Int* 2019 Jul 16. Epub ahead of print.
31. von Hurst PR, Conlon C, Foskett A. Vitamin D status predicts hand-grip strength in young adult women living in Auckland, New Zealand. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 330–2.
32. Bueno-Notivol J, Calvo-Latorre J, Alonso-Ventura V, et al. Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSAY) Project. Effect of programmed exercise on insulin sensitivity in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2017; 24:1404–13.
33. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, et al. Skeletal muscle mass and Distribution in 468 men and women aged 18–88yr. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 89: 81–8 [Erratum in: *J Appl Physiol* (1985) 2014; 116: 1342].
34. Garcia-Alfaro P, Garcia S, Rodriguez I, et al. Factors related to muscle strength in postmenopausal women aged younger than 65 years with normal vitamin D status. *Climacteric* 2019; 22: 390–4.
35. Iolascon G, Mauro GL, Fiore P, et al. Can vitamin D Deficiency influence muscle performance in postmenopausal women? A multicenter retrospective study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2018; 54: 676–82.
36. Iolascon G, Moretti A, De Sire A, et al. Effectiveness of calcifediol in improving muscle function in post-menopausal women: a prospective cohort study. *Adv Ther* 2017; 34: 744–52.
37. Perez-Lopez FR, Brincat M, Erel CT, et al. EMAS position statement: vitamin D and postmenopausal health. *Maturitas* 2012; 71: 83–8.
38. Dawson-Hughes B. Vitamin D and muscle function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 173: 313–16.
39. Hita-Contreras F, Bueno-Notivol J, Martinez-Amat A, et al. Effect of exercise alone or combined with Dietary supplements on anthropometric and physical performance measures in community-dwelling elderly people with sarcopenic obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas* 2018; 116: 24–35.
40. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 847–58.
41. Gallagher JC. Vitamin D and bone Density, fractures, and falls: the end of the story? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 834–5.
42. Binkley NC, Wiebe DA. It's time to stop prescribing ergocalciferol. *Endocr Pract* 2018; 24: 1099–102.
43. Binkley N. Clinical evaluation of vitamin D (and metabolite) assay results. AAAC/The Endocrine Society Joint Symposium; August 6, 2019; Anaheim.
44. Perez-Lopez FR, Chedraui P, Perez-Roncero GR, et al. Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSAY) Project. Effectiveness of the cervical pessary for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies with a short cervix: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299: 1215–31.
45. Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, et al. Global incidence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e198398.
46. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D Deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–30 [Erratum in *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3908].
47. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 305–13.
48. Binkley N, Gemar D, Engelke J, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol Dosing, 1,600IU Daily or 50,000IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 981–8.
49. Cesareo R, Attanasio R, Caputo M, et al. Italian AAACE Chapter. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) Position Statement: clinical management of vitamin D Deficiency in adults. *Nutrients* 2018; 10: 546.
50. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387–91.
51. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1357–64.
52. Waterhouse M, Tran B, Ebeling PR, et al. Effect of vitamin D supplementation on selected inflammatory biomarkers in older adults: a secondary analysis of Data from a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2015; 114: 693–9.
53. Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R, et al. Hypovitaminosis D: is it time to consider the use of calcifediol? *Nutrients* 2019; 11: E1016.
54. Meyer O, Dawson-Hughes B, Sidelnikov E, et al. Calcifediol versus vitamin D3 effects on gait speed and trunk sway in young postmenopausal women: a Double-blind randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2015; 26: 373–81.
55. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017; 12: 43.
56. Jetter A, Egli A, Dawson-Hughes B, et al. Pharmacokinetics of oral vitamin D (3) and calcifediol. *Bone* 2014; 59: 14–19.
57. Vaes AMM, Tieland M, De Regt MF, et al. Dose-response effects of supplementation with calcifediol on serum 25-hydroxyvitamin D status and its metabolites: a randomized controlled trial in older adults. *Clin Nutr* 2018; 37: 808–14.
58. Olmos JM, Arnaiz F, Hernandez JL, et al. Calcifediol mensual frente a calcifediol quincenal en el tratamiento De pacientes osteoporóticos. Estudio en la vida real. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2018; 10: 89–95.
59. Strugnelli SA, Sprague SM, Ashfaq A, et al. Rationale for raising current clinical practice guideline target for serum 25-hydroxyvitamin D in chronic kidney Disease. *Am J Nephrol* 2019; 49: 284–93.
60. Ministerio De Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia Espanola De Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Vitamina D: Casos graves De hipercalcemia por sobredosificación en pacientes adultos y pediátricos. Available from: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsosHumano/seguridad/2019/docs/NI\\_MUH\\_FV-2019-vitamina-D.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsosHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-2019-vitamina-D.pdf) [last accessed 14 Aug 2019].
61. Cashman KD, Kazantzidis A, Webb AR, et al. An integrated predictive model of population serum 25-hydroxyvitamin D for application in strategy Development for vitamin D Deficiency prevention. *J Nutr* 2015; 145: 2419–25.
62. Itkonen ST, Skaffari E, Saaristo P, et al. Effects of vitamin D2-fortified bread v. supplementation with vitamin D2 or D3 on serum 25-hydroxyvitamin D metabolites: an 8-week randomised-controlled trial in young adult Finnish women. *Br J Nutr* 2016; 115: 1232–9.
63. Pilz S, März W, Cashman KD, et al. Rationale and plan for vitamin D food fortification: a review and guidance paper. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9:373.
64. Guo J, Lovegrove JA, Givens DJ. 25(OH)D3-enriched or fortified foods are more efficient at tackling inadequate vitamin D status than vitamin D3. *Proc Nutr Soc* 2018; 77: 282–91.
65. López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, Pérez-López FR, Mezones-Holguín E, Chedraui P. Vitamin D, menopause, and ageing: quo vadis? *Climacteric*, 2020, vol 23, N20.

**Для цитирования:** Зайдиева Я.З., Балан В.Е., Царькова А.В., Кручинина Е.В. Витамин D, менопауза и возраст: чего ожидать? (Обзор литературы). Медицинский алфавит. 2020; (26): 30–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-30-36>.

**For citation:** Zaydieva Ya. Z., Balan V. E., Tsar'kova A. V., Kruchinina E. V. Vitamin D, menopause and ageing. What to expect? (Literature review). *Medical alphabet*. 2020; (26): 30–36. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-30-36>.





VII Общероссийская конференция  
с международным участием

11-13 февраля 2021 года  
Санкт-Петербург



## ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству

### В научной программе:

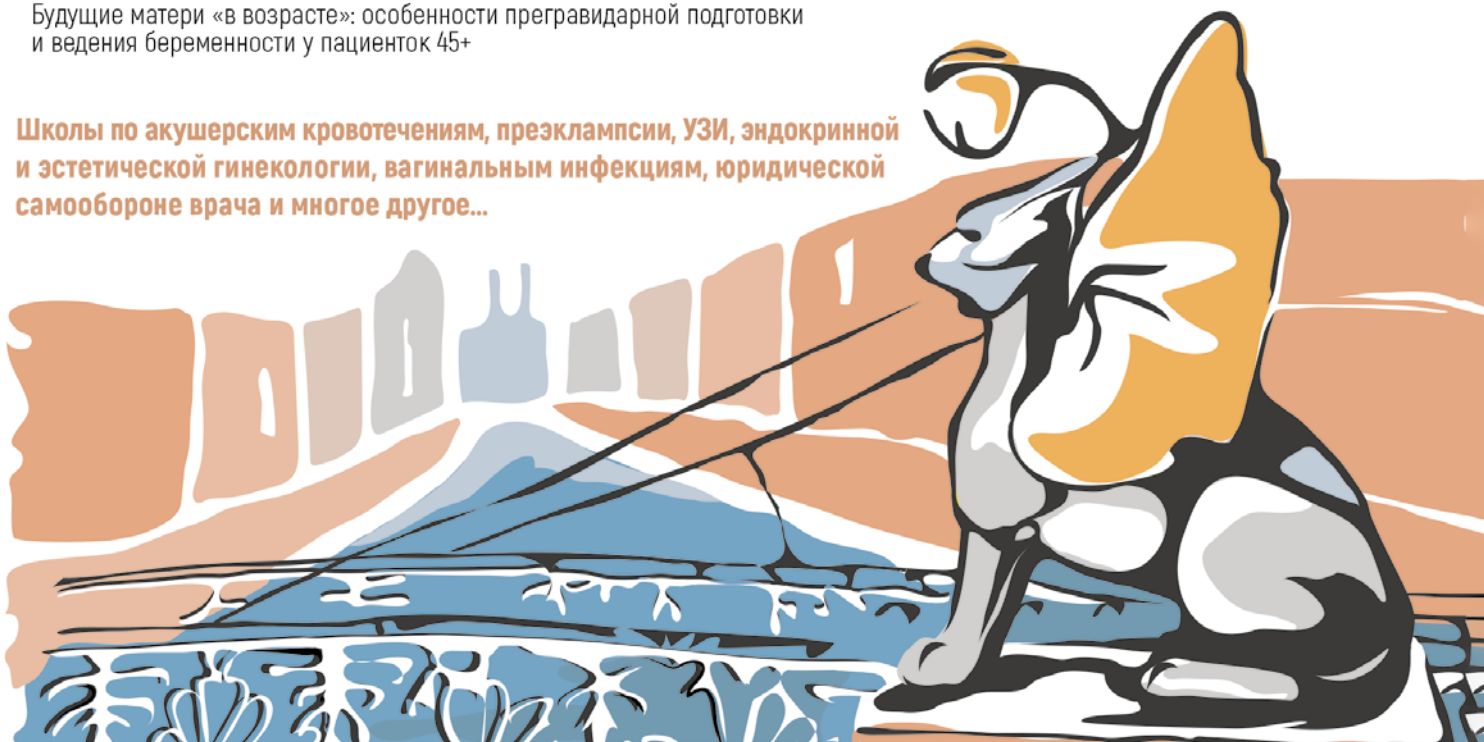
- Новые порядки оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: самые важные изменения.
  - Клинические рекомендации – основа работы врача. На что ориентироваться специалистам до их актуализации?
  - Женское репродуктивное здоровье: от менархе до менопаузы. Основные проблемы и возможные пути их решения.
  - Пандемия COVID-19: какие уроки коронавирусной инфекции следует извлечь врачам на будущее?
  - Профилактика аборт и современные методы контрацепции.
  - Онкологические заболевания репродуктивных органов: скрининг и ранняя диагностика. Что в зоне ответственности акушера-гинеколога?
  - Дефицитные состояния: как нехватка железа, йода, витамина D влияет на репродуктивные исходы?
  - Прегравидарная подготовка: жизненно важный аспект для каждой женщины, планирующей стать матерью.
  - Многоплодная беременность: трудности ведения и перспективы прогнозирования преждевременных родов.
  - Пренатальная диагностика: современные возможности скрининга.
  - Неразвивающаяся беременность: диагностика и ведение.
  - Эктопическая гестация: порядок действий врача.
  - Снижение частоты кесарева сечения: зачем это нужно? Критерии Робсона.
  - Ранняя выписка: модный тренд или жизненная необходимость?
  - Лечение вагинозов и вагинитов в постантибиотиковую эру: как свести рецидивы к минимуму?
- Привычные неудачи имплантации при использовании ВРТ: как преодолеть проблему?  
Будущие матери «в возрасте»: особенности прегравидарной подготовки и ведения беременности у пациенток 45+

**Школы по акушерским кровотечениям, преэклампсии, УЗИ, эндокринной и эстетической гинекологии, вагинальным инфекциям, юридической самообороне врача и многое другое...**

### Место проведения

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

- ☎ +7 (499) 346 3902
- ✉ ova@praesens.ru
- 🌐 praesens.ru
- 📘 stpraesens
- 👍 praesens
- 📷 statuspraesens



# Терапия тазовой боли, связанной с эндометриозом: преодоление неразрешенных проблем

**И. В. Кузнецова**, д.м.н., проф., рук. направления «гинекологическая эндокринология»<sup>1</sup>, директор по научной работе<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва

<sup>2</sup>МЦ «Московская академическая клиника ЭКО», Москва

## *Therapy for pelvic pain associated with endometriosis: overcoming unresolved issues*

I. V. Kuznetsova

Higher Medical School, Moscow Academical Clinic 'ECO', Moscow, Russia

### Резюме

Обзор посвящен проблеме выбора оптимальной тактики ведения пациентов с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью в контексте обеспечения качества жизни и сохранения фертильности. Диагностика эндометриоза с помощью прямой визуализации в последнее время подвергается критике ввиду неизбежно возникающей отсрочки в установлении окончательного диагноза. Операция не должна быть выбором для всех пациенток с подозрением на эндометриоз, и вопрос эмпирической гормональной терапии актуален, как и задача назначения длительной терапии с целью улучшения качества жизни. Современные представления о патогенезе эндометриоза, происхождении тазовой боли и фармакологических свойствах гормональных лекарственных средств, изложенные в статье, позволяют выстроить концепцию долговременного ведения женщин с тазовой болью, доказанно или предположительно ассоциированной с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, хроническое воспаление, тазовая боль, качество жизни, аналоги гонадолиберина, прогестины, комбинированные оральные контрацептивы.

### Summary

The review is devoted to the problem of choosing the optimal tactics for managing patients with endometriosis-associated pelvic pain in the context of ensuring the quality of life and maintaining fertility. Diagnosis of endometriosis by direct imaging has recently come under criticism due to the inevitable delay in making a definitive diagnosis. Surgery should not be an option for all patients with suspected endometriosis, and empirical hormone therapy is relevant, as is the task of prescribing long-term therapy to improve quality of life. Modern ideas about the pathogenesis of endometriosis, the origin of pelvic pain and the pharmacological properties of hormonal drugs, outlined in the article, make it possible to build a concept of long-term management of women with pelvic pain, precisely or presumably associated with endometriosis.

Key words: endometriosis, chronic inflammation, pelvic pain, quality of life, analogs of gonadoliberin, progestins, combined oral contraceptives.

Эндометриоз – эстрогензависимое гинекологическое состояние, которое характеризуется присутствием и ростом эктопической эндометриальной ткани, часто связанное с воспалением, тяжелой и хронической болью, бесплодием [1]. Симптомы эндометриоза влияют на физическое самочувствие, психическое здоровье и социальное благополучие, поэтому требуют со стороны врача не только навыков диагностики заболевания и назначения его терапии, но и внимания к конкретным нуждам пациента для оказания долговременной помощи с целью обеспечения достойного качества жизни. Терапия эндометриоза состоит в купировании имеющегося симптома (симптомов) и удалении крупных эндометриоидных разрастаний, внедряющихся в подлежащие ткани (глубокий инфильтративный эндометриоз) или образующих ложные опухоли (эндометриомы). Лечение большой эндометриозом рассматривается более широко, с позиций практически пожизненного сопровожде-

ния и применения всех возможных средств профилактики прогрессирования и рецидивов болезни.

«Золотой стандарт» лечения – хирургическое удаление эндометриоидных имплантатов решает задачу восстановления анатомии малого таза, но далеко не всегда способно устранить симптомы заболевания, так как они зависят не от наличия и размера структурного субстрата, а от его функциональных характеристик. С позиций восстановления качества жизни на первое место выходит медикаментозное ведение больных эндометриозом с закономерной постановкой вопросов о длительности терапии и выборе ее методов. Являясь хроническим рецидивирующим заболеванием, эндометриоз требует разработки долговременного плана ведения конкретной пациентки, и формирования этого персонального плана зависит от симптомов и целей терапии. Лечение должно учитывать также специфику заболевания для подбора адекватных способов его лечения с учетом механизмов формирования симптомов.

## Происхождение эндометриоза и его симптомов

Патогенез эндометриоза объясняет его возникновение ретроградным заносом, метаплазией целомического эпителия и развитием из эмбриональных зачатков [1]. Современные гипотезы предполагают участие в патологическом процессе стволовых клеток эндометрия [2], генетическую предрасположенность [3], средовые (возможно, токсические) влияния, нарушающие взаимосвязь эндокринной и иммунной системы женского репродуктивного тракта [4–6]. Основной концепцией заболевания на сегодня остается понимание эндометриоза как хронического эстрогензависимого воспаления.

Реакция тканей на повреждение, в том числе физиологическое, при овуляции или отторжении эндометрия, включает воспаление – фундаментальный биологический процесс, направленный на репарацию поврежденных тканей. Повреждение тканей брюшной полости продуктами эндометриальных

клеток мешает завершению воспалительной реакции и приводит к формированию патологического хронического воспаления, следствием которого становится большинство клинических симптомов эндометриоза, в том числе главный виновник нарушения качества жизни – тазовая боль. Воспаление и болевые сигналы поддерживаются эстрогенами, которые одновременно способствуют персистенции и росту эндометриодных поражений. В этот процесс включаются цитокины, усиливающие пролиферативный и воспалительный потенциал [7].

Возможности гормонального контроля факторов местной аутокринной и паракринной регуляции при эндометриозе ограничены. Гетеротопии характеризуются сниженной экспрессией эстрогеновых рецепторов первого типа (ER-1), известными также как ER $\alpha$ , и аномалиями прогестеронового рецептора (PR) [8], обусловленными как генетическими, так и эпигенетическими причинами [9]. Поскольку ER присутствуют в макрофагах, их дисбаланс при эндометриозе влечет за собой иммунные нарушения. Активация ER-1 способна ингибировать зависимое от ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) воспаление, усиливая синтез его негативного регулятора I $\kappa$ B $\alpha$  [10]. Репрессия ER-1 и связанный с этим провоспалительный статус могут отчасти компенсироваться повышением экспрессии мембранного G-протеин эстрогенового рецептора (GPER) на макрофагах [11]: активация GPER down-регулирует воспалительный ответ, реализуемый через NF- $\kappa$ B и секрецию интерлейкина-6 (IL-6) [12].

При этом эндометриодные гетеротопии сохраняют способность к локальному синтезу эстрогенов, в пользу которого свидетельствует повышенная экспрессия ароматазы, а репрессия 17 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы второго типа вследствие резистентности к прогестерону способствует избыточному накоплению эстрадиола и смещению акцента тканевого метаболизма в сторону пролиферации [13]. Одновременно изменения экспрессии рецепторов стероидных гормонов влекут за собой нарушения рецептивности эндометрия, лежащие в основе снижения фертильности. Дополнительный

вклад в этот процесс вносит обнаруженное у больных эндометриозом метилирование генов *HOXA-10* и *HOXA-11*, отвечающих за синтез ряда белков в период окна имплантации [14].

Эстрогены поддерживают воспаление не только в тканях органов малого таза, но и в нервной системе [15]. Вне зависимости от наличия или отсутствия эндометриоза, экспрессия эстрогеновых рецепторов типа бета (ER-2) преобладает в симпатических нейронах миометрия по сравнению с сенсорными нервными окончаниями [16]. Рецепторы эстрогенов первого и второго типов также присутствуют в связанных с маткой нейронах спинального ганглия [17]. Активация ER-2 down регулирует экспрессию SLIT3 – одного из репеллент-факторов нервов, повышая тем самым нейрональную чувствительность; ER-1 оказывает противоположный эффект [18]. Острая активация ассоциированного с мембраной ER-1 в периферических сенсорных нейронах усиливает аллодинию, вызванную медиатором воспаления брадикинином [19]. Экспрессия GPER в периферических сенсорных нейронах повышается после повреждения нервных окончаний [20]. Тонкие механизмы реализации эстрогенных влияний на болевую чувствительность до конца не ясны, но очевидно, что эстрогены принимают активное участие в функционировании нервной системы.

Иммуногистохимическое исследование тканей эндометрия и миометрия, полученных в результате гистерэктомии по поводу миомы матки или аденомиоза, выявило, что плотность нервных окончаний в матке у женщин, испытывавших болевые симптомы, значительно повышена [21]. Дальнейшие исследования показали, что у женщин с эндометриозом повышена плотность сенсорных C-волокон, A-дельта-волокон, симпатических и парасимпатических нервных волокон в функциональном слое эндометрия, миометрии и эндометриодных гетеротопиях [22]. Таким образом, происхождение тазовой боли может быть связано не только с эндометриодными повреждениями, но и с терминальными сенсорными нервами в пределах или вблизи имплантатов [23], причем плотность нервных волокон зависит

от локации эндометриодных гетеротопий [24], но не от фазы менструального цикла. Это объясняет появление нециклической (неменструальной тазовой боли) при эндометриозе [25] и демонстрирует самостоятельный вклад нейровоспаления любого происхождения в развитие болевых симптомов эндометриоза [26]. Более того, цитокины и хемокины, играющие роль в патогенезе эндометриоза и зависящие от эстрогенной стимуляции, участвуют в повышении болевой чувствительности [27]. Некоторые из них, например инсулиноподобный фактор роста – 1, осуществляет одновременно пролиферативный, воспалительный и нейромодулирующий эффекты, поддерживая развитие эндометриоза [28].

Особенности локального гормонального и рецепторного статуса, равно как и формирование нейропатической боли, создают немало препятствий в достижении терапевтического эффекта у пациентов с эндометриозом. Эстрогенная зависимость эндометриодных имплантатов носит местный характер, и вместе с тем гетеротопии способны «ускользнуть» из-под регулирующих влияний прогестерона. Уровень болевых сигналов при наличии нейровоспаления не зависит от величины и распространенности гетеротопий. В результате оценка эффективности лечения по изменению размеров поражений становится бессмысленной. Поэтому внимание клиницистов сегодня фокусируется не столько на борьбе с эндометриодными имплантатами, сколько на обеспечении хорошего качества жизни и сохранения фертильности пациенток.

### **Эндометриоз-ассоциированная тазовая боль**

Нарушение качества жизни при эндометриозе является в первую очередь следствием тазовой боли. Анализ историй заболеваний 940 женщин, у которых во время хирургического вмешательства был обнаружен эндометриоз, показал, что лишь 11 % пациенток не отмечали боль в области малого таза [29]. Интенсивность боли, бесспорно, относится к субъективным признакам, но и снижение качества жизни оценивается субъективно, поэтому неудивительно, что выраженность



болевого симптома становится одним из важнейших критериев выбора тактики ведения пациентки.

Чрезмерное внимание к качественной характеристике боли, напротив, может увести врача по неверному пути, поскольку, в отличие от других заболеваний органов малого таза, эндометриоз имеет полиморфную симптоматику. Результаты электронного опроса 610 женщин с диагностированным эндометриозом и 751 женщин, имеющих тазовую боль другого происхождения, показали, что у больных эндометриозом в 10 раз чаще, чем при иных болевых синдромах, встречаются сочетания из 5–7 следующих симптомов: нециклическая тазовая боль, дизурия, дисхезия, нерегулярные маточные кровотечения, запор или диарея, тошнота или рвота, чувство усталости или отсутствие энергии [30]. К этому перечню следует добавить функциональные расстройства центральной нервной системы, связь которых с эндометриозом не столь очевидна, но в формировании клинической картины заболевания они играют важнейшую роль. Свойственные хроническим болевым синдромам тревожные и депрессивные нарушения модулируют деятельность центров головного мозга, изменяя эмоциональные и поведенческие характеристики личности [31, 32] приводят к расстройствам сна, которые, в свою очередь, усиливают болевые симптомы эндометриоза, замыкая порочный круг тягостного симптомокомплекса [32].

При эндометриозе болевые симптомы неспецифичны, но специфику имеет комплекс висцеральных проявлений со стороны органов брюшной полости, который определяется как висцеральный синдром [30]. В его пределах определенные подтипы эндометриоза, вероятно, коррелируют с теми или иными симптомами, но эти корреляции еще предстоит изучить.

Существующая на протяжении длительного времени боль неминуемо приобретает нейропатический компонент. Это значительно ухудшает прогноз течения заболевания, поскольку ликвидация источника боли приводит к исчезновению ноцицептивной, но не нейропатической боли, субстратом которой служит

повреждение самой нервной ткани. Данное обстоятельство обуславливает необходимость ранней диагностики и лечения эндометриоза, что, к сожалению, трудно осуществить на практике. Достоверность диагностических критериев методов не прямой визуализации подвергается сомнению, требование диагностики эндометриоза с помощью прямой визуализации остается незабываемым, вклад эндометриоза в структуру причин тазовой боли недооценивается, симптомы висцерального синдрома интерпретируются неправильно – в итоге от момента первой жалобы на боль до установления диагноза уходит в среднем 7–12 лет [34]. Эти годы позволяют эндометриозу сформировать синдром хронической тазовой боли, изменить психику и личностный портрет женщины, затрудняя ее коммуникацию с врачом и обрекая на неудачи в терапии [35].

#### Диагностика эндометриоза

Проблема поздней диагностики эндометриоза все еще далека от решения, и сегодня единственной рекомендацией в попытках ее преодоления служит положение глобального консенсуса, принятого Всемирным обществом по эндометриозу в 2013 году [36]. Данное положение советует врачам проявлять к эндометриозу не меньшую настойчивость, чем к онкологическим болезням, и в рамках рутинного обследования женщины задавать ей два вопроса: «Беспокоит ли тазовая боль?» и «Бывали ли периоды безуспешных попыток забеременеть?» При хотя бы одном положительном ответе диагноз следует прицельно уточнить. Но остается открытым вопрос, как это сделать...

Обнаруживаемые при гинекологическом исследовании признаки не являются специфичными. Методы не прямой визуализации позволяют диагностировать крупные поражения, но в отношении мелких очагов эндометриоза их ценность невелика. Окончательный диагноз эндометриоза в настоящее время устанавливается при проведении лапароскопии, которая одновременно становится первым этапом лечения.

Но операция должна быть обоснованной, а в отсутствии очевидного субстрата тазовая боль таким основанием может стать лишь при крайне тяжелом, невыносимом течении. Несмотря на доказанную высокую распространенность болевых симптомов среди больных эндометриозом, за тазовой болью далеко не всегда стоит этот диагноз. Исследование, оценившее частоту выявления эндометриоза (исключая аденомиоз) у женщин, перенесших гистерэктомию [37], продемонстрировало следующие данные. Эндометриоз был установлен у 15,2% пациенток обследованной когорты. Среди этих женщин 8,0% не жаловались на тазовую боль. Чаще всего (42,8%) эндометриоз обнаруживался у пациенток, имевших этот диагноз в прошлом, и только у 24,1% женщин с хронической тазовой болью визуальный осмотр брюшной полости во время операции подтвердил диагноз эндометриоза.

