

На правах рукописи

**ВИХАРЕВА
АННА АНДРЕЕВНА**

**ВКЛАД ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D В ФОРМИРОВАНИЕ
КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, доцент

Изможерова Надежда Владимировна

Официальные оппоненты:

Булатова Ирина Анатольевна - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской терапии №2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики, заведующий кафедрой нормальной физиологии.

Наумов Антон Вячеславович – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, обособленное структурное подразделение – Российский геронтологический научно-клинический центр, заведующий лабораторией заболеваний костно-мышечной системы, профессор кафедры болезней старения ИНОПР.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в «___» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также с авторефератом на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 20__ года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

д.м.н., профессор

Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

На сегодняшний день проблема недостаточности и дефицита витамина D (vitamin D, VD) признана глобальной проблемой здравоохранения ввиду повсеместной распространённости и ассоциации с широким спектром различных заболеваний, а также последствий для здоровья [Pludowski et al., 2013; Bikle et al., 2021; Пигарова Е.А. и др., 2016; Громова О.А., Торшин И.Ю., 2021; Cui et al., 2023]. Климатогеографические особенности Российской Федерации обуславливают высокую частоту выявления дефицита и недостаточности VD во всех возрастных категориях [Захарова И.Н. и др., 2015; Мокронослова М.А., Денисов Д.Г., Желтикова Т.М., 2019; Кондратьева Е.И. и др., 2021; Суплотова Л.А. и др., 2021; Smirnova et al., 2022]. Многочисленные фундаментальные исследования демонстрируют важнейшую роль активного метаболита VD – кальцитриола (D-гормона) не только в отношении кальций-фосфорного обмена, но и в реализации множественных плейотропных (внескелетных, некальциемических) эффектов VD, имеющих важное значение для лечения и профилактики аутоиммунных, сердечно-сосудистых, онкологических, инфекционных, нейродегенеративных заболеваний и других состояний [Pludowski et al., 2013; Bikle et al., 2021; Пигарова Е.А. и др., 2016]. Несмотря на эти данные, повсеместный скрининг уровня 25(OH)D сыворотки в настоящее время не рекомендован, а показан лишь лицам, имеющим факторы высокого риска тяжёлого дефицита VD [Пигарова Е.А. и др., 2016; US Preventive Services Task Force, Krist A.H., Davidson K.W. et al., 2021; Kahwati et al., 2021].

Согласно Глобальной стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по проблемам старения и здоровья, в период с 2020 по 2030 гг. ожидается увеличение численности населения в возрасте 60 лет и старше на 34%: с 1 миллиарда человек в 2019 г. до 1,4 миллиарда человек в 2030 г. К 2050 г. численность женщин старше 60 лет приблизится к миллиарду. При этом около трети жизни современных женщин приходится на постменопаузальный период, во время которого на первый план выходят соматическое старение, потеря здоровья и общего благополучия [Сухих Г.Т. и др., 2016; Academic Committee of the Korean Society of Menopause, Lee S.R., Cho M.K. et al., 2020]. По данным ряда авторов, перименопаузальное и постменопаузальное снижение уровня эстрогенов сопровождается высоким риском дефицита VD и снижения его многообразных эффектов [Caniggia et al., 1987; Buchanan et al., 1986; Cheema, Grant, Marcus, 1989]. Своевременное применение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) позволяет нивелировать ранние симптомы климактерического синдрома и профилактировать поздние нарушения (обменные, скелетно-мышечные), а также улучшить качество жизни женщин [федеральные клинические рекомендации «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», 2021; Толстов С.Н., Салов И.А., Ребров А.П., 2017; Ячинская Т.В., 2017]. Сочетание формирующихся состояний дефицита VD и эстрогенов в позднем периоде постменопаузы, когда «терапевтическое окно» благоприятного воздействия МГТ уже завершено, открывает необходимость поиска других фармакологических подходов, одним из которых является применение VD. Накапливаются научные данные, изучающие эффективность дотации VD на клинику менопаузальных расстройств [LeBlanc et al., 2015; Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В., 2020], риск формирования заболеваний, ассоциированных с постменопаузальным периодом [Mijin et al., 2016; Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В., 2015], а также качество жизни женщин [Polisseni et al., 2013; Ячинская Т.В., 2017].

Накопленные научные данные свидетельствуют о вкладе VD в обеспечение как функции, так и силы скелетных мышц, что связано с реализацией его геномных и негеномных молекулярных механизмов [Pludowski et al., 2013; Yoshikawa et al., 1979; Iolascon et al., 2017]. Продолжается дискуссия об оптимальных режимах дотации VD для улучшения мышечной силы и физического функционирования, что имеет безусловное социально-экономическое значение для предупреждения связанных с D-гиповитаминозом неблагоприятных последствий - падений и переломов [Bischoff-Ferrari et al., 2009; Sanders et al., 2010; Smith, Gallagher, Suiter, 2017; Giustina et al., 2023].

Результаты полногеномных анализов взаимодействий рецептора витамина D (VDR) с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) генома человека демонстрируют эпигеномный потенциал VD для лечения и профилактики широкого круга заболеваний. Направления современных исследований касаются изучения индивидуальных особенностей генетического ответа на дотацию VD, влияния D-гормона на эпигеном в различных популяционных группах и персонализацию коррекции статуса VD [Fetahu, Höbaus, Kállay, 2014; Saccone, Asani, Bornman, 2015; Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б., 2016; Зеленская Е.М., Лифшиц Г.И., 2018; Shirvani et al., 2019].

Таким образом, комплексная оценка факторов риска снижения уровня обеспеченности VD, особенностей клиники менопаузальных расстройств и ассоциированных с постменопаузой заболеваний внутренних органов, физического функционирования, данных лабораторного и молекулярно-генетического тестирования позволит разработать модель расчёта риска дефицита и недостаточности VD и усовершенствовать подходы к ведению женщин позднего периода постменопаузы.

Цель исследования

Оценить вклад дефицита и недостаточности VD в клинику менопаузальных расстройств и заболеваний внутренних органов, ассоциированных с поздним периодом постменопаузы у женщин.

Задачи исследования

1. Оценить уровень 25(OH)D сыворотки и уточнить структуру заболеваний внутренних органов и скелетно-мышечных нарушений, особенности клиники менопаузальных расстройств и физического функционирования у женщин позднего периода постменопаузы в зависимости от уровня обеспеченности VD.

2. Оценить клинично-функциональные и лабораторные характеристики женщин позднего периода постменопаузы в зависимости от анамнеза предшествующего применения колекальциферола.

3. Установить влияние применения стандартных лечебных доз с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола на клинично-функциональные и лабораторные характеристики женщин позднего периода постменопаузы.

4. Разработать модель прогнозирования риска дефицита и недостаточности VD у женщин позднего периода постменопаузы.

5. Определить частоты выявления генотипов полиморфизма *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR* и изучить их взаимосвязь с коморбидной патологией и клинично-функциональным состоянием; выявить генетические маркеры эффективности применения колекальциферола у женщин позднего периода постменопаузы.

Научная новизна

Определена частота выявления дефицита и недостаточности VD у женщин позднего периода постменопаузы. Получены актуальные данные о структуре коморбидной патологии женщин в зависимости от сывороточного уровня 25(OH)D. Установлены взаимосвязи недостаточности и дефицита VD с клинико-функциональными особенностями пациенток, повышенной частотой выявления артериальной гипертензии (АГ) и абдоминального ожирения (АО). Продемонстрированы сывороточные уровни 25(OH)D в зависимости от анамнеза применения профилактических (400-2000 МЕ) доз колекальциферола. Доказано положительное влияние ежедневного применения стандартных лечебных доз с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола в течение 6 месяцев для достижения редукции клиники нейровегетативных симптомов, улучшения способности удерживать равновесие в покое и коррекции статуса VD. Впервые разработана математическая модель прогнозирования риска дефицита и недостаточности VD у пациенток позднего периода постменопаузы. Установлены взаимосвязи носительства генотипов полиморфного маркера *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR* с клинико-функциональными особенностями и коморбидной патологией женщин. Получены новые данные о влиянии применения колекальциферола на показатели теста краткой шкалы психического статуса в зависимости от генотипов полиморфного маркера *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR*.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании данных проведённого исследования установлена высокая частота выявления недостаточности и дефицита уровня 25(OH)D сыворотки у женщин позднего периода постменопаузы. Продемонстрирована взаимосвязь сниженного уровня VD с более высокими показателями окружности талии (ОТ), окружности бёдер (ОБ), индекса массы тела (ИМТ), индекса коморбидности Charlson и худшими результатами теста «тандем». Установлено, что АГ и АО чаще выявляются среди женщин, имеющих дефицит и недостаточность VD. Показано влияние анамнеза применения профилактических (400-2000 МЕ) доз колекальциферола на концентрацию 25(OH)D сыворотки: адекватный уровень VD определён лишь в 54,5% случаев среди принимавших колекальциферол женщин. Продемонстрирована целесообразность коррекции сниженного уровня VD у женщин позднего периода постменопаузы для модуляции клиники длительной персистенции нейровегетативных расстройств и увеличения способности удерживать равновесие в покое. На основании наиболее значимых независимых предикторов разработана модель прогнозирования дефицита и недостаточности VD, которая может быть использована врачами разных специальностей для своевременной диагностики и коррекции статуса VD в рамках комплексной терапии женщин в поздней постменопаузе.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор, академик РАН О.П. Ковтун). Проведение исследования одобрено этическим комитетом (протокол № 8 заседания локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 19.10.2018г.). Проведено одномоментное обсервационное исследование, часть пациенток включена в проспективное когортное исследование. Проанализированы данные обследования 144 пациенток позднего периода постменопаузы от 56 до 79 лет, ранее наблюдавшихся на специализированном приеме по проблемам климактерического периода на базе «Городского центра планирования семьи и репродукции» и обратившихся на приём по

проблемам соматической патологии в ГБУЗ СО «ЦГКБ №6» г. Екатеринбурга в период 2018-2021 гг. Объектом исследования явились женщины позднего периода постменопаузы с различным сывороточным уровнем 25(OH)D; предметом исследования - анамнестические, клиническо-функциональные и лабораторно-инструментальные данные обследованных женщин. Проспективная часть исследования включала 79 пациенток, которым проводилась коррекция стандартными лечебными и/или поддерживающими дозами колекальциферола в течение 6 месяцев. Проведена комплексная оценка данных анамнеза, антропометрии, структуры коморбидной патологии, клинико-функциональных данных (выраженности менопаузальных расстройств, тревоги и депрессии, показателей когнитивных функций, качества жизни, интенсивности боли, физического функционирования - кистевой динамометрии, тестов «тандем», «вставание со стула» и шестиминутной ходьбы), результатов лабораторных и инструментальных обследований.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота выявления дефицита и недостаточности VD среди женщин позднего периода постменопаузы составляет 79,1%. Пациентки, имеющие снижение уровня 25(OH)D сыворотки менее 30 нг/мл, характеризуются более высокими частотами выявления АГ, АО и имеют клинико-функциональные особенности, проявляющиеся в виде увеличения параметров ОТ, ОБ, ИМТ, индекса коморбидности Charlson и снижения способности удерживать равновесие в покое.

