ISSN 0300-9092 (печ. вер.), ISSN 2412-5679 (эл. вер.)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

акушерство и гинекология



9 /2021

■ Таскина В.Ю., Демкина А.Е., Владзимирский А.В., Морозов С.П., Шкода А.С., Газашвили Т.М., Яковлева И.В., Шувалова М.П., Холин А.М. Дистанционное диспансерное наблюдение в акушерстве: состояние проблемы и перспективы

■ Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Зафириди Н.В., Федюнина И.А., Асланов А.Г. Ранняя задержка роста плода: новый подход к выбору тактики ведения

■ Юрова М.В., Чаговец В.В., Франкевич В.Е., Стародубцева Н.Л., Хабас Г.Н., Павлович С.В. Дифференциация серозных новообразований яичников на основании масс-спектрометрического анализа липидного профиля сыворотки крови: пилотное исследование

Scientific and practical journal
AND OBSTETRICS GYNECOLOGY
(Moscow)

■ Taskina V.Yu., Demkina A.E., Vladzimirsky A.V., Morozov S.P., Shkoda A.S., Gazashvili T.M., Yakovleva I.V., Shuvalova M.P., Kholin A.M. Tele-follow-up in obstetrics: the problem state and prospects

■ Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Zafiridi N.V., Fedyunina I.A., Aslanov A.G. Early fetal growth restriction: a new approach to guide the choice of management strategy

■ Iurova M.V., Chagovets V.V., Frankevich V.E., Starodubtseva N.L., Khabas G.N., Pavlovich S.V. Differential diagnosis of serous ovarian tumors using mass spectrometry-based serum lipid profiling: a pilot study

PHILIPS

Здоровье матери и ребенка



С **Philips** от первого обращения до послеродового ухода

Система IntelliSpace Perinatal является одновременно центральным монитором и медицинской информационной системой способной объединить в единую сеть фетальные мониторы, выпущенные компанией PHILIPS и другими производителями*.

Эта система позволяет специалистам получать требуемую информацию там, где это необходимо, и при необходимости консультироваться с коллегами на всех этапах родовспоможения.

Медицинская документация матери и плода ведется на основе физиологических показателей, собираемых фетальными мониторами и обрабатываемых в системе IntelliSpace Perinatal.

Специалисты могут отслеживать изменения в состоянии матери и плода во время родов. На информационных панелях IntelliSpace Perinatal отображается сводка всех собранных данных, а также информация о состоянии плода и последние данные лабораторных исследований.

Кроме того, в окне пациента приводится кардиотокограмма, данные АД, ЧСС, температура матери и сведения о болевых ощущениях и кровотечениях.

Наша система обеспечивает простой и гибкий доступ к данным

о состоянии матери и плода из дома, клиники или у кровати пациента, в том числе с помощью смартфонов и прочих мобильных устройств.

Гибкий доступ к сведениям о пациентах помогает специалистам своевременно идентифицировать проблемные физиологические показатели, что позволяет вносить коррективы в план лечения, даже вне лечебного учреждения.





Система IntelliSpace Perinatal сопровождает пациентов в течение всего периода оказания медицинской помощи – от первого посещения после наступления беременности до родов, послеродового ухода, выписки, контрольных посещений, помощи новорожденным, посещений гинеколога, а также во время пребывания новорожденных в отделении интенсивной терапии.

Компания Philips понимает, что повышение качества медицинской помощи – это сложный процесс, и у нас есть необходимые средства и опыт работы, которые помогут вам достичь намеченной цели.

РУ РЗН 2013/1289 - Станция центрального наблюдения IntelliSpace Perinatal является принадлежностью к Монитору фетальному Avalon, исполнения Avalon FM20, Avalon FM30.

innovation + you

* возможность подключения фетальных мониторов в единую сеть определяется списком поддерживаемых устройств.

Реклама

ISSN 0300-9092 (печ. вер.), ISSN 2412-5679 (эл. вер.)

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМ. АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА МИНЗДРАВА РФ
РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ



акушерство и гинекология

9 /2021

https://aig-journal.ru

Научно-практический журнал

Основан в 1922 г.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.В. АДАМЯН, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
И.А. АПОЛИХИНА, проф., д.м.н. (Москва)
Л.А. АШРАФЯН, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
О.Р. БАЕВ, проф., д.м.н. (Москва)
В.С. БАРАНОВ, чл.-корр. РАН, проф., д.б.н. (Санкт-Петербург)
И.И. БАРАНОВ, проф., д.м.н. (Москва)
Е.Л. БОКЕРИЯ, д.м.н. (Москва)
М.Ю. ВЫСОКИХ, к.б.н. (Москва)
А.И. ГУС, проф., д.м.н. (Москва)
В.В. ДАВЫДОВ, проф., д.м.н. (Москва)
Д.Н. ДЕГТЯРЕВ, проф., д.м.н. (Москва)
Ю.Э. ДОБРОХОТОВА, проф., д.м.н. (Москва)
Н.В. ДОЛГУШИНА, проф., д.м.н. (Москва)
Э.Р. ДУРИНЯН, доц., к.м.н. (Москва)
Н.В. ЗАРОЧЕНЦЕВА, проф. РАН (Москва)
Н.Е. КАН, проф., д.м.н. (Москва)
Е.Ф. КИРА, проф., д.м.н. (Москва)
И.Ю.КОГАН, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.И. КРАСНОПОЛЬСКИЙ, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
Л.В. КРЕЧЕТОВА, д.м.н. (Москва)
С.А. ЛЕВАКОВ, проф., д.м.н. (Москва)
Л.С. ЛОГУТОВА, проф., д.м.н. (Москва)
А.Д. МАКАЦАРИЯ, акад. РАН, проф., д.м.н.
И.Б. МАНУХИН, проф., д.м.н. (Москва)
А.А. МОХОВ, проф., д.ю.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, проф., д.м.н. (Москва)
Т.В. ПРИПУТНЕВИЧ, д.м.н. (Москва)
А.В. ПЫРЕГОВ, проф., д.м.н. (Москва)
В.Е. РАДЗИНСКИЙ, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
Д.В. РЕБРИКОВ, проф. РАН, д.б.н. (Москва)
Г.М. САВЕЛЬЕВА, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
С.А. СЕЛЬКОВ, проф., д.м.н. (Санкт-Петербург)
А.Н. СЕНЧА, д.м.н. (Москва)
И.С. СИДОРОВА, акад. РАН, проф. д.м.н. (Москва)
А.Е. СОЛОПОВА, д.м.н. (Москва)
А.Н. СТРИЖАКОВ, акад. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ, д.м.н. (Москва)
Д.Ю. ТРОФИМОВ, проф. РАН, д.б.н. (Москва)
В.Л. ТЮТЮННИК, проф., д.м.н. (Москва)
Т.А. ФЕДОРОВА, проф., д.м.н. (Москва)
В.Е. ФРАНКЕВИЧ, к.ф.-м.н. (Москва)
А.З. ХАШУКОЕВА, проф., д.м.н. (Москва)
Р.Г. ШМАКОВ, проф. РАН, д.м.н. (Москва)
М.П. ШУВАЛОВА, к.м.н. (Москва)
BIRGIT ARABIN, prof (Berlin Germany)
FRANK A. CHERVENAK, MD, MMM (New York USA)
JOACHIM W. DUDENHAUSEN, prof (Berlin, Germany)
MOSHE HOD, prof (Israel)

Главный редактор
Г.Т. СУХИХ
акад. РАН, проф., д.м.н., чл. EASE, Москва

Зам. главного редактора
В.Н. СЕРОВ
акад. РАН, проф., д.м.н., Москва

Зам. главного редактора
Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ
д.м.н., чл. EASE, Москва

Ответственный секретарь
А.И. ЩЕГОЛЕВ
проф., д.м.н., Москва

Научный редактор
Э.Р. ДУРИНЯН
доц., к.м.н., Москва

Научный редактор
В.А. АКСЕНОВ
к.м.н. вице-президент
Межрегиональной общественной организации
«Общество специалистов
доказательной медицины»

Зав. редакцией
Е.В. КОНОВАЛ-ШОРОХОВА

АДРЕС РЕДАКЦИИ:
117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: (495) 438-69-46
E-mail: aig@oparina4.ru

Зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-36074 от 23 апреля 2009 г.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Е.Н. БАЙБАРИНА, проф., д.м.н. (Москва)
Н.В. БАШМАКОВА, проф., д.м.н. (Екатеринбург)
А.В. ДЕГТЯРЕВА, проф., д.м.н. (Москва)
А.Е. ДОННИКОВ, к.м.н. (Москва)
Р.М. ЕСАЯН, к.м.н. (Москва)
С.Н. ЗАНЬКО, проф., д.м.н. (Витебск)
В.В. ЗУБКОВ, д.м.н. (Москва)
Т.С. КАЧАЛИНА, проф., д.м.н. (Н. Новгород)
В.В. КОВАЛЕВ, проф., д.м.н. (Екатеринбург)
Е.А. КОГАН, проф., д.м.н. (Москва)
И.Н. КОСТИН, проф., д.м.н. (Москва)
А.М. КРАСНЫЙ, к.б.н. (Москва)
Ш.М. КУРБАНОВ, проф., д.м.н. (Душанбе)
В.Н. ЛОКШИН, проф., д.м.н. (Алматы)
А.И. МАЛЫШКИНА, проф., д.м.н. (Иваново)
Г.Б. МАЛЬГИНА, д.м.н. (Екатеринбург)
Б.И. МЕДВЕДЕВ, проф., д.м.н. (Челябинск)
Т.А. НАЗАРЕНКО, проф., д.м.н. (Москва)
М.А. НИКОЛАЕВА, д.б.н. (Москва)
С.В. ПАВЛОВИЧ, к.м.н. (Москва)
О.Г. ПЕКАРЕВ, проф., д.м.н. (Москва)
Г.А. ПЕНЖОЯН, проф., д.м.н. (Краснодар)
И.И. РЮМИНА, проф., д.м.н. (Москва)
И.А. САЛОВ, проф., д.м.н. (Саратов)
Д.Н. СИЛАЧЕВ, д.б.н. (Москва)
Е.В. УВАРОВА, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва)
И.Ф. ФАТКУЛЛИН, проф., д.м.н. (Казань)
Т.Х. ФАТХУТДИНОВ, д.м.н. (Москва)
О.С. ФИЛИППОВ, проф., д.м.н. (Москва)
С.В. ХАБАРОВ, проф., д.м.н. (Тула)
З.С. ХОДЖАЕВА, проф., д.м.н. (Москва)
С.В. ХОХЛОВА, д.м.н. (Москва)
Г.Е. ЧЕРНУХА, проф., д.м.н. (Москва)
Е.Л. ЯРОЦКАЯ, проф., д.м.н. (Москва)
А. ГРАЦИОТТИН, проф. (Милан, Италия)
Х. ВИЛЛАР, проф. (Оксфорд, Великобритания)
С. КЕННЕДИ, проф. (Оксфорд, Великобритания)
Т. МАХМУД, проф. (Керколди, Великобритания)
ДЖ.К. ДИ РЕНЦО, проф. (Перуджа, Италия)
В. СЕНИКАС, проф. (Оттава, Канада)
ДЖ. ШЬЯРРА, проф. (Чикаго, США)

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Импакт-фактор РИНЦ: 5-летний – 0,862, 2-летний – 1,183.
Журнал «Акушерство и гинекология» представлен в следующих международных информационных изданиях:
Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodicals Directory;
включен в продукты EBSCO; входит в Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; представлен в базе данных SCOPUS.

УЧРЕДИТЕЛИ

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
акушерства, гинекологии и перинатологии
им. академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(член Ассоциации научных редакторов и издателей – АНРИ)

Общероссийская общественная организация
«Российское общество акушеров-гинекологов»

Журнал «Акушерство и гинекология»
член Международного Комитета
по публикационной этике (COPE), WAME

Дата выхода 22.09.2021

bionika media

ИЗДАТЕЛЬ ООО «Бионика Медиа»

Адрес для корреспонденции:
Адрес: 117485 Москва, ул. Обручева, д. 30/1, стр. 2
www.bionika-media.ru
Председатель Совета директоров: И.Г. Красивская
Генеральный директор: О.О. Горяинова

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»
Руководитель департамента по рекламе в медицинской прессе: Н.И. Дивлекеева

Руководитель направления Женское здоровье:
Михно О.А.

Департамент по рекламе в медицинской прессе:
А.Д. Луковкина, А.А. Пантелеева

Арт-директор: М.А. Лындина

Отдел дизайна и верстки:
М.Н. Григорьева,
М.И. Полякова, А.И. Смирнов

Корректор — Е.В. Селиверстова

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 786-25-41
E-mail: podpiska@bionika.ru
Свободная цена

Индексы по каталогу «Почта России»

ПР282 — подписка на полгода

Формат 60×90 1/8. Печ. л. 16. Отпечатано в ООО «Борус-Принт». Тираж 10 000 экз. Адрес: 115201, г. Москва, МО Москворечье-Сабурово вн.тер.г., 1-ый Котляковский пер., д.3, этаж 1, пом. 1/12

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Акушерство и гинекология»
допускается только с письменного разрешения Издателя ООО «Бионика Медиа»

© ООО «Бионика Медиа»

ISSN 0300-9092 (print. ver.), ISSN 2412-5679 (online ver.)

NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER FOR OBSTETRICS,
GYNECOLOGY AND PERINATOLOGY NAMED AFTER ACADEMICIAN V.I. KULAKOV
OF MINISTRY OF HEALTHCARE OF RUSSIAN FEDERATION
RUSSIAN SOCIETY OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS



OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

AKUSHERSTVO I GINEKOLOGIYA (MOSCOW)

Scientific and Practical Journal

9 /2021

https://aig-journal.ru

Founded in 1922

EDITORIAL BOARD:

L.V. ADAMYAN, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
I.A. APOLIKHINA, prof., MD (Moscow)
L.A. ASHRAFYAN, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
O.R. BAEV, prof., MD (Moscow)
V.S. BARANOV, corr. member RAS, prof., Sc.D. (St. Petersburg)
I.I. BARANOV, prof., MD (Moscow)
E.L. BOKERIYA, MD (MOSCOW)
M.Yu. VYSOKHIKH, PhD (Moscow)
A.I. GUS, prof., MD (Moscow)
V.V. DAVIDOV, prof., MD (Moscow)
D.N. DEGTYAREV, prof., MD (Moscow)
Yu.E. DOBROKHOTOVA, prof., MD (Moscow)
N.V. DOLGUSHINA, prof., MD (Moscow)
E.R. DURINYAN, PhD (Moscow)
N.V. ZAROCHENTSEVA, Prof RAS, MD (Moscow)
N.E. KAN, prof., MD (Moscow)
E.F. KIRA, prof., MD (Moscow)
I.Yu. KOGAN, corr. member RAS, prof., MD (St. Petersburg)
V.I. KRASNOPOLSKIY, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
L.V. KRECHETOVA, MD (Moscow)
S.A. LEVAKOV, prof., MD (Moscow)
L.S. LOGUTOVA, prof., MD (Moscow)
A.D. MAKATSARIYA, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
I.B. MANUKHIN, prof., MD (Moscow)
A.A. MOKHOV, prof., Doctor of Law (Moscow)
V.N. PRILEPSKAYA, prof., MD (Moscow)
T.V. PRIPUTNEVICH, MD (Moscow)
A.V. PYREGOV, prof., MD (Moscow)
V.E. RADZINSKY, corr. member RAS, prof., MD (Moscow)
D.V. REBRIKOV, prof. RAS, PhD (Moscow)
G.M. SAVELYEVA, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
S.A. SELKOV, prof., MD (St. Petersburg)
A.N. SENCHA, MD (Moscow)
I.S. SIDOROVA, Acad. RAS, prof. MD (Moscow)
A.E. SOLOPOVA, MD (Moscow)
A.N. STRIZHAKOV, Acad. RAS, prof., MD (Moscow)
N.K. TETRUASHVILI, MD (Moscow)
D.Yu. TROFIMOV, prof. RAS, Sc.D. (Moscow)
V.L. TYUTYUNNIK, prof., MD (Moscow)
T.A. FEDOROVA, prof., MD (Moscow)
V.E. FRANKEVICH, PhD (Moscow)
A.Z. KHASHUKOEVA, prof., MD (Moscow)
R.G. SHMAKOV, prof. RAS, MD (Moscow)
M.P. SHUVALOVA, PhD (Moscow)
BIRGIT ARABIN, prof (Berlin Germany)
FRANK A. CHERVENAK, MD, MMM (New York USA)
JOACHIM W. DUDENHAUSEN, prof (Berlin, Germany)
MOSHE HOD, prof (Israel)

Editor-in-Chief
G.T. SUKHIKH
Acad. RAS, prof., MD, member of EASE, Moscow

Deputy Editor-in-Chief
V.N. SEROV
Acad. RAS, prof., MD, Moscow

Deputy Editor-in-Chief
E.G. KHILKEVICH
MD, member of EASE, Moscow

Executive secretary
A.I. SHCHEGOLEV
prof., MD, Moscow

Science editor
E.R. DURINYAN
assoc. prof., PhD, Moscow

Science Editor
V.A. AKSENOV
MD, PhD, Vice-president of the Public Interregional Organization "Society of specialists in evidence-based medicine"

Managing Editor
E.V. KONOVAL-SHOROKHOVA

EDITORIAL OFFICE:
4, Academician Oparin Street, Moscow, Russia 117997
Telephone: (495) 438-69-46
E-mail: aig@oparina4.ru

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor)
PI No FS77-36074, April 23, 2009

EDITORIAL COUNCIL:

E.N. BAYBARINA, prof., MD (Moscow)
N.V. BASHMAKOVA, prof., MD (Ekaterinburg)
A.V. DEGTYAREVA, prof., MD (Moscow)
A.E. DONNIKOV, PhD (Москва)
R.M.ESAYAN,PhD (Moscow)
S.N. ZANKO, prof., MD (Vitebsk)
V.V. ZUBKOV, MD (Moscow)
T.S. KACHALINA, prof., MD (N. Novgorod)
V.V. KOVALEV, prof., MD (Ekaterinburg)
E.A. KOGAN, prof., MD (Moscow)
I.N. KOSTIN, prof., MD (Moscow)
A.M. KRASNYI, PhD (Moscow)
Sh.M. KURBANOV, prof., MD (Dushanbe)
V.N. LOKSHIN, prof., MD (Almaty)
A.I. MALYSHKINA, prof., MD (Ivanovo)
G.B. MALGINA, MD (Ekaterinburg)
B.I. MEDVEDEV, prof., MD (Chelyabinsk)
T.A. NAZARENKO, prof., MD (Moscow)
M.A. NIKOLAEVA, PhD (Moscow)
S.V. PAVLOVICH, PhD (Moscow)
O.G. PEKAREV, prof., MD (Moscow)
A.G. PENZHOYAN, Prof., MD (Krasnodar)
I.I. RYUMINA, prof., MD (Moscow)
I.A. SALOV, prof., MD (Saratov)
D.N. SILACHEV , PhD (Moscow)
E.V. UVAROVA, corr. member RAS,prof., MD (Moscow)
I.F. FATKULLIN, prof., MD (Kazan)
T.Kh. FATHUDINOV, MD (Moscow)
O.S. FILIPPOV, prof., MD (Moscow)
S.V. KHABAROV, prof., MD (Tula)
Z.S. KHODZHAEVA, prof., MD (Moscow)
S.V. KHOKHLOVA, MD (Moscow)
G.E. CHERNUKHA, prof., MD (Moscow)
E.L. YAROTSKAYA, prof., MD (Moscow)
A. GRAZIOTTIN, prof. (Milan, Italy)
J. VILLAR, prof. (Kirkcaldy, United Kingdom)
S. KENNEDY, prof. (Oxford, United Kingdom)
T. MAHMOOD, prof. (Oxford, United Kingdom)
G.C. DI RENZO, prof. (Perugia, Italy)
V. SENIKAS, prof. (Ottawa, Canada)
J. SCIARRA, prof. (Chicago, USA)

The journal is included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals in which major scientific results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences should be published. RISC impact factor: 5 years – 0.862, 2 years – 1.183.
The journal is presented in the following international publications: Abstracts of Bulgarian Scientific Medical Literature; Experta Medica; Ulrich's International Periodical Directory; included in EBSCO products; presented in Russian Science Citation Index, Emerging Sources Citation Index; included in SCOPUS database.

FOUNDERS

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation (member of Association of Science Editors and Publishers)

Russian Society of Obstetricians and Gynecologists

Journal Obstetrics and Gynecology (Moscow) member of Committee on Publication Ethics (COPE), WAME

Date of issue 22.09.2021

bionika media

PUBLISHER
Bionika Media Ltd.
Address for correspondence:
30/1 bldg. 2 Obrucheva str., Moscow, Russia, 117485

Chairman of the Board of Directors: I.G. Krasivskaya
General manager: O.O. Goryainova

Advertising
Bionika Media Ltd.
Head of the department of advertising in the medical press:
N.I. Divlekeeva

Head of direction Women's health:
Mikhno O.A.

The department of advertising in the medical press:
A.D. Lukovkina, A.A. Panteleeva

Art Director: M.A. Lyndina

Department of design and page-proofs:
M.N. Grigoryeva,
M.I. Polyakova, A.I. Smirnov

Proof reader – E.V. Seliverstova

Subscription and distribution:
Telephone: (495) 786-25-41
E-mail: podpiska@bionika.ru

Open price
Indexes in Russian Post
ПР282 – half-year subscription

Format 60×90 1/8. Printed pages 16. Printed at LLC «Borus-Print». Printing 10 000 copies. Address: 115201, Moscow, 1st Kotlyakovsky Lane, 3, floor 1, room 1/12.
Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form is allowed only with written authorization from The Publisher (Bionika Media Ltd.)

© Bionika Media Ltd.

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Николаева А.В., Козлова А.А., Баранов И.И., Припутневич Т.В. Современные представления о взаимосвязи кишечной и вагинальной микробиот 5

Таскина В.Ю., Демкина А.Е., Владзимирский А.В., Морозов С.П., Шкода А.С., Газашвили Т.М., Яковлева И.В., Шувалова М.П., Холин А.М. Дистанционное диспансерное наблюдение в акушерстве: состояние проблемы и перспективы 12

Гависова А.А., Шевцова М.А., Цховребова Л.Т. Особенности тканевого метаболизма андрогенов в эндометрии: современный взгляд 21

Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Аттоева Д.И. Дисбиотические нарушения и показатели врожденного иммунитета при бактериальном вагинозе 28

Паневин Т.С., Юренева С.В. Менопаузальная гормонотерапия при ревматических заболеваниях (подагра) 36

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Зафириди Н.В., Федюнина И.А., Асланов А.Г. Ранняя задержка роста плода: новый подход к выбору тактики ведения 42

Караваева А.Л., Зубков В.В., Стародубцева Н.Л., Тимофеева Л.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Баев О.Р., Низяева Н.В. Взаимосвязь содержания специфического протеина SERPINA1 в моче беременных с тяжестью преэклампсии и перинатальными исходами 50

Крукиер И.И., Левкович М.А., Авруцкая В.В., Чурюкина Э.В., Никашина А.А., Чикина Л.Г. Роль продукции цитокинов, органических кислот в сыворотке крови и амниотической жидкости в развитии спонтанных преждевременных родов 60