Результаты данного исследования интересны с двух позиций. На первый взгляд, оно опровергает укоренившееся представление о том, что эндометриоз является самой частой причиной хронической тазовой боли. Но, с другой стороны, может ли отсутствие видимых очагов отрицать возможность существования микроскопических гетеротопий или их нахождение в труднодоступных для визуализации местах, особенно при наличии спаек? Это сомнение подкрепляется тем фактом, что у большинства женщин с ранее подтвержденным эндометриозом гетеротопии при проведении гистерэктомии не обнаруживались. Таким образом, мы встаем перед дилеммой: следует признать ошибочным наше понимание эндометриоза как хронического заболевания или допустить возможность диагностики заболевания без визуализации эндометриоидных очагов.

Второй вариант выхода из диагностической ловушки выглядит более предпочтительным, учитывая тенденции к уменьшению хирургической агрессии во всех направлениях медицины и рождение концепции однократной операции при эндометриозе. Обоснование данной позиции строится прежде всего исходя из никем не оспариваемого постулата

обязательного выполнения лечебной процедуры – удаления всех доступных очагов эндометриоза при их обнаружении на диагностической лапароскопии. Но эндоскопические оперативные вмешательства, даже в руках опытного врача, соблюдающего принципы функциональной хирургии, к сожалению, не оправдают возложенных на них ожиданий. Сегодня очевидно, что операция недостаточно эффективна, с точки зрения долговременного купирования тазовой боли и предотвращения рецидивов эндометриоза, а при эндометриозе яичников она оказывает неблагоприятное влияние на овариальный резерв [38]. Это привело к пересмотру концепции лечения эндометриоза и ограничению показаний к хирургическому методу [39], который остается предпочтительным при следующих состояниях: бесплодие неустановленного генеза или предположительно связанное с эндометриозом; эндометриома яичника диаметром более 3 см или требующая дифференциальной диагностики с истинной опухолью яичника, глубокий инфильтративный эндометриоз с экстрагенитальным распространением, тяжелая (нестерпимая) хроническая тазовая боль в отсутствие ее очевидного субстрата и психогенного происхождения. Во всех других случаях для установления предположительной связи тазовой боли с эндометриозом применяется эмпирическая гормональная терапия.

### **Медикаментозная терапия эндометриоза**

Гормональная терапия установленного или предполагаемого эндометриоза включает антигонадотропины, агонисты (аналоги) гонадолиберина (ГнРГ), прогестины или антипрогестины и комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Эмпирическую терапию тяжелой боли целесообразно проводить аналогами ГнРГ, позволяющими быстрее достичь купирования болевых симптомов в течение первых 3 месяцев лечения. При получении положительного результата возможен переход на прогестины и КОК в зависимости от дополнительных факторов, определяющих преимущества того или иного метода. Прогестины или КОК для первичного назначения

женщинам с тазовой болью целесообразны при легких или среднетяжелых болевых симптомах. Вне зависимости от выбранного метода эффект эмпирической терапии оценивается через 3 месяца и считается положительным при значительном уменьшении интенсивности боли до субъективно приемлемого уровня.

Устанавливать диагноз эндометриоза на основании положительного результата эмпирической гормональной терапии нельзя. Нынешняя позиция в отношении заболевания не позволяет диагностировать его до получения хотя бы визуального подтверждения существования гетеротопий. На первый взгляд, это выглядит обоснованным, поскольку купирования болевого симптома с помощью гормонов удавалось достичь у женщин, у которых диагноз эндометриоза не был подтвержден лапароскопически, но наблюдались такие состояния, как синдром венозной тазовой конгестии [40], интерстициальный цистит или синдром раздраженного кишечника [41]. С другой стороны, можем ли мы быть уверены в том, что эндометриозидные гетеротопии не ускользают от взгляда хирурга ввиду малых размеров или труднодоступного расположения?

Таким образом, диагноз эндометриоза при позитивных результатах эмпирической терапии остается предположительным, но терапия тазовой боли с помощью гормональных препаратов получает обоснование для продолжения.

Целью долговременного лечения больных эндометриозом является избавление женщины от симптомов, приносящих ей страдание и снижающих качество жизни [42].

Эффекты аналогов ГнРГ реализуются через специфические рецепторы первого и второго типа в тканях репродуктивных органов и связаны не только с глубокой гипоэстрогенией [43]. Эта группа препаратов приводит к снижению уровней белка мидкайна – фактора роста, участвующего в процессе овуляции и связанного с ангиогенезом, хемотаксисом, митотической активностью, воспалением [44]. Экспрессия мидкайна

в фолликулярной и перитонеальной жидкостях у больных эндометриозом повышена [45].

Позитивные изменения, индуцируемые аналогами ГнРГ, нормализуют нарушенный иммунный статус, уменьшая присутствие естественных клеток-киллеров, увеличивая процентное содержание Т-хелперов и снижая Т-супрессоры, редуцируя уровни С-реактивного белка. Аналоги ГнРГ уменьшают чувствительность тканей к тромбину, подавляют пролиферацию, увеличивают апоптоз и репрессуют сосудистый эндотелиальный фактор роста [46]. Клиническая эффективность аналогов ГнРГ в терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях [47].

Старейшим методом лечения эндометриоза являются прогестины – большая группа лекарственных средств, общими свойствами которых при непрерывном введении является угнетение яичникового стероидогенеза, подавление овуляции, снижение уровней эстрогенов и децидуализация эндометрия, как эутопического, так и эктопического. Фармакологические эффекты отдельных представителей группы различаются. Оптимальным профилем эффективности и переносимости обладает диеногест (Зафрилл), применяемый в суточной дозе 2 мг не менее 6 месяцев для лечения тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом [48, 49]. В отличие от других прогестинов и в дополнение к общему прогестагенному эффекту, диеногест прямо подавляет рост стромальных клеток эндометриозидных гетеротопий, снижает активность циклооксигеназы-2 и других ферментов, задействованных в синтезе простагландина E<sub>2</sub>, экспрессию ароматазы, уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-1β, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли альфа и др.), биосинтез факторов роста, в том числе сосудистого эндотелиального фактора роста, сигнальных киназ, ответственных за контроль воспаления [50–52]. Анальгетический эффект диеногеста связывают также с ингибированием экспрессии фактора роста нервов, индуцируемой при эндометриозе эстрогенами и провоспалительными цитокинами [53].

В рандомизированных исследованиях диеногест вдвое превосходил плацебо по редукции тазовой боли и характеризовался достоверно более выраженным уменьшением тазовой боли через 3 и 6 месяцев лечения по сравнению с нестероидными противовоспалительными средствами [54]. Исследования, посвященные сравнению оральных прогестинов и аналогов ГнРГ, не выявили отличий в эффективности этих методов терапии тазовой боли [55]: применение диеногеста имело сходный эффект с бусерелином, лейпрорелином, трипторелином [56].

Шестимесячные курсы терапии диеногестом и аналогами ГнРГ дают сходные результаты по качеству жизни: снижение болезненности при половом акте, во время менструальных кровотечений, уменьшение выраженности нециклической боли, так же как и улучшение настроения, повышение уровня работоспособности и социального взаимодействия, увеличение частоты половых контактов и сексуального удовлетворения, рост активности жизненной позиции – все эти показатели имели одинаковую динамику при использовании двух методов терапии [57]. Однако переносимость аналогов ГнРГ и прогестинов в долгосрочной перспективе существенно различается. Главный побочный эффект длительного использования аналогов ГнРГ состоит в снижении качества жизни из-за глубокого подавления уровней эстрогенов и риске потери минеральной плотности кости. Это является основанием для сокращения продолжительности лечебного курса до 6 инъекций.

Между тем терапия эндометриоз-ассоциированной боли требует длительного непрерывного контроля эстрогензависимой воспалительной реакции. При планировании длительного лечебного курса оральные прогестины, в первую очередь диеногест, выигрывают у аналогов ГнРГ.

После 12 месяцев непрерывного приема диеногеста отмечалось достоверное уменьшение частоты и выраженности диспареунии, дисменореи, нециклической тазовой боли и кишечных симптомов [58]. Одновременно с клиническим улуч-

шением применение диеногеста приводило к сокращению размеров эндометриоидных гетеротопий [56], хотя в других исследованиях снижение интенсивности боли не сопровождалось уменьшением объема поражения при глубоком инфильтративном эндометриозе [58].

Длительное, до 52 недель, лечение диеногестом показало высокую приверженность к терапии и было связано с относительно небольшим числом переносимых побочных эффектов [56]. Увеличение продолжительности лечебного курса до 65 недель сохраняло положительный баланс пользы и риска, демонстрируя высокую приверженность к терапии и минимальное число отказов от ее приема [48]. В целом применение диеногеста достоверно улучшает качество жизни пациенток по физическому, психологическому компонентам, самооценке и здоровью [58], контролируя рост эндометриоидных гетеротопий и предотвращая возврат болевых симптомов [48].

Свойства диеногеста позволяют рекомендовать его для послеоперационной профилактики рецидивов эндометриоза, оварияльного эндометриоза, глубокого инфильтративного эндометриоза и экстрагенитальных локализаций заболевания [59]. Как и любой другой метод лечения, прогестагены обеспечивают ремиссию заболевания столь долго, сколько продолжается их прием [59]. Важным фактором, определяющим приверженность к длительной терапии, являются ее эффекты, очевидные для женщины, – прежде всего уменьшение негативных симптомов. Поэтому, исходя из необходимости обеспечить комплаенс, не стоит назначать прогестин пациентке с бессимптомным эндометриозом, например после операции по поводу случайно обнаруженной эндометриозы яичника. Женщина, не испытывающая тазовую боль, не будет привержена к терапии, которая сопровождается нарушениями менструального цикла и другими вероятными побочными эффектами. Для бессимптомных форм эндометриоза у сексуально активных женщин наиболее подходящим выбором являются КОК.

Комбинированные гормональные контрацептивы являются средством терапии хронической тазовой боли [60] и профилактики рецидивов эндометриоза после хирургического лечения [59]. Оптимальный результат наблюдается у женщин, испытывающих циклические боли – дисменорею [39]. Проблема использования КОК с терапевтическими целями состоит в отсутствии соответствующих показаний в инструкциях к применению препаратов. Вероятно, именно это обстоятельство определяет малое число рандомизированных контролируемых исследований применения КОК в лечении эндометриоз-ассоциированной тазовой боли и недостаточную доказательную базу их неконтрацептивной терапевтической эффективности [61]. В кокреновском обзоре 2018 года указано на необходимость продолжения работ для накопления данных об использовании КОК с целью облегчения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Заметим, что потребность в предохранении от нежеланной беременности не рассматривается как обязательное условие назначения КОК [61].

Допустимо долгосрочное использование любого монофазного КОК, доза прогестагена в котором соответствует дозе, необходимой для контроля эндометриоидных гетеротопий, но диеногестсодержащие комбинации (Силует) имеют очевидные преимущества, подтвержденные клиническими исследованиями. У больных эндометриозом, получавших ДНГ-КОК, отмечалось достоверное уменьшение тазовой боли, повышение качества жизни по всем шкалам, в том числе улучшение сексуальной функции [62, 63]. Повысить результативность лечения можно при использовании непрерывного режима приема [59, 64], но тогда теряется важное преимущество КОК перед оральными прогестинами – хороший контроль менструального цикла [65]. Следует, однако, отметить, что непрерывный режим приема КОК лучше купирует боль по сравнению со стандартной схемой использования в течение первых 6 месяцев использования, а в дальней-



шем различия между непрерывным и циклическим режимом исчезают [66]. Данное наблюдение можно применить в клинической практике, назначая КОК для контроля болевых симптомов в непрерывном режиме на протяжении первых 6 месяцев и оставляя решение о продолжении непрерывного приема или переходе на стандартный режим на усмотрение пациентки.

В международных клинических руководствах и большинстве национальных рекомендаций допускается назначение КОК пациенткам с эндометриозом *off label*, то есть вне аннотированных показаний, исключительно по факту наличия тазовой боли или для послеоперационного ведения женщин, не желающих беременеть, даже в отсутствие сексуальной активности [39, 67, 68]. На территории РФ врач может рекомендовать прием КОК (предпочтительный выбор – КОК с диеногестом) пациенткам, живущим половой жизнью и не планирующим беременность.

Потребность в контрацепции – важный, но не единственный критерий выбора между прогестинами и КОК. Следует принимать во внимание противопоказания к назначению комбинированных гормональных препаратов, включающие намного более широкий спектр состояний, нежели чистые прогестагены. Помимо противопоказаний, существуют дополнительные обстоятельства, определяющие большую или меньшую безопасность использования данных групп лекарственных средств. К таким дополнительным факторам относится возраст женщины.

Известно, что для женщин старше 40 лет подбор контрацептивного метода требует соблюдения особых правил [69]. Связанные с возрастом риски относятся прежде всего к тромбозам. Поскольку тромбозы в большинстве случаев возникают в течение первых месяцев приема КОК, продолжение использования контрацептива после 40 лет считается безопасным и польза, которую получает женщина от длительного использования КОК по 30–50%-му снижению риска овариального, эндометриального

и колоректального рака, превышает вероятные нежелательные последствия [70, 71].

Но вопрос о первичном назначении средства для предохранения от беременности, в том числе больным эндометриозом, остается актуальным. Риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ), который зависит от дозы эстрогена и типа прогестина в составе КОК, должен учитываться при назначении препарата женщинам с дополнительными факторами, повышающими вероятность ВТЭ [72]. В отношении риска ВТЭ диеногестосодержащие КОК проигрывают левоноргестрелсодержащим КОК (ЛНГ-КОК) по двум позициям: отсутствие микродозированных комбинаций и большая тромбогенность диеногеста по сравнению с левоноргестрелом [73]. Но и микродозированные ЛНГ-КОК не являются средством первой линии контрацепции у женщин, перешагнувших 40-летний рубеж, уступая место внутриматочным средствам и чисто прогестагенной оральной контрацепции [74].

Если же встает вопрос о долгосрочном контроле эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, в том числе у сексуально активных женщин, назначение диеногеста выглядит предпочтительным. Действительно, фертильность у женщин старше 40 лет существенно снижается, как и частота половых сношений. Риск наступления беременности в еще большей степени уменьшается у пациенток с эндометриозом, а применение диеногеста сводит его к нулю. Поэтому использование диеногеста с целью лечения эндометриоз-ассоциированной боли у женщин старше 40 лет следует признать оптимальным выбором вне зависимости от характеристик сексуальной жизни пациентки.

### Заключение

В условиях современного образа жизни и нарастающего влияния неблагоприятных факторов внешней среды численность больных эндометриозом будет увеличиваться, а вопросы его ранней диагностики, адекватного лечения и профилактики приобретать все большую актуальность. В ряду

этих серьезных медицинских вопросов главной задачей останется подбор индивидуального лечения каждой пациентке с целью обеспечения ее текущих потребностей и долговременного сохранения качества жизни. Гормональная терапия позволяет хотя бы частично решить данные задачи при условии правильного выбора метода и постоянного наблюдения женщины с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью.

### Список литературы

1. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014; 348: g1752. [PubMed: 24647161]
2. Cousins FL, O DF, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 50: 27–38. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.011.
3. Méar L, Herr M, Fauconnier A, Pineau C, Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020; 26 (1): 73–102. DOI: 10.1093/humupd/dmz034.
4. Bruner-Tran KL, Resuehr D, Ding T, JA L, Osteen K. The Role of Endocrine Disruptors in the Epigenetics of Reproductive Disease and Dysfunction: Potential Relevance to Humans. *Current Obstet Gynecol Rep*. 2012; 1: 116–123.
5. Bruner-Tran KL, Mokshagundam S, Herington JL, Ding T, Osteen KG. Rodent Models of Experimental Endometriosis: Identifying Mechanisms of Disease and Therapeutic Targets. *Curr Womens Health Rev*. 2018; 14 (2): 173–188. DOI: 10.2174/1573404813666170921162041.
6. Herington JL, Bruner-Tran KL, Lucas JA, Osteen KG. Immune interactions in endometriosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7: 611–626.
7. Оразов М. П., Духин А. О., Носенко Е. Н. Роль пролиферации и апоптоза при аденомиозе, сопровождающемся синдромом хронической тазовой боли. *Доктор.Ру*. 2016; 3 (120): 5–8.
8. Hu X, Zhou Y, Feng Q, Wang R, Su L, Long J, Wei B. Association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving biosynthesis of sex steroids and their receptors: an updating meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 164 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.05.008.
9. Shao R, Cao S, Wang X, Feng Y, Billig H. The elusive and controversial roles of estrogen and progesterone receptors in human endometriosis. *Am J Transl Res* 2014; 6 (2): 104–113.
10. Campbell L, Emmerson E, Williams H, Saville CR, Krust A, Chambon P, Mace KA, Hardman MJ. Estrogen receptor-alpha promotes alternative macrophage activation during cutaneous repair. *J Invest Dermatol*. 2014; 134 (9): 2447–2457.
11. Heublein S, Vrekoussis T, Kuhn C, Friese K, Makrigiannakis A, Mayr D, Lenhard M, Jeschke U. Inducers of G-protein coupled estrogen receptor (GPER) in endometriosis: potential implications for macrophages and follicle maturation. *J Reprod Immunol*. 2013; 97 (1): 95–103.
12. Okamoto M, Suzuki T, Mizukami Y, Ikeda T. The membrane-type estrogen receptor G-protein-coupled estrogen receptor suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin 6 via inhibition of nuclear factor-kappa B pathway in murine macrophage cells. *Anim Sci J*. 2017; 88 (1): 1870–1879.
13. Bulun SE, Cheng Y-H, Pavone ME, et al. 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase-2 Deficiency and Progesterone Resistance in Endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2010; 28 (1): 44–50.
14. Szczepańska M, Wirslein P, Skrzypczak J, Jagodziński PP. Expression of HOXA11 in the mid-luteal endometrium from women with endometriosis-associated infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10 (1): 1.
15. Liang Y, Yao S. Potential role of estrogen in maintaining the imbalanced sympathetic and sensory innervation in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2016; 424: 42–49. DOI: 10.1016/j.mce.2016.01.012.

16. Barcena DAM, Oldeweme J, Arnold J, Schneider A, Mechsner S. Remodeling of estrogen-dependent sympathetic nerve fibers seems to be disturbed in adenomyosis. *Fertil Steril*. 2013; 100 (3): 801–809.
17. Monica BM, Smith PG. Estrogen and female reproductive tract innervation: cellular and molecular mechanisms of autonomic neuroplasticity. *Auton Neurosci*. 2015; 187: 1–17.
18. Greaves E, Collins F, Esnal-Zufiaurre A, Giakoumelou S, Horne AW, Saunders PT. Estrogen receptor (ER) agonists differentially regulate neuroangiogenesis in peritoneal endometriosis via the repellent factor SLIT3. *Endocrinology*. 2014; 155 (10): 4015–4026.
19. Rowan MP, Berg KA, Roberts JL, Hargreaves KM, Clarke WP. Activation of estrogen receptor alpha enhances bradykinin signaling in peripheral sensory neurons of female rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 349 (3): 526–532.
20. Altun I, Kurutas EB. G protein-coupled estrogen receptor levels after peripheral nerve injury in an experimental rat model. *World Neurosurg*. 2015; 84 (6): 1903–1916.
21. Zhang X, Lu B, Huang X, Xu H, Zhou C, Lin J. In-nervation of endometriosis and myometrium in women with painful adenomyosis and uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2010; 94 (2): 730–737. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.026.
22. Miller EJ, Fraser IS. The importance of pelvic nerve fibers in endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2015; 11 (5): 611–618.
23. Yan D, Liu X, Guo SW. Nerve fibers and endometriotic lesions: partners in crime in inflicting pains in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 209: 14–24. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.06.017.
24. McKinnon B, Bersinger NA, Wotzkow C, Mueller MD. Endometriosis-associated nerve fibers, peritoneal fluid cytokine concentrations, and pain in endometriotic lesions from different locations. *Fertil Steril*. 2012; 97 (2): 373–380. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.011.
25. Wang G, Tokushige N, Fraser IS. Nerve fibers and menstrual cycle in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 2011; 95 (8): 2772–2774. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.150.
26. Wei Y, Liang Y, Lin H, Dai Y, Yao S. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation*. 2020; 17 (1): 80. DOI: 10.1186/s12974-020-01752-1.
27. Liang Y, Xie H, Wu J, Liu D, Yao S. Villainous role of estrogen in macrophage-nerve interaction in endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Dec 5; 16 (1): 122. DOI: 10.1186/s12958-018-0441-z.
28. Forster R, Sarginson A, Velichkova A, Hogg C, Dornig A, Horne AW, Saunders PT, Greaves E. Macrophage-derived insulin-like growth factor-1 is a key neurotrophic and nerve-sensitizing factor in pain associated with endometriosis. *FASEB J*. 2019 Oct; 33 (10): 11210–11222. DOI: 10.1096/fj.201900797R.
29. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011; 96 (2): 366–373.
30. Hansen KE, Kesmodel US, Baldusson EB, Kold M, Forman A. Visceral syndrome in endometriosis patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 179: 198–203.
31. Facchin F, Barbara G, Dridi D, et al. Mental health in women with endometriosis: searching for predictors of psychological distress. *Hum Reprod* 2017; 32 (9): 1855–1861.
32. Zarbo C, Brugnera A, Dessi V, et al. Cognitive and Personality Factors Implicated in Pain Experience in Women with Endometriosis: A Mixed Method Study. *Clin J Pain* 2019; 35 (12): 948–957.
33. Maggiore LRU, Bizzarri N, Scala C, Tafi E, Siesto G, Alessandri F, Ferrero S. Symptomatic endometriosis of the posterior cul-de-sac is associated with impaired sleep quality, excessive daytime sleepiness and insomnia: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 209: 39–43.
34. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centers. *Hum Reprod* 2012; 27: 1292–1299.
35. Kundu S, Wildgrube J, Schipper C, Hillemanns P, Brandes I. Supporting and Inhibiting Factors When Coping with Endometriosis from the Patients' Perspective. *Geburthilfe Frauenheilkd*. 2015; 75 (5): 462–469.
36. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013; 28 (6): 1552–1568.
37. Mowers EL, Lim CS, Skinner B, Mahnerf N, Kamdar N, Morgan, DM, As-Sanie S. Prevalence of Endometriosis During Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain. *Obstet Gynecol* 2016; 127 (6): 1045–1053.
38. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V, Santulli P, Bijaoui G, de Mouzon J, Chapron C. In women with endometriosis anti-Mullerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod*. 2012; 27: 3294–3303.
39. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29 (3): 400–412.
40. Durham JD, Machan L. Pelvic congestion syndrome. *Semin Intervent Radiol*. 2013; 30 (4): 372–380. DOI: 10.1055/s-0033-1359731.
41. Speer LM, Mushkbar S, Erbele T. Chronic Pelvic Pain in Women. *Am Fam Physician*. 2016; 93 (5): 380–387. PMID: 26926975.
42. Johnson NP, Hummelshoj L. World Endometriosis Society Montpellier Consortium: Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28 (6): 1552–1568.
43. Hong IS, Klausen C, Cheung AP, Leung PC. Gonadotropin-releasing hormone-I or II interacts with IGF-I/Akt but not connexin 43 in human granulosa cell apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97 (2): 525–534.
44. Nigrinakis K, Bersinger NA, McKinnon B, et al. Regression of the inflammatory microenvironment of the peritoneal cavity in women with endometriosis by GnRH treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170 (2): 550–554.
45. Muramatsu T. Structure and function of midkine as a basis of its pharmacological effects. *Br J Pharmacol* 2014; 171 (4): 814–826.
46. Huang F, Wang H, Zou Y, Liu Q, Cao J, Yin. Effect of GnRH-II on the ESC proliferation, apoptosis and VEGF secretion in patients with endometriosis in vitro. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013; 6 (11): 2487–2496.
47. Alshehre SM, Duffy S, Jones G, Ledger WL, Melwally M. A prospective, single-centre, single-arm, open label study of the long-term use of a gonadotropin releasing hormone agonist (Triptorelin SR, 11.25 mg) in combination with Tibolone add-back therapy in the management of chronic cyclical pelvic pain. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020; 18 (1): 28. DOI: 10.1186/s12958-020-00586-z.
48. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health*. 2011; 3: 175–184. DOI: 10.2147/IJWH.S5633.
49. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraaj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril*. 2017; 107 (3): 537–548.
50. Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, Cagnacci A, Volpe A, McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res*. 2016; 65 (3): 183–192. DOI: 10.1007/s00011-015-0909-7.
51. Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, Natsu T, Mizuguchi K, Kyo S. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids*. 2011; 76 (1–2): 60–7. DOI: 10.1016/j.steroids.2010.08.010.
52. Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. *Fertil Steril*. 2012; 97 (2): 477–482.
53. Mita S, Shimizu Y, Sato A, Natsu T, Imada K, Kyo S. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  or interleukin- $\beta$ . *Fertil Steril*. 2014; 101 (2): 595–601.
54. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Casella E, Fava V, Cianci A. Quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain when treated with dienogest. *J Endocrinol Invest*. 2015; 38 (11): 1211–8. DOI: 10.1007/s40618-015-0383-7.
55. Jeng CJ, Chuang L, Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15 (6): 767–773.
56. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292 (3): 523–529. DOI: 10.1007/s00404-015-3681-6.
57. Тихонова Е. С. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013; 26 с.
58. Leonardo-Pinto JP, Benetti-Pinto CL, Cursino K, Yela DA. Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 211: 108–111. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.02.015.
59. Koga K, Takamura M, Fujii T, Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. 2015; 104 (4): 793–801. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.026.
60. Bedaiwy M, Allaire C, Yong P, et al. Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med* 2017; 35 (1): 38–53.
61. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5 (5): CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub3.
62. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Fava V, Casella E, Cianci A. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30  $\mu$ g ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest*. 2016; 39(8): 923–931.
63. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of hormonal contraception. *Minerva Ginecol* 2010; 62: 319–329.
64. Wiegatz I, Stahlberg S, Manthey T, et al. Effect of extended-cycle regimen with an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on bleeding patterns, safety, acceptance and contraceptive efficacy. *Contraception*. 2011; 84 (2): 133–143.
65. Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A, Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 93: 2150–2161.
66. Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous Compared with Cyclic Oral Contraceptives for the Treatment of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2012; 119 (6): 1143–1150.
67. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014; 101 (4): 927–935.
68. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, et al, for the German and Austrian Societies for Obstetrics and Gynecology. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version – AWMF Registry No. 015–045. *Geburthilfe Frauenheilkd* 2014; 74 (12): 1104–1118.
69. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Faculty of Sexual & Reproductive Health Care. Contraception for Women Aged over 40 years; 2010 www.fsrh.org/pages/clinical\_guidance.asp
70. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 631–650.
71. Mueck AO, Seeger H, Ruan X. Oral contraception and risk of endometrial cancer. *J Contracept* 2011; 2: 127–136.
72. Reid RL, Westhoff C, Mansour D, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism. Consensus opinion from an International Workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010; 36: 117–122.
73. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Sijinen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis (review). *Cochrane Library* 2014; (3). www.thecochranelibrary.com.
74. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JI. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4944. DOI.org/10.1136/bmj.e4944.