2. Пациентки, имеющие анамнез предшествующего применения профилактических (400-2000 МЕ) доз колекальциферола, характеризуются зависимым от дозы более высоким сывороточным уровнем 25(OH)D, но демонстрируют его адекватный статус лишь в 54,5% случаев.

3. Применение стандартных лечебных доз с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола в течение 6 месяцев у пациенток позднего периода постменопаузы способствует достижению целевых уровней кальцидиола в 52,9% случаев и ассоциируется с редукцией персистирующих нейровегетативных менопаузальных симптомов и улучшением способности удерживать равновесие в покое.

4. Применение разработанной модели прогнозирования риска снижения уровня 25(OH)D менее 30 нг/мл у пациенток позднего периода постменопаузы позволит с хорошей степенью надёжности (85,9%) предсказать вероятность лабораторной диагностики дефицита и недостаточности VD.

5. Носительницы генотипа GG полиморфизма *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR* характеризуются более низкими показателями выраженности обменно-эндокринных, психоэмоциональных менопаузальных расстройств и индекса коморбидности Charlson. Ежедневное применение стандартных лечебных и/или поддерживающих доз колекальциферола в течение 6 месяцев ассоциируется с увеличением показателей когнитивных функций у носительниц генотипа AA.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, большим объёмом проанализированной научной литературы и использованием современных методов диагностики и статистического анализа, соответствующих методологии, целям и задачам диссертационной работы. Научные положения, выводы и практические рекомендации подкреплены графическими данными, таблицами и научно обоснованы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на IV, V, VI Съезде терапевтов Уральского федерального округа (Екатеринбург, 2018, 2020, 2022), Евразийском конгрессе «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (Екатеринбург, 2018), World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (Paris, 2019; Berlin virtual, 2022), IV, VI, VII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (Екатеринбург, 2019, 2021, 2022), II Всероссийской научно-практической конференции «Питание и здоровье» (Екатеринбург, 2019), XIV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2019), II Межрегиональной научно-практической конференции «Июльские росы: освежающий семинар клинических фармакологов» (Волгоград, 2021), V Зимней школе молодых учёных и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии (Москва, 2022), VIII Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и другим метаболическим заболеваниям скелета с международным участием (Санкт-Петербург, 2022), открытом конкурсе молодых ученых «Научная высота» (Екатеринбург, 2023).

Апробация работы состоялась на заседании кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 29.08.2023), на заседании Проблемной комиссии по внутренним болезням и ревматологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 27.09.2023).

По материалам диссертации опубликовано 24 научные работы, из них 5 - в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией (ВАК) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 1 - в научном журнале, индексируемом международной наукометрической базой цитирования Scopus.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность терапевтов, кардиологов и гинекологов поликлиники ФГБУН Институт высокотемпературной электрохимии Уральского отделения Российской академии наук, а также ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница № 6» г. Екатеринбурга. Результаты работы используются в учебной деятельности кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (г. Екатеринбург).

Личный вклад автора в проведение исследования

Личный вклад автора в проведённое исследование состоит в определении цели и задач, сборе первичных данных, проведении функциональных тестов, формировании электронной базы данных, обработке, анализе и обобщении полученных результатов, подготовке материалов для публикаций и докладов, внедрении результатов в клиническую практику, написании и оформлении рукописи.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», трёх глав с изложением результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 66 отечественных и 217 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 17 рисунками и 2 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор, академик РАН О.П. Ковтун) на кафедре фармакологии и клинической фармакологии (зав. кафедрой - д.м.н., доцент Изможерова Н.В.) в период 2018-2021 гг. Набор клинического материала проводился на базе ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница №6 город Екатеринбург» (главный врач – до сентября 2023 г. А.И. Степанов, с сентября 2023 г. по настоящее время – Р.В. Соловьёв).

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 8 от 19.10.2018г.). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

Работа проводилась в дизайне одномоментного исследования с группой динамического наблюдения. Первый этап – одномоментное обсервационное исследование, второй - проспективное когортное (рисунок 1).

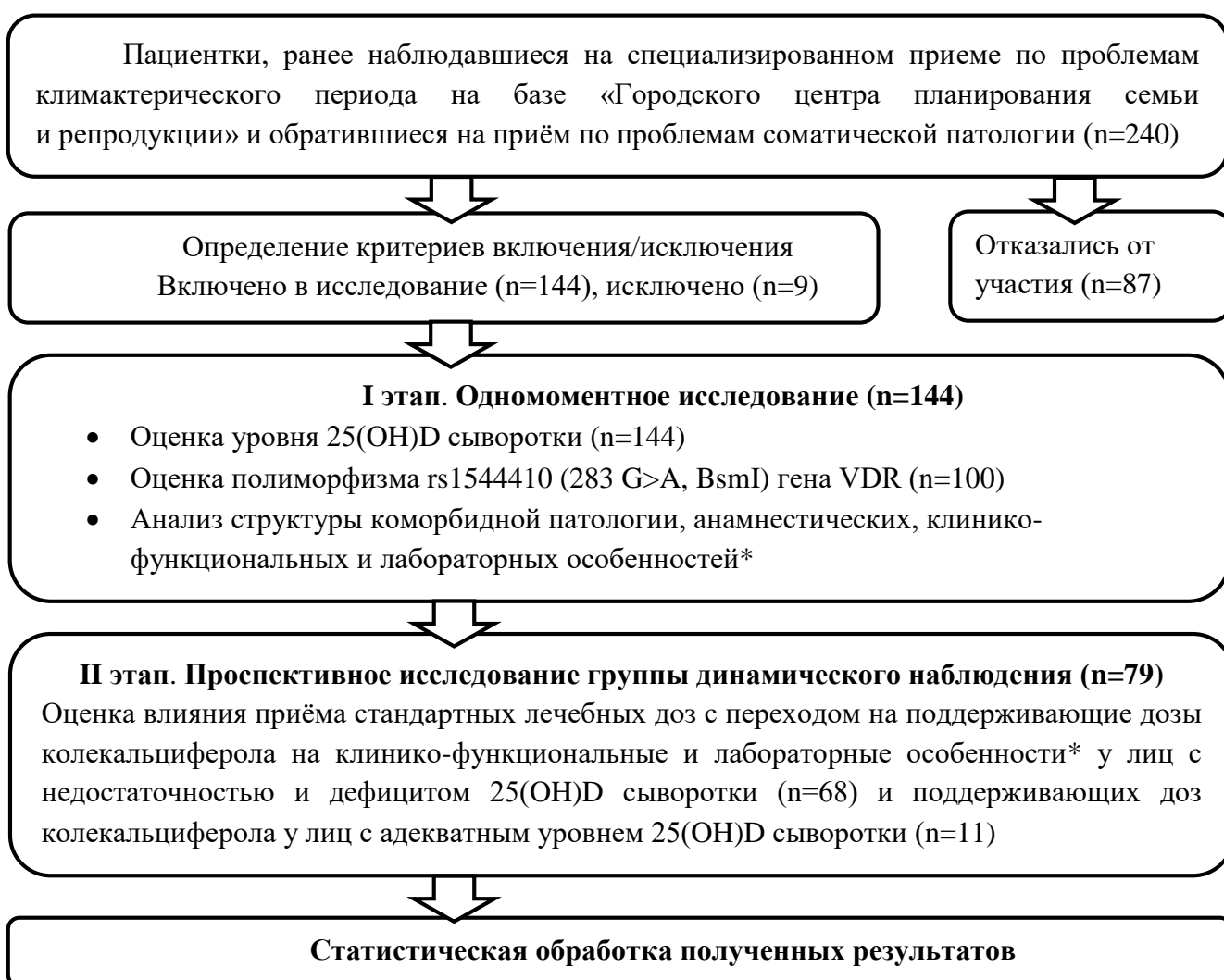


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание - * - сбор жалоб, данных анамнеза (акушерско-гинекологический анамнез, сопутствующие заболевания, фармакотерапия), общеклинический осмотр (рост, масса тела, окружность талии, окружность бёдер), оценка шкал и опросников (модифицированный

менопаузальный индекс, краткая шкала оценки психического статуса, госпитальная шкала тревоги и депрессии, визуально-аналоговая шкала, опросник качества жизни SF-36v2), тестов физического функционирования (кистевая динамометрия, тесты: «тандем», «вставание со стула», шестиминутной ходьбы), лабораторных обследований (общий белок, глюкоза, общий билирубин, АСТ, АЛТ, креатинин, определение СКФ, липидный спектр)

I этап. Проведено одномоментное обсервационное одноцентровое исследование данных 144 пациенток позднего периода от 56 до 79 лет, ранее наблюдавшихся на специализированном приеме по проблемам климактерического периода на базе «Городского центра планирования семьи и репродукции» и обратившихся на приём по проблемам соматической патологии в ГБУЗ СО «ЦГКБ №6» г. Екатеринбурга в период 2018-2021 гг. Выполнено комплексное исследование анамнестических, клинико-функциональных данных с использованием разработанных карт, стандартизованных опросников и шкал, оценивающих выраженность менопаузальных расстройств, тревоги, депрессии, болевого синдрома, а также когнитивный статус и качество жизни пациенток. Проведена оценка физического функционирования: кистевая динамометрия, тесты «вставание со стула», «тандем» и шестиминутной ходьбы. Оценена частота встречаемости важнейшей коморбидной патологии: заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолёгочной систем, желудочно-кишечного тракта, костно-мышечной системы и нарушений углеводного и липидного обмена. Оценены исходные лабораторные показатели: уровни 25(OH)D (кальцидиола, VD), общего белка, глюкозы, общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинина и липидного спектра. Определена скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Стандартная транссторакальная эхокардиография проведена у 89 пациенток.