Баев О.Р., Карапетян А.О., Бабич Д.А., Сухих Г.Т. Сравнение эффективности и безопасности мифепристона для преиндукции родов при амбулаторном и стационарном применении: протокол рандомизированного контролируемого испытания 66

Машинец Н.В., Демидов В.Н., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Буров А.А., Филиппова Е.А., Козлова А.В., Кулабухова Е.А., Гус А.И. Пренатальная ультразвуковая диагностика и исходы врожденных пороков легкого у плода. Опыт Центра за 10-летний период: 363 наблюдения 72

Сидорова И.С., Никитина Н.А., Агеев М.Б., Кокин А.А. Цереброваскулярные нарушения при тяжелой преэклампсии и эклампсии 81

Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Сиротина С.С., Чурносов М.И. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов рецепторов эстрогенов и прогестерона с развитием генитального эндометриоза 93

Мельников М.В., Хилькевич Е.Г., Чупрынин В.Д., Чурсин В.В. Осложнения хирургического лечения пациенток с колоректальным эндометриозом 100

Юрова М.В., Чаговец В.В., Франкевич В.Е., Стародубцева Н.Л., Хабас Г.Н., Павлович С.В. Дифференциация серозных новообразований яичников на основании масс-спектрометрического анализа липидного профиля сыворотки крови: пилотное исследование 107

Леваков С.А., Обухова Е.А., Шешукова Н.А., Большакова О.В., Шахпаронов М.И., Антипова Н.В. Возможность использования длинных некодирующих РНК в прогнозировании развития злокачественной трансформации цервикального эпителия 120

CONTENTS

REVIEWS

Nikolaeva A.V., Kozlova A.A., Baranov I.I., Priputnevich T.V. Current understanding of the relationship between gut and vaginal microbiotas 5

Taskina V.Yu., Demkina A.E., Vladzimirsky A.V., Morozov S.P., Shkoda A.S., Gazashvili T.M., Yakovleva I.V., Shuvalova M.P., Kholin A.M. Tele-follow-up in obstetrics: the problem state and prospects 12

Gavisova A.A., Shevtsova M.A., Tskhovrebova L.T. Features of endometrial tissue metabolism of androgens: a modern view 21

Uruimagova A.T., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E., Attoeva D.I. Dysbiotic disorders and innate immunity indices in bacterial vaginosis 28

Panevin T.S., Yureneva S.V. Menopausal hormone therapy for rheumatic diseases (gout) 36

ORIGINAL ARTICLES

Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Zafiridi N.V., Fedyunina I.A., Aslanov A.G. Early fetal growth restriction: a new approach to guide the choice of management strategy 42

Karavaeva A.L., Zubkov V.V., Starodubtseva N.L., Timofeeva L.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Baev O.R., Nizyaeva N.V. Association between the level of specific urinary SERPINA1 protein in pregnant women and the severity of preeclampsia and perinatal outcomes 50

Krukier I.I., Levkovich M.A., Avrutskaya V.V, Churyukina E.V., Nikashina A.A., Chikina L.G. The role of cytokines and organic acids production in the blood serum and amniotic fluid in spontaneous preterm labor 60

Baev O.R., Karapetyan A.O., Babich D.A., Sukhikh G.T. Comparison of outpatient with inpatient mifepristone usage for cervical ripening: study protocol for a randomized controlled trial 66

Mashinets N.V., Demidov V.N., Dorofeeva E.I., Podurovskaya Yu.L., Burov A.A., Filippova E.A., Kozlova A.V., Kulabukhova E.A., Gus A.I. Prenatal ultrasound diagnosis and outcomes of congenital lung malformations: the Center's 10-year experience with 363 cases 72

Sidorova I.S., Nikitina N.A., Ageev M.B., Kokin A.A. Cerebrovascular disorders associated with severe preeclampsia and eclampsia. 81

Altukhova O.B., Radzinsky B.E., Sirotina S.S., Churnosov M.I. Analysis of the association between the polymorphic variants of estrogen and progesterone receptor genes and genital endometriosis 93

Melnikov M.V., Khilkevich E.G., Chuprynin V.D., Chursin V.V. Complications in the surgical treatment of patients with colorectal endometriosis 100

Iurova M.V., Chagovets V.V., Frankevich V.E., Starodubtseva N.L., Khabas G.N., Pavlovich S.V. Differential diagnosis of serous ovarian tumors using mass spectrometry-based serum lipid profiling: a pilot study 107

Levakov S.A., Obukhova E.A., Sheshukova N.A., Bol'shakova O.V., Shakhparonov M.I., Antipova N.V. Feasibility of using long noncoding RNAs for predicting malignant transformation of cervical epithelium 120

ОБМЕН ОПЫТОМ

Жаров А.В., Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А. Редкие опухоли вульвы с агрессивным характером клинического течения