**Для цитирования:** Кузнецова И. В. Терапия тазовой боли, связанной с эндометриозом: преодоление неразрешенных проблем. Медицинский алфавит. 2020; (26): 38–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-38-44>.

**For citation:** Kuznetsova I. V. Therapy for pelvic pain associated with endometriosis: overcoming unresolved issues). *Medical alphabet*. 2020; (26): 38–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-38-44>.





## 11-13 ФЕВРАЛЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

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

Отель «Санкт-Петербург»



# КОНГРЕССЫ И СЕМИНАРЫ

ДЛЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

# 2021

## 4-7 СЕНТЯБРЯ СОЧИ

XV Общероссийский научно-практический семинар  
«**РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ**»

XII Всероссийская научно-практическая конференция и выставка  
«**ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА**»

Зимний театр и гранд-отель «Жемчужина»

## 18-20 МАРТА МОСКВА



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

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

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

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

## 15-16 ОКТЯБРЯ РОСТОВ-НА-ДОНУ

IV Общероссийский научно-практический семинар  
«**РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: ДОНСКИЕ СЕЗОНЫ**»

Конгресс-центр Don-Plaza



## 15-17 АПРЕЛЯ ЕКАТЕРИНБУРГ

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

Центр международной торговли

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

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



Даты и места проведения уточняйте на сайте [praesens.ru](http://praesens.ru)

## 12-13 НОЯБРЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

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

Отель «Санкт-Петербург»



## 20-22 МАЯ МОСКВА

VIII Общероссийский конгресс с международным участием  
«**РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ: ОТ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ К ЗДОРОВОЙ ГЕСТАЦИИ. ПРОБЛЕМЫ ВРТ**»

«AZIMUT Отель Олимпик Москва»



## 18-20 НОЯБРЯ МОСКВА

VII Общероссийская конференция  
«**ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ**»

Гостиница «Рэдиссон Славянская»



StatusPraesens  
profmedia

МАРС

SP spnavigator

РУДН



# Атипичическая гиперплазия эндометрия – диагностические трудности. Есть ли они? (Клинический случай)

М. С. Собивчак, врач-акушер<sup>1</sup>

А. Э., Протасова, д. м. н.<sup>1,2,3,8</sup>

Г. А. Раскин, д. м. н.<sup>1,4,5</sup>

Н. И. Тапильская, д. м. н., проф.<sup>6</sup>

Р. И. Глушаков, к. м. н.<sup>7</sup>

И. Ю. Коган, д. м. н., проф.<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>5</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

<sup>6</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта», г. Санкт-Петербург

<sup>7</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург

<sup>8</sup>ООО «Ава-Петер», г. Санкт-Петербург

## Atypical endometrial hyperplasia: are there diagnostic difficulties? (Clinical case)

M. S. Sobivchak, A. E. Protasova, G. A. Raskin, N. I. Tapilskaya, R. I. Glushakov, I. Yu. Kogan

Saint Petersburg State University, North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, National Medical Research Centre n.a. V. A. Almazov, Russian Scientific Centre of Radiology and Surgical Technologies n.a. academician A. M. Granov, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Scientific and Research Institute for Obstetrics and Gynecology n.a. D. O. Ott, Military Medical Academy n.a. S. M. Kirov, Ava-Peter Co.; Saint Petersburg, Russia

### Резюме

Дифференциальная диагностика между атипичической гиперплазией эндометрия (АГЭ) и раком эндометрия (РЭ) в некоторых случаях представляет определенные трудности. Описан клинический случай местного рецидива рака эндометрия I стадии с вовлечением органов малого таза через 5 лет после выполнения радикального лечения, при этом при первичном лечении дважды морфологически выставлен диагноз атипичической гиперплазии эндометрия: после диагностического выскабливания полости матки и после выполнения пангистерэктомии. При пересмотре препаратов опухоли выявлена атипичическая гиперплазия эндометрия с фокусами аденокарциномы с признаками dMMR / MSI-H с мозаичными реакциями на PTEN, PAX2 и негативной реакцией на ARID1A. По данным анализа гистологического материала рецидивной опухоли, установлена умеренно дифференцированная эндометриодная аденокарцинома эндометрия с признаками dMMR / MSI-H, позитивной реакцией на PTEN, негативной реакцией на PAX2 и ARID1A.

Ключевые слова: атипичическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия, микросателлитная нестабильность, PTEN.

### Summary

The aim of this clinical case is to highlight the importance of differential diagnosing between atypical endometrial hyperplasia (AEH) and endometrial cancer (EC). A 55-year-old woman with AEH had undergone panhysterectomy. Five years later, aching pains appeared in the left abdomen. MRI in the pelvis revealed a solid mass without a clear organ affiliation. The patient underwent laparotomy with removal of the pelvic tumor, resection of the bladder and left ureter and ureterocystostomy on the left. Histopathological examination found an endometrial adenocarcinoma. Immunostaining of primary and subsequent tumors showed a local recurrence of a previously undiagnosed endometrial adenocarcinoma. Primary tumor revealed AEH with foci of adenocarcinoma with signs of dMMR/MSI-H with mosaic reactions to PTEN, PAX2 and negative reaction to ARID1A. Recurrent tumor are moderately differentiated EC with signs of dMMR / MSI-H, a positive reaction to PTEN, a negative reaction to PAX2 and ARID1A was established.

Key words: atypical endometrial hyperplasia, endometrial cancer, microsatellite instability, PTEN.

### Введение

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это актуальная клиническая проблема современной гинекологии, так как она является фактором риска развития онкологической патологии [1]. Распространенность ГЭ достигает пика в возрасте 40–55 лет, а заболеваемость составляет, по данным разных авторов, от 37 до 208 случаев на 100 тысяч женщин-лет [2].

ГЭ представляет собой спектр непостоянных морфологических повреждений эндометрия, характеризующихся аномальной

пролиферацией эндометриальных желез, в результате чего происходит увеличение соотношения железистого и стромального компонентов в сравнении с соотношением этих компонентов в эндометрии пролиферативной фазы менструального цикла [3]. Помимо высокой распространенности ГЭ, актуальность изучения данного заболевания связана с тем, что атипичическая форма ГЭ обладает высоким потенциалом злокачественной трансформации: относительный риск малигнизации находится в границах, превышающих десятикратное увеличение [4].

С 2014 года согласно последнему пересмотру классификации ВОЗ ГЭ принято разделять на два типа: гиперплазия эндометрия без атипии и атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ), синонимом последней является эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия (ЭИН). Бинарная классификация подчеркивает различия в патогенезе и рисках малигнизации данных заболеваний. Если гиперплазия эндометрия без атипии ассоциирована с генотоксическими воздействиями дериватов половых стероидов [5] и риск злокачественной трансформации не превышает 5% [6], то развитие атипической гиперплазии эндометрия связано с накоплением геномных мутаций, а не локальным гормональным влиянием. Риски развития рака эндометрия у женщин с установленным диагнозом «атипическая гиперплазия эндометрия» увеличиваются до 45 раз по сравнению с общей популяцией [7].

ЭИН является гистологическим проявлением молекулярной прогрессии в эндометриальном канцерогенезе и представляет собой поражение железистого эндометрия, которое может быть вовремя диагностировано с целью принятия обоснованной тактики лечения [8]. В ряде исследований рак эндометрия развивается в 30% случаев в группе пациенток с ЭИН, при этом, что является ключевой позицией, около половины женщин с диагнозом «атипическая гиперплазия эндометрия» одновременно имеют признаки рака эндометрия [9].

Таким образом, основным принципом существующей бинарной классификации является выделение группы женщин высокого риска развития эндометриоидного рака [8]. Именно поэтому классификация была одобрена ведущими экспертными организациями мира – Королевской коллегией акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) в 2016-м и Международной федерацией акушерства и гинекологии (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) в 2018 году [10, 11].

Рак тела матки (РТМ) является распространенным заболеванием и занимает второе место в структуре онкологической заболеваемости женской репродуктивной системы в развитых странах, уступая только раку молочной железы. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2018 году в мире зарегистрировано 382069 новых случаев РТМ, а число умерших от данного заболевания превысило 76 тысяч [12].

По статистическим данным 2018 года, в РФ заболеваемость и распространенность РТМ составили 16,8 и 187,3 случаев на 100 тысяч человек соответственно, при этом за последние 10 лет отмечается неуклонный рост данных показателей.

В структуре РТМ 80% занимает эндометриоидный рак, все остальные морфологические варианты встречаются значительно реже [13]. Несмотря на то что рак эндометрия является симптомным заболеванием и имеет патогномный клинический признак – кровянистые выделения из половых путей в постменопаузе, в 9% случаев злокачественные новообразования (ЗНО) данной топической локализации выявляется на поздних стадиях заболевания [14].

В случаях диагностированного РТМ на I (или) II стадии опухолевого процесса (согласно классификации FIGO) пятилетние показатели выживаемости достигают 92 и 75% соответственно. Женщины с III–IV стадией заболевания имеют прогноз значительно хуже, при этом 5-летняя выживаемость снижается до 20–57% [15]. Именно поэтому так важно выяв-

лять РТМ на ранних стадиях, а еще эффективнее – на этапе предопухолевого процесса, то есть атипической гиперплазии эндометрия. В клинической практике данная задача нелегко выполнима, так как диагноз ЭИН остается неоднозначным. Нередко встречаются случаи гипо- или гипердиагностики ЭИН, что объясняется сложностью и субъективностью общепринятых морфологических критериев диагноза [3].

Современные возможности более точной верификации диагноза включают применение иммуногистохимических (ИГХ) маркеров. Консенсусом ESMO-ESGO-ESTRO 2016 года для диагностики ЭИН в сложных случаях рекомендовано иммуногистохимическое определение *PTEN*, *PAX-2*, *MLH1* и *ARID1A* [16]. *PTEN* (phosphatase/tensin homolog, гомолог фосфатазы и тензина) – ген-супрессор опухолей, кодирующий фермент липидную фосфатазу, подавляющую формирование серин- / треонин-киназы и блокирующий гиперактивацию фосфоинозитид-3-киназного (PI3K) пути, является наиболее изученным маркером, так как его мутация чаще всего выявляется в процессе канцерогенеза РТМ. Потеря *PTEN* ведет к нерегулируемой активации PI3K-сигнального каскада, в результате чего происходит неконтролируемый клеточный рост. Нарушения в сигнальном каскаде PI3K/AKT присутствуют в более чем 80% эндометриоидных аденокарцином тела матки [17]. Установлено, что потеря экспрессии *PTEN* выявляется в предраковых процессах в эндометрии, являясь ранним событием в канцерогенезе эндометриального рака [18]. Некоторые исследования обнаружили потерю экспрессии *PTEN* чаще в случаях РТМ по сравнению с ГЭ, предполагая высокую прогностическую значимость данного маркера. [19].

Ген *PAX2* принадлежит к семейству paired box – генов (дословно от *англ.* «парный бокс»), кодирующих тканеспецифические транскрипционные факторы и отвечающих за экспрессию других генов, большая часть которых рестриктируется в эмбриогенезе и отвечает прежде всего за нормальное развитие нервной и мочеполовой систем. Ген *PAX2*, также являющийся ключевым фактором эпителиомезенхимного перехода, может действовать как протоонкоген через регуляцию механизмов клеточного роста и апоптоза. В нескольких работах было продемонстрировано, что потеря экспрессии *PAX2* прогрессивно увеличивается в цепочке событий от ГЭ до РТМ [20].

Ген *MLH1* является одним из генов системы репарации ДНК (mismatch repair system), его эпигенетическое изменение приводит к так называемой микросателлитной нестабильности (MSI, microsatellite instable/hypermuted), что проявляется накоплением множества мутаций и последующим запуском канцерогенеза. Многие исследования показали, что MSI играет важную роль в патогенезе злокачественных опухолей и тесно связан с их возникновением, прогрессированием и прогнозом. Эндометриоидная аденокарцинома эндометрия является одной из самых распространенных опухолей с MSI среди спорадических злокачественных новообразований с частотой встречаемости 20–30% [21, 22].

Благодаря геномному анализу эндометриального рака исследовательская группа сети Cancer Genome Atlas (TCGA), выявила четыре новых подтипа опухолей эндометрия, одним из которых является подтип гипермутированных опухолей, характеризующийся высоким уровнем

микросателлитной нестабильности (MSI-H). В рекомендациях NCCN 2020 года впервые было рекомендовано ИГХ-определение MSI для выявления молекулярного подтипа PTM, так как доказано различие в клиническом прогнозе у разных подтипов опухоли [23].

Большой интерес в настоящее время уделяют возможности иммунотерапии новообразований с выявленной MSI, в том числе опухолей эндометрия. В исследовании Yamashita *et al.* было выявлено, что в группе больных PTM с диагностированной MSI экспрессия CD8 и PD-1 на поверхности инфильтрирующих лимфоцитов и PD-L1 на поверхности опухолевых клеток была достоверно выше, чем в группе пациентов без MSI (MSS фенотипом опухоли, microsatellite stability). Это указывает на то, что MSI может быть приемлемым биомаркером для прогнозирования ответа на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа [24].

Уровень экспрессии белка *ARID1A* (AT-rich interacting domain-containing protein 1A), участника SWI/SNF хроматин-ремоделирующего комплекса, может быть одним из перспективных маркеров малигнизации ГЭ [25]. Функция данного комплекса заключается во влиянии на процессы транскрипции, репликации, репарации, метилирования и рекомбинации ДНК [26]. Структурная организация хроматина позволяет разместить всю нить ДНК до размеров ядра, оставляя считывание информации только в генах «домашнего хозяйства» и эффекторных генах. Мутация *ARID1A* гена приводит к деструкции хроматин-моделирующего комплекса, что приводит к неправильному переключению потенциально активных генов. Также дисфункция данного механизма вносит вклад в канцерогенез компенсаторной активацией Р3К/АКТ сигнального пути. Данное нарушение обнаруживается примерно в 10% всех случаев опухолей человека [27]. Мутация *ARID1A* наиболее распространена среди гинекологических опухолей и, по некоторым данным, встречается в 40% случаев при эндометриоидной аденокарцине эндометрия [28]. Полная потеря экспрессии данного гена происходит в 26–29% случаев низкодифференцированной и 39% – высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномы [29]. Предполагается, что потеря экспрессии гена может происходить уже на предопухоловой стадии заболевания, то есть его определение может служить прогностическим маркером малигнизации ГЭ [28].

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможности ИГХ метода диагностики для выявления PTM на ранних стадиях.

### Клинический случай

Пациентка N., 1959 года рождения, была направлена к онкологу в июле 2019 года с жалобами на ноющие боли в левой половине живота в течение месяца. При сборе анамнеза было установлено, что 5 лет назад в возрасте 55 лет пациентка обратилась к врачу – акушеру-гинекологу по поводу нарушения менструального цикла – кровянистые выделения из половых путей в течение месяца при регулярном цикле. С целью дообследования было выполнено раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала. По результатам гистологического исследования полученного материала диагностирована атипичная гиперплазия эндометрия. В январе 2015 года пациентке в онкологиче-

ском стационаре выполнена радикальная операция в объеме пангистерэктомии (экстирпация матки с придатками). При гистологическом исследовании операционного препарата подтвердился диагноз атипичической гиперплазии эндометрия.

Учитывая установленный диагноз, радикальный характер проведенного лечения, для дальнейшего наблюдения пациентка направлена к гинекологу по месту жительства.

В течение 5 лет пациентку ничего не беспокоило, за медицинской помощью она не обращалась, гинеколога посещала нерегулярно, дополнительных исследований не проводилось.

В 2019 году отметила появление ноющих болей в левой половине живота, которые носили постоянный характер с нарастающей интенсивностью. В момент настоящего обращения проведено инструментальное обследование УЗИ органов малого таза, в результате которого обнаружено новообразование малого таза неясной первичной локализации.

Результаты магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастированием от 15.06.2019 показали, что на расстоянии 8 см от лонного сочленения и влево от срединной линии на 3,5 см определяется дополнительное солидное образование размерами 23 × 24 × 28 мм, интимно прилежащее к стенке толстой кишки, но, более вероятно, не имеющее с ней связи. Новообразование с признаками постепенного равномерного накопления контрастного препарата. МР-картина соответствует солидному образованию без четкой органопринадлежности.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием от 02.07.2019 подтвердила данные МРТ органов малого таза с уточнением, что новообразование имеет бугристые нечеткие контуры, неоднородную структуру, неравномерно накапливает контраст, вызывает стенозирование тазовой трети левого мочеточника, тесно прилежит к сигмовидной кишке. Получено заключение: признаки объемного образования ложа матки, картина ЗНО с инвазией левого мочеточника, инвазией стенки сигмовидной кишки (рис. 1).

Однако оба выполненных исследования не давали ответа на ряд вопросов: какой характер носит новообразование – первичный или метастатический, какой природы данное образование?

Из вышеперечисленных данных складывалось несколько предположений о генезе данного новообразования.

Во-первых, можно предположить первичный характер опухоли, однако не было понятно, из тканей какого органа она образовалась?

Во-вторых, учитывая анамнез пациентки – наличие предракового процесса эндометрия, возникало предположение о возможности дормантного метастазирования, то есть наличие опухолевых стволовых клеток в состоянии «сна», которые формируются на самых ранних стадиях канцерогенеза и могут пребывать в неактивном состоянии длительное время [17].

Возможность активно пролиферирующего метастазирования не рассматривалась в первую очередь, так как предопухоловый процесс (АГЭ) по своему определению не дает метастазов.



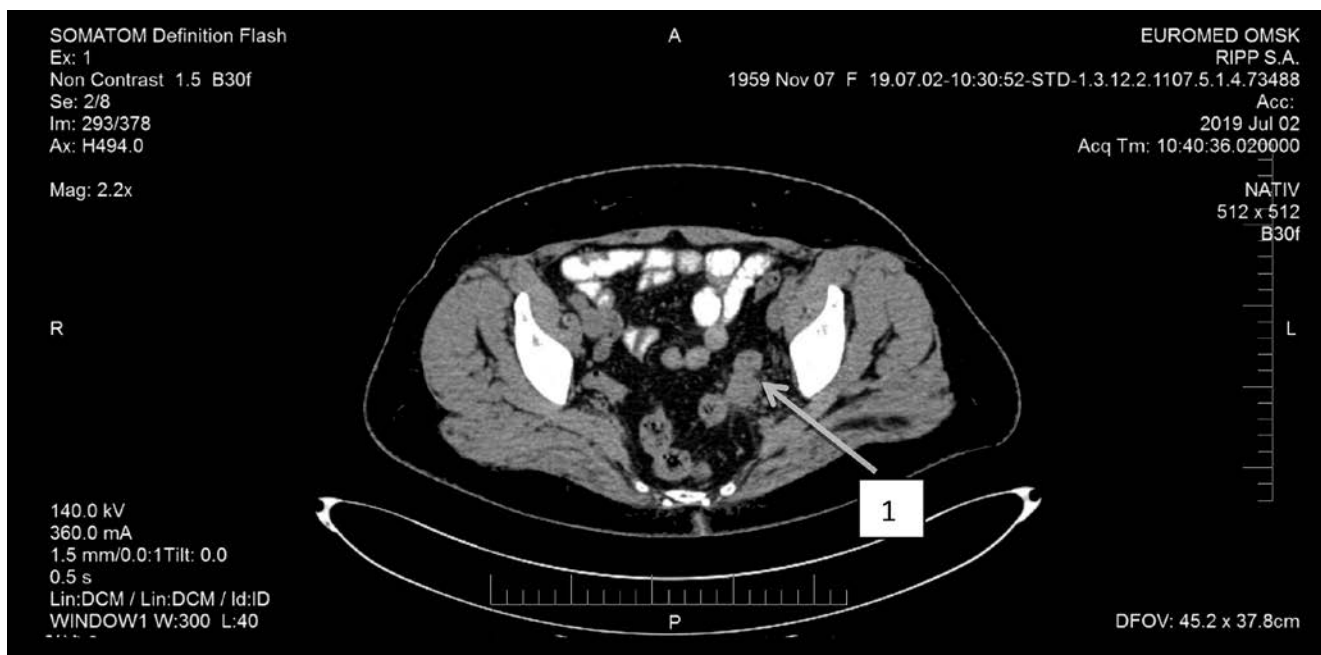


Рисунок 1. МСКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным контрастированием от 02.07.2019. 1 – объемное образование ложа матки (подозрение на ЗНО).

Пациентка была направлена в онкологический диспансер для проведения хирургического лечения с диагнозом «ЗНО забрюшинного пространства с инвазией в левый мочеточник и стенку сигмовидной кишки».

18.07.2019 выполнены лапаротомия, удаление опухоли малого таза, резекция мочевого пузыря и левого мочеточника, уретороцистостомия слева.

Гистологическое заключение: картина метастаза высокодифференцированной аденокарциномы.

Послеоперационный диагноз: метастатическое поражение органов малого таза без выявленного первичного очага с инвазией в левый мочеточник, стенку мочевого пузыря. ТхNxM1.

Гистологический результат не ответил на все поставленные вопросы, и происхождение опухоли все равно оставалось неясным.

В связи с неясной первичной локализацией новообразования рекомендован пересмотр гистологических препара-

тов в онкологической патологоанатомической лаборатории с проведением дополнительных ИГХ-исследований с определением MSI (рис. 4), PTEN (рис. 5), PAX2 (рис. 6) и ARID1A (рис. 7): В гистологическом материале от 2014 года выявлена атипичная железистая гиперплазия эндометрия с фокусами аденокарциномы (рис. 2) с признаками dMMR / MSI-H (рис. 4), мозаичная реакция на PTEN (рис. 5), мозаичная реакция на PAX2 (рис. 6), негативной реакцией на ARID1A (рис. 7). Анализ гистологического материала 2019 года (метастаз) показал, что удаленная опухоль представлена умеренно дифференцированной эндометриоидной аденокарциномой эндометрия (рис. 3) с признаками dMMR / MSI-H (рис. 4), позитивной реакцией на PTEN (рис. 5), негативной реакцией на PAX2 (рис. 6) и ARID1A (рис. 7).

После пересмотра гистологических препаратов стало очевидно, что уже в 2014 году у пациентки не диагностирована аденокарцинома эндометрия, что привело к прогрессированию опухолевого процесса – метастазирова-

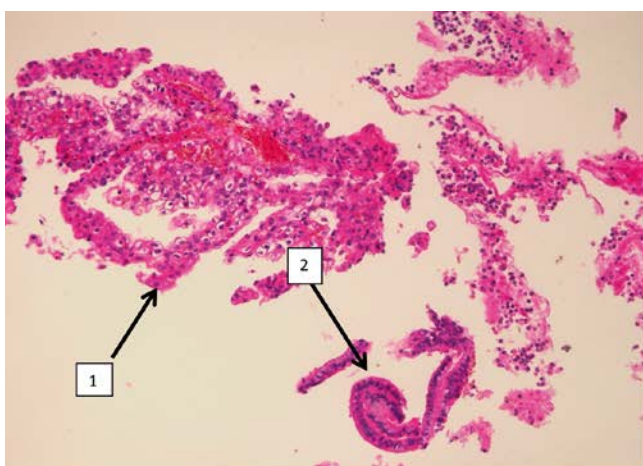


Рисунок 2. фокус аденокарциномы эндометрия. 1 – на фоне атипичной гиперплазии эндометрия; 2 – материал: соскоб из полости матки (2014). Ув. 200х.

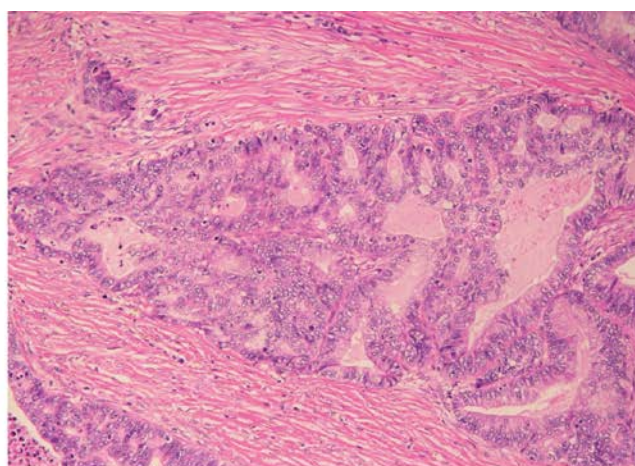


Рисунок 3. Эндометриоидная аденокарцинома эндометрия. Материал: опухоль малого таза (метастаз) (2019). Ув. 200х.