Критерии включения в исследование: наличие подписанного добровольного информированного согласия, длительность периода постменопаузы 5 лет и более, способность к самостоятельному самообслуживанию в повседневной жизни. **Критерии исключения:** СКФ менее 30 мл/мин/1,73м², применение МГТ на момент включения, наличие психических и когнитивных расстройств, затрудняющих контакт, анамнез резекции желудка или проксимальных отделов кишечника. Все пациентки соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения.

На основании лабораторной диагностики уровня VD (Access 2, Beckman Coulter, США) выделены группы пациенток с адекватным статусом (n=30) и дефицитом/недостаточностью VD (n=114).

Для оценки клинико-функциональных, лабораторных особенностей и коморбидности в зависимости от анамнеза предшествующего применения нативного VD (колекальциферола) применялся **дополнительный критерий исключения:** применение активных метаболитов VD в монотерапии или в комбинации с солями кальция. Для выполнения анализа исключено 2 пациентки (n=142). На основании анамнеза предшествующего применения колекальциферола выделены группы пациенток, принимавших (n=33) и не принимавших (n=109) профилактические (400-2000 МЕ) дозы колекальциферола в монотерапии или в комбинации с солями кальция.

Молекулярно-генетическое тестирование полиморфного варианта *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR* выполнено последовательным сплошным способом формирования выборки (n=100). Для оценки клинико-функциональных, лабораторных особенностей и коморбидности были выделены группы пациенток, имеющих генотипы AA/AG (n=60, минорная A-аллель) и генотип GG (n=40) (без минорной A-аллели).

II этап. Проведено проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование группы динамического наблюдения (n=79). **Дополнительными критериями исключения** во II этапе явились: декомпенсация сопутствующей патологии, известные противопоказания к применению колекальциферола, появление побочных эффектов применения колекальциферола, несоблюдение режима приёма терапии в анамнезе. На основании исходного статуса VD выделены группы пациенток с дефицитом/недостаточностью VD (n=68) и с адекватным уровнем VD (n=11). Оценка динамики основных клинико-функциональных и лабораторных данных пациенткам с дефицитом/недостаточностью VD проводилась после применения стандартных лечебных (нагрузочных) доз с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола, рекомендованные Российской ассоциацией эндокринологов (РАЭ) [Пигарова Е.А. и др., 2016]. Пациентки, имеющие оптимальный статус VD, принимали поддерживающие дозы колекальциферола, рекомендованные РАЭ [Пигарова Е.А. и др., 2016]. Контроль уровня 25(ОН)D сыворотки крови проводился через 6 месяцев применения колекальциферола. Для коррекции и поддержания сывороточного уровня 25(ОН)D применялась мицелированная водорастворимая форма колекальциферола («АкваДетрим» водный раствор 10 мл (15 000 МЕ/мл), фирма-производитель «Medana Pharma S.A.», Польша). При дефиците VD (уровень 25(ОН)D < 20 нг/мл) пациенткам назначался колекальциферол в дозе 7000 МЕ/сутки продолжительностью 8 недель (n=45), при недостаточности VD (уровень 25(ОН)D ≥ 20 < 30 нг/мл) - в дозе 7000 МЕ/сутки продолжительностью 4 недели (n=23). После приёма лечебной дозы рекомендовался переход на поддерживающую дозу колекальциферола, составляющую 2000 МЕ/сутки до 6 месяцев. Вышеуказанные схемы не предусматривали перерывы на летние месяцы. При адекватном статусе VD (уровень 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл) пациенткам также рекомендовались ежедневные поддерживающие дозы колекальциферола, составляющие 2000 МЕ/сутки (n=11).

Оценка ассоциаций полиморфного варианта *rs1544410* (283 G>A, VsmI) гена *VDR* с клинико-функциональными и лабораторными эффектами коррекции нативным VD в соответствии с вышеописанными схемами проведена среди женщин, имеющих дефицит/недостаточность (n=62) и оптимальный статус VD (n=9).

Анамнестические и клинико-функциональные методы обследования пациенток

Пациенткам проведён унифицированный сбор жалоб, оценены данные трудового, семейного, акушерско-гинекологического анамнеза, объективного осмотра и дополнительных методов обследования для уточнения сопутствующей патологии. Всем участницам был проведён стандартный общеклинический осмотр. Интерпретацию ИМТ проводили согласно классификации ВОЗ [World Health Organization, 1997]. АО диагностировалось при ОТ > 80 см [World Health Organization, 1997; клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом, 2013]. Диагностику АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, ревматоидного артрита, остеоартрита и остеопороза проводили согласно действовавшим в период проведения исследования федеральным клиническим рекомендациям [Кобалава Ж. Д. и др., 2020; Барбараш О.Л. и др., 2020; Мареев В.Ю. и др., 2018; Оганов Р.Г. и др., 2019; Дедов И.И. и др., 2019; Насонов Е.Л., 2017; Мельниченко Г.А. и др., 2017]. Перенесённые сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, транзиторные ишемические атаки, нарушения мозгового кровообращения), а также данные онкологического анамнеза регистрировались с использованием амбулаторных карт и медицинских документов (выписок из стационара, результатов обследований, консультаций специалистов). Количественная оценка выраженности

коморбидности проводилась с использованием индекса Charlson [Charlson et al., 1987; Оганов Р.Г. и др., 2019]. Постменопаузальный период определяли согласно анамнезу ретроспективно установленного возраста наступления менопаузы (стойкого отсутствия менструаций как минимум в течение 12 месяцев). Позднему постменопаузальному периоду соответствовала длительность постменопаузы не менее 5 лет. Выраженность менопаузальных расстройств определяли с использованием модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [Сметник В.П. и др., 1988; Вихляева Е.М., 1997]. Диагностику возможных когнитивных нарушений проводили с помощью инструмента краткой шкалы оценки психического статуса - MMSE (Mini Mental State Examination) [Folstein, Folstein, McHugh, 1975]. Оценка выраженности тревоги и депрессии проводилась с помощью шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [Bjelland et al., 2002]. Интенсивность боли оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) от 0 до 10 баллов (0 баллов - отсутствие боли, 10 баллов – максимальная/нестерпимая боль) [Downie et al., 1978]. Качество жизни оценивалось с помощью опросника SF-36v2 [Brazier et al., 1992], валидированного для применения на русском языке [Новик А.А. и др., 2001]. Оценка функционирования мышечной системы проводилась с помощью следующих тестов: кистевой динамометрии [Syddall et al., 2003], тестов для определения индивидуального риска падений («вставание со стула» и «тандем») и теста шестиминутной ходьбы [Guralnik et al., 1994; Guralnik et al., 1995; Wang, Yeh, Hu, 2011]. Тесты, оценивающие толерантность к физической нагрузке и риск падения, не проводились следующим пациенткам: ходящим с тростью из-за выраженной мышечной слабости, остеоартрита, головокружения, зрительных нарушений или иных причин, имеющих сильную боль любой локализации (ВАШ \geq 7 баллов). У этих участниц риск падений был расценен как высокий.

Лабораторные и инструментальные методы обследования пациенток

Оценку концентрации общего 25-гидроксивитамина D [25(OH) витамина D] сыворотки проводили с помощью хемилюминесцентного иммунного анализа (Access 2, Beckman Coulter, США). Интерпретация концентрации 25(OH)D крови проводилась согласно классификации РАЭ: адекватным уровнем VD считали концентрацию 25(OH)D сыворотки \geq 30 нг/мл, недостаточным - \geq 20<30 нг/мл, дефициту VD соответствовала концентрация 25(OH)D <20 нг/мл, а выраженному дефициту - <10 нг/мл.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из периферической венозной крови. Полиморфизм *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR* оценивался методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для выделения геномной ДНК из цельной венозной крови (пробирки с ЭДТА) использовался набор РеалБест ГенМаг (Вектор-Бест, Россия). Программа амплификации выполнялась на амплификаторе детектирующем ДТпрайм («ДНК-Технология», Россия). Результатом исследования генетического полиморфизма явились 3 варианта генотипов: GG, AG, AA.

Определялись биохимические показатели сыворотки крови (общий белок, глюкоза, общий билирубин, АЛТ, АСТ, креатинин) с использованием автоматического биохимического анализатора «RX Imola» (User Intreface, Великобритания) и набора реагентов «Randox» (Великобритания). Уровни общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ) определялись с помощью ферментативного колориметрического метода (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария). Оценка уровня общего кальция сыворотки крови выполнена у 54 женщин (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария). Всем пациенткам проведено определение

расчётного значения СКФ по формуле СКД-EPI (CKD-Epidemiology Collaboration) [Levey et al., 2009; Levey, Stevens, 2010].