Гаврилов М.В., Пучкина Г.А., Ермоленко Н.С., Симачева С.А., Сулима А.Н. Опыт применения натурального негормонального средства «Серелис» в терапии климактерического синдрома у женщин в хирургической менопаузе

Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Романовская В.В., Зайдиева З.С., Степанянц И.В. Целесообразность профилактической санации влагалища перед проведением биопсии шейки матки

Аникиев А.В., Бровин Д.Н., Володько Е.А., Окулов А.Б., Андреева Е.Н. Способ феминизирующей пластики при высоком уретро-вагинальном слиянии и длинном общем мочеполовом канале у девочек пубертатного возраста с нарушением формирования пола

Барегамян А.О., Петросян М.К., Чопикян А.С., Бегларян Г.А. Сексуальное и репродуктивное здоровье девочек-подростков

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С. Гестационный сахарный диабет

Лисицына О.И., Хащенко Е.П., Кюрдзиди С.О., Уварова Е.В., Асатурова А.В., Зурабиани З.Р., Чупрынин В.Д. Лейомиома матки больших размеров: обзор литературы и клиническое наблюдение у девочки 16 лет

Быченко В.Г., Кулабухова Е.А., Баев О.Р., Бабич Д.А. Магнитно-резонансная пельвиметрия

Тетерина Т.А., Ищук М.П., Рамазанова М.О., Аполихина И.А. Применение фокусированного ультразвука высокой интенсивности в терапии генитальных форм склероатрофического лихена

Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р. Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста: что должен помнить врач

Курилович Е.О., Волкова О.И., Федорова Т.А., Голубцов В.В., Попович Л.Д., Андреева М.Д., Барковская Н.А., Шмаков Р.Г., Ахиджак А.Н., Хамидулина К.Г. Социально-экономические выгоды адекватной коррекции дефицита железа у беременных

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Богомазова И.М., Белоусова В.С., Тимохина Е.В., Афанасьева Н.В., Храмова Л.С. Успешный опыт проведения системного тромболизиса во время беременности

Кирсанова Т.В., Яроцкая В.Ю., Рюмина И.И., Тимошина И.В., Потапова А.А., Марычева Н.М. Неонатальная волчанка в последовательных беременностях

Шкляев А.Е., Бессонов А.Г., Чушьялова Д.А., Михайлова М.Д., Мелешкина М.В. Сочетание новой коронавирусной инфекции COVID-19 и псевдомембранозного колита в раннем послеродовом периоде: клиническое наблюдение

Протокол Пленума Совета экспертов

EXCHANGE OF EXPERIENCE

127 **Zharov A.V., Kolesnikova E.V., Penzhoyan G.A.** Rare vulvar tumors with their aggressive clinical course

134 **Gavrilov M.V., Puchkina G.A., Ermolenko N.S., Simacheva S.A., Sulima A.N.** Experience with the natural non-hormonal drug Serelis in the therapy of menopausal syndrome in surgical menopausal women

146 **Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Romanovskaya V.V., Zaidieva Z.S., Stepanyants I.V.** The expediency of preventive vaginal sanitation before a cervical biopsy

156 **Anikiev A.V., Brovin D.N., Volodko E.A., Okulov A.B., Andreeva E.N.** A feminization plastic surgical procedure for a high urethrovaginal confluence and a long genitourinary common channel in puberty girls with a disorder of sexual development

164 **Bareghamyan H.H., Petrosyan M.K., Chopikyan A.S., Beglaryan G.A.** Sexual and reproductive health of adolescent girls

GUIDELINE FOR PRACTITIONER

174 **Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Degtyareva Yu.S.** Gestational diabetes mellitus

180 **Lisitsyna O.I., Khashchenko E.P., Kyurdzidi S.O., Uvarova E.V., Asaturova A.V., Zurabiani Z.R., Chuprynin V.D.** Large uterine leiomyoma: a literature review and a clinical case report of a 16-year-old girl

190 **Bychenko V.G., Kulabukhova E.A., Baev O.R., Babich D.A.** Magnetic resonance imaging pelvimetry

199 **Teterina T.A., Ishchuk M.P., Ramazanova M.O., Apolikhina I.A.** The use of high-intensity focused ultrasound in the treatment of genital forms of scleroatrophic lichen

204 **Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R.** Hyperprolactinemia in reproductive-aged women: what should a physician remember

212 **Kurilovich E.O., Volkova O.I., Fedorova T.A., Golubtsov V.V., Popovich L.D., Andreeva M.D., Barkovskaya N.A., Shmakov R.G., Akhidzhak A.N., Khamidulina K.G.** Socioeconomic benefits from adequate correction of iron deficiency in pregnant women

CLINICAL NOTES

222 **Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Bogomazova I.M., Belousova V.S., Timokhina E.V., Afanasyeva N.V., Khramova L.S.** Successful experience with systemic thrombolysis during pregnancy