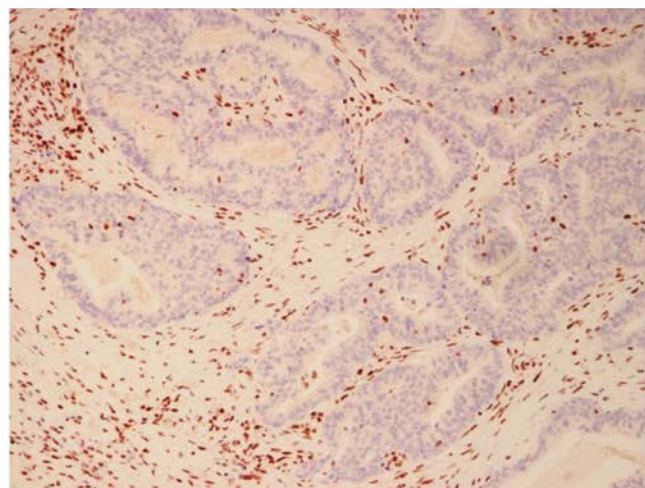
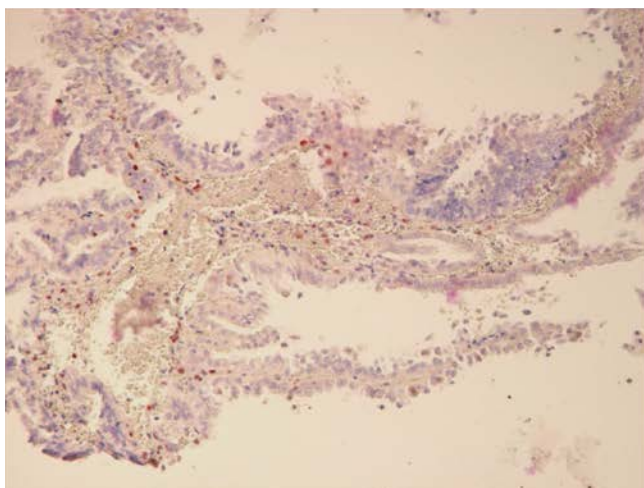


Рисунок 4. Иммуногистохимическое исследование *MLH1*.

Материал: соскоб из полости матки (2014). Потеря экспрессии *MLH1* (негативное окрашивание ядер – признак dMMR / MSI-H). Ув. 200×.

Материал: опухоль малого таза (метастаз) (2019). Потеря экспрессии *MLH1* (негативное окрашивание ядер – признак dMMR / MSI-H). Ув. 200×.

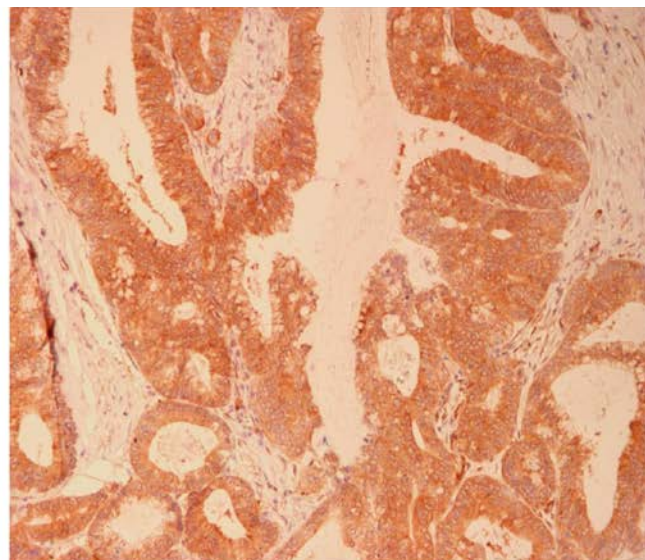
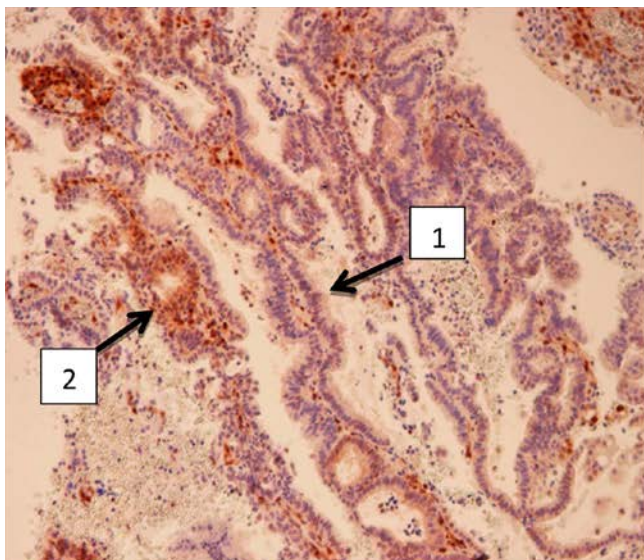


Рисунок 5. Иммуногистохимическое исследование *PTEN*.

Материал: соскоб из полости матки (2014). Неполная потеря экспрессии *PTEN* (1 – участки с негативным и 2 – с позитивным окрашиванием цитоплазмы и ядер). Ув. 200×.

Материал: опухоль малого таза (метастаз) (2019). Позитивная реакция на *PTEN* (окрашивание цитоплазмы и ядер). Ув. 200×.

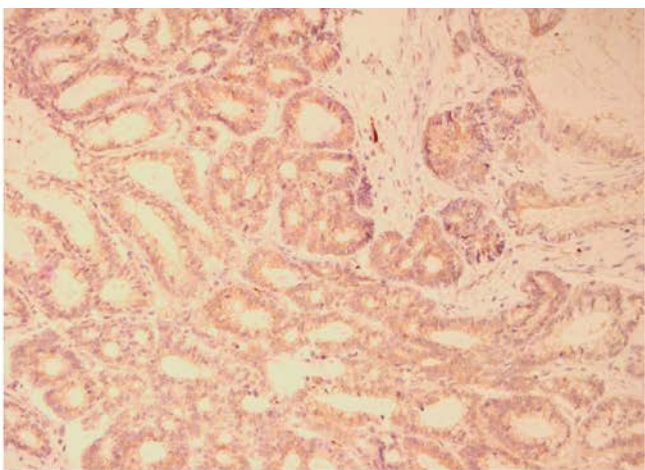
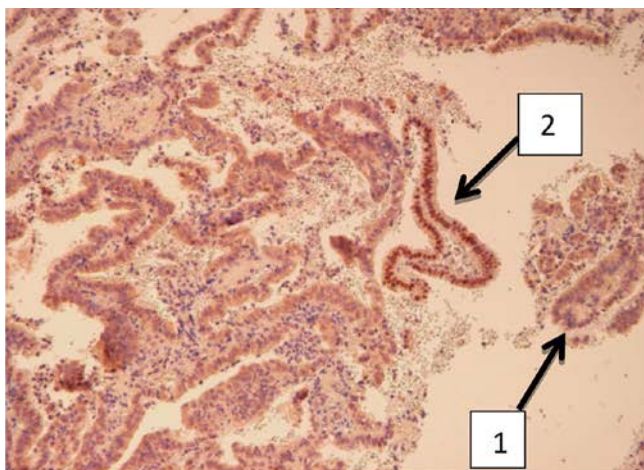


Рисунок 6. Иммуногистохимическое исследование *PAX2*.

Материал: соскоб из полости матки (2014). Неполная потеря экспрессии *PAX2* (1 – участки с негативным и 2 – позитивным окрашиванием ядер). Ув. 200×.

Материал: опухоль малого таза (метастаз) (2019). Потеря экспрессии *PAX2* (негативное окрашивание ядер). Ув. 200×.



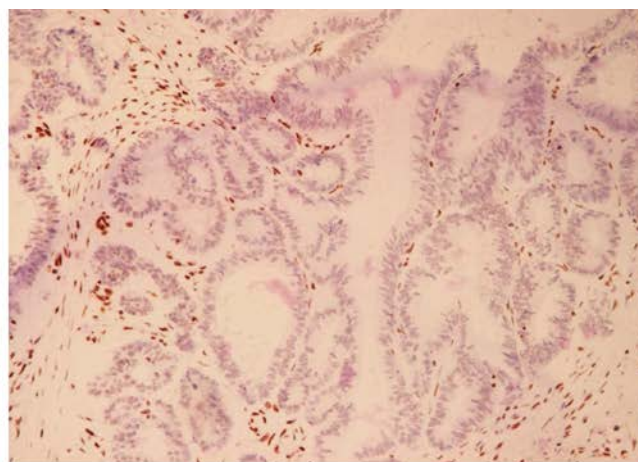
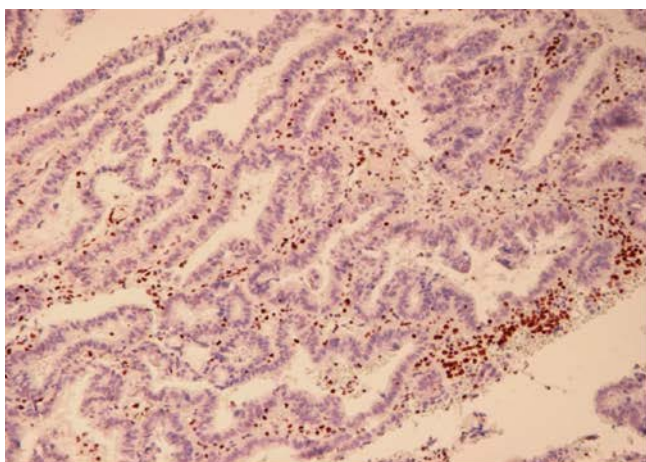


Рисунок 7. Иммуногистохимическое исследование ARID1A.

Материал: соскоб из полости матки (2014). Потеря экспрессии ARID1A (негативное окрашивание ядер). Ув. 200х.

Материал: опухоль малого таза (метастаз) (2019). Потеря экспрессии ARID1A (негативное окрашивание ядер). Ув. 200х.

нию с вовлечением соседних органов. Дообследование в послеоперационном периоде не выявило признаков прогрессирования заболевания.

### Обсуждение

Данный клинический случай описывает сложность в проведении дифференциальной диагностики между АГЭ и РТМ. Чувствительность рутинных методов верификации (световая микроскопия гистологических срезов, окрашенных гематоксилин-эозином) в данном случае невысока, она в большой степени зависит от субъективной оценки и опыта врача-патоморфолога, а также от качества предоставляемого для обработки материала. Важны все факторы, начиная от забора образца и заканчивая правильной фиксацией в формалине и транспортировкой материала в нужные сроки.

Нами продемонстрировано, что, несмотря на установленный и дважды морфологически подтвержденный диагноз АГЭ, РТМ был поставлен постфактум только при более тщательном изучении материала первичной опухоли (фокусы рака обнаружены в первичной материале).

Следует отметить, что вызывают интерес несколько моментов данного клинического случая.

Во-первых: как повлиял на течение заболевания пациентки своевременно установленный диагноз? В любом случае первоначальная тактика ведения и объем хирургического лечения при нераспространенном раке эндометрия I стадии не изменились бы. Однако, с другой стороны, данная пациентка в послеоперационном периоде нуждалась в наблюдении онколога, что подразумевает тщательное диспансерное наблюдение: физикальное обследование, в том числе гинекологический осмотр, каждые 3 месяца в течение 3 лет, затем каждые 6 месяцев в течение еще 2 лет; цитологическое исследование мазков со слизистой культи влагалища у необлученных больных каждые 3 месяцев в течение 2 лет, затем каждые 6 месяцев в течение еще 3 лет; рентгенография органов грудной клетки раз в год; УЗИ органов малого таза, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства каждые 3 месяца в течение 2 лет, затем каждые 6 месяцев в течение еще 3 лет [13]. Что, к сожалению, в силу выставленного диагноза АГЭ не было выполнено.

Пациентка нерегулярно наблюдалась у гинеколога, ультразвуковые исследования органов малого таза и ор-

ганов брюшной полости не выполнялись, так как не было показаний для их проведения – отсутствие онкологического заболевания и клинических симптомов. Метастаз малого таза был обнаружен только при появлении жалоб пациентки, когда имелось прорастание опухоли соседних органов, а именно мочеточника. При более раннем обнаружении прогрессирования заболевания можно было бы избежать вовлечения соседних органов в опухолевый процесс и назначить адекватное лечение.

Во-вторых, как было отмечено выше, только гистологическая оценка при таком диагнозе, как АГЭ, имеет свои недостатки. В настоящее время существуют дополнительные методы диагностики, а именно иммуногистохимические маркеры, которые в данном случае направили бы врачей в сторону правильного диагноза. Уже на этапе иммуногистохимической оценки соскоба эндометрия выявились следующие молекулярные изменения: признаки микросателлитной нестабильности, частичная потеря экспрессии генов *PTEN* и *PAX2* и полная потеря экспрессии *ARID1A* – маркеры ранних событий канцерогенеза и показатели большой вероятности наличия сосуществующей опухоли эндометрия.

Оценка микросателлитной нестабильности, в частности MLH1, является актуальной, так как имеет высокую прогностическую значимость развития опухоли эндометрия с доказанной специфичностью 98%, то есть при положительном тесте с высокой долей вероятности у пациентки имеется РТМ [21, 22].

В 2019 году опубликован систематический обзор, в котором проанализированы результаты девяти исследований, изучающих участие мутации *PTEN* в процессе малигнизации ГЭ. Выявлено, что потеря экспрессии *PTEN* в случаях ГЭ была значительно связана с увеличением риска развития РТМ. И хотя его прогностическая значимость невысока (чувствительность 58% и специфичность 60%), выявление потери экспрессии *PTEN* при АГЭ с большой долей вероятности указывает на наличие сосуществующего рака эндометрия [18].

Raffone *et al.* после проведенного метаанализа доказали, что иммуногистохимическая оценка экспрессии *PAX2* и использование бинарной классификации служат надежными диагностическими критериями малигнизации ГЭ с показателями чувствительности и специфичности 72 и 95% соответственно. Именно поэтому определение



данного маркера рекомендовано Европейским обществом гинекологической онкологии (ESGO) еще в 2017 году для выявления атипичической формы ГЭ [20].

Крупный обзорный метаанализ продемонстрировал значимость определения *ARID1A* при диагностике ЭИН, так как потеря его экспрессии при АГЭ является точным и почти идеально специфичным прогностическим маркером для определения сосуществующего РТМ, имея практически 100%-ю специфичность [29].

Обобщая все вышеприведенные данные, у пациентки уже в 2014 году существовали молекулярные изменения и начавшиеся мутации, которые манифестировали наличие не только АГЭ, но и РТМ. Большое клиническое значение в данном случае представляет то, что опухоль является dMMR / MSI-H. При таком фенотипе опухоли возможна наследственная форма рака – синдром Линча (ЛС) (наследственный неполипозный колоректальный рак) – генетическое заболевание, при котором повышается риск развития рака толстой кишки в возрасте до 50 лет на 40–80%, а также на 40–60% – риск развития рака эндометрия. Считается, что 5% случаев РТМ ассоциировано с ЛС [21, 22].

Даже при отсутствии наследственного анамнеза у данной пациентки необходим генетический тест для подтверждения диагноза, так как часто первым проявлением ЛС является именно РТМ. По данным некоторых исследователей, пациенты с молекулярно-генетическим подтверждением ЛС не всегда соответствуют клиническим критериям данного синдрома (Амстердамские критерии II) [22]. В настоящее время не существует рекомендаций по скринингу ЛС при предраковых поражениях, однако, по результатам исследования, проведенного в 2019 году Lucas *et al.*, распространенность синдрома Линча в случаях АГЭ сходна с зарегистрированной распространенностью ЛС при карциноме эндометрия [30]. У данной пациентки планируется выполнение генетических тестов для подтверждения ЛС. При выявлении ЛС родственники должны проходить диспансерное наблюдение, так как риск развития наследственных форм рака толстой кишки у них крайне высок. После хирургического этапа лечения (удаление метастатической опухоли) рассматривался вопрос о проведении адьювантного (лучевого, химиотерапевтического) лечения, однако в связи с поздним обращением больной (прошло более 3 месяцев после операции), при отсутствии признаков прогрессирования заболевания, целесообразности в данном виде лечения нет.

В случае дальнейшего прогрессирования РТМ пациентке возможно назначение иммунотерапии, так как опухоль является dMMR / MSI-H.

Таким образом, в настоящее время существует панель надежных иммуногистохимических маркеров, которые пока не вошли в рутинную клиническую практику, но могут использоваться для диагностики РТМ в сочетании с АГЭ в трудных случаях. Их использование повышает чувствительность методов диагностики, а следовательно, оптимизирует эффективное лечение и наблюдение за каждой конкретной пациенткой, не допуская развития прогрессирования опухолевого процесса и ухудшения параметров качества жизни.

**Для цитирования:** Собивчак М.С., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Тапильская Н.И., Глушаков Р.И., Коган И.Ю. Атипичическая гиперплазия эндометрия – диагностические трудности. Есть ли они? [клинический случай]. Медицинский алфавит. 2020; (26): 46–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-46-52>.

## Список литературы

1. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S. et al. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012; 19: 562–571. DOI: 10.1016/j.jmig.2012.05.009.
2. Yuk J. The incidence rates of endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a four-year population-based study. *Peer J.* 2016; 4: e2374. DOI: 10.7717/peerj.2374.
3. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO classification of tumors of female reproductive organs. 4. IARC. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon: IARC Press. 2014.
4. Sanderson P.A., Critchley H.O.D., Williams A.R.W. et al. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 2017; 23 (2): 232–254. DOI: 10.1093/humupd/dmw042.
5. Trimble C.L., Method M., Leitao M. et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol.* 2012; 120 (5): 1160–75. DOI: 10.1097/aog.0b013e31826bb121.
6. Lacey J.V. Jr., Sherman M.E., Rush B.B. et al. Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (5): 788–792. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1315.
7. Baak J.P., Muffer G.L., Robboy S. et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer.* 2005; 103 (11): 2304–2312. DOI: 10.1002/cncr.21058.
8. Owings R.A., Quick C.M. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138 (4): 484–91. DOI: 10.5858/arpa.2012-0709-RA.
9. Guidelines on Clinical management of endometrial hyperplasia. // HKCOG guidelines. 2015; 16 (16): 1–14. [www.hkco.org.hk/Download/Guidelines\\_on\\_Clinical\\_Management\\_of\\_Endometrial\\_Hyperplasia.pdf](http://www.hkco.org.hk/Download/Guidelines_on_Clinical_Management_of_Endometrial_Hyperplasia.pdf)
10. Gallos I.D., Alazzam M., Clark T.J. et al. Management of endometrial hyperplasia. RCOG/BSGE Green-top Guideline. 2016; 67: 1–30 <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg67/>
11. Munro M.G., Critchley H.O.D., Fraser I.S. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *International Federation of Gynecology and Obstetrics.* 2018; 143: 393–408. DOI: 10.1002/ijgo.12666.
12. Kim M., Suh D.H., Lee K.H. et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2018. *J Gynecol Oncol.* 2019; 30 (2): e18. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e18.
13. Нечушкина В.М., Денгина Н.В., Коломиец Л.А. и др. Практические рекомендации RUSSCO. Практические рекомендации по лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли. 2018; 8: 190–203. [Nechushkina V.M., Dengina N.V. Kolomiets L.A. et al. Practical recommendations RUSSCO. Practical recommendations for the treatment of uterine cancer and uterine sarcomas. *Malignant tumors.* 2018; 8: 190–203. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-190-203.
14. Murali R., Soslow R.A., Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (7): e268–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70591-6.
15. Colombo N., Creutzberg C., Amant F. et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27 (1): 16–41. DOI: 10.1093/annonc/mdv484.
16. Leskela S., Perez-Mies B., Rosa-Rosa J.M. et al. Molecular basis of tumor heterogeneity in endometrial carcinosarcoma. *Cancers (Basel).* 2019; 11 (7): 964. DOI: 10.3390/cancers11070964.
17. Raffone A., Travaglio A., Saccone G. et al. Loss of PTEN expression as diagnostic marker of endometrial precancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 98(3): 275–286. <https://doi.org/10.1111/aogs.13513>
18. Nero C., Ciccarone F., Pietragalla A., Scambia G. PTEN and gynecological cancers. *Cancers (Basel).* 2019; 11 (10): 1458. DOI: 10.3390/cancers11101458.
19. Raffone A., Travaglio A., Saccone G. et al. PAX 2 in endometrial carcinogenesis and in differential diagnosis of endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98 (3): 287–299.
20. Raffone A., Travaglio A., Cerbone M. et al. Diagnostic accuracy of immunohistochemistry for mismatch repair proteins as surrogate of microsatellite instability molecular testing in endometrial cancer. *Pathol Oncol Res.* 2020; 26 (3): 1417–1427. DOI: 10.1007/s12253-020-00811-5.
21. Bohaumilitzky L., von KnebelDoeberitz M., Kloor M., Ahadova A. Implications of hereditary origin on the immune phenotype of mismatch repair-deficient cancers: systematic literature review. *J Clin Med.* 2020; 9 (6): 1741. DOI: 10.3390/jcm9061741.
22. Travaglio A., Raffone A., Mollo A., et al. TCGA molecular subgroups and FIGO grade in endometrial endometrioid carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 301 (5): 1117–1125. DOI: 10.1007/s00404-020-05531-4.
23. Yamashita H., Nakayama K., Ishikawa M., et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Oncotarget.* 2017; 9 (5): 5652–5664. DOI: 10.18632/oncotarget.23790.
24. Chunder N., Mandal S., Basu D. et al. Deletion mapping of chromosome 1 in early onset and late onset breast tumors – a comparative study in eastern India. *Pathol Res Pract.* 2003; 199 (5): 313–21. DOI: 10.1078/0344-0338-00423.
25. Centore R.C., Sandoval G.J., Soares L.M.M. et al. Mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes: emerging mechanisms and therapeutic strategies. *Trends Genet.* 2020; S0168-9525(20)30196-7. DOI: 10.1016/j.tig.2020.07.011.
26. Tomasetti C., Li L., Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science.* 2017; 355 (6331): 1330–1334. DOI: 10.1126/science.aaf9011.
27. Guan B., Mao T.L., Panuganti P.K. et al. Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35(5):625–32. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318212782a.
28. Raffone A., Travaglio A., Saccone G. et al. Diagnostic and prognostic value of ARID1A in endometrial hyperplasia: a novel marker of occult cancer// APMS. 2019; 127 (9): 597–606 <https://doi.org/10.1111/apm.12977>
29. Lucas E., Chen H., Molberg K. et al. Mismatch repair protein expression in endometrioid intraepithelial neoplasia/atypical hyperplasia should we screen for Lynch syndrome in precancerous lesions? *Int J Gynecol Pathol.* 2019; 38(6): 533–542. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000557.

**For citation:** Sobivchak M.S., Protasova A.E., Raskin G.A., Tapiiskaya N.I., Glushakov R.I., Kogan I.Yu. Atypical endometrial hyperplasia: are there diagnostic difficulties? [clinical case]. *Medical alphabet.* 2020; (26): 46–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-46-52>.



# Влияние комбинированного орального контрацептива, содержащего 17β-эстрадиол, на состояние вагинальной среды у женщин

Р. И. Габидуллина, д.м.н., проф. кафедры<sup>1</sup>  
Э. И. Галимьянова, аспирант кафедры<sup>1</sup>  
А. М. Шаропова, врач – акушер-гинеколог<sup>2</sup>  
Р. Р. Багирли, аспирант кафедры<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства и гинекологии им. В. С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань

<sup>2</sup>Поволжский центр онкодиагностики, г. Казань

## Effect of combined oral contraceptive containing 17β-estradiol on vaginal environment in women

R. I. Gabidullina, E. I. Galimyanova, A. M. Sharapova, R. R. Bagirli

Kazan State Medical University, Povolzhsky Centre of Oncodiagnosis; Kazan, Russia

### Резюме

**Цель исследования.** Изучить влияние комбинированного орального контрацептива (КОК), содержащего 1,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг номегестрела ацетата (E2/NOMAC), на микробиоценоз и состояние вагинальной среды у женщин репродуктивного возраста. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 52 практически здоровые женщины, нуждающиеся в контрацепции, в возрасте от 18 до 49 лет. Средний возраст составил 35,1 (3,9) года. До начала и через 6 месяцев применения КОК определяли микробиоценоз, увлажненность и кислотность (pH) влагалища, проводили корреляцию с уровнем половых гормонов в крови. **Результаты.** Через 6 месяцев применения КОК, содержащего E2/NOMAC, определялась нормофлора с преобладанием лактобактерий у 50 (96,2%) женщин. Наблюдалось значимое повышение увлажненности влагалища, тенденция к повышению кислотности вагинальной среды. Применение метода парных корреляций не выявило статистически значимых связей между изменениями значений pH, увлажненности влагалища с уровнями половых гормонов и ГСПГ. **Заключение.** Применение КОК, содержащего E2/NOMAC, в течение 6 месяцев не оказывает негативного влияния на микробиоценоз и состояние вагинальной среды у женщин репродуктивного периода.

**Ключевые слова:** комбинированные оральные контрацептивы, микробиоценоз влагалища, увлажненность влагалища, pH влагалища.

### Summary

**Objective.** To study the effect of a combined oral contraceptive (COC) containing 2.5 mg of norgestrel acetate (NOMAC) and 1.5 mg of 17β-estradiol (E2) (NOMAC-E2) on microbiocenosis and status of the vaginal environment in women of reproductive age. **Material and methods.** The study involved 52 generally healthy women in need of contraception aged 18 to 49 years. The average age was 35.1 (3.9) years. Before and after 6 months of COC use the microbiocenosis, vaginal moisture and acidity (pH) have been determined, a correlation with the level of sex hormones in the blood has been performed. **Results.** After 6 months of using COC containing NOMAC-E2 normal flora with a predominance of lactobacilli was determined in 50 (96.2%) women. There was a significant increase in vaginal moisture, tendency to increase the acidity of vaginal environment has been obtained. The use of pairwise correlation method did not reveal any statistically significant relationships between the changes in pH values, vaginal moisture content and the level of sex hormones and SHBG level. **Conclusion.** The use of COC containing NOMAC-E2 for 6 months does not have adversely effect on microbiocenosis and state of the vaginal environment in women of reproductive age.

**Key words:** combined oral contraceptives, vaginal microbiocenosis, vaginal moisture, vaginal pH.

### Введение

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) стали популярным методом контрацепции современных женщин. В последние десятилетия отмечается стремительный прогресс в развитии комбинированной оральной контрацепции: применение аналогов натуральных гормонов, разработка новых гестагенных компонентов, а также модернизация новых схем применения уже существующих комбинированных оральных контрацептивов [1, 2].

Микробиота влагалища обеспечивает первую линию защиты нижних половых путей. Микросреда с ее влажной микробиотой,

регулируемой гормональной и иммунной системой, находится под защитой и влиянием множества факторов, включая методы контрацепции [3]. Имеющиеся в настоящее время исследования на тему влияния эстроген-гестагенных контрацептивных препаратов на экологию влагалища весьма противоречивы. Необходимость понимания влияния контрацептивов на состояние влагалища обусловлена не только с ассоциированным развитием дисбиотических состояний, такими как бактериальный вагиноз (БВ), но и с повышенным риском инфекций, передаваемых половым путем, включая ВИЧ [5].