Оценка кальцификации клапанных структур сердца проведена у 89 пациенток с помощью стандартной трансторакальной эхокардиографии при помощи аппарата Mindray M7 в 2D, доплеровском и цветном M-режимах независимым специалистом.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку данных проводили с помощью программных пакетов «Statistica 13.0», «IBM SPSS Statistics» (version 22) и электронных таблиц «Microsoft Excel 2016». Для сравнения несвязанных совокупностей использовался критерий Манна-Уитни (U-критерий), для сравнения связанных совокупностей - критерий Вилкоксона (W-test). Количественные значения представлены в виде медианы (Median, Me), интерквартильного размаха (Q1-Q3). Категориальные данные – в виде абсолютных значений и процентных долей. Для выявления связей между количественными переменными применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R_s). Значимость различия бинарных категориальных параметров оценивалась с помощью двустороннего точного критерия Фишера. При анализе многопольных таблиц для порядковых переменных применялся критерий χ^2 Пирсона. Для оценки изменений результатов тестирования по бинарной категориальной шкале для связанных совокупностей использовался критерий Мак-Немара (χ^2 Мак-Немара) с поправкой Эдвардса. Отношение шансов (odds ratio, OR) рассчитывали с помощью пакета «Epiclcs» (Eclipse Digital Imaging, 1997) с расчётом 95% доверительных интервалов (confidence interval, CI). Для оценки достоверности изменений использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями. Для внутригруппового сравнения использовали апостериорный метод наименьших значимых различий Фишера (Fisher's LSD post hoc test). Для проверки однородности дисперсии применяется критерий Ливена (Levene's Test of Homogeneity of Variances). Для создания модели прогнозирования риска дефицита и недостаточности VD у женщин позднего периода постменопаузы использовали метод бинарной логистической регрессии с вычислением чувствительности и специфичности с помощью ROC-анализа. Различия данных считались статистически значимыми при $p < 0,050$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика пациенток на момент включения в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика клинико-anamnestических данных пациенток позднего периода постменопаузы (n=144) на момент включения в исследование

Параметры	Me (Q1-Q3)
Возраст, лет	68,0 (65,0-70,0)
Возраст наступления менопаузы, лет	50,0 (46,0-52,0)
Длительность периода постменопаузы, лет	18,0 (15,0-21,0)
Рост, см	156,0 (153,0-160,0)
Масса тела, кг	72,9 (62,9-82,2)
Индекс массы тела, кг/м ²	29,6 (25,9-33,0)
Окружность талии, см	91,0 (84,5-103,0)

Параметры	Me (Q1-Q3)
Окружность бёдер, см	106,0 (100,0-114,0)

Анализ структуры коморбидной патологии, клинико-функциональных и лабораторно-инструментальных особенностей пациенток в зависимости от обеспеченности витамином D и генотипов полиморфизма *rs1544410* (283 G>A, BSMI) гена *VDR*

В результате проведённого анализа установлено, что медиана концентрации 25(OH)D сыворотки обследованных женщин составила 20,5 нг/мл (15,3-27,8). Адекватный уровень VD установлен в 30 случаях (20,8%), недостаточность - в 47 (32,6%), дефицит - в 67 (46,5%), в том числе выраженный дефицит - в 8 случаях (5,6%).

Проведен сравнительный анализ коморбидности, анамнестических, клиническо-функциональных и лабораторно-инструментальных параметров в 2 группах: пациенток с адекватным уровнем VD сыворотки (25(OH)D \geq 30 нг/мл, n=30) и пациенток, имеющих дефицит/недостаточность VD сыворотки (25(OH)D<30 нг/мл, n=114). Возраст пациенток с дефицитом/недостаточностью VD был статистически больше, чем с адекватным статусом VD: 68 (65-71) и 66 лет (63-69) соответственно (p=0,005). Доля пациенток со сниженным уровнем 25(OH)D увеличивалась от 72,9% в возрасте менее 70 лет до 91,7% в возрасте более 70 лет (p=0,008). Показатели индекса коморбидности Charlson различались в группах (p=0,042): 3 (2-4) и 4 балла (3-5) среди пациенток с адекватным VD и дефицитом/недостаточностью VD соответственно.

Анализ данных антропометрии установил статистически значимые различия: более высокие показатели ОТ, ОБ, массы тела и ИМТ у лиц со сниженным уровнем VD по сравнению с адекватно обеспеченными VD (таблица 2). Корреляционный анализ установил слабые обратные связи сывороточного уровня 25(OH)D с ИМТ ($R_s=-0,171$; p=0,039), с ОБ ($R_s=-0,211$; p=0,016).

Таблица 2 - Сравнительная характеристика антропометрических параметров в зависимости от обеспеченности VD, Me (Q1-Q3)

Характеристики	Адекватный уровень VD (n=30)	Дефицит/недостаточность VD (n=114)	P
ОТ, см	87,2 (78,0-98,5)	92,0 (86,0-104,0)	0,018
ОБ, см	103,2 (97,0-109,0)	107,0 (101,0-115,0)	0,016
Рост, см	156,5 (152,0-162,0)	156,0 (153,0-159,5)	0,670
Масса тела, кг	69,1 (60,0-78,0)	74,6 (64,6-84,3)	0,048
ИМТ, кг/м ²	27,7 (24,3-31,2)	29,9 (26,2-33,7)	0,022

У пациенток с дефицитом и недостаточностью VD чаще встречались отдельные компоненты неполного метаболического синдрома: АГ – OR 3,55; 95% CI 1,19-10,51; p=0,043, АО - OR 3,57; 95% CI 1,39-9,16; p=0,015, нарушение толерантности к глюкозе, повышение ХС ЛПНП, ТГ и снижение ХС ЛПВП (p>0,05) (таблица 3).

Таблица 3 - Частота выявления компонентов метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа в зависимости от обеспеченности VD, n (%)

Характеристики	Адекватный уровень VD (n=30) абс. (%)	Дефицит/недостаточность VD (n=114) абс. (%)	P	OR [95% CI]
Артериальная гипертензия	23 (76,7)	105 (92,1)	0,043	3,55 [1,19-10,51]
Абдоминальное ожирение	20 (66,7)	100 (87,7)	0,015	3,57 [1,39-9,16]
НГН	3 (10,0)	11 (9,6)	1,0	0,96 [0,25-3,69]
НТГ	0 (-)	9 (7,9)	NaN	
Сахарный диабет 2-го типа	4 (13,3)	25 (21,9)	0,442	1,82 [0,58-5,72]
Метаболический синдром	13 (43,3)	62 (54,3)	0,099	2,29 [0,94-5,60]
Среди пациенток, не принимавших ингибиторы ГМК-КоА редуктазы:				
	n=14	n=62	P	OR [95% CI]
Повышение ХС ЛПНП	8 (57,1)	47 (75,8)	0,191	2,35 [0,70-7,86]
Повышение ТГ	1 (7,1)	14 (22,6)	0,277	3,79 [0,45-31,56]
Снижение ХС ЛПВП	0 (-)	9 (14,5)	NaN	
Дислипидемия	8 (57,1)	49 (79,0)	0,100	2,82 [0,83-9,59]

Примечание – ГМК-КоА редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, НГН – нарушение гликемии натощак, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

Группа женщин со сниженным уровнем VD хуже справлялась с выполнением теста «тандем» при опоре на правую (p=0,036; $\chi^2=6,680$; df=2) и левую нижние конечности (p=0,040; $\chi^2=6,452$; df=2) (рисунок 2).

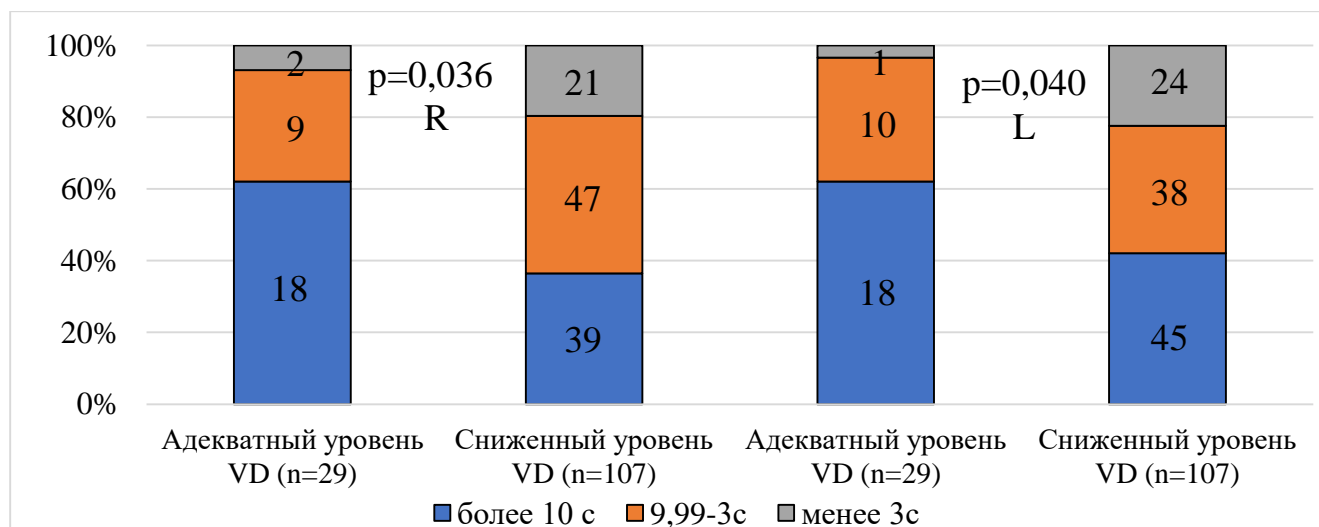


Рисунок 2 – Результаты проведения теста «тандем» в зависимости от обеспеченности VD при опоре на правую (R) и левую (L) нижние конечности (n=136), %

Молекулярно-генетический анализ полиморфизма *rs1544410* (G>A, BSM1) гена *VDR* выполнен у 100 женщин. Генотип GG определен у 40 (40%), AG – у 47 (47%), AA - у 13 (13%) пациенток. Доля аллеля G составила 63,5%, а минорного аллеля A - 36,5%. Распределение исследуемых генотипов соответствовало закону Hardy-Weinberg ($\chi^2=0,019$; p=0,990).

AG генотип полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* чаще встречается среди адекватно обеспеченных VD сыворотки пациенток по сравнению с имеющими дефицит VD (OR=3,41; 95% CI: 1,08-10,75; p=0,049) и по сравнению со всеми остальными пациентками (со сниженным уровнем VD) (OR=2,68; 95% CI: 0,91-7,85; p=0,074). Статистических различий по удельному весу пациенток, имеющих аллели A и G полиморфизма *rs1544410* гена *VDR*, не выявлено (p>0,05). Частота выявления генотипов в зависимости от обеспеченности VD сыворотки крови обследованных пациенток представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Частота выявления генотипов полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* у пациенток (n=100) с адекватным уровнем, недостаточностью и дефицитом VD сыворотки крови, n (%)

Генотипы и аллели полиморфизма <i>rs1544410</i> гена <i>VDR</i>	Адекватный уровень VD		Недостаточность VD		Дефицит VD		χ^2	P
	n	%	n	%	n	%		
GG	5	27,7	15	41,6	20	43,4	6,269	0,180
AG	12	66,6	18	50,0	17	36,9		
AA	1	5,5	3	8,3	9	19,5		
G	22	61,1	48	66,6	57	61,9	0,495	0,781
A	14	38,8	24	33,3	35	38,0		

Медианы концентрации VD сыворотки составили 20,0 нг/мл (15,1-24,8), 22,3 нг/мл (17,5-31,7) и 16,2 нг/мл (13,9-21,5) у женщин с генотипами GG, AG и AA соответственно. Установлены статистические различия для носительниц генотипов AG и AA полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* в отношении уровня VD сыворотки (p=0,037).