**Цель исследования:** изучить влияние комбинированного орального контрацептива, содержащего 1,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг номегестрела ацетата (E2/NOMAC), на микробиоценоз и состояние вагинальной среды у женщин репродуктивного возраста.

### Материал и методы исследования

Проспективное наблюдательное исследование проведено на базе женской консультации № 5 ГАУЗ «ГКБ № 7» г. Казани с 2015 по 2019 год с соблюдением принципов Хельсинкской декларации.

Работа выполнена по результатам исследования 52 женщин в возрасте от 18 до 49 лет, нуждающихся в кон-

Таблица 1  
Характеристика женщин, принявших участие в исследовании

Характеристика	N = 52
Возраст, лет, M (SD)	35,1 (3,9)
Масса тела, кг, M (SD)	59,4 (6,3)
Состояние в браке	
Брак не зарегистрирован, n (%)	4 (7,7%)
Замужем, n (%)	46 (88,5%)
Разведена, n (%)	2 (3,8%)
Социальный статус	
Студентки, n (%)	2 (3,8%)
Домохозяйки, n (%)	6 (11,6%)
Работающие, n (%)	44 (84,6%)
Репродуктивный статус	
Роды в анамнезе, n (%)	52 (100%)
Нерожавшие, n (%)	0
Курение, n (%)	0

трацепции. Средний возраст составил 35,1 (3,9) года.

**Критериями включения в исследование явились:** репродуктивный возраст пациенток (18–49 лет); состояние соматического и психического здоровья; отсутствие инфекций, передаваемых половым путем; ИМТ не более 30 кг; некурящие женщины, имеющие овуляторный менструальный цикл; желание использовать гормональную контрацепцию в течение 6 месяцев; согласие на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** возраст менее 18 и старше 50 лет; III–IV категории приемлемости КОК; беременность; лактационный период; курение сигарет; вестибулодиния; дистрофический вульвовагинит.

Характеристика женщин, принявших участие в исследовании, представлена в таблице 1.

В течение 6 месяцев женщины получали КОК, содержащий 1,5 мг 17β-эстрадиола и 2,5 мг номегестрела ацетата (Е2/НОМАС) в режиме 24/4 (прием активных таблеток в течение 24 дней, далее в течение 4 дней прием таблеток, не содержащих активные вещества). До начала и через 6 месяцев применения КОК определяли состояние влагалища по степени чистоты вагинального мазка, микробиоценозу влагалища, увлажненности и кислотности (рН); также оценивали уровни половых гормонов в крови и их корреляции со значениями увлажненности и кислотности.

Увлажненность влагалища опре-

деляли с помощью фильтровальной бумаги марки «Ф» (Россия) согласно ГОСТ 12026–76 в виде полосок 100 × 10 мм, которые подносили к нижнему краю вульварного кольца, сантиметровой лентой измеряли длину увлажненной части. Определение рН вагинальной среды проводили с помощью индикаторной бумаги «Кольпо-тест рН» (Россия).

Микробиоценоз влагалища изучали с помощью микроскопии, культурального исследования и молекулярно-биологическим методом (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, тест «Фемофлор» [Россия]). Тест «Фемофлор» включал в себя определение следующих микроорганизмов: *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis* ± *Prevotella bivia* ± *Porphyromonas spp.*, *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Herpes simplex Type 1*, *Herpes simplex Type 2*.

Исследование уровня гомонов у женщин проводилось на 2–3-и сутки менструального цикла. Методом хемилюминесцентного иммуноанализа (ИХЛА) на микрочастицах с использованием моноклональных антител в сыворотке крови определяли содержание эстрадиола (Э), общего тестостерона (Т<sub>о</sub>), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), расчетным методом

определяли свободный тестостерон (Т<sub>св</sub>) и индекс свободных андрогенов (ИСА).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013 и GraphPad Prism 8.2.0. Для проверки гипотезы о законе распределения применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, вычисляли среднее арифметическое и стандартное отклонение M (SD). Для количественных признаков, не имеющих нормального распределения, рассчитывались медиана, первый и третий квартили Me [Q1; Q3]. Для сравнений с подтвержденным нормальным законом распределения применяли t-критерий Стьюдента. Для признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, применялся непараметрический метод с использованием критерия Манна–Уитни. Оценка значимости различий в распределении качественных показателей проводилась с помощью критерия согласия χ<sup>2</sup> (хи-квадрат). За уровень значимости в исследовании принято p < 0,05. Наличие связи между количественными показателями и между явлениями оценивали путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена и Пирсона с определением статистической значимости рассчитанного коэффициента. Для оценки силы связи коэффициентов корреляции использовалась шкала Чеддока.

### Результаты исследования

По результатам исследования исходно нормофлора с преобладанием лактобактерий была выявлена у 42 (80,8%) женщин. В ходе микроскопического исследования отделяемого влагалища у 6 (11,5%) женщин были выявлены мицелии грибов, при бактериологическом исследовании содержимого влагалища у них выявлена *C. albicans* в титре более 10<sup>4</sup> КОЕ/мл. Трех (5,8%) пациенткам поставлен диагноз «бактериальный вагиноз» (БВ), одной (1,9%) – «аэробный вагинит» (при бактериологическом исследовании содержимого влагалища была выявлена *E. faecalis* в титре



Показатели	Исходно	Через 6 месяцев	P
Эстрадиол, пг/мл; Me [Q1; Q3]	123 [81; 172]	171,9 [104]	0,11
Общий тестостерон, нмоль/л; M [SD]	0,83 [0,36]	0,72 [0,35]	0,15
Свободный тестостерон, нг/мл; Me [Q1; Q3]	0,009 [0,007; 0,020]	0,007 [0,005; 0,019]	0,03
ДГЭА-С, мкг/дл; Me [Q1; Q3]	215,0 [101,1]	171,2 [83,1]	0,04
ГСПГ, нмоль/л; Me [Q1; Q3]	79,4 [61,5; 99,5]	89 [76; 116,9]	0,26
ИСА; Me [Q1; Q3]	1,1 [0,7; 1,5]	0,91 [0,64]	0,04

Примечание: статистический анализ проведен с использованием критерия Манна–Уитни.

$10^4$  КОЕ/мл). При этом женщины жалоб не предъявляли и считали себя здоровыми, хотя при клиническом исследовании минимальные симптомы заболевания были выявлены. Всем пациенткам проведена этиопатогенетическая терапия до назначения КОК с контролем эффективности. Через 6 месяцев приема E2/NOMAC определялся нормобиоценоз с преобладанием лактобактерий у 50 (96,2%) женщин. По результатам клинического исследования, микроскопии, бактериологического исследования и «Фемофлор» в отделяемом влагалища у 2 (3,8%) пациенток был выявлен умеренный дисбиоз. В ваготипе определялись *Enterobacteriaceae*, *Eubacterium spp.* в титре  $10^5$  КОЕ/мл, *Streptococcus spp.* в титре  $10^5$  КОЕ/мл.

Исследование pH вагинального содержимого до и через 6 месяцев применения КОК, содержащего E2/NOMAC, показало, что отмечалась тенденция к увеличению кислотности влагалища без статистической значимости. Так, до назначения КОК pH влагалища составила 4,5 (4,2; 4,5), достигая через 6 месяцев значения 4,2 (4,2; 4,2) ( $p = 0,07$ ).

Увлажненность влагалища до начала использования КОК составила 2,41 (0,59) см. Отмечалось статистически значимое увеличение увлажненности до 2,99 (0,39) см ( $p < 0,001$ ) на фоне приема препарата.

Анализ уровня гормонов в крови показал, что в целом наблюдались изменения, характерные для действия гормональной контрацепции, известные в литературе: снижение свободного тестостерона и индекса свободных андрогенов. Наблюдалось значимое снижение ДГЭА-С (табл. 2).

Применение метода парных корреляций не выявило статистически значимых связей между изменениями значений pH, увлажненности влагалища с изменениями уровня половых гормонов и ГСПГ в крови у женщин.

## Обсуждение

Механизмы, обеспечивающие постоянство экосистемы влагалища, включают адекватные гормональный фон и статус иммунной системы, pH вагинальной среды, адгезивную конкурентоспособность микроорга-

низмов, способность лактобактерий вырабатывать перекись водорода и антимикробные агенты [5]. Известно, что эстрогензависимая способность лактобацилл к адгезии на эпителиальных клетках влагалища, продукция ими перекиси водорода, молочной кислоты и антибиотикоподобных веществ обеспечивают барьерную функцию. Превалирование в вагинальном биоценозе видов *L. crispatus* и *L. jensenii* является хорошим условием для поддержания постоянства микробиоценоза влагалища [6].

Гормональный вклад КОК, хотя и является внешним фактором, представляет собой один из важных регуляторных механизмов, оказывающих влияние на экосистему влагалища. В опубликованных работах содержатся сведения о том, что КОК оказывают влияние на микробиоценоз влагалища, в частности снижают риск развития бактериального вагиноза (БВ), но увеличивают частоту вульвовагинального кандидоза (ВВК), вызывают сухость влагалища и сгущение цервикальной слизи [7, 8, 9, 10]. Вместе с тем различные комбинации, дозы и виды эстрогенного и прогестинного компонентов, очевидно, могут оказывать различные эффекты. Chappell *et al.* показали, что имеется зависимость между типом прогестина и характеристикой цервикально-вагинальной среды [8].

В сравнительном исследовании de Seta *et al.* представлены результаты действия КОК, содержащих аналоги натуральных эстрогенов. Продемонстрировано статистически значимое снижение вероятности развития ВВК и БВ у пациенток, принимающих КОК, содержащий E2/NOMAC. Снижение риска разви-

тия ВВК авторы связали с возможным более сильным антиэстрогенным эффектом NOMAC и (или) меньшим, по сравнению с другим препаратом, уменьшением уровня pH [11]. Повышенный риск развития ВВК на фоне приема КОК связывают с физиологической и фармакологической гиперэстрогемией, которая ведет к увеличению влагалищного гликогена, снижению pH и, как следствие, повышенной колонизации дрожжей во влагалище [3]. В проведенном нами исследовании до начала приема КОК 19,2% женщин имели стертую клиническую картину ВВК, БВ и эрозивного вагинита, подтвержденную микроскопическим, культуральным и молекулярным методами. Прием E2/NOMAC в течение 6 месяцев не оказывал статистически значимого влияния на pH влагалища. Частота развития ВВК не увеличивалась, что, возможно, связано с тем, что перед началом приема препарата проводились углубленное обследование пациенток и, при выявлении заболевания влагалища, соответствующее лечение. Через 6 месяцев применения КОК у большинства женщин в ваготипе доминировали лактобактерии (лишь у 3,8% пациенток отмечался умеренный дисбиоз). Brooks *et al.* показали, что использование КОК приводит к колонизации влагалища здоровыми перекись-продуцирующими лактобациллами, такими как *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* [10]. Генотипирование лактобактерий в нашем исследовании не проводилось.

Известно, что слизистая оболочка урогенитального тракта чувствительна к воздействию половых гормонов, а достаточный уровень эстрогенов

обеспечивает адекватное кровоснабжение и поддерживает оптимальный уровень увлажненности влагалища [12]. Хотя повышение уровня эстрадиола в крови у женщин в нашей работе не было статистически значимым, отмечалось статистически значимое увеличение увлажненности влагалища. Этот эффект, очевидно, обусловлен действием аналога эндогенного гормона 17β-эстрадиола, входящего в состав E2/NOMAS. Сухость влагалища отмечена в исследованиях, в которых женщины принимали КОК, содержащие этинилэстрадиол [7]. Необходимо отметить, что в проведенном нами исследовании не было выявлено корреляции изменений увлажненности влагалища и кислотности влагалища с изменениями уровня половых стероидов в крови.

В литературе очень мало работ, посвященных изучению влияния гормональной контрацепции на вагинальную среду [11]. В проведенном

нами исследовании применение КОК, содержащего аналог натурального эстрогена, в течение 6 месяцев не оказывало негативного влияния на микробиоценоз и состояние вагинальной среды у женщин репродуктивного периода. Необходимо продолжение исследований в этой области.

#### Список литературы

1. Прилепская В.Н. Эволюция контрацепции в России. // Медицинский оппонент. 2018. № 4. С. 16–21. [Prilepskaya V.N. The evolution of contraception in Russia // Medical Opponent. 2018. N.4. P. 16–21]
2. Кузнецова И.В. Индивидуальный выбор гормонального контрацептивного средства. // Медицинский алфавит. 2019. Т. 1. № 1 (376). С. 6–14. [Kuznetsova I.V. Individual choice of hormonal contraceptive. // Medical Alphabet. 2019. Vol. 1. N1 (376). P. 6–14.]
3. Fosch S.E., Ficosecso C.A., Marchesi A. et al. Contraception: Influence on Vaginal Microbiota and Identification of Vaginal Lactobacilli Using MALDI-TOF MS and 16S rDNA Sequencing. // The Open Microbiology Journal. 2018. Vol. 12. P. 218–229.
4. Sharon L. Achilles et al. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota. // Am J Obstet Gynecol. 2018. Vol. 218. N6. P. 622.E1–622.E10.
5. Прилепская В.Н., Летуновская А.Б., Донников А.Е. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы). Гинекология. 2015; 17 (2): 4–13. [Prilepskaya V.N., Letunovskaya A.B., Donnikov A.E. Vaginal microbiocenosis and

citokine genes polymorphism as the female health marker [literature review]. // Gynecology. 2015. Vol. 17. N2. P. 4–13]

6. Будиловская О.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н., Сафронова М.М., Савичева А.М. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях. Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 2. С. 24–32. [Budilovskaya O.V., Shipitsyna E.V., Gerasimova E.N., Safronova M.M., Savicheva A.M. Species diversity of vaginal lactobacilli norm and dysbiotic states. // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017. Vol. 66. N2. P. 24–32]
7. Bagshaw S. The combined oral contraceptive. Risks and adverse effects in perspective. // Drug Saf. 1995. Vol. 12. N2. P. 91–96.
8. Chappell C. Rohan L., Wang L. et al. The effects of reproductive hormones on the viscosity and PH of cervicovaginal fluid. // Contraception. 2013. Vol. 88. N3. P. 457.
9. Vodstrcil L.A., Hocking J.S., Law M. et al. Hormonal Contraception Is Associated with a Reduced Risk of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. // PLoS One. 2013. Vol. 8. N9. e73055.
10. Brooks J.P., Edwards D.J., Blithe D.L. et al. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome. // Contraception. 2017. Vol. 95. N4. P. 405–413.
11. De Seta F. Effects of estrogestins, containing natural estrogen on vaginal flora. / F. De Seta, S. Restaino, R. Banco [et al.]. // Gynecol. Endocrinol. 2014. Vol. 30. N11. P. 830–835.
12. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. // Menopause. 2007. Vol. 14. N3. Pt 1. P. 355–369.

**Для цитирования:** Габидуллина Р.И., Галимьянова Э.И., Шарипова А.М., Багирли Р.Р. Влияние комбинированного орального контрацептива, содержащего 17β-эстрадиол, на состояние вагинальной среды у женщин. Медицинский алфавит. 2020; (26): 53–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-53-56>.

**For citation:** Gabidullina R.I., Galimyanova E.I., Sharipova A.M., Bagirli R.R. Effect of combined oral contraceptive containing 17β-estradiol on vaginal environment in women. Medical alphabet. 2020; (26): 53–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-53-56>.



**Научный руководитель  
и лектор серии конференций  
Кузнецова  
Ирина Всеволодовна**

д. м. н., профессор,  
руководитель направления  
«Гинекологическая эндокринология»  
НОЧУ ДПО «Высшая медицинская  
школа», директор по научной работе  
МЦ «Медицинская академическая  
клиника ЭКО», Президент МАГЭТ,  
г. Москва

## Приглашаем принять участие в серии онлайн-конференций «На орбите женского здоровья: вопросы, взгляды, решения»

**Календарь конференций 2020 год:** 4 декабря.

**Календарь конференций 2021 год:** 26 января, 25 февраля, 23 марта, 20 апреля, 20 мая, 15 июня, 28 сентября, 28 октября, 16 ноября.

#### Образовательная цель:

Обучить междисциплинарному персонализированному подходу к ведению пациенток с гинекологическими и экстрагенитальными заболеваниями, влияющих на женское здоровье и репродукцию, на базе освоения технологичной диагностики и методов терапии ряда нозологических форм и патологических процессов. Будут изучены вопросы диагностики и лечения урогенитальных инфекций, эндометриоз-ассоциированного бесплодия, патологического течения менопаузы; определены возможности и роль акушеров-гинекологов в диагностике, лечении и профилактике железодефицитных состояний, расстройств сна и связанных с ними нарушений женского здоровья, патологии гепатобилиарной системы, и сердечно-сосудистых заболеваний.

Технический организатор конференций Gynecology.school. Зарегистрироваться и ознакомиться с научной программой вы сможете на сайте <https://gynecology.school/> или воспользовавшись QR-кодом



# Ожирение и тромбофилия – двойная угроза гестационных осложнений

**М. М. Мухтарова**, аспирант, преподаватель медицинского колледжа

**З. А. Абусева**, д.м.н., проф., кафедры

**Т. Х. Хашаева**, д.м.н., проф., зав. кафедрой

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

## *Obesity and thrombophilia as double threat of gestational complications*

M.M. Mukhtarova, Z.A. Abusueva, T. Kh. Hashaeva

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

### Резюме

Цель исследования. Провести системный анализ данных, имеющихся в современной литературе о патогенетической взаимосвязи ожирения и тромбофилии, поиск маркеров и предикторов возникновения акушерских и тромботических осложнений во время беременности. Материал и методы. В обзор включены данные отечественных и зарубежных статей, найденных в PubMed, «КиберЛенинке» и eLibrary по данной теме, опубликованные за последние 10 лет. Результаты. Наглядно представлена роль патогенетических взаимосвязей провоспалительных, протромботических и эндокринных факторов, характерных для женщин с ожирением, в развитии акушерских и тромботических осложнений. Заключение. Несмотря на существенное количество работ, посвященных изучению факторов риска и механизмов развития тромбозомболических осложнений у женщин с ожирением, проблема выявления причин и способов коррекции нарушений окончательно не разрешена и требует дальнейшего изучения. Вместе с тем ежегодно увеличивающееся число женщин репродуктивного возраста с ожирением ставит новые задачи по усовершенствованию методов прегравидарной подготовки и проведению эффективной профилактики тромботических осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

Ключевые слова: адипокины, акушерские и тромботические осложнения, беременность, ожирение, перинатальная патология, тромбофилия, цитокины.

### Summary

Purpose of the study. A systematic analysis of the data available in the modern literature on the pathogenetic relationships of obesity and thrombophilia, the search for markers and predictors of obstetric and thrombotic complications during gestation. Material and methods. The review includes data from domestic and foreign articles found in PubMed, CyberLeninka and eLibrary on this topic, published over the past 5–10 years. Results. The possible mechanisms and pathogenetic relationship of the pro-inflammatory, prothrombotic and endocrine statuses observed in obese women in the development of obstetric and thrombotic complications are clearly presented. Conclusion. Despite a significant amount of work devoted to the study of risk factors and pathogenetic mechanisms of the development of thromboembolic complications in obese women, the problem of identifying the causes and methods for correcting disorders has not been completely resolved and requires further study. At the same time, the annually increasing percentage of women with obesity of reproductive age poses new challenges for improving methods of pregravid preparation and for the effective prevention of thrombohemorrhagic complications during pregnancy, childbirth and the postpartum period.

Key words: adipokines, obstetric and thrombotic complications, pregnancy, obesity, perinatal pathology, thrombophilia, cytokines.

В современном мире смертность от тромбозов составляет около 46% от общей летальности, при этом более чем в 50% причиной их возникновения является тромбофилия [4]. По данным ряда американских авторов, ожирение диагностируется у 30% беременных женщин. В период гестации риск тромбозомболии повышается в 5–6 раз по сравнению с состоянием вне беременности [4], что может представлять угрожающую ситуацию и приводить к различным акушерским и перинатальным осложнениям.

Высокий уровень репродуктивных потерь является значимой демографической и медико-социальной проблемой, поэтому изучение патогенеза, исходов и профилактики множества акушерских осложнений играет ключевую роль в снижении материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В настоящее время общепризнано, что

большая часть перинатальной патологии возникает в антенатальный период, а в ее происхождении ведущую роль играют структурно-функциональные нарушения, возникающие в системе «мать – плацента – плод» [1], обусловленные нарушением процессов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации [2].

Среди различных методов исследований на современном этапе оценка состояния плода и прогнозирование исхода беременности возможны по результатам исследования противовоспалительных цитокинов, которые играют важную роль в развитии иммунного ответа клеточного и гуморального типа и обеспечивают процессы ангиогенеза, нейроиммунноэндокринных взаимодействий [3]. В формировании перинатальной патологии, обусловленной фетоплацентарной дисфункцией, изменение иммунного гемостаза является веду-

щим фактором в структуре гестационных осложнений. На беременность может влиять как чрезмерно сильный иммунный ответ, так и недостаточность провоспалительной функции [3]. Также немаловажной и актуальной проблемой на сегодняшний день является изучение патогенетической взаимосвязи ожирения и риска развития тромбозомболических осложнений у беременных женщин, которая приобретает все большее значение в акушерско-гинекологической практике.

Нами был проведен обзор современной литературы, в котором отражаются особенности патогенетических механизмов развития тромбозомболических осложнений во время беременности, взаимосвязь их с ожирением, а также рассматривается роль маркеров и предикторов воспаления в возникновении неблагоприятных исходов беременности.



Этой проблеме уделяется пристальное внимание среди клиницистов в связи с высокой распространенностью данного патологического состояния и неблагоприятными исходами в период гестации. Ведь известно, что при ожирении отмечаются высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, ранняя инвалидизация и преждевременная смертность, а тромбофилия, с современной точки зрения, рассматривается как этиопатогенетический фактор для широкого спектра заболеваний и синдромов – синдрома потери плода, тромбоемболических осложнений, преэклампсии, плацентарной недостаточности, ДВС-синдрома, эндотелиопатии и другие осложнения [4].

Ожирение – эндокринная патология, характеризующаяся избыточным развитием жировой ткани в организме. Согласно данным ВОЗ, ожирение наблюдается у каждой третьей женщины репродуктивного возраста [5]. В экономически развитых странах ожирением страдают более 40% населения. В России аналогичная ситуация, причем 32,9% – женщины, 18,6% – мужчины, что позволяет рассматривать ожирение как неинфекционную патологию, принявшую масштабы мировой эпидемии [4, 5].

У женщин с нарушением жирового обмена отмечается большое количество неблагоприятных исходов и осложнений во время беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов. В группу таких осложнений входят выкидыш, врожденные аномалии плода, тромбоемболические осложнения, гестационный сахарный диабет (ГСД) [6], преэклампсия (ПЭ) [7], преждевременные роды [8]. Также отдельно можно выделить перенашивание беременности и патологию родовой деятельности [9], послеродовое кровотечение [10]. Ожирение является фактором высокого риска ранних и очень ранних послеродовых инфекционных осложнений [6], антенатальной гибели плода и неонатальной смертности [6], причиной материнской смертности [6]. Среди беременных с ожирением значительно выше процент родоразрешения путем операции кесарева сечения [11].

Известно, что жировая ткань выполняет эндокринную и экзокринную

функцию, секретирует многочисленные гормоны и цитокины [12], участвует в преобразовании стероидных гормонов [13]. Была выдвинута гипотеза о том, что при ожирении в организме возникает хронический вялотекущий воспалительный процесс [6]. Исследования других ученых показали, что источником этого воспаления являются активированные макрофаги жировой ткани [6]. Эти открытия позволили предположить, что жировая ткань является активно секретирующим эндокринным органом, оказывающим значимое влияние на метаболизм как в норме, так и при ожирении [14]. Сделанные выводы послужили толчком к открытию в последующие годы других биологически активных веществ, секретируемых жировой тканью и получивших общее название адипокины, семейство гормонов-модуляторов метаболизма и воспаления, которые обладают как местным, так и системным действием, оказывая влияние на сосудистую стенку, чувствительность тканей к инсулину, метаболизм глюкозы, системное воспаление [15]. Наиболее значимыми из них являются лептин, грелин и адипонектин [16].

#### Адипокины

Адипокины представляют собой гормоны жировой ткани, регулирующие пищевое поведение, накопление жира, периферический энергетический обмен, массу тела. Одним из важнейших и хорошо изученных членов семейства адипокинов является адипонектин – протеин, обладающий антиатеросклеротическим, антитромботическим и противовоспалительным действием, контролирующим аппетит, чувствительность тканей к инсулину, энергетический гомеостаз, тем самым играя важную роль в развитии ожирения, метаболического синдрома [17]. Исходя из молекулярной массы адипонектиновых комплексов их принято подразделять на высокомолекулярные, низкомолекулярные и промежуточные. Большинство метаболических эффектов этот белок обязан именно своей высокомолекулярной форме [18]. Синтезируется адипоцитами белой жировой ткани под действием инсулина, хотя некоторые исследователи

выявили рецепторы адипонектина 1 и 2 (AdpN R 1 и R 2), экспрессируемые в плацентарной ткани [19]. Несмотря на это, его концентрация в крови отрицательно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) и запасами жира [19].

При здоровой беременности без ожирения секреция адипонектина постепенно снижается, начиная со второго триместра [19]. У небеременных женщин с ожирением низкие уровни адипонектина более тесно связаны с количеством висцерального жира, чем подкожного [19].

Meier и соавторы [20] исследовали 55 здоровых нормотензивных женщин с ИМТ 18–45 кг/м<sup>2</sup> и оценили их уровни адипонектина на 12-й, 26-й и 34-й неделях беременности и через 16 недель после родов. Было обнаружено, что уровни циркулирующего адипонектина обратно коррелируют с ИМТ и снижаются с увеличением гестационного возраста. Аналогичные результаты сообщались другими исследователями [21], но, в противоположность им, исходные уровни адипонектина обнаруживались как у женщин с избыточным весом, так и нормальным весом в третьем триместре беременности [19].

#### Лептин

*Лептин* – белок с молекулярной массой 16 кДа, состоящий из 146 аминокислотных остатков, синтезируется на основе гена *ob* (*obgene*) [6], который экспрессируется в основном в зрелых адипоцитах белой жировой ткани [6]. Во время беременности плацента является дополнительным источником образования лептина, роль которой заключается в предотвращении развития фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода [6].