Проведен сравнительный анализ коморбидности и клинико-функциональных параметров в 2 группах: носительниц AA/AG-генотипов (n=60) и GG-генотипа (n=40). Медиана индекса коморбидности Charlson в группе генотипа GG статистически значимо ниже, чем в группе AA/AG-генотипов полиморфизма *rs1544410* гена *VDR*: 3 (2,0-4,0) и 4 балла (3,0-5,0) соответственно (p=0,032). Группы статистически значимо различались по выраженности менопаузальных расстройств, но не различались по выраженности тревоги и депрессии, когнитивным функциям и физическому функционированию (таблица 5).

Таблица 5 - Выраженность симптомокомплексов ММИ, тревоги, депрессии и когнитивных функций у пациенток поздней постменопаузы с генотипами AA/AG и GG полиморфизма *rs1544410* гена *VDR*, Me (Q1-Q3)

Характеристики	Генотипы AA/AG (n=60)	Генотип GG (n=40)	P
ММИ суммарный, баллы <i>В том числе:</i>	30,5 (23,0-36,0)	25,5 (19,5-33,0)	0,027
Нейровегетативные расстройства	13,5 (9,0-16,0)	11,5 (8,5-16,5)	0,418
Обменно-эндокринные расстройства	7,0 (5,0-9,0)	5,5 (4,0-7,5)	0,011
Психоэмоциональные расстройства	10,0 (8,0-12,0)	7,5 (5,5-10,5)	0,043
Выраженность тревоги, баллы	6,0 (4,0-9,0)	5,0 (3,0-8,0)	0,556
Выраженность депрессии, баллы	6,0 (4,0-8,0)	5,0 (3,0-7,0)	0,072
MMSE, баллы	28,0 (27,0-29,0)	28,0 (27,0-29,0)	0,849

Характеристики	Генотипы AA/AG (n=60)	Генотип GG (n=40)	P
СИ доминирующей кисти, %	30,4 (24,2-35,9)	31,7 (28,6-35,8)	0,416
СИ недоминирующей кисти, %	26,0 (19,2-33,4)	28,3 (22,3-34,2)	0,358
Тест шестиминутной ходьбы, м	480,0 (425,0-540,0)	510,0 (474,0-540,0)	0,093
Тест «Вставание со стула», с	11,3 (10,0-13,0)	11,8 (10,0-14,6)	0,289

Таким образом, среди пациенток позднего периода постменопаузы установлена высокая частота выявления дефицита и недостаточности VD – 79,1% случаев. Сниженный уровень 25(OH)D взаимосвязан с более высокими показателями возраста, индекса коморбидности Charlson, параметрами ОТ, ОБ, массы тела, ИМТ и большими частотами выявления АГ и АО, со снижением способности удерживать равновесие в покое по результатам теста «тандем» у обследованных женщин. Пациентки с генотипом GG характеризуются более низкими показателями индекса Charlson, обменно-эндокринных и психоэмоциональных менопаузальных расстройств по сравнению с носительницами генотипов AA/AG полиморфизма *rs1544410* гена *VDR*.

Влияние анамнеза приёма профилактических доз колекальциферола на клинико-функциональные и лабораторные особенности пациенток

Для оценки влияния анамнеза предшествующего приёма колекальциферола на клинико-функциональные особенности, коморбидную патологию и качество жизни из общей выборки отобрано 142 женщины (исключены 2 пациентки, принимавшие активные метаболиты VD). Проведено сравнение групп женщин, имеющих анамнез предшествующего применения колекальциферола в суточной дозе от 400 до 2000 МЕ (профилактические дозы) в монотерапии или в комбинированном виде с кальцием на протяжении не менее 6 месяцев (n=33), с не принимавшими колекальциферол или принимавшими его нерегулярно (n=109). В группе принимавших колекальциферол установлена статистически значимо более высокая сывороточная концентрация 25(OH)D по сравнению с не принимавшими: 33,5 нг/мл (24,7-38,6) и 18,7 нг/мл (14,1-23,8) соответственно (p<0,0001). Среди принимавших колекальциферол пациенток адекватный уровень VD установлен лишь в 54,5% случаев (рисунок 3).

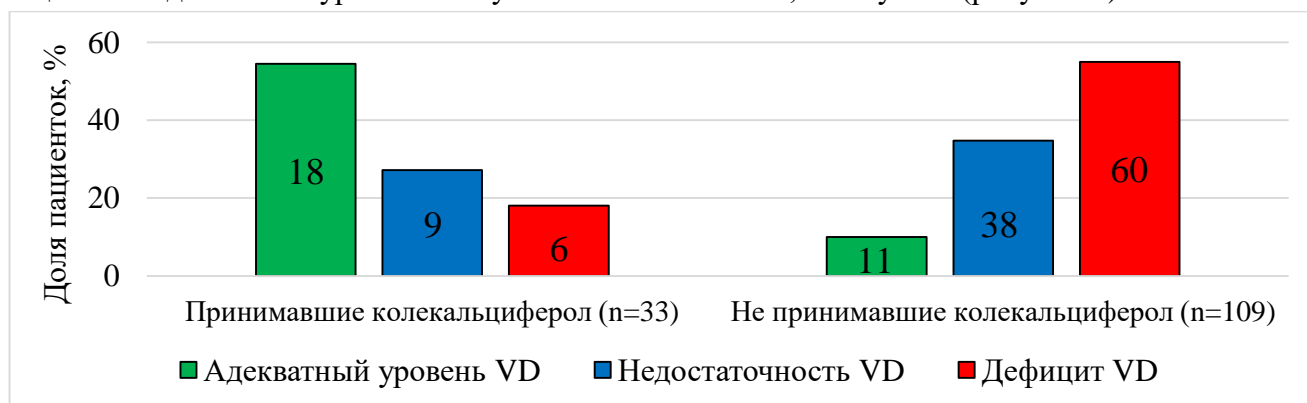


Рисунок 3 – Частота выявления адекватной обеспеченности, недостаточности и дефицита VD сыворотки в зависимости от анамнеза предшествующего приёма профилактических доз колекальциферола, % (p<0,001; $\chi^2=32,35$; df=2)

Частота выявления уровня 25(ОН)D сыворотки ≥ 30 нг/мл возрастала от не принимавших колекальциферол, к принимавшим менее 1000 МЕ и ещё более - к принимавшим более 1000 МЕ колекальциферола в сутки (рисунок 4).

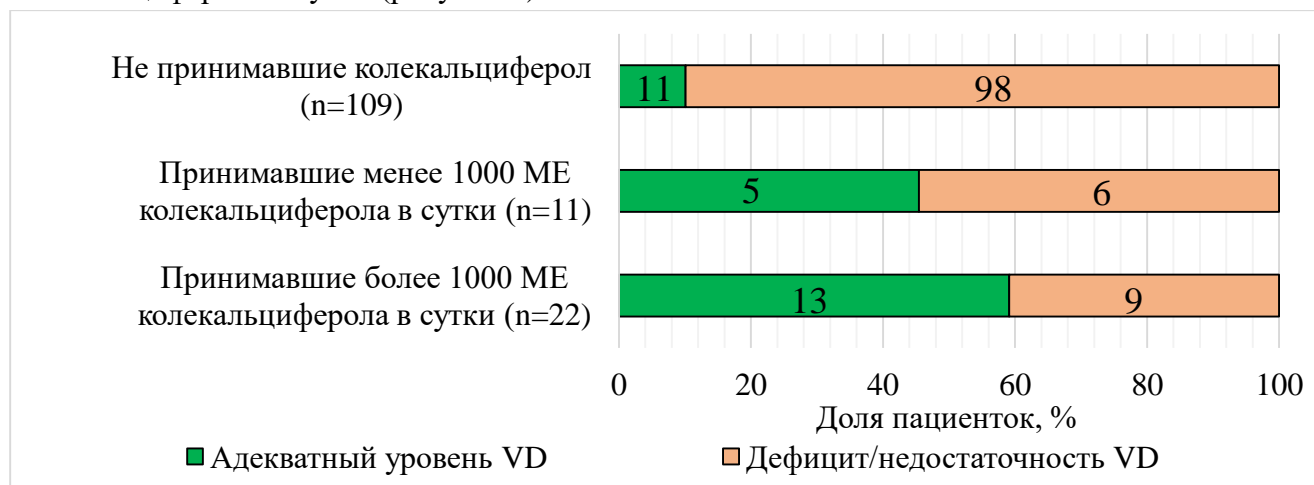


Рисунок 4 – Оценка обеспеченности VD пациенток в зависимости от анамнеза предшествующего приёма профилактических доз колекальциферола, % ($p < 0,001$; $\chi^2 = 31,64$; $df = 2$)

Группы не различались по результатам тестов физического функционирования, выраженности нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств, суммарному ММИ, выраженности тревоги и депрессии, когнитивным функциям и качеству жизни ($p > 0,05$).

Таким образом, анализ анамнеза предшествующего применения профилактических (400-2000 МЕ) доз колекальциферола в течение 6 месяцев установил зависимый от дозы более высокий уровень обеспеченности VD среди получавших колекальциферол пациенток. Тем не менее, сывороточный уровень 25(ОН)D более 30 нг/мл установлен лишь в половине (54,5%) случаев у принимавших колекальциферол.

Математическая модель расчёта риска дефицита и недостаточности витамина D у пациенток позднего периода постменопаузы

Для создания формулы расчета риска формирования дефицита/недостаточности VD применялся метод бинарной логистической регрессии. Вероятность заболевания рассчитывали по формуле 1:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \quad (1)$$

где P – оценка значения истинной вероятности того, что пациентка с индивидуальным набором значений независимых переменных имеет заболевание, P имеет в основе биномиальное распределение;

e – основание натуральных логарифмов 2,71...;

Z – стандартное уравнение регрессии.