Лептин, вырабатываемый в жировой ткани, через лептиновые рецепторы оказывает воздействие на ГАМК-эргические нейроны в центральной нервной системе, влияя на образование и пролиферацию регуляторных Т-клеток [22], снижая аппетит и повышая выработку энергии, влияет на ангиогенез и трофобластическую инвазию [23]. Участвует в адаптации организма к уменьшению потребления энергии и соответственно снижению объема жировой ткани в организме [24].

Уровень лептина увеличивается пропорционально сроку беременности у женщин с нормальным весом [19]. Вскоре после родов уровни лептина быстро падают и возвращаются к прегравидарным значениям [19]. Данные различных исследований сообщают, что у женщин с избыточным весом циркулирующие уровни лептина значительно выше, чем у женщин с нормальным весом, на протяжении всей беременности и наблюдается относительная лептино-резистентность [19]. Вне беременности уровни лептина в сыворотке крови положительно коррелируют с ИМТ [25].

### Грелин

*Грелин* – олигопептид, содержащий 28 аминокислотных остатков, является лигандом секреторного рецептора гормона роста, способен взаимодействовать с GHS-r, тем самым повышая секрецию соматотропина [26]. Физиологическая роль грелина заключается в стимуляции аппетита и накоплении жировой ткани [27], кроме того, он регулирует секрецию инсулина и уровень глюкозы в крови, а также воздействует на моторику ЖКТ [28]. В центральной нервной системе (ЦНС) грелин активирует нейроны дугообразного ядра, что приводит к увеличению аппетита [29], его выброс является пусковым механизмом активизации пищевого поведения и инициации приема пищи [30]. Основная роль грелина во время беременности заключается в регуляции аппетита матери и повышении потребления энергии с пищей для обеспечения питания плода. Концентрация грелина в плазме крови матери постепенно нарастает по мере прогрессирования беременности, причем его концентрация статистически значимо различается в I, II и III триместрах беременности [26]. Максимальная концентрация грелина зафиксирована в плазме крови в сроке 16–20 недель беременности, затем его уровень постепенно снижается, минимальная концентрация данного пептида регистрируется после родов [6]. В исследовании E. Tham *et al.* (2010) было показано, что концентрация грелина в плазме крови беременных значимо уменьшается при гипергликемии и гиперинсулинемии, а также при гестационном сахарном диабете (ГСД) [6].

То, что ожирение представляет собой системное провоспалительное нарушение, является общеизвестным фактом. Триггером хронического воспаления являются провоспалительные цитокины, которые секретируются адипоцитами и приводят к активации макрофагов в жировой ткани. Активированные макрофаги взаимодействуют с адипоцитами и приводят к дальнейшему увеличению секреции С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 (ИЛ-1), клеточных адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1), усугубляя провоспалительный статус в разных органах и тканях [31]. Посредством цитокинов и их рецепторов происходит взаимодействие трофобласта и децидуальных клеток, что обеспечивает толерантность между организмом и развивающим плодом. С уверенностью можно сказать, что цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции основных функций организма, наряду с нервной и эндокринной системами регуляции, роль которой заключается в поддержании гомеостаза при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей при повреждении [31].

### Интерлейкин-1

*Интерлейкин-1* – это цитокин, медиатор воспаления и иммунитета, который может участвовать в воспалительных, аутоиммунных, инфекционных и дегенеративных процессах, является центральным медиатором локальных и системных воспалительных реакций [3]. Две формы ИЛ-1, альфа ( $\alpha$ ) и бета ( $\beta$ ), связываются с одним и тем же рецептором (ИЛ-1R1) и имеют сходные биологические свойства. Исследования показывают, что ИЛ-1 $\beta$  влияет на секрецию инсулина и оказывает провоспалительное действие [3]. Связывание ИЛ-1 с рецепторами в материнском организме необходимо для имплантации. Высказывается мнение о том, что ИЛ-1 способствует развитию плода, стимулирует пролиферацию клеток, образующих плацентарный барьер [3].

Проводятся работы, направленные на исследование роли ИЛ-1 при здоровой беременности и у беременных с ожирением [32]. У женщин с ожирением

отмечается повышение уровня ИЛ-1 с увеличением гестационного срока [32].

### Интерлейкин-6

*Интерлейкин-6* (ИЛ-6) – провоспалительный цитокин, который продуцируется жировой тканью, также способен секретироваться трофобластом. Наряду с другими цитокинами он необходим для успешной имплантации, влияет на выработку хорионического гонадотропина. Дисбаланс в производстве ИЛ-6 напрямую связан с индексом массы тела [3]. Его повышение стимулирует ангиогенез и активирует коагуляционные реакции, одновременно ингибируя продукцию ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$  [3]. Chow и соавторы (2016) сообщают об увеличении секреции ИЛ-6 при наступлении беременности [33]. Исследователи сообщают о положительной корреляции между уровнями ИЛ-6 и материнским ожирением [19], другие исследования противоречат этим выводам [19]. Ряд авторов оценивали уровни ИЛ-6 в сыворотке крови на разных сроках беременности и обнаружили связь в первом триместре. Напротив, Catalano *et al.* и Challier *et al.* [19] обнаружили увеличение ИЛ-6 в III триместре беременности. Этническая принадлежность и ИМТ могут влиять на уровни ИЛ-6 [34].

### Фактор некроза опухоли – альфа

*Фактор некроза опухоли-альфа* (ФНО- $\alpha$ ) – один из самых значимых и изученных цитокинов [35]. ФНО- $\alpha$  вырабатывается главным образом макрофагами. Он влияет на иммунный ответ, воздействуя на выработку других цитокинов, таких как ИЛ-6. Играет ключевую роль на ранних сроках беременности, его продукция увеличивается с гестационным сроком [19]. Вне беременности ожирение характеризуется более высокими уровнями ФНО- $\alpha$  в плазме и жировой ткани и наблюдается снижение этих концентраций с потерей веса [36]. Были представлены результаты исследований, которые не обнаружили никакой связи между ФНО- $\alpha$  и ИМТ у беременных женщин [19]. В противоположность этому, Christian and Porter [37] обнаружили более высокие уровни ФНО- $\alpha$  у па-

циентов с ожирением в каждом триместре беременности. Возраст матери и этническая принадлежность влияют на уровни ФНО- $\alpha$  [19].

### **C-реактивный белок**

*C-реактивный белок (СРБ)* – критический медиатор воспаления, продуцируется ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [40]. В общей популяции СРБ считается маркером будущего хронического заболевания, а у лиц с ожирением его уровни положительно коррелируют с ИМТ [41]. Секрция лептина и адипонектина связана с уровнем СРБ [42]. Несколько исследований указывают на связь между СРБ и эндотелиальной функцией, а также с чувствительностью к инсулину как у беременных, так и у небеременных женщин [19]. Большинство исследований показывают, что с увеличением гестационного срока [19] наблюдается значительное увеличение СРБ. Ожирение также было связано с более высоким уровнем СРБ на разных стадиях беременности [19]. С другой стороны, в продольном когортном исследовании Friis *et al.* [43] выявили снижение уровня СРБ с увеличением гестационного срока и отсутствием связи между ИМТ и СРБ на 36–38-й неделе.

Взаимосвязь ожирения и различных форм тромбофилии остро встает перед акушерами-гинекологами. Проблема актуальна в плане прогноза течения беременности, родов и послеродового периода. Наличие протромботического и провоспалительного статусов у женщин с ожирением является пусковым механизмом возникновения всех патологических изменений, которые неизбежно преследуют пациенток данной группы [44].

Тромбофилия – патологическое состояние организма, характеризующееся нарушением системы свертывания крови вследствие наследственного или приобретенного нарушения системы гемостаза, при котором увеличивается риск развития тромбоза [45]. Следует отметить, что тромбофилия – это только предрасположенность, но не заболевание, клиническую значимость приобретает только при наличии факторов риска – беременность, послеродовый период, прием пероральных контрацептивов и т. д. [46].

Различают две основные группы тромбофилии. Первая группа связана преимущественно с изменениями реологических свойств и клеточного состава крови. Вторая обусловлена первичными нарушениями в системе гемостаза [45].

Абсолютное большинство генетических и приобретенных форм тромбофилии клинически манифестируют именно в течение гестационного процесса не только в форме тромбозов, но и в форме типичных акушерских осложнений [47]. Беременность сама по себе является состоянием, при котором риск тромбообразования увеличивается в 5–6 раз, а риск тромбоэмболических и акушерских осложнений при наличии наследственной и приобретенной тромбофилии возрастает дополнительно [48].

Известно, что нормально протекающая беременность сопровождается изменениями в системе гемостаза, такими как увеличение концентрации большинства факторов свертывания, снижение концентрации и активности основных естественных антикоагулянтов и уменьшение фибринолитической активности плазмы крови. Эти изменения способствуют поддержанию функций плаценты во время беременности и родов, но также могут предрасполагать к развитию тромботических осложнений и плацентарной недостаточности [49]. В течение беременности происходит увеличение концентраций факторов V, VII, VIII, IX, X, XII и фактора фон Виллебранда (vWF). Прогрессивно увеличивается содержание фибриногена, напротив, концентрация факторов XI, XIII (фибриностабилизирующего фактора) имеет тенденцию к снижению [1].

Изучение наследственных дефектов гемостаза позволило утверждать, что они являются базисом для манифестации тромботических событий различных локализаций более чем в 50% случаев [50]. Своевременная и комплексная оценка индивидуального риска тромбозов особенно актуальна в акушерстве. В многочисленных исследованиях было показано, что нарушения маточно-плацентарного кровотока при наследственных и приобретенных тромбофилиях являются важнейшим фактором развития различных акушерских осложнений. Это привычный выкидыш, тяжелые

формы преэклампсии, плацентарная недостаточность, включая синдром задержки роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [50]. Сосудистые осложнения при тромбофилии как на материнской, так и на плодовой поверхности плаценты могут приводить к снижению плацентарной функции, так как частое образование микротромбов в сосудах плаценты вызывает уменьшение функциональной площади поверхности плаценты [1].

Изучение морфологических изменений в плаценте при клинической тромбофилии помогает объяснить физиологическую основу развития неблагоприятных исходов беременности. Тромбоз сосудов плаценты может происходить в материнской части, плодовой части или в промежуточном межворсинчатом пространстве [1, 3]. Разрастание внутренней оболочки артерий и гладкомышечных клеток совместно с повреждением эндотелия сосудов может способствовать развитию тромбоза артерий и инфаркта плаценты. Эти тромбозы приводят к некрозу и кровоизлияниям, которые клинически проявляются как ретроплацентарная гематома и отслойка плаценты [1]. Дети, рожденные от матерей с такими морфологическими изменениями в плаценте, имеют более высокую заболеваемость центральной нервной системы (ЦНС), часто имеют неврологические расстройства, а также признаки задержки психического развития по сравнению с детьми, рожденными от здоровых матерей [1]. Пока нет однозначного ответа, является ли риск патологии плаценты более высоким при материнской или плодовой тромбофилии по отдельности или в сочетании [1]. Некоторыми исследователями также было высказано предположение о возможной роли отцовской тромбофилии в развитии осложнений беременности. Однако эта гипотеза не была подтверждена результатами исследований [1].

Дисбаланс провоспалительных цитокинов, лептина, гомоцистеина совместно с наличием тромбофилии высокого риска и (или) антифосфолипидного синдрома, вовлеченных в процесс формирования плаценты и имплантации, вызывает эндотелиальную дисфункцию во время беремен-



ности. Эти факторы могут оказаться хорошими кандидатами на право быть биомаркерами в развитии акушерских и перинатальных осложнений у беременных с ожирением и тромбофилией.

Таким образом, проблема влияния сочетания ожирения и тромбофилии в развитии тромботических и акушерских осложнений на течение беременности и родов становится все более актуальной на фоне постоянно увеличивающегося во всех странах количества женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением, и увеличением числа женщин, у которых диагностирована тромбофилия. Рядом исследователей был показан вклад данных патологических состояний в развитие различных осложнений беременности и родов. Осталось много нерешенных вопросов, изучение которых позволит решить проблему и оптимизировать течение беременности и родов у пациенток данной группы. В связи с этим открываются новые перспективы в ведении беременности высокого риска и профилактике акушерских и тромботических осложнений у данной популяции женщин.

*Финансирование данной работы не проводилось. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### Список литературы

1. Нестерова Э. А. Оценка роли родильско-пловой тромбофилии в формировании суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности. Автореф. дис. канд. мед. наук. Челябинск; 2017.
2. Передеряева Е. Б., Пшеничникова Т. Б., Макацария А. Д. Роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом. Практическая медицина. 2013; 7 (76): 31–3.
3. Веропотвелян П. Н., Веропотвелян Н. П., Гужевская И. В. Цитокины в системе мать-плацента-плод при физиологическом и патологическом течении беременности. Здоровье женщины. 2013; 11: 30–2.
4. Пшеничникова Т. Б., Передеряева Е. Б., Доница Е. В., Гадаева З. К. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 7 (4): 2–10.
5. Разина А. О., Ачкасов Е. Е., Руненко С. Д. Ожирение: современный взгляд на проблему. Ожирение и метаболизм. 2016; 13 (1): 3–8.
6. Тимошина И. В. Особенности течения родов и послеродового периода у женщин с избыточной массой тела и ожирение. Автореф. канд. мед. наук. Москва, 2016.
7. Spradley F. T., Palei A. C., Granger J. P. Immune Mechanisms Linking Obesity and Preeclampsia. Biomolecules. 2015; 5: 3142–6. DOI: 10.3390/biom5043142.
8. Snatfingius, S., Villamor, E., Johansson, S., Bonamy, A. E., Persson, M., Wikstrom, A., et al. (2013) Maternal Obesity and Risk of Preterm Delivery. Journal of the American Medical Association, 2013, 309, 2362–2370. doi.org/10.1001/jama.2013.6295.
9. Carlson N. S., Hernandez T. L., Hurt K. J., et al. Parturition dysfunction in obesity: time to target the pathobiology. Reproductive Biology Endocrinology. 2015; 13: 35. http://doi.org/10.1186/s12958-015-0129-6.
10. Kramer M. S., Berg C., Abenhaim H. et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209: 449. e1–7.
11. Wispelwey B. P., Sheiner E. Cesarean delivery in obese women: a comprehensive review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013; 26 (6): 547–1. DOI: 10.3109/14767058.2012.745506.
12. Pellegrielli V., Carobbio S., Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. 183. Diabetologia. 2016; 59 (6): 1075–8. DOI: 10.1007/s00125-016-3933-4. Epub. 2016 Apr 4.
13. Michalakis K., Mintzioti G., Kaprara A., Tarlatzis B. C., Goulis D. G. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. Metabolism clinical and experimental. 2013; 62: 457–8.
14. Galic S., Oakhill J. S., Steinberg G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol Cell Endocrinol. 2010; 25: 316 (2): 129–9. DOI: 10.1016/j.mce.2009.08.018.
15. Чабанова Н. Б., Матаев С. И., Василькова Т. Н., Трошина И. А. Метаболические нарушения при одипоцитиновом дисбалансе и гестационные осложнения. Ожирение и метаболизм. 2017; 14 (1): 9–16.
16. Хромылев А. В. Патогенетические аспекты атеротромботического риска при ожирении и тромбофилии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 3: 45–52.
17. Pisto P., Ukkola O., Santaniemi M., et al. Plasma adiponectin – an independent indicator of liver fat accumulation. Metabolism. 2011; 60 (11): 1515–1520.
18. Stern JH, Rutkowski JM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. Cell Metab. 2016; 23 (5): 770–774.
19. Karen Pricilla, Pendelowski Tezotto, Erika Ono, Maria Regina Torloni, Rosiane Mattar, Silvia Daher. Maternal obesity and inflammatory mediators: A controversial association. Am J Reprod Immunol. 2017; 77 (5).
20. Meyer BJ, Stewart FM, Brown EA, et al. Maternal obesity is associated with the formation of small dense LDL and hypo adiponectinemia in the third trimester. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 643–652.
21. Franco Sena AB, de Oliveira LC, de Jesus Pereira Pinto T, Farias DR, Vaz Jdos S, Kac G. Factors associated with prospective leptin concentrations throughout pregnancy in pregestational normal weight, overweight and obese women. Clin Endocrinol. 2015; 82: 127–135.
22. Yong L, Ye C, Yang Z, Choi B, Chua Jr S, Lowell BB. Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. Neuron. 2011; 71: 142–144.
23. Friedman JM. Leptin and the Regulation of Body Weight. Keio J Med. 2011; 60 (1): 1–9.
24. Rosenbaum M, Leibel RL. 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans. J Endocrinol. 2014; 223 (1): 83–86. DOI: 10.1530/JOE-14-0358.
25. Hamed EA, Zakary MM, Ahmed NS, Gamal RM. Circulating leptin and insulin in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus: relation to ghrelin and oxidative stress. Diabetes Res Clin Pract. 2011; 94: 434–441.
26. Valsamakis G, Papatheodorou DC, Naoum A, et al. Neonatal birth waist is positively predicted by second trimester maternal active ghrelin, a pro-appetite hormone, and negatively associated with third trimester maternal leptin, a pro-satiety hormone. Early Hum Dev. 2014; 90 (9): 487–2. DOI: 10.1016/j.earhumdev.2014.07.001.
27. Ulman-Wodarz I, Irzyniec T, Galbierz Kwiatkowska E, Maciejewska-Paszek I. Determination of Ghrelin's Role in the Pathogenesis of Pregnancy Induced Hypertension. J Hypertens. 2015; 4: 201. DOI: 10.4172/2167-1095.1000201.
28. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin, Molecular metabolism. 2015; 4 (6): 437–460. doi.org/10.1016/j.molmet.2015.03.005.
29. Shimura Y, Ohgusu H, Sato T, Kojima M. Regulation of the Human Ghrelin Promoter Activity by Transcription Factors, NF- $\kappa$ B and Nrx 2.2. Int J Endocrinol. 2015. DOI: 10.1155/2015/580908.
30. Takagi K, Legrand R, Asakawa A, Amitani H, François M, Tenuoune N, et al. Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans. Nat Commun. 2013; 4: 2685.
31. Передеряева Е. Б., Пшеничникова Т. Б., Макацария А. Д. Принципы профилактической терапии у беременных женщин с метаболическим синдромом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 4: 36–45.
32. Christian LM, Porter K. Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index. Cytokine. 2014; 70: 134–140.
33. Chau A, Markley JC, Juang J, Tsen LC. Cytokines in the perinatal period – Part I. Int. J Obstet Anesth. 2016; 26: 39–47.
34. Hassiakos D, Eleftheriades M, Papastefanou I, et al. Increased maternal serum interleukin-6 concentrations at 11 to 14 weeks of gestation in low risk pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus: development of a prediction model. Horm Metab Res. 2016; 48: 35–41.
35. Minuz P, Fava C, Hao S, et al. Differential regulation of TNF receptors in maternal leukocytes is associated with severe preterm preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015; 28: 869–875.
36. Ilian Gomez F, Gonzalez Ortega M, Orea-Soler I, et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, Creactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. Obes Surg. 2012; 22: 950–5.
37. Christian L.M., Porter K. Longitudinal changes in serum pro-inflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index. Cytokine. 2014; 70: 134–140.
38. Ma X, Yan W, Zheng H, et al. Regulation of IL10 and IL12 production and function in macrophages and dendritic cells. F1000 Research. 2015; 4: 1–29.
39. Thaxton J.E, Sharma S. Interleukin10: a multi-faceted agent of pregnancy. Am J Reprod Immunol. 2010; 63: 482–1.
40. Mitrovic M, Ilic T, Stokic E, et al. Influence of glucoregulation quality on C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha level in patients with diabetes type 1. Vojnosanit. Pregl. 2011; 68: 756–1.
41. Okuno Y, Sakaguchi K, Komada H, et al. Correlation of serum CRP to plasma glucose ratio with various indices of insulin secretion and diseases duration in type 2 diabetes. Kobe J Med Sci. 2013; 59: 44–3.
42. Conroy S. M., Chai W., Lim U., Franke A. A., Cooney R. V., Maskarinec G. Leptin, adiponectin, and obesity among Caucasian and Asian women. Mediators Inflamm. 2011; 11: DOI: 10.1155/2011/253580.
43. Friis C. M., Paasche Roland M. C., Godang K., et al. Adiposity-related inflammation: effects of pregnancy. Obesity, Silver Spring. 2013; 21: 124–0.
44. Lim C. C., Mahmood T. Obesity in pregnancy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2015; 29: 309–9. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2014.10.008.
45. Макацария А. Д., Акиншина С. В. Тромбозы редкой локализации и тромбофилия. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8 (2): 97–1.
46. Галайко М. В., Рыбина О. В., Литвиненко М. С., Климов Ю. В., Альшулер Б. Ю., Губкин А. В. Тромбофилия и беременность. 2017; 10 (3): 409–2.
47. Дубоссарская З. М., Дука Ю. М. Роль генных полиморфизмов в генезе гестационных осложнений у беременных женщин с ожирением. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 8 (4): 6–11.
48. Буштырева И. О., Кузнецова Н. Б., Ковалева А. В., Баринава В. В., Сундеева А. Г. Распространенность тромбофилических полиморфизмов у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 9 (2): 13–8.
49. Townsley D. M. Hematologic complications of pregnancy. Semin Hematol. 2013; 50 (3): 222–231.
50. Larciprete G. F., Rossi T., Deabis Larciprete G. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? J Obstet Gynaecol Res. 2010; 36 (5): 996–2.

**Для цитирования:** Мухтарова М. М., Абусуева З. А., Хашаева Т. Х. Ожирение и тромбофилия – двойная угроза гестационных осложнений. Медицинский алфавит. 2020; (26): 57–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-57-61>.

**For citation:** Mukhtarova M. M., Abusueva Z. A., Hashaeva T. Kh. Obesity and thrombophilia as double threat of gestational complications. Medical alphabet. 2020; (26): 57–61. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-57-61>.



# Особенности заживления кожного рубца после операции кесарева сечения у рожениц высокой степени риска гнойно-септических осложнений с использованием аутологичной плазмы

**А. Г. Ящук**, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ИДПО  
**И. И. Мусин**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО  
**З. Ш. Маждова**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, зав. отделением патологии беременности клиники БГМУ  
**А. М. Камалова**, врач – акушер-гинеколог

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

## Features of skin scar healing after cesarean section in postpartum women with high risk of purulent-septic complications using autologous plasma

A. G. Yashchuk, I. I. Musin, Z. Sh. Mazhidova, A. M. Kamalova  
 Bashkirian State Medical University, Ufa, Russia

### Резюме

Настоящее исследование является рандомизированным и контролируемым, оценивающим эффективность действия аутологичной плазмы при операции кесарева сечения на заживление кожного рубца у рожениц высокой степени риска гнойно-септических осложнений. Было показано, что обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма (ТАП) оказывает положительное влияние на заживление ран и способствует меньшему образованию келоидных рубцов. С помощью дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями были получены статистически достоверные различия в заживлении ран при межгрупповом факторе. Межгрупповой фактор заключался в применении ТАП для обработки шва после операции кесарева сечения (введение ТАП в область рубца и подкожную клетчатку перед наложением шва) в группе А по сравнению с обычной обработкой шва физиологическим раствором в группе Б. Заживление ран и состояние послеоперационных рубцов оценивались по шкалам заживления ран REEDA (Redness, Ecchymosis, Discharge, Approximation) и Ванкуверской шкале состояния послеоперационных рубцов VSS (Vancouver Scar Scale). Проведенные исследования показывают, что ТАП влияет на улучшение заживления ран и более мягкое рубцевание (значимость  $p \leq 0.05$ ).

Ключевые слова: богатая тромбоцитами плазма, кесарево сечение, заживление ран, пациентки группы риска.

### Summary

The present study is a randomized and controlled one evaluating the effectiveness of autologous plasma during caesarean section on the healing of a skin scar in postpartum women with a high risk of purulent-septic complications. Platelet-rich autologous plasma (PRP) has been shown to have a positive effect on wound healing and promote less keloid scarring. Repeated measures ANOVA showed statistically significant differences in wound healing by intergroup factor. The intergroup factor consisted in the use of PRP for suture treatment after cesarean section (injection of PRP into the scar area and subcutaneous tissue before suture application) in group A compared to conventional suture treatment with saline in group B. Wound healing and the condition of postoperative scars were assessed according to the wound healing scales REEDA (Redness, Ecchymosis, Discharge, Approximation) and the Vancouver VSS (Vancouver Scar Scale). Studies have shown that PRP affects improved wound healing and softer scarring (significance  $p \leq 0.05$ ).

Key words: platelet-rich plasma, caesarean section, wound healing, high-risk patients.

Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма (ТАП) – это продукт собственного происхождения из крови, обогащенный тромбоцитами, факторами роста и цитокинами, доставляемый в концентрированном объеме плазмы. С 1970-х годов ТАП применяется для восстановления и регенерации тканей [1, 2]. Первоначальные исследования были сосредоточены на применении ТАП при операциях опорно-двигательного аппарата и в челюстно-лицевой хирургии; в последние годы ТАП использовалась при хирургических вмешательствах, включая заживление ран и лечение рубцов [3].

Самый распространенный тип осложнения после операции кесарева сечения – развитие воспалительного процесса в тканях. Сам шов при этом не обязательно расходится, тем не менее опухает и краснеет.

Хирургические раны заживают через упорядоченную последовательность нескольких различных физиологических и биологических состояний, которые включают гемостаз, воспаление, пролиферацию, эпителизацию

и созревание [4]. Этот процесс запускается сразу после ушивания раны. ТАП может доставлять высокие концентрации факторов роста к тканям-мишеням благодаря содержанию альфа-гранул и плотных гранул. Альфа-гранулы содержат семь основных факторов роста: факторы роста тромбоцитов (PDGF $\alpha$ , PDGF $\beta$  и PDGF $\gamma$ ); трансформирующий фактор роста бета (изоформы TGF $\beta$ 1 и 2); фактор роста эпителия (EGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Они модулируют пролиферацию, дифференцировку, ангиогенез и хемотаксис клеток [5].

Плотные гранулы содержат биологически активные вещества, включая серотонин, гистамин, дофамин, кальций и аденозин; они могут увеличивать проницаемость мембран и уменьшать воспалительные процессы [6]. Имеются сообщения об антибактериальной активности аутоплазмы.