Зависимой переменной явился лабораторно установленный уровень 25(ОН)D менее 30 нг/мл. Адекватный уровень VD обозначался как «0», наличие недостаточности и дефицита VD соответствовало значению «1». В качестве независимых переменных выступили изученные клиничко-анамнестические данные (ИМТ, возраст, анамнез переломов и применения профилактических (400-2000 МЕ) доз колекальциферола). Наличие любых переломов в анамнезе

обозначалось значением «1», а отсутствие – «0». Имеющийся анамнез приёма колекальциферола обозначался значением «1», отсутствие – «0». Пошаговое включение и исключение предикторов позволило отобрать 4 независимых переменных, наиболее эффективно отражающих вероятность дефицита и недостаточности VD у женщин в поздней постменопаузе (таблица 6).

Таблица 6 - Параметры, включенные в уравнение бинарной логистической регрессии для расчёта риска дефицита и недостаточности VD

Переменная	B	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	P	95% CI
Возраст, лет	0,121	0,062	3,85	0,050	1,0-1,27
ИМТ, кг/м ²	0,138	0,053	6,731	0,009	1,03-1,27
Анамнез приёма VD	-0,3063	0,633	23,387	<0,0001	0,01-0,16
Анамнез переломов	1,571	0,630	6,224	0,013	1,40-16,51
Константа	-10,425	4,324	5,814	0,016	-

На основании полученных данных была составлена формула (2) для расчета значения Z.

$$Z = 0,121 \times X_1 + 0,138 \times X_2 - 0,3063 \times X_3 + 1,571 \times X_4 - 10,425 \quad (2)$$

где X_1 – возраст, лет;

X_2 – ИМТ, кг/м²;

X_3 – анамнез приёма профилактических доз колекальциферола (0 – нет; 1 - да);

X_4 – анамнез переломов (0 - нет; 1 - да).

Установленное значение P больше 50,0% позволяет предположить дефицит/недостаточность VD, менее 50,0% - нет.

Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 94,7% и 51,7% соответственно, прогностическая точность метода – 86,4%, общая надёжность модели - 85,9% (рисунок 5).

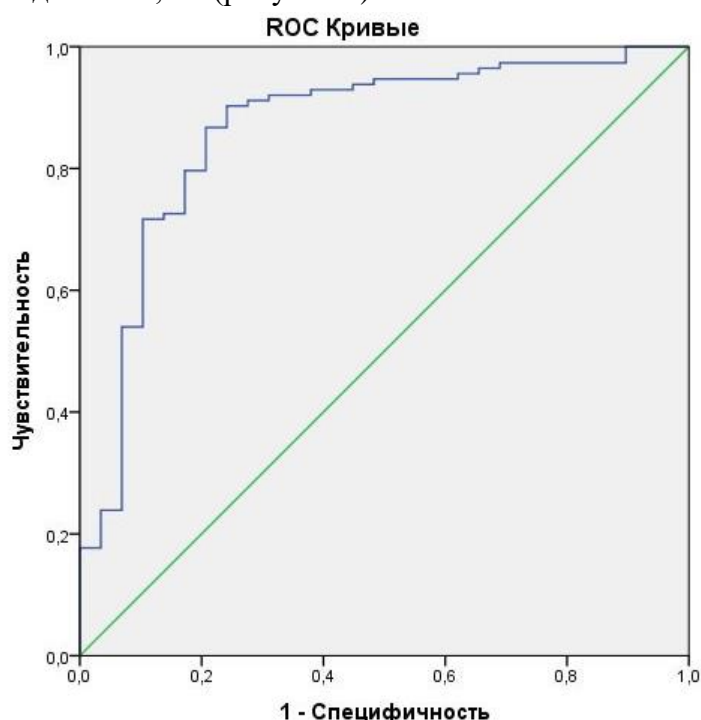


Рисунок 5 – ROC-кривая для математической модели расчёта риска дефицита и недостаточности витамина D у пациенток позднего периода постменопаузы (AUC=0,864)

Анализ клинического эффекта коррекции уровня 25(ОН)D сыворотки крови пациенток

Оценка динамики основных клиничко-функциональных показателей произведена у 79 пациенток (55,6%) через 6 месяцев ежедневного применения колекальциферола. 11 женщин (13,9%) с уровнем VD сыворотки ≥ 30 нг/мл принимали поддерживающие суточные дозы (2000 МЕ) колекальциферола в течение 6 месяцев. 23 женщины (29,1%) с уровнем VD сыворотки $\geq 20 < 30$ нг/мл принимали стандартные лечебные суточные дозы колекальциферола (7000 МЕ) в течение 4 недель (схема недостаточности). 45 женщин (57,0%) с уровнем VD сыворотки < 20 нг/мл - в течение 8 недель (схема дефицита). После коррекции лечебными дозами пациентки продолжали принимать поддерживающие суточные дозы (2000 МЕ) колекальциферола до 6 месяцев. В группе женщин, принимавших поддерживающие дозы колекальциферола ($n=11$), статистически значимого изменения уровня VD сыворотки не выявлено ($p=0,789$). Концентрация VD сыворотки существенно увеличилась в группах пациенток с исходными недостаточностью и дефицитом VD ($p<0,0001$): 17,5 нг/мл (14,0-21,7) и 30,7 нг/мл (26,7-35,8) до и после коррекции соответственно. Наилучший отклик концентрации VD установлен у пациенток с исходным D-дефицитом ($p<0,0001$), чем с исходной недостаточностью VD ($p<0,0001$) (рисунок 6). Целевой уровень VD установлен в 13 случаях (56,5%) в группе с исходной недостаточностью VD и в 23 случаях (51,1%) в группе с исходным дефицитом VD. Таким образом, лишь 36 женщин (52,9%) достигли целевого уровня VD.

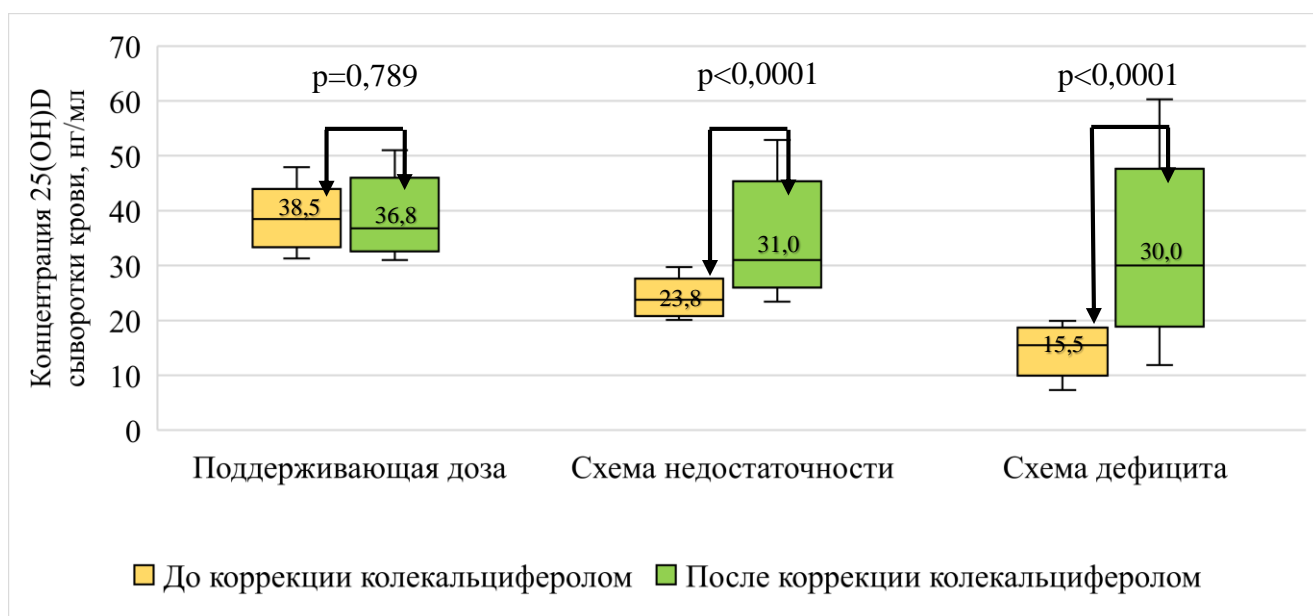


Рисунок 6 - Динамика концентрации 25(ОН)D сыворотки крови через 6 месяцев коррекции стандартными лечебными и поддерживающими дозами колекальциферола ($n=79$), Me (Q1-Q3)

Проведена оценка динамики клиничко-функциональных параметров группы женщин с исходными дефицитом и недостаточностью VD, получавших стандартные лечебные и поддерживающие дозы колекальциферола ($n=68$) (таблица 7). Выраженность обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомокомплексов ММИ, тревоги и депрессии, параметров физического функционирования обследованных пациенток существенно не изменились через 6 месяцев ($p>0,05$).

Таблица 7 - Динамика выраженности симптомокомплексов ММИ, тревоги и депрессии и когнитивных функций, параметров физического функционирования через 6 месяцев коррекции уровня VD (n=68), Me (Q1-Q3)

Характеристики	До коррекции	После коррекции	P
ММИ суммарный, баллы	26,0 (21,0-35,5)	26,0 (19,0-34,0)	0,034
<i>В том числе:</i>			
Нейровегетативные расстройства	12,0 (9,0-16,0)	11,0 (8,0-15,5)	0,035
Обменно-эндокринные расстройства	6,0 (5,0-9,0)	6,0 (5,0-8,0)	0,100
Психоэмоциональные расстройства	8,0 (6,0-11,0)	8,0 (6,0-11,0)	0,817
MMSE, баллы	28,0 (26,5-29,0)	28,0 (27,0-29,0)	0,023
Выраженность тревоги, баллы	5,0 (4,0-8,0)	5,0 (3,0-7,5)	0,381
Выраженность депрессии, баллы	6,0 (3,0-7,0)	6,0 (4,5-7,5)	0,052
СИ доминирующей кисти, %	30,8 (24,2-34,6)	30,8 (24,9-35,5)	0,591
СИ недоминирующей кисти, %	27,7 (20,9-32,5)	26,9 (22,1-33,8)	0,965
Тест «Вставание со стула», с	11,0 (10,0-13,0)	11,7 (10,0-14,6)	0,241
Тест шестиминутной ходьбы, м	484,0 (440,0-535,0)	520,0 (470,0-560,0)	0,092

В результате коррекции колекальциферолом установлено снижение выраженности нейровегетативных расстройств у 37 (54,4%) пациенток ($p=0,035$). Установлено статистически значимое изменение показателей когнитивных функций ($p=0,023$): у 34 (50%) женщин установлено увеличение, а у 19 женщин (27,9%) - отсутствие динамики показателя MMSE.

В результате коррекции сывороточного уровня VD существенно увеличилась частота позитивных результатов теста «тандем» (n=61): 21 женщина (34,4%) до лечения и 29 (47,5%) после лечения при опоре на правую нижнюю конечность ($p=0,003$, $\chi^2=9,03$), 22 женщины (36,1%) до лечения и 34 (55,7%) после лечения при опоре на левую нижнюю конечность ($p=0,038$, $\chi^2=4,32$). Увеличение способности пациенток удерживать равновесие в покое достигнуто у 25 (41,0%) и 20 пациенток (32,8%) при опоре на правую и левую нижние конечности соответственно.

Оценка клинического эффекта применения колекальциферола в зависимости от генотипов полиморфизма *rs1544410* (283 G>A, BsmI) гена *VDR* в течение 6 месяцев проведена у 71 пациентки позднего периода постменопаузы. Стандартные лечебные дозы с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола получали 62 женщины (87,3%) с исходными дефицитом и недостаточностью VD, только поддерживающие дозы - 9 женщин (12,6%) с исходным адекватным уровнем VD. Частота выявления GG/AG/AA-генотипов полиморфизма BsmI гена *VDR* обследованных женщин составила 28/33/10 случаев. Частоты наблюдаемых генотипов не отклонялись от ожидаемых и соответствовали закону Hardy-Weinberg ($\chi^2=0,003$; $p=0,998$).

Дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями установил статистические различия в отношении показателей когнитивных функций в зависимости от генотипов полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* (ANOVA: $F(2,67)=3,205$, $p=0,046$) (рисунок 7).

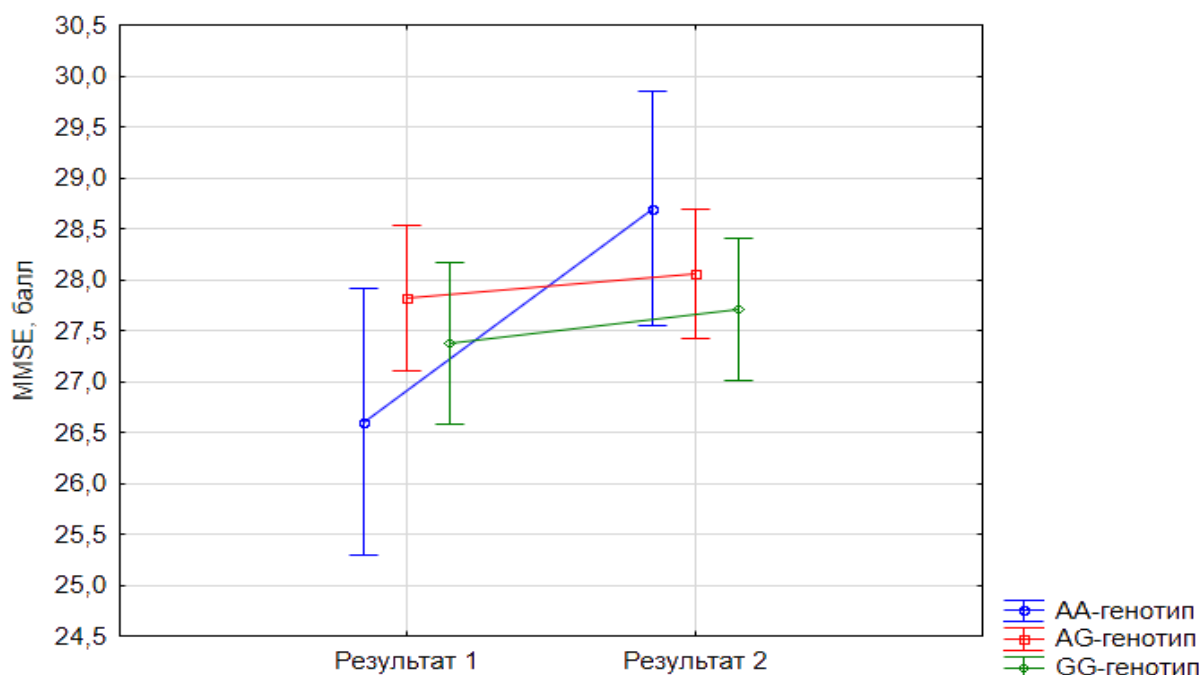


Рисунок 7 - Параметры тестирования по краткой шкале психического статуса до и после коррекции колекальциферолом в зависимости от генотипов *rs1544410* гена *VDR* ($p=0,046$, ANOVA с повторными измерениями). Вертикальными линиями отмечен доверительный интервал для 95-процентной вероятности. Результат 1 – до применения колекальциферола, результат 2 – после применения колекальциферола

Парные сравнения установили значимое повышение показателей теста краткой шкалы психического статуса после коррекции колекальциферолом среди пациенток, имеющих генотип AA полиморфизма *rs1544410* гена *VDR* ($p=0,002$, Fisher's LSD post hoc test).

Таким образом, проспективный анализ группы динамического наблюдения, направленный на оценку клинической эффективности применения стандартных схем коррекции недостаточности и дефицита VD с переходом на поддерживающие дозы, установил достижение целевых уровней VD в 52,9% случаев, сопровождающееся снижением выраженности нейровегетативных менопаузальных расстройств в 54,4%, увеличением показателей когнитивных функций в 50,0%, увеличением способности пациенток удерживать равновесие в покое в 36,7% и 29,4% случаев при опоре на правую и левую нижние конечности соответственно. Оценка клинической эффективности применения стандартных лечебных и/или поддерживающих доз колекальциферола установила значимое повышение показателей теста краткой шкалы психического статуса у пациенток позднего периода постменопаузы с генотипом AA полиморфизма *rs1544410* гена *VDR*.

ВЫВОДЫ

1. У женщин позднего периода постменопаузы установлена высокая частота идентификации дефицита и недостаточности уровня 25(OH)D сыворотки, составляющая 79,1%. Пациентки, имеющие дефицит и недостаточность VD, чаще демонстрируют сниженную способность удерживать равновесие в покое при опоре на правую ($p=0,036$) и левую ($p=0,040$) нижние конечности, чаще страдают АГ ($p=0,043$), АО ($p=0,015$), имеют более высокие показатели ОТ ($p=0,018$), ОБ ($p=0,016$), ИМТ ($p=0,022$), индекса коморбидности Charlson ($p=0,042$) по сравнению с пациентками, имеющими адекватный статус VD.

2. Пациентки, имеющие и не имеющие анамнез предшествующего применения профилактических (400-2000 МЕ) доз колекальциферола, демонстрируют сходные клинико-функциональные характеристики, но различаются зависимым от дозы более высоким уровнем обеспеченности 25(ОН)D сыворотки ($p < 0,001$) среди принимавших VD. Тем не менее, в этой категории женщин адекватный статус VD установлен лишь в 54,5% случаев.

3. Применение рекомендованных РАЭ стандартных лечебных доз колекальциферола (7000 МЕ/сутки продолжительностью 4 недели при недостаточности VD и 8 недель – при дефиците VD) с переходом на поддерживающие дозы (2000 МЕ/сутки) колекальциферола в течение 6 месяцев способствует редукции клиники нейровегетативных менопаузальных симптомов ($p = 0,035$), улучшению способности удерживать равновесие в покое при опоре на правую ($p = 0,003$) и левую ($p = 0,038$) нижние конечности и достижению целевых уровней VD в 52,9% случаев.

4. Применение разработанной модели прогнозирования дефицита и недостаточности VD у пациенток поздней постменопаузы позволит с хорошей надёжностью (85,9%) предсказать вероятность сниженного сывороточного уровня 25(ОН)D (чувствительность - 94,7%, специфичность - 51,7%).

5. Генотип GG полиморфизма *rs1544410* (283 G>A, BSMI) гена *VDR* определён в 40%, AG – в 47%, AA – в 13% случаев. Пациентки позднего периода постменопаузы с генотипом GG характеризуются более низкими показателями индекса коморбидности Charlson ($p = 0,032$), обменно-эндокринных ($p = 0,011$) и психоэмоциональных менопаузальных расстройств ($p = 0,043$) по сравнению с носительницами генотипов AA/AG. Генетическим маркером увеличения показателей когнитивных функций в ответ на применение стандартных лечебных и/или поддерживающих доз колекальциферола определён генотип AA ($p = 0,002$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам позднего периода постменопаузы целесообразно проведение скрининга дефицита или недостаточности VD с помощью разработанной математической модели (3).

$$P = 1 / (1 + e^{-Z}) \quad (3)$$

где e – основание натуральных логарифмов 2,71...;

$$Z = 0,121 \times \text{возраст (лет)} + 0,138 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} - 0,3063 \times \text{анамнез приёма профилактических доз (400-2000 МЕ) колекальциферола (0-нет, 1-да)} + 1,571 \times \text{анамнез переломов (0-нет, 1-да)} - 10,425.$$

Установленное значение P больше 50,0% позволяет предположить дефицит или недостаточность VD, менее 50,0% - нет.

2. Анамнез предшествующего применения профилактических (400-2000 МЕ) доз колекальциферола обуславливает 45,5% дефицита и недостаточности VD и определяет необходимость скрининга уровня 25(ОН)D у пациенток позднего периода постменопаузы с неуточнённым статусом VD.

3. Применение рекомендованных РАЭ стандартных лечебных доз (7000 МЕ/сутки продолжительностью 4 недели при недостаточности VD и 8 недель – при дефиците VD) с переходом на поддерживающие дозы колекальциферола (2000 МЕ/сутки) в течение не менее 6 месяцев способствует достижению целевых значений сывороточного кальцидиола в 52,9% случаев, редукции клиники нейровегетативных расстройств менопаузы и улучшению способности удерживать равновесие в покое.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Уровень обеспеченности витамином D₃ у пациенток в постменопаузе / А. А. Вихарева, Е. А. Сафьяник, А. А. Попов, Н. В. Изможерова. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы III Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, III Форума медицинских и фармацевтических ВУЗов России "За качественное образование", Екатеринбург, 3-5 апреля 2018 г. В 3 томах. Т. 1 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2018. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 290–294. – Загл. с титул. экрана.