Процесс заживления раны включает четыре перекрывающихся (параллельных) фазы: гемостаз; воспаление;

клеточную и внеклеточную пролиферацию, начинающуюся в день повреждения; коррекцию раны, включающую формирование рубца – самую длительную фазу.

ТАП готовится либо вручную, либо с использованием автоматических устройств или наборов. При ручном методе у пациента отбирают кровь, добавляют антикоагулянт и смесь центрифугируют. Кровь разделяется на три слоя: бедная тромбоцитами плазма в верхней части пробирки; ТАП посередине; эритроциты внизу. Эритроциты удаляют, а после второго центрифугирования удаляют бедную тромбоцитами плазму. Конечный продукт состоит в основном из ТАП, затем в него в качестве активатора тромбоцитов добавляют тромбин или хлорид кальция [7].

За последние несколько лет были изготовлены различные автоматизированные устройства и комплекты, чтобы облегчить доставку готовых к применению ТАП. Так, исследование количества тромбоцитов, проведенное у женщин в венозной крови и в плазме, полученной с применением технологии Plasmolifting™ (г. Казань), показало, что в плазме количество тромбоцитов у каждой женщины превышает содержание в венозной крови от  $300 \times 10^9/\text{л}$  до  $500 \times 10^9/\text{л}$  [8].

В настоящее время в России частота КС колеблется от 16 до 27%, достигая в крупных перинатальных центрах 40–50% [9]. Послеоперационный период – тяжелое и сложное время для родильниц. В послеоперационном периоде могут возникнуть осложнения на месте операции, такие как инфекция, гематома, серома, расхождение, нагноение швов. Эти осложнения связаны со значительной материнской заболеваемостью и длительным пребыванием в стационаре.

Факторы риска влияют на процесс заживления ран передней брюшной стенки при кесаревом сечении, в том числе: 1) многоплодная беременность, 2) хронические системные заболевания (диабет, гипертония и ВИЧ), 3) продолжительность операции более 90 минут, ожирение, 4) предыдущая операция кесарево сечение, 5) эндокринные заболевания, 6) иммуносупрессивная терапия и 7) анемия [10].

В акушерстве и гинекологии о применении ТАП общается в ряде работ [11, 12]. В исследовании [12] было показано, что ТАП ускоряет заживление ран после кесарева сечения у пациентов с высоким риском. Аутологичная плазма также используется при нарушении роста эндометрия, например при тонкой (атрофической) выстилке эндометрия при протоколе ЭКО [12]. ТАП применяется также при лечении синехий в полости матки [14].

**Цель исследования** – оценить эффективность местного применения тромбоцитарной аутологичной плазмы в лечении процесса заживления послеоперационной раны на передней брюшной стенке у родильниц г. Уфы с высокой степенью риска гнойно-септических осложнений, перенесших кесарево сечение.

#### Материалы и методы

В клиническом исследовании (КИ) принимали участие 64 пациентки, перенесшие кесарево сечение, которые находились в группе риска гнойно-септиче-

ских осложнений. От всех участниц было получено информированное письменное согласие. Исследование соответствовало этическим стандартам Хельсинкской декларации 1975 года и ее пересмотренного варианта 2000 года.

КИ проводилось на базе клиники БГМУ (г. Уфа). Критериями включения были: 1) индекс массы тела (ИМТ) до беременности выше 27; 2) предшествующее корпоральное кесарево сечение нижнесрединным разрезом; 3) диабет; 4) беременность двойней при тазовом предлежании первого плода; 5) прием кортикостероидов; 6) беременность женщин, имеющих в анамнезе хронические неспецифические воспалительные заболевания органов малого таза.

Критериями исключения были гепатит, нарушения свертывания крови и уровень тромбоцитов ниже  $150000/\text{мкл}$ .

У пациенток из группы вмешательства (группа А – 32 пациентки) перед операцией кесарева сечения было взято 25–30 мл цельной крови из вены в стерильный шприц объемом 50 мл, содержащий цитрат для антикоагуляции. Кровь центрифугировали в течение 5 минут при  $1500 \text{ об./мин}$ . 4–5 мл ТАП были забуферены с использованием бикарбоната натрия. Все процедуры проводились в операционной с целью безопасной стерилизации.

В целом этапы кесарева сечения не отличались от традиционных. Разрез на матке производился поперечно в нижнем сегменте скальпелем и продлевался пальцевым расширением по Гусакову без отсепаровки и смещения мочевого пузыря. Операция проводилась под перидуральной анестезией.

После ушивания фасции и до ушивания кожи ТАП наносили непосредственно на подкожную ткань в рану с помощью стерильного шприца. В контрольной группе (группа Б) пациенты не получали лечения ТАП, а подкожную ткань перед ушиванием очищали физиологическим раствором. Кожа ушивалась викрилом (vicryl) фирмы «Этикон» (Ethicon, США) внутривожно. Дренажи не использовались. После ушивания кожи накладывалась уплотненная повязка.

Пациентки были обследованы врачами, которые не знали о групповом распределении пациенток, в 1-й день, через 6 дней и 2 месяца после процедуры. Заживление ран оценивалось с помощью шкалы для оценки изменений в заживлении ран (REEDA) и Ванкуверской шкалы рубцов (VSS). Шкала REEDA приведена в *таблице 1* согласно работе Б. Е. Гребенкина и соавт. [15].

Таблица 1  
Шкала REEDA для оценки изменений в заживлении ран

Оцениваемый параметр	Баллы (0–3; лучше – хуже)
Покраснение (гиперемия)	0–3
Отек	0–3
Экхимоз (кровоизлияние в кожу или слизистую)	0–3
Серозные выделения из раны	0–3
Плохая кооптация краев раны	0–3



Таблица 2  
Шкала VSS оценки состояния послеоперационных рубцов согласно работе [16]

Васкуляризация		Пигментация	
0	Цвет нормальной кожи	0	Нормальная
1	Розовый	1	Гипопигментация
2	Красный	2	Умеренно выраженная пигментация
3	Багровый	3	Гиперпигментация
Податливость		Высота рубца	
0	Нормальная	0	Уровень кожи
1	Немного затруднена	1	≤ 2 мм
2	Затруднена, но рубец мягкий	2	2–5 мм
3	Поддается надавливанию	3	≥ 5 мм
4	Непластичный жгутообразный		
5	Контрактура		

Таблица 3  
Клинические характеристики пациенток групп А и Б

Исследуемые параметры	Группа А, n = 32 (M ± SD)	Группа Б, n = 32 (M ± SD)	p
Возраст (лет)	30,36 ± 3,77	31,18 ± 4,12	0,407
Женщины	32	32	
Беременность	1,72 ± 0,50	1,86 ± 0,72	≥ 0,50
Ожирение	8 (25%)	9 (28,1%)	0,38
Лечение кортикостероидами	4 (12,5%)	3 (9,3%)	0,42
Анемия	3 (9,3%)	5 (15,6%)	0,35
СД	6 (23%)	5 (15,6%)	> 0,05
Предыдущее кесарево сечение	9 (28,1%)	10 (31,3%)	≥ 0,05

Таблица 4  
Результаты сравнения двух выборок (группы А и Б) по возрасту по *t*-критерию Стьюдента

		Критерий равенства дисперсий Ливиня	<i>t</i> -критерий равенства средних				
		95%-й доверительный интервал разности средних					
		F	Значимость	<i>t</i>	Степень свободы	Значимость (2-сторонняя)	Разность средних
Возраст в группах А, Б	Предполагается равенство дисперсий	0,749	0,390	-0,835	62,00	0,407	-0,8253
	Равенство дисперсий не предполагается			-0,835	61,50	0,407	-0,8253

Для оценки состояния послеоперационных рубцов использовалась шкала VSS. Она оценивает четыре субъективных фактора рубцевания: васкуляризацию, высоту (толщину), податливость и пигментацию рубцов. По данной шкале можно набрать 0–14 общих баллов. Шкала VSS представлена в таблице 2 согласно работе [16].

Статистический анализ проводился с использованием компьютерного программного обеспечения SPSS Statistics 17 в среде Windows 10. Разницу между исходными характеристиками пациенток после рандомизации в две

группы сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  для различных категорий и *t*-критерия Стьюдента для непрерывных переменных. Статистически значимыми считались значения  $p \leq 0,05$ . Средние и конечные точки оценок REEDA, VSS-шкал анализировали с использованием дисперсионного анализа с повторными измерениями Repeated Measures ANOVA.

### Результаты и обсуждение

С февраля 2018 года по декабрь 2019-го в исследование были включены 64 пациентки. 32 были отнесены к группе лечения ТАП (группа А) и 32 – к группе контроля (группа Б). Группы были хорошо согласованы по исходным характеристикам. Исходные демографические и клинические характеристики приведены в таблице 3.

Чтобы проверить, отличались ли группы значимо по характеристикам, были проведены сравнения выборок. Статистически значимыми считались значения  $p \leq 0,05$ . Все значения были  $\geq 0,05$ , это означало, что средние показатели в группах не отличались. Для примера в таблице 4 приведены результаты сравнения групп А и Б по возрасту. Из таблицы 4 видно, что значимость  $p = 0,407 \geq 0,05$ . Следовательно, группы А и Б не отличаются значимо по возрасту.

Средние значения результатов по шкале REEDA для трех измерений для групп А и Б представлены в таблице 5,

Таблица 5  
Средние баллы REEDA для группы А и Б во время исследования

	Группы	Среднее M	SD, стандартное отклонение	N
REEDA: группы А, Б (1-й день)	Группа А	3,59	1,19	32
	Группа Б	4,09	1,25	32
	Всего	3,84	1,24	64
REEDA: группы А, Б (6-й день)	Группа А	2,31	0,93	32
	Группа Б	2,78	0,79	32
	Всего	2,55	0,89	64
REEDA: группы А, Б (2 мес.)	Группа А	0,87	0,75	32
	Группа Б	1,38	1,04	32
	Всего	1,13	0,93	64

из которой следует, что группа А (ТАП) имела более низкие оценки по сравнению с контрольной группой по данной шкале. Через 6 дней снижение показателя REEDA для группы ТАП составило  $-1,28$  балла, то есть произошло снижение на  $35,6\%$ . Результаты через 2 месяца показали снижение на  $-1,43$  балла, то есть на  $62,3\%$ . Аналогичная тенденция наблюдалась и в контрольной группе: через 6 дней снижение показателя REEDA составило  $-1,30$  балла (снижение на  $32,0\%$ ), а через 2 месяца – снижение на  $-1,42$  балла (снижение на  $50,4\%$ ) (табл. 5).

С помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями Repeated Measures ANOVA были получены статистически достоверные различия в межгрупповом факторе (межгрупповой фактор заключается во введении ТАП в область шва после кесарева сечения в группе А и применении физиологического раствора в области шва в группе Б), которые показывают, что ТАП влияет на изменение заживления ран (значимость  $p \leq 0,05$ ). Данные анализа представлены в таблице 6 и на рисунке 1.

Изменения среднего значения баллов по шкале VSS в три промежутка времени приведены в таблице 7, из которой видно, что группа А (ТАП) имела более низкие оценки по сравнению с контрольной группой по шкале VSS. Через 6 дней снижение показателя VSS для группы А составило  $-1,7$  балла, то есть произошло снижение на  $38,4\%$ . Результаты через 2 месяца показали снижение на  $-1,22$  балла, то есть на  $45,0\%$ . Аналогичная тенденция наблюдалась и в контрольной группе: через 6 дней снижение показателя VSS составило  $-1,9$  балла, снижение – на  $35,0\%$ , а через 2 месяца пациенты, получавшие лечение ТАП, показали улучшение процессов заживления раны на передней брюшной стенке:  $-1,43$  балла или на  $40\%$ .

Были получены статистически достоверные различия в межгрупповом факторе для шкалы оценки заживления рубцов VSS, которые показывают, что ТАП влияет на все факторы, улучшающие заживление рубцов (значимость  $p \leq 0,05$ ). Данные представлены в таблице 8, и на рисунке 2.

Изменения среднего значения баллов лучшего заживления рубцов по шкале VSS с течением времени показаны на рисунке 2.

## Выводы

Осложнения ран при кесаревом сечении – нерешенная проблема, которая остается одной из частых причин послеродовой заболеваемости. Местное применение ТАП, как нового метода, способного предотвратить инфицирование послеоперационной раны после кесарева сечения у рожениц высокой степени риска

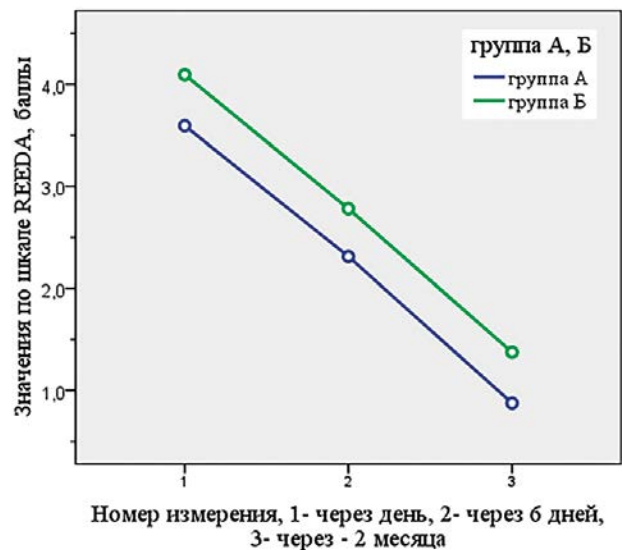


Рисунок 1. Изменения баллов по шкале REEDA в группе А по сравнению с группой Б в три промежутка времени.

Таблица 6  
Оценка значимости влияния эффектов межгрупповых факторов на заживление раны после кесарева сечения по шкале REEDA

Источник	Сумма квадратов типа III	Степень свободы	Средний квадрат		Значимость
Свободный член	1205,005	1	1205,005	976,739	0,000
Группы А, Б	11,505	1	11,505	9,326	0,003
Ошибка	76,490	62	1,234		

Таблица 7  
Средние баллы по шкале VSS для групп А и Б во время исследования в три разных промежутка времени

	Группы	M	SD	N
VSS: группы А, Б (1-й день)	Группа А	4,43	0,74	32
	Группа Б	5,52	0,49	32
	Всего	4,98	0,83	64
VSS: группы А, Б (6-й день)	Группа А	2,72	0,53	32
	Группа Б	3,57	0,41	32
	Всего	3,15	0,64	64
VSS: группы А, Б (2 мес.)	Группа А	1,50	0,47	32
	Группа Б	2,14	0,40	32
	Всего	1,82	0,54	64

гнойно-септических осложнений и улучшить процесс заживления ран, было признано хирургическим сообществом.

Таблица 8  
Оценка значимости влияния межгрупповых факторов на заживление раны после кесарева сечения по шкале VSS на 6 день в группах А и Б

	Критерий равенства дисперсий Ливиня, F	t-критерий равенства средних			
		t	Степень свободы	Значимость (2-сторонняя)	
VSS, гр. АБ, 6-й день	Предполагается равенство дисперсий	1,065	-7,144	62	0,000
	Равенство дисперсий не предполагается		-7,144	58,318	0,000

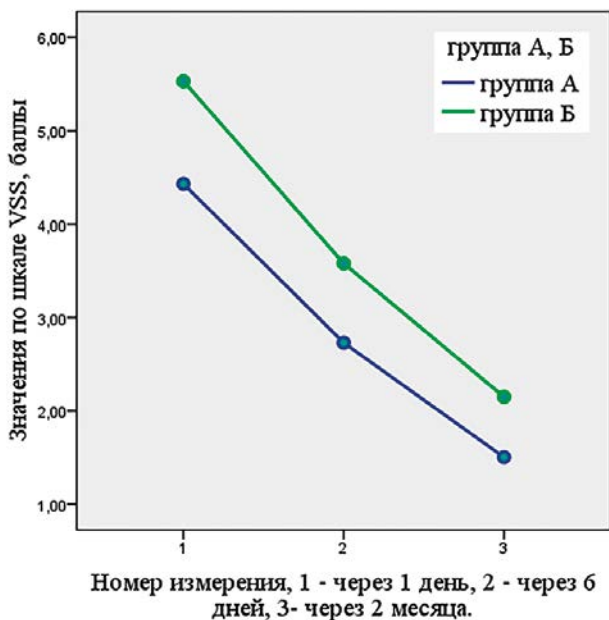


Рисунок 2. Изменения баллов по шкале VSS в группе А по сравнению с группой Б.

В данной работе показано, что у пациентов, получавших местное лечение тромбоцитарной аутологичной плазмой (группа А), наблюдалось лучшее заживление послеоперационных ран (по критериям шкалы REEDA), лучшее заживление рубцовой ткани (по критериям шкалы VSS) по сравнению с контрольной группой (группа В) ( $p < 0,005$ ).

Настоящее исследование является рандомизированным и контролируемым, оценивающим эффективность действия аутологичной плазмы при операции кесарева сечения на заживление кожного рубца у родильниц высокой степени риска гнойно-септических осложнений. Оно продемонстрировало, что обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма (ТАП) оказывает положительное влияние на заживление ран и способствует меньшему образованию келоидных рубцов. С помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями ANOVA были получены статистически достоверные различия в межгрупповом факторе (межгрупповой фактор заключался в применении ТАП в группе А для обработки шва после операции кесарево сечения по сравнению с обычной обработкой шва физиологическим раствором в группе Б) по шкалам заживления ран REEDA и оценки состояния послеоперационных рубцов VSS, которые показывают, что ТАП влияет на изменение заживления ран и более мягкое рубцевание (значимость  $p \leq 0,05$ ).

Учитывая положительные результаты, мы продолжим изучение эффективности тромбоцитарной аутоплазмы, например исследование влияния концентрации тромбоцитов в ТАП на заживление ран после операции кесарева сечения.

#### Список литературы

1. Ачкасов Е. Е. и др. Применение аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике. Биомедицина. 2013; 4: 46–58. [Achkasov E. E. et al. Application of platelet-rich autoplasm in clinical practice. Biomedicine. 2013; 4: 46–58.]
2. Затолокина М. А. Морфологическое обоснование применения богатой тромбоцитами аутоплазмы в комплексном лечении раневого дефекта кожного покрова. Региональный вестник. 2020; 7: 3–4. [Zatolokina M. A. Morphological justification of the application of platelet-rich autoplasm in the complex treatment of wound defect of the skin. Regional bulletin. 2020; 7: 3–4.]
3. Lubkowska A. et al. Growth factor content in PRP and their applicability in medicine. J Biol Regul Homeost Agents. 2012; 26 (2): 3–22.
4. Yamakawa S., Hayashida K. Advances in surgical applications of growth factors for wound healing. Burns & trauma. 2019; 7: 41038–48. <https://doi.org/10.1186/s41038-019-0148-1>
5. Chellini F. et al. Platelet-rich plasma prevents in vitro transforming growth factor- $\beta$ 1-induced fibroblast to myofibroblast transition: involvement of vascular endothelial growth factor (VEGF)-A/VEGF receptor-1-mediated signaling. Cells. 2018; 7 (9): 142. <https://doi.org/10.3390/cells7090142>
6. Микляев С. В., Леонова О. М., Сущенко А. В. Анализ индексной оценки применения тромбоцитарной аутоплазмы (тап) при консервативном лечении хронических воспалительных заболеваний тканей пародонта. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2018; 2: 97–103. [Miklyayev S. V., Leonova O. M., Sushchenko A. V. Analysis of the index assessment of the use of platelet autoplasm (tap) in the conservative treatment of chronic inflammatory diseases of periodontal tissues. Modern science: topical problems of theory and practice. Series: Natural and technical sciences. 2018; 2: 97–103.]
7. Nofal E. et al. Platelet-rich plasma versus CROSS technique with 100% trichloroacetic acid versus combined skin needling and platelet rich plasma in the treatment of atrophic acne scars: a comparative study. Dermatologic Surgery. 2014; 40 (8): 864–873. <https://doi.org/10.1111/dsu.0000000000000091>
8. Габидулина Р. И., Гайнутдинова Э. Р., Галеев А. А., Резвяков П. Н., Федотов С. В., Левнев Г. О. Морфологические особенности заживления рубца на матке при использовании метода плазмалифтинга в эксперименте. Вестник современной клинической медицины. 2013; 6 (5). [Gabidullina R. I., Gainutdinova E. R., Galeev A. A., Rezvyakov P. N., Fedotov S. V., Pevnev G. O. Morphological features of the healing of the uterine scar when using the plasma lifting method in the experiment. Bulletin of modern clinical medicine. 2013; 6 (5).]
9. Гурьев Д. Л. и др. Снижение частоты кесарева сечения и перинатальных потерь в стационаре уровня 3А с использованием классификации Робсона. Доктор.Ру. 2019; 4: 8–13. [Guryev D. L. et al. Reducing the incidence of cesarean section and perinatal losses in the hospital level 3A using the Robson classification. Doctor. RU. 2019; 4: 8–13.] <https://DOI:10.31550/1722-2378-2019-159-4-8-13>
10. Kawakita T., Landy H. J. Surgical site infections after cesarean delivery: epidemiology, prevention and treatment. Maternal health, neonatology and perinatology. 2017; 3 (1): 12. <https://doi.org/10.1186/s40748-017-0051-3>
11. Цвяшко Т. И. и др. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в акушерско-гинекологической практике. Медико-социальные проблемы семьи. 2016; 21 (1): 72–78. [Tsvyashko T. I. et al. The use of platelet-rich autoplasm in obstetric and gynecological practice. Medical and social problems of the family. 2016; 21 (1): 72–78.]
12. Доронина О. К., Дейлидко Э. Н. Применение аутоплазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов, при проведении программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2019; 7: 72–76. Doronina O. K., Deildko E. N. [The use of autoplasm enriched with soluble platelet factors during in vitro fertilization programs in patients with infertility and chronic endometritis. Obstetrics and gynecology. 2019; 7: 72–76.]
13. Tehrani A. et al. Application of autologous platelet-rich plasma (PRP) on wound healing after caesarean section in high-risk patients. Iranian Red Crescent Medical Journal. 2016; 18: 7. <https://doi.org/10.5812/ircmj.34449>
14. Цыганкова О. Ю., Кропмаер К. П., Кравченко Е. Н. Опыт применения аутоплазмы, содержащей тромбоциты, в лечении синехий полости матки. Мать и дитя в Кузбассе. 2020; 21 (2): 32–37. [Tsygankova O. Yu., Kropmaier K. P., Kravchenko E. N. Experience of application of autoplasm containing plate in the treatment of blue cavity of the uterus. Mother and Child in Kuzbass. 2020; 21 (2): 32–37.]
15. Гребенкин Б. Е. и др. Оптимизация операции кесарева сечения при осложненной беременности. Пермский медицинский журнал. 2006; 23 (1): 21–26. [Grebentkin BE et al. Optimization of cesarean section in complicated pregnancy. Perm Medical Journal. 2006; 23 (1): 21–26.]
16. Кобец М. В. Сравнительная оценка клинической эффективности лазерной шлифовки и лазерной перфорации поверхности рубца при лечении гипертрофических рубцов. Acta Biomedica Scientifica. 2011; 6: 42–47. [Kobets M. V. Comparative assessment of the clinical effectiveness of laser resurfacing and laser perforation of the scar surface in the treatment of hypertrophic scars. Acta Biomedica Scientifica. 2011; 6: 42–47.]

**Для цитирования:** Яшчук А. Г., Мусин И. И., Мажидова З. Ш., Камалова А. М. Особенности заживления кожного рубца после операции кесарева сечения у родильниц высокой степени риска гнойно-септических осложнений с использованием аутологичной плазмы. Медицинский алфавит. 2020; (26): 62–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-62-66>.

**For citation:** Yashchuk A. G., Musin I. I., Mazhidova Z. Sh., Kamalova A. M. Features of skin scar healing after cesarean section in postpartum women with high risk of purulent-septic complications using autologous plasma. Medical alphabet. 2020; (26): 62–66. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-62-66>.





# Грудное вскармливание и развитие вульвовагинита у девочек

**Н. В. Спиридонова**, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии института профессионального образования

**О. В. Сазонова**, д.м.н., доцент, зав. кафедрой гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков

**А. А. Безрукова**, ассистент кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков

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

## Breastfeeding and development of vulvovaginitis in girls

N. B. Spiridonova, O. V. Sazonova, A. A. Bezrukova

Samara State Medical University, Samara, Russia

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить взаимосвязь наличия грудного вскармливания и вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода. **Методы.** В исследование были включены 176 девочек в возрасте 3–6 лет (73 девочки с вульвовагинитом – основная группа и 103 девочки без вульвовагинита – группа сравнения). Оценены взаимосвязь особенностей грудного вскармливания, питания матери девочки во время беременности и лактации и вероятности возникновения вульвовагинита в нейтральном периоде. **Результаты.** Неприкладывание новорожденной к груди в родовом зале увеличивает вероятность развития вульвовагинита в нейтральном периоде в 4,16 раза (95% ДИ: 1,41–12,26). Прикладывание новорожденной к груди в родовом зале снижает риск возникновения вульвовагинита у девочек в нейтральном периоде на 88% (ОШ = 0,22; 95% ДИ 0,07–0,71;  $p = 0,011$ ). Девочек с вульвовагинитом в нейтральном периоде на этапе грудного вскармливания чаще кормили по режиму, а не по требованию ( $p < 0,001$ ), допаивали ( $p < 0,001$ ), и мамы девочек не имели разнообразного питания на этапе беременности и кормления грудью ( $p < 0,001$ ).

**Ключевые слова:** вульвовагинит, грудное вскармливание, кормление по режиму, пищевая аллергия, питание.

### Summary

**Objective of the study.** To assess the relationship between the presence of breastfeeding and the likelihood of vulvovaginitis in girls in the neutral period. **Methods.** The study included 176 girls aged 3–6 years (73 girls with vulvovaginitis – the main group and 103 girls without vulvovaginitis – the comparison group). The relationship between the characteristics of breastfeeding, the nutritional characteristics of the girl's mother during pregnancy and lactation, and the likelihood of vulvovaginitis in the neutral period were evaluated. **Results.** Failure of a newborn to breastfeed in the delivery room increases the likelihood of developing vulvovaginitis in the neutral period by 4.16 times (95% CI: 1.41–12.26). Attaching a newborn to the breast in the delivery room reduces the risk of vulvovaginitis in girls in the neutral period by 88% (OR = 0.22; 95% CI 0.07–0.71;  $p = 0.011$ ). Girls with vulvovaginitis in the neutral period at the breastfeeding stage were more often fed according to the regimen rather than on demand ( $p < 0.001$ ), supplemented with water ( $p < 0.001$ ), and the girls' mothers did not have a varied diet at the stage of pregnancy and breastfeeding ( $p < 0.001$ ).