2. Вихарева, А. А. Вклад дефицита витамина D в клинику постменопаузальных расстройств и качество жизни женщин в поздней постменопаузе / А. А. Вихарева, М. А. Шамбатов // IV Съезд терапевтов УФО : сборник тезисов, Екатеринбург, 1-2 ноября 2018 года / Российское научное медицинское общество терапевтов. – [Екатеринбург], 2018. – С. 62.

3. Оценка обеспеченности витамином D₃ женщин позднего постменопаузального периода, имеющих высокие риски остеопоротических переломов / А. А. Вихарева, Е. А. Сафьяник, А. А. Попов, Н. В. Изможерова. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы IV Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, IV Форума медицинских и фармацевтических ВУЗов России «За качественное образование», Екатеринбург, 10-12 апреля 2019 г. В 3 томах. Т. 1 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2019. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 313–318. – Загл. с титул. экрана.

4. Serum vitamin D level associated with cognitive and physical functioning of postmenopausal women / A. A. Popov, N. V. Izmozherova, E. A. Safianik, A. A. Vikhareva, V. M. Bakhtin, M. A. Shambatov // World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : Abstract Book, April 4-7, 2019 / International Osteoporosis Foundation, European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. – Paris, 2019. – Pp. 464–465.

5. Вихарева, А. А. Вклад дефицита витамина D в физическое функционирование пациенток в поздней постменопаузе и возможности его коррекции / А. А. Вихарева, Е. А. Сафьяник // XIV Национальный конгресс терапевтов с международным участием : сборник тезисов : посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина, Москва, 20-22 ноября 2019 года. – Москва, 2019. – С. 119.

6. Оценка вклада обеспеченности витамином D₃ в формирование сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе / А. А. Вихарева, Е. А. Сафьяник, А. А. Попов, Н. В. Изможерова. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы V Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию Медицинского образования на Урале, Екатеринбург, 9-10 апреля 2020 г. В 3 томах. Т. 1 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2020. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 236–241. – Загл. с титул. экрана.

7. Вихарева, А. А. Молекулярные механизмы влияния витамина D на мышечную ткань и нейро-мышечную передачу (обзор литературы) / А. А. Вихарева, Н. В. Изможерова, А. А. Попов. – DOI 10.25694/URMJ.2020.06.32 // Уральский медицинский журнал. – 2020. - № 6(189). – С. 144-152.

8. Промежуточная оценка обеспеченности витамином D в проспективной когорте женщин в поздней постменопаузе / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. А. Вихарева, Е. А.

Сафьяник, А. В. Спевак. – DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-19-24-29 // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16, № 19. – С. 24–29.

9. Personal fracture risk awareness and vitamin D sustenance in postmenopausal women / A. A. Popov, N. V. Izmozherova, A. A. Vikhareva, E. A. Safianik, A. V. Spevak // World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : AbstractBook, Virtual congress, August 20-22, 2020 / International Osteoporosis Foundation, European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. – Amsterdam, 2020. – P. 445.

10. Вихарева, А. А. Вклад дефицита витамина D в коморбидную патологию пациенток в поздней постменопаузе // V Съезд терапевтов УФО : сборник тезисов : посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского, Екатеринбург, 29-30 октября 2020 года / Российское научное медицинское общество терапевтов. – Екатеринбург, 2020. – С. 8.

11. Вихарева, А. А. Вклад коморбидности в физическое функционирование и качество жизни у женщин в поздней постменопаузе // 15 Национальный конгресс терапевтов с международным участием : сборник тезисов : посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского, Москва, 18–20 ноября 2020 года. – Москва, 2020. – С. 105.

12. Клинический случай генетического обследования пациентки в поздней постменопаузе: оценка полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR): FokI и A283G (BsmI) / А. А. Вихарева, Е. А. Сафьяник, А. А. Попов, Н. В. Изможерова. – DOI 10.37489/2588-0527-2020-2-28-29 // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2020. – № 2. – С. 28–29.

13. Влияние приёма колекальциферола на обеспеченность витамином D и физическое функционирование женщин поздней постменопаузы / А.А. Вихарева, Е.А. Сафьяник, Н.В. Изможерова, А. А. Попов. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : материалы VI Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвященной году науки и технологий, Екатеринбург, 8-9 апреля 2021 г. В 3 томах. Т. 1 / ответственный редактор Н. А. Цап. – Екатеринбург, 2021. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 201–206. – Загл. с титул. экрана.

14. Вихарева, А. А. Полиморфизм гена рецептора витамина D A283G в популяции постменопаузальных пациенток города Екатеринбурга / А. А. Вихарева, В. М. Бахтин, Е. А. Сафьяник // 16 Национальный конгресс терапевтов с международным участием : сборник тезисов : посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева, Москва, 17–19 ноября 2021 года. – Москва, 2021. – С. 100.

15. Оценка влияния полиморфизма гена рецептора витамина D A283G на тяжесть менопаузальных расстройств и качество жизни постменопаузальных женщин города Екатеринбурга / А. А. Вихарева, Е. А. Сафьяник, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. В. Рябинина. – DOI 10.37489/2588-0527-2021-2-4-5 // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2021. – № 2. – С. 4–5.

16. Клинико-функциональные особенности и коморбидность пациенток постменопаузального периода на фоне приёма низких доз холекальциферола / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. В. Рябинина, А. А. Вихарева, Е. А. Сафьяник, А. В. Спевак. – DOI 10.52420/2071-5943-2022-21-1-48-56 // Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 48-56.

17. Эффективность применения холекальциферола в выборке постменопаузальных женщин / А. А. Вихарева, Е. А. Сафьяник, А. В. Спевак, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. В. Рябинина. – Текст : электронный // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : сборник статей VII Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. / ответственный редактор Я. Г.

Божко. – Екатеринбург, 2022. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 341–347. – Загл. с титул. экрана.

18. **Анализ полиморфизма BsmI (rs1544410) гена рецептора витамина D и клинического эффекта коррекции уровня 25(OH)D в популяции женщин поздней постменопаузы города Екатеринбурга / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. В. Рябинина, А. А. Вихарева, Е. А. Сафьяник, А. В. Спевак. – DOI 10.18565/therapy.2022.4.31-40 // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 4(56). – С. 31–40.**

19. Frequency of rs1544410 vitamin D receptor gene polymorphisms in Yekaterinburg postmenopausal women sampling / A. A. Vikhareva, N. V. Izmozherova, A. A. Popov, E. A. Safianik, A. V. Ryabinina // World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases : AbstractBook, Virtual congress, March 24-26, 2022 / International Osteoporosis Foundation, European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. – Amsterdam, 2022. – P. 467.

20. Вихарева, А. А. Синдром старческой астении, коморбидность и выраженность расстройств поздней постменопаузы в популяции жительниц города Екатеринбурга // VI Съезд терапевтов Уральского федерального округа : сборник тезисов : посвящается 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова, Екатеринбург, 23-24 июня 2022 года / Российское научное медицинское общество терапевтов. – Екатеринбург, 2022. – С. 25–26.

21. Вихарева, А. А. Оценка Ассоциации Полиморфизма BSMI (A>G) гена рецептора витамина D с низкой минеральной плотностью кости и переломами в выборке женщин поздней постменопаузы / А. А. Вихарева, А. В. Спевак, М. А. Шамбатов. – DOI 10.14341/osteo12993 // Остеопороз и остеопатии. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 28–29.

22. **Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с обеспеченностью витамином D у женщин в поздней постменопаузе / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. В. Рябинина, А. А. Вихарева, Е. А. Сафьяник, А. В. Спевак, М. А. Шамбатов, В. М. Бахтин. – DOI 10.14341/omet12737 // Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 4–12.**

23. Анализ факторов риска снижения уровня кальцидиола у пациенток в поздней постменопаузе: результаты одномоментного исследования / А. А. Вихарева, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. В. Рябинина. – Текст : электронный // Вестник УГМУ. – 2023. – № 2. – С. 52–60. – URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_54242339_31586434.pdf. – Дата публикации: 02.08.2023.

24. Оценка ассоциаций полиморфизма BSMI (A>G) гена рецептора витамина D с хронической соматической патологией у женщин поздней постменопаузы / А. А. Вихарева, Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. В. Рябинина // «Научная высота» : сборник тезисов докладов открытого конкурса молодых ученых, Екатеринбург, 20-21 апреля 2023 г. / отв. ред. Н.А. Тарасова. – Екатеринбург, 2023. – С. 58-60.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- CI – 95% confidence interval (доверительный интервал)
Me – Median (медиана)
MMSE - Mini Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса)
OR – odds ratio (отношение шансов)
VD – Vitamin D (витамин D)
VDR- Vitamin D receptor (рецептор витамина D)
АГ – артериальная гипертензия
АЛТ-аланинаминотрансфераза
АО – абдоминальное ожирение
АСТ-аспартатаминотрансфераза
ВАШ - Визуально-аналоговая шкала
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГМК-КоА редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ИМТ – индекс массы тела
МГТ – менопаузальная гормональная терапия
ММИ – модифицированный менопаузальный индекс
НГН – нарушение гликемии натощак
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ОБ – окружность бёдер
ОТ – окружность талии
РАЭ – Российская ассоциация эндокринологов
СИ - силовой индекс
СКФ-скорость клубочковой фильтрации
ТГ - триглицериды
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
25(OH)D – 25-гидроксивитамин D (кальцидиол)

Вихарева Анна Андреевна

ВКЛАД ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D В ФОРМИРОВАНИЕ КОМОРБИДНОЙ
ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.02
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 21.03.2024 г.

Подписано в печать 21.03.2024 г. Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 1,0.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Заказ № 7825. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии
ООО «Издательство УМЦ УПИ»
г. Екатеринбург, ул. Гагарина, 35а, оф. 2.
Тел.: (343) 362-91-16, 362-91-17.