**Key words:** vulvovaginitis, breastfeeding, feeding according to the regimen, food allergy, nutrition.

Грудное вскармливание является «золотым стандартом» для питания детей грудного возраста, обеспечивая немедленные и пожизненные выгоды для младенцев, матерей, общества, экономики и окружающей среды. Младенцы, не вскармливаемые грудью, сталкиваются с повышенным риском инфекционных заболеваний на первом году жизни и повышенными рисками детского ожирения, сахарного диабета, лейкоза и синдрома внезапной детской смерти [3].

Оптимальное содержание нутриентов грудного молока и их хорошая усвояемость уменьшают вероятность развития у детей первых месяцев жизни алиментарно-зависимых заболеваний, таких как анемия, рахит, диатез, гипотрофия, паратрофия, а также срыгиваний, колик, запоров, дисбиотических нарушений и др. Помимо выгод пищевого характера, грудное молоко также дает детям це-

лый ряд преимуществ, не связанных с питанием. К ним относятся защита от различных инфекций и хронических неинфекционных заболеваний. Среди детей, находившихся на грудном вскармливании, меньше вероятность развития таких аллергических заболеваний, как пищевая аллергия, аллергический бронхит и бронхиальная астма. Современные данные свидетельствуют о том, что защитное действие грудного молока продолжается на протяжении ряда лет после прекращения лактации [4].

С иммунологической точки зрения, это можно объяснить активной стимуляцией иммунной системы ребенка.

**Цель исследования:** оценить взаимосвязь наличия грудного вскармливания и вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода.

### Материалы и методы

В исследование были включены 176 девочек в возрасте от 3 до 6 лет со стадией Таннер I пубертатного периода развития. 73 девочки с диагнозом «вульвовагинит» составили основную группу. 103 девочки, обследованные на плановом профилактическом осмотре в детской поликлинике без симптомов или признаков вульвовагинита, других инфекционных заболеваний, без применения антибиотиков в течение последних 6 месяцев и без иммуносупрессивных заболеваний составили группу сравнения. Пациентки с подозрением на сексуальное насилие в анамнезе или с подозрением на инородное тело влагалища были исключены из исследования.

Законные представители испытуемых были проинформированы о цели исследования и дали письменное информированное добровольное согласие. В рамках опроса законных пред-



Рисунок 1. Результаты опроса матерей об особенностях грудного вскармливания.



Рисунок 2. Причина прекращения лактации в основной группе и группе сравнения.

ставителей ребенка и копирования данных из амбулаторных карт были получены сведения об акушерско-гинекологическом анамнезе матери, характере вскармливания ребенка, особенностях питания матерей девочек на этапе беременности и лактации.

Обработку статистических данных и установление статистической значимости проводили с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия с уровнем достоверности  $p < 0,05$  считались статистически значимыми. При моделировании развития вульвовагинита использован метод логистической регрессии с пошаговым включением потенциальных предикторов. Мы сумели выявить, какие из изученных факторов образа жизни в большей степени влияли на развитие вульвовагинита, и оценили риск для отдельно взятой девочки с учетом изученных клинико-анамнестических данных. Положительный знак экспоненциального коэффициента регрессии и соответственно ОШ больше 1 характеризуют данный признак как фактор риска развития вульвовагинита, а отрицательный знак коэффициента и ОШ меньше 1 – как протективный

фактор. Оценка качества прогноза производилась по статистической значимости предикторов в моделях логистической регрессии, по показателям чувствительности и специфичности и с помощью ROC-анализа, в котором тестировались возможные точки разделения вероятности исхода.

### Результаты собственных исследований

При анкетировании законных представителей ребенка установлено, что большинство матерей кормили ребенка грудью – как в основной группе (90,4%), так и в группе сравнения (90,1%), и 5 женщин продолжали кормить ребенка грудью в возрасте старше 3 лет ( $\chi^2 = 0,0$ ;  $p = 0,993$ ). Из 17 матерей девочек, никогда не кормивших ребенка грудью, большинство отказались от лактации из-за отсутствия молока – 5 (71,4%) матерей основной группы и 4 (40,0%) матери группы сравнения ( $\chi^2 = 3,0$ ;  $p = 0,556$ ).

Большинство детей прикладывали к груди в родовом зале, однако 17,8% детей основной группы не приложили к груди в родовом зале и лишь

5% – в группе сравнения ( $p = 0,012$ ). Девочкам с вульвовагинитом чаще давали на этапе грудного вскармливания дополнительное питье, и мамы считали это полезным (43,8%;  $p < 0,001$ ). Большинство женщин кормили новорожденных по требованию, однако 35,6% ( $p < 0,001$ ) мам девочек с вульвовагинитом чаще кормили детей по режиму. 48% мам в основной группе и лишь 10,8% в группе сравнения на этапе беременности и кормления грудью ограничивали себя в выборе продуктов питания ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Обнаружено, что продолжительность лактации не отличалась в сравниваемых группах ( $\chi^2 = 4,7$ ;  $p = 0,316$ ), и не было выявлено статистически значимой разницы по особенностям и срокам начала прикорма в обеих группах.

При построении модели логистической регрессии для количественной оценки вклада неприкладывание новорожденной к груди в родовом зале в риск развития вульвовагинита установлено, что данный факт увеличивает вероятность развития вульвовагинита в 4,16 раза (95% ДИ: 1,41–12,26).

При выяснении причин прекращения лактации обнаружено, что частота отказа от молока со стороны ребенка выше в группе с вульвовагинитом ( $p = 0,009$ ) и каждая третья женщина прекратила кормить грудью из-за малого количества молока (рис. 2).

При построении многомерного регрессионного анализа вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе клинико-анамнестических данных с пошаговым включением потенциальных предикторов установлено, что прикладывание новорожденной к груди в родовом зале снижает риск возникновения вульвовагинита на 88%, наличие аллергии у девочки увеличивает вероятность возникновения вульвовагинита в 2,55 раза, прием поливитаминов снижает риск возникновения вульвовагинита на 88% (см. табл.).

### Обсуждение

Грудное вскармливание является абсолютным приоритетом питания, так как не имеет себе равных в обеспечении идеальным питанием детей первых лет жизни. Эффективность влияния

**Многомерный регрессионный анализ вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе клиничко-anamnestических данных**

Переменные в модели	Коэффициент регрессии, b	ОШ (95% ДИ)	P
Наличие аллергии	0,94	2,55 (1,26–5,19)	0,010
Прикладывание к груди родовом зале	-1,50	0,22 (0,07–0,71)	0,011
Прием поливитаминов в настоящее время	-1,52	0,22 (0,10–0,49)	< 0,001
Константа	1,10	3,01	0,058

Примечание:  $p < 0,001$ ; AUS 0,71; SE 0,04; 95% ДИ: 0,63–0,79.

грудного вскармливания на рост и развитие ребенка описана в множестве научных публикаций и руководств зарубежных и отечественных авторов. Состав материнского молока – это производная динамичного процесса, изменяющаяся в зависимости от региона проживания матери, продолжительности грудного вскармливания, момента суток и т.д., даже в момент одного кормления. Имитировать этот процесс никогда не удастся. Макро- и микронутриентные композиции коровьего молока существенно отличаются от состава материнского молока. Различаются не только количество и качество белков, углеводов и липидов, одним из наиболее ярких отличий является значительное количество пребиотических олигосахаридов в материнском молоке. В настоящий момент идентифицировано более 130 различных олигосахаридов, их количество и качество в материнском молоке столь же динамичны, как и остальные составные части [9].

Согласно последним научным данным, в грудном молоке содержится более 15 видов гормонов и биологически активных веществ, контролирующих обмен веществ ребенка, которые пока не синтезированы искусственно. Все нутриенты грудного молока соответствуют особенностям пищеварительной системы и обмена веществ младенца, функциональным возможностям желудочно-кишечного тракта ребенка, обеспечивая ему адекватное развитие на первом году жизни.

По статистике, только 3% женщин планеты не могут кормить по физиологическим причинам. В остальных 97% случаях обычно наблюдаются лишь ложная нехватка молока из-за неправильно организованного грудного вскармливания либо временное уменьшение его выработки, связанное с лактационными кризисами. Важным условием становления лактации является прикладывание ребенка в груди непосредственно после его рождения.

В нашем исследовании большинство матерей кормили ребенка грудью как в основной группе (90,4%), так и в группе сравнения (90,1%), продолжительность лактации не отличалась в сравниваемых группах, однако 17,8% детей с вульвовагинитом не приложили к груди в родовом

зале и лишь 5% – в группе сравнения ( $p = 0,012$ ). Неприкладывание новорожденной к груди в родовом зале увеличивает вероятность развития вульвовагинита в нейтральном периоде в 4,16 раза (95% ДИ: 1,41–12,26).

Вероятно, полученные нами данные можно объяснить двумя основными моментами. С одной стороны, в ряде исследований установлено, что грудное вскармливание способствует формированию физиологической микрофлоры кишечника. Так, например, в сравнительных исследованиях у детей, вскармливаемых детскими смесями, по сравнению с детьми, вскармливаемых грудным молоком, наблюдается существенное отличие микрофлоры кишечника. Хотя бифидобактерии были наиболее распространены в обеих группах кормления, значительно более высокое количество наблюдалось у младенцев на грудном вскармливании [1].

С другой стороны, возможно, развитие вульвовагинита у девочек взаимосвязано с грудным вскармливанием по причине снижения степени аллергической сенсibilизации организма ребенка, вскормленного грудным молоком. Было показано, что у детей, находящихся только на грудном вскармливании, на 3 месяца снижается риск развития atopического дерматита, причем даже у генетически предрасположенных детей [5].

В наблюдении за 3296 здоровыми детьми из Канады показало, что, по сравнению с исключительно грудным вскармливанием в течение первых 3 месяцев жизни, кормление ребенка смесью (OR = 2,14; 95% ДИ: 1,37–3,35) или смешанным вскармливанием (грудное молоко + смеси) (OR = 1,73; 95% ДИ: 1,17–2,57) увеличивало риск развития бронхиальной астмы к 3 годам примерно в два раза [6].

При этом каждый дополнительный месяц грудного вскармливания снижает риск развития пищевой аллергии приблизительно на 4% в месяц [10].

Существует восемь основных пищевых аллергенов (молоко, яйца, арахис, орехи деревьев, пшеница, соя, рыба и ракообразные моллюски). При этом много лет продолжают дискуссии о правильном питании при беременности и грудном вскармливании: надо ли ограничивать какие-либо продукты питания или, напротив, добавлять определенные продукты в рацион матери. Так, в исследовании 6288 детей установлено, что высокое потребление молочных продуктов во время беременности сопряжено с более низким риском аллергии на коровье молоко у детей (ОШ = 0,56), при этом максимальные профилактические эффекты наблюдались у неаллергенных матерей (ОШ = 0,30) [8].

В когортном исследовании, включавшем 1277 пар «мать – ребенок», сообщалось, что потребление матерью арахиса в первом триместре беременности связано с меньшим риском аллергии у потомства (ОШ = 0,53), при потреблении достаточного количества молока в первом триместре – с меньшим риском астмы (ОШ = 0,83) и аллергического ринита (ОШ = 0,85), пшеницы – с меньшим риском atopического дерматита (ОШ = 0,64) [2].

В Великобритании было проведено исследование толерантности к продуктам питания с участием 1303 детей на этапе исключительно грудного вскармливания [7].

Матерям вводили шесть аллергенных продуктов питания (коровье молоко, арахис, сваренное вкрутую куриное яйцо, кунжут, рыбу [треска] и пшеницу) на этапе лактации. Исследование показало, что множественные аллергенные продукты могут быть безопасно введены в рацион



грудного ребенка и иметь положительный эффект в предотвращении пищевой аллергической сенсibilизации у детей высокого риска.

Эти результаты указывают на то, что ранняя встреча с пищевыми аллергенами через материнскую диету в критический период развития плода может привести к толерантности, а не сенсibilизации. Соответственно потребление материнских аллергенов во время беременности может быть полезным для предотвращения аллергической сенсibilизации у потомства.

В нашем исследовании также установлено, что если матери девочек не ограничивали разновидности продуктов питания на этапе беременности и лактации, то у их дочерей в последующем реже развивался вульвовагинит ( $p < 0,001$ ), кроме того, вульвовагинит у девочек встречался реже, если их кормили грудью по требованию ( $p < 0,001$ ) и не допаивали водой ( $p < 0,001$ ).

## Выводы

1. Неприкладывание новорожденной к груди в родовом зале увеличивает вероятность развития вульвовагинита в 4,16 раза (95% ДИ: 1,41–12,26).
2. С помощью многомерного регрессионного анализа вероятности возникновения вульвовагинита у девочек нейтрального периода на основе клинико-анамнестических данных с пошаговым включением потенциальных предикторов установлено, что прикладывание новорожденной к груди в родовом зале снижает риск возникновения вульвовагинита на 88%.
3. Девочек с вульвовагинитом чаще кормили по режиму, а не по требованию ( $p < 0,001$ ), на этапе грудного вскармливания чаще давали дополнительное питье ( $p < 0,001$ ), и мамы девочек не имели разнообразного питания на этапе беременности и кормления грудью ( $p < 0,001$ ).

## Список литературы

1. Bozena Cukrowska, Joanna B. Bierta, Magdalena Zakrzewska, Mark Klukowski and Elzbieta Maciorkowska The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of Bifidobacterium breve and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life. *Nutrients* (2020) Mar 29; 12(4): 946. DOI: 10.3390/nu12040946.
2. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo CA Jr, et al. Peanut, milk, and wheat intake during pregnancy is associated with reduced allergy and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. (2014) 133: 1373–82. 10.1016/j.jaci.2013.11.040 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Eidelman A, Schanler R. Breastfeeding and the use of human milk. *J Am Acad Pediatr* 2012; 129: e827–41. 10.1542/peds.2011–3552 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Hanson LA. Immunobiology of Human Milk: How Breastfeeding Protects Babies. Sweden: Pharmasoft Publishing, 2004.
5. Kramer M.S. Breastfeeding and allergy: The evidence. *Ann. Nutr. Metab.* 2011, 59, 20–26. [CrossRef]
6. Klopp A., Vehling L., Becker A.B., Subbarao P., Mandhane P.J., Turvey S.E., Lefebvre D.L., Sears M.R., Daley D., Silverman F., et al. Modes of Infant Feeding and the Risk of Childhood Asthma: A Prospective Birth Cohort Study. *J. Pediatr.* 2017, 190, 192–199. [CrossRef] [PubMed]
7. Perkin MR, Logan K, Mars T, Radulovic S, Craven J, Flohr C, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol*. (2016) 137: 1477–86. 10.1016/j.jaci.2015.12.1322 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Tuokkola J, Luukkainen P, Tapanainen H, Kaila M, Vaarala O, Kenward MG, et al. Maternal diet during pregnancy and lactation and cow's milk allergy in offspring. *Eur J Clin Nutr.* (2016) 70: 554–9. 10.1038/ejcn.2015.223 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Vandeplass Y. 2002. Oligosaccharides in infant formula. *Br J Nutr* 87: (Suppl 2): S293–S296 [PubMed] [Google Scholar]
10. van Ginkel CD, van der Meulen GN, Bak E, Flokstra-de Blok BMJ, Kollen BJ, Koppelman GH, et al. Retrospective observational cohort study regarding the effect of breastfeeding on challenge-proven food allergy. *Eur J Clin Nutr.* (2018) 72: 557–63. 10.1038/s41430-018-0117-y [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

**Для цитирования:** Спиридонова Н.В., Сазонова О.В., Безрукова А.А. Грудное вскармливание и развитие вульвовагинита у девочек. *Медицинский алфавит*. 2020; (26): 67–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-67-70>.

**For citation:** Spiridonova N.B., Sazonova O.V., Bezrukova A.A. Breastfeeding and development of vulvovaginitis in girls. *Medical alphabet*. 2020; (26): 67–70. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-67-70>.

## Приглашаем к взаимовыгодному сотрудничеству докторов амбулаторно-поликлинического звена



**МАК**  
— ЭКО

Многопрофильный медицинский центр

Почему нужно выбрать нас?

- Команда лучших репродуктологов, акушеров-гинекологов, урологов. Лечебное направление Клиники - неудачи в попытках эко, привычные потери беременности
- Все виды лечения бесплодия, ВРТ
- Лучшая эмбриология в России, только у нас есть возможность определения веретена деления
- Все виды гинекологической эндоскопии
- Лазерная хирургия патологии шейки матки и интимный лифтинг (MonaLisa Touch)
- Все виды интимной пластики
- Урологический стационар, проведение micro-TESE, открытой биопсии яичка, лечение варикоцеле, циркумцизиум
- Физиотерапевтическое отделение с направленностью лечения патологии эндометрия



**КОВАЛЕНКО**

**Мария Александровна**

Медицинский директор  
Врач акушер-гинеколог,  
кандидат медицинских наук,  
врач высшей категории

<https://mac-ivf.ru/>

Контактный телефон: 8 926 219 31 50  
Коваленко Мария Александровна



XV Международный конгресс

# ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

**БЕСПЛАТНОЕ  
УЧАСТИЕ**

## ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

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

**ОНЛАЙН**

19–21 января

**2021**



## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

С 19 по 22 января 2021 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации пройдет XV Международный конгресс по репродуктивной медицине.

Для работы в конгрессе приглашены как ведущие российские ученые и специалисты, так и зарубежные эксперты: S. Angioni (Италия), J. Hamou (Франция), V. Arabin (Германия), Z.B. Rafael (Израиль), A. Watrelot (Франция), A. Wattiez (ОАЭ), S. Gordts (Бельгия), A. Graziottin (Италия), J. Deprest (Бельгия), A. Genazzani (Италия), G.C. Di Renzo (Италия), Ph. Koninckx (Бельгия), M. Nisolle (Бельгия), Y. Ota (Япония), I. Ota (Япония), J. Ott (Австрия), Sh. Puntambekar (Индия), A. Romeo (Италия), V. Senikas (Канада), A. Setubal (Португалия), T. Simoncini (Италия), E. Somigliana (Италия), A. Stepanian (США), R. Tozzi (Великобритания), K. Hiraoka (Япония), N. Treff (США), D. Marin (США), D. Querleu (Франция), E. Leblanc (Франция).

В фокусе научной программы конгресса – наиболее актуальные вопросы современной репродуктивной медицины – профилактика репродуктивных потерь; сохранение репродуктивного здоровья и качества жизни при различных заболеваниях; научные, клинические, этические и социальные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий; ведение беременности высокого риска. Традиционно в научную программу конгресса войдут мастер-классы по эндоскопической хирургии, а также трансляция сложных операций по репродуктивной хирургии, проходящих в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова в режиме реального времени. Помимо этого, предусмотрены многочисленные школы экспертов по различным направлениям и конкурс молодых учёных.

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

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

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

## РУКОВОДИТЕЛИ КОНГРЕССА:

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

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

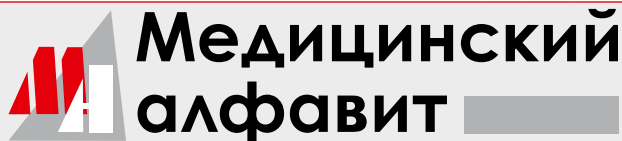
## РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ

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

## ПО ВОПРОСАМ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕССЕ С ДОКЛАДОМ

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

## БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2021 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	<b>ООО «Альфмед»</b>
	(наименование получателя платежа)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа)
Кассир	<b>ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</b>
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2021 год
	(наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
Квитанция	<b>ООО «Альфмед»</b>
	(наименование получателя платежа)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа)
Кассир	<b>ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА</b>
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2021 год
	(наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____	

### Как подписаться

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



# Витаминно-минеральные комплексы для здоровья матери и ребенка

Повышение качества рациона питания матери имеет решающее значение для:

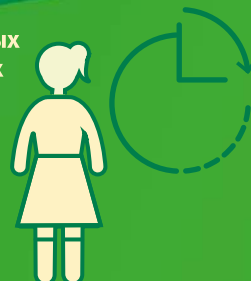
1. Оптимального развития ребенка



2. Здоровой беременности и родов

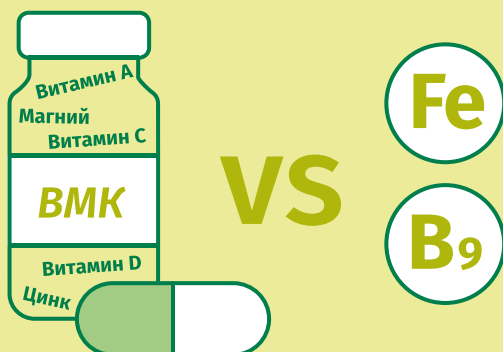


3. Будущего детей (образовательных и экономических перспектив)



## Витаминно-минеральные комплексы (ВМК) и препараты железа и фолиевой кислоты (ЖФК)

Несмотря на важность железа и фолиевой кислоты, другие микронутриенты также играют ключевую роль в развитии детей в раннем возрасте.



В действующих руководствах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) беременным женщинам рекомендуется в первую очередь принимать препараты железа и фолиевой кислоты (2 микронутриента), однако исследования свидетельствуют о том, что **при приеме витаминно-минеральных комплексов (15 микронутриентов) повышается вероятность положительного исхода беременности.**

Более того, как показали исследования **в различных странах**, переход с ЖФК на ВМК оказался более **эффективным с экономической точки зрения.**



Также, в отличие от изолированного приема ЖФК, **прием ВМК** в составе капсул или специализированных обогащенных продуктов для беременных и кормящих женщин может **снизить риск возникновения анемии у матери, тем самым уменьшая риски неблагоприятных исходов беременности и родов**, а именно снижая:

Частоту преждевременных родов на

↓  
**4-8%**

Количество младенцев, рожденных с низкой массой тела на

↓  
**12%**

Количество младенцев, рожденных маленькими для своего гестационного возраста на

↓  
**3-8%**

Частоту мертворождения на

↓  
**5%**

Младенческую смертность в возрасте до 6 месяцев на

↓  
**7%**

Компания «ДСМ» (DSM) является ключевым партнером, поддерживающим государственные меры по обогащению рациона питания беременных женщин, наиболее подверженных риску дефицита незаменимых микронутриентов. Свяжитесь с нами для получения дополнительной информации:

[www.nutritionimprovement.com](http://www.nutritionimprovement.com)

О компании: [www.dsmnutritionalproducts.ru](http://www.dsmnutritionalproducts.ru) / [www.dsm.com/russia](http://www.dsm.com/russia)





# Держи баланс

Для профилактики и лечения  
железодефицитной анемии

Сорбифер Дурулес:  
препарат выбора<sup>1</sup> для  
лечения и профилактики  
ЖДА\* благодаря быстрому  
восстановлению  
гемоглобина<sup>2</sup> и наличию  
аскорбиновой кислоты<sup>3</sup>



#### ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Сорбифер Дурулес

**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Сорбифер Дурулес. **РЕГ. УД.** П N011414/01. **ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Железа сульфат + (Аскорбиновая кислота). **Фармакотерапевтическая группа:** железа препарат + витамин. **КОД АТХ:** B03AA07. **ПОКАЗАНИЯ.** Железодефицитная анемия, профилактика и лечение. Состояния, сопровождающиеся дефицитом железа. Профилактика дефицита железа при беременности, лактации и у доноров крови. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ. Патологические процессы, сопровождающиеся повышенным отложением железа (например, гемохроматоз, гемоsiderоз). Регулярно проводимые переливания крови. Другие виды анемии, не связанные с дефицитом железа (апластическая, гемолитическая анемия, талассемия, мегалобластная анемия) или обусловленные нарушением утилизации железа (сидерохрестическая анемия, анемия, вызванная отравлением свинцом). Стеноз пищевода, кишечная непроходимость и/или обструктивные изменения ЖКТ. Совместное применение с парентеральными препаратами железа. **Состояния, связанные с аскорбиновой кислотой:** гипероксалурия, оксалатные камни в почках. Тромбофлебит, склонность к тромбозам. Детский возраст до 12 лет (из-за отсутствия клинических данных). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника (энтерит, дивертикулит, язвенный колит, болезнь Крона). Пожилой возраст пациента (в связи с отсутствием адекватных клинических данных). Заболевания печени, почек (в связи с отсутствием адекватных клинических данных), острые инфекционно-воспалительные процессы (см. раздел «Особые указания»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** Таблетки для приема внутрь. Таблетку нельзя делить, разжевывать, держать во рту или рассасывать. Таблетку следует проглотить целиком и запить водой. Таблетки можно принимать до еды или во время еды, в зависимости от индивидуальной переносимости ЖКТ. Нельзя принимать таблетки в положении лежа. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ.** **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:** пароксизмальная ночная гемоглобинурия, эритропеническая порфирия или поздняя кожная порфирия. **Нарушения со стороны иммунной системы:** гиперчувствительность, крапивница, анафилактика. **Нарушения со стороны нервной системы:** головная боль, головокружение, слабость, раздражительность. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** отек гортани, боль в горле. **Нарушения со стороны ЖКТ:** тошнота, боль в животе, понос, диарея, изменения стула, диспепсия, рвота, гастрит, язвенное поражение пищевода, стеноз пищевода, метеоризм, окрашивание зубов (при неправильном использовании таблеток), язвы в полости рта. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** кожная сыпь, зуд. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** при применении в высоких дозах – гипероксалурия и формирование оксалатных почечных камней. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** ощущение жара.



SRB\_ADV\_08/2020 РЕКЛАМА

- \* ЖДА – железодефицитная анемия.
- 1. По результатам исследования PthIndex «Мониторинг назначений врачей», проведенного ООО «Илкос Комкон» в 4 квартале 2019 года в крупнейших городах России.
- 2. Дворецкий Л.И. Сравнительная Эффективность Железосодержащих Препаратов у больных Железодефицитной анемией Клинический № 1 2007.
- 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Сорбифер Дурулес, World Health Organization. Iron deficiency anemia assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva. WHO (2001). [http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida\_assessment\_prevention\_control.pdf], last accessed Sept 9, 2015

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



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