227 **Kirsanova T.V., Yarotskaya V.Yu., Ryumina I.I., Timoshina I.V., Potapova A.A., Marycheva N.M.** Neonatal lupus in consecutive pregnancies

232 **Shklyaev A.E., Bessonov A.G., Chushyalova D.A., Mikhailova M.D., Meleshkina M.V.** The novel coronavirus infection (COVID-19) concurrent with pseudomembranous colitis in the early postpartum period: a clinical case

237 **Protocol of the Plenum of the Council of Experts**

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов, 2021

А.В. НИКОЛАЕВА, А.А. КОЗЛОВА, И.И. БАРАНОВ, Т.В. ПРИПУТНЕВИЧ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЗАИМОСВЯЗИ КИШЕЧНОЙ И ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Проведен обзор публикаций, посвященных одномоментному изучению состава микробиоты влагалища и кишечника с целью оценки взаимосвязи нарушения кишечного микроценоза и дисбиотических процессов в микроценозе влагалища. Анализ литературы показал, что изменение численности тех или иных видов микроорганизмов в определенном биотопе или выявление несвойственных данному местообитанию видов служит сигналом для адаптационных или необратимых изменений в соответствующем звене микроэкологической системы. Известно, что данные изменения могут быть взаимосвязаны и происходить одновременно в нескольких биотопах. Влагалищный дисбиоз способен приводить к каскаду процессов, нарушающих равновесие в репродуктивном тракте женщины, вызывая различные инфекционно-воспалительные процессы. В связи с этим на сегодняшний день особого внимания акушеров-гинекологов заслуживает исследование кишечной и вагинальной микробиоты как индикаторов репродуктивного здоровья женщины. В ряде недавних исследований была определена корреляция между микробными сообществами, присутствующими во время беременности, и осложнениями беременности. Как вагинальная, так и кишечная микробиоты способствуют передаче бифидобактерий от матери к ребенку, и установление факта, что бактерии влагалища и кишечника представляют одну и ту же популяцию, является важным шагом для будущих исследований здоровья матери и новорожденного.

***Заключение:** Данные о состоянии кишечной микрофлоры служат информативными показателями здоровья женщины, а существенные изменения в составе кишечного микробиоценоза требуют адекватной коррекции. Подтверждается целесообразность проведения исследований в данном направлении.*

***Ключевые слова:** микробиота, вагинальный микробиом, микробиота кишечника, условно-патогенные микроорганизмы, биотоп, дисбиотические нарушения, микробная колонизация.*

Вклад авторов: Козлова А.А., Николаева А.В. – выбор темы исследования; Козлова А.А., Николаева А.В., Припутневич Т.В. – поиск литературных данных; Козлова А.А. – написание рукописи статьи; Припутневич Т.В., Баранов И.И. – написание и редактирование статьи.
Конфликт интересов: Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Финансирование при подготовке статьи к публикации отсутствовало.

Для цитирования: Николаева А.В., Козлова А.А., Баранов И.И., Припутневич Т.В. Современные представления о взаимосвязи кишечной и вагинальной микробиот. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 5-11
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.5-11

©A group of authors, 2021

A.V. NIKOLAEVA, A.A. KOZLOVA, I.I. BARANOV, T.V. PRIPUTNEVICH

CURRENT UNDERSTANDING OF THE RELATIONSHIP BETWEEN GUT AND VAGINAL MICROBIOTAS

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The paper reviews publications devoted to cross-sectional studies of the composition of vaginal and gut microbiotas in order to assess the relationship between impaired intestinal microbiocenosis and dysbiotic processes in vaginal microbiocenosis. An analysis of the literature has shown that the change in the number of certain types of microorganisms in a particular biotope or the identification of species that are not peculiar to this habitat serves as a signal for adaptive or irreversible changes in the appropriate component of the microecosystem. These changes are known to be interrelated and occur simultaneously in several biotopes. Vaginal dysbiosis can result in a cascade of processes that disrupt balance in the female reproductive tract, causing various infectious and inflammatory processes. In this connection, gut and vaginal microbiotas as indicators of female reproductive health deserve the special attention of obstetricians and gynecologists today. A number of recent studies have identified a correlation between microbial communities in pregnant women and women whose pregnancy was

complicated. Both the vaginal and gut microbiotas contribute to mother-to-infant Bifidobacterium transmission, and establishing the fact that the vaginal and gut bacteria represent the same population is an important step for future studies of maternal and neonatal health.

Conclusion: *Data on the intestinal microflora serve as informative indicators of a woman's health, and the substantial changes in the composition of the intestinal microbiocenosis require adequate correction. The expediency of conducting studies in this area is confirmed.*

Keywords: *microbiota, vaginal microbiome, gut microbiota, opportunistic microorganisms, biotope, dysbiotic disorders, microbial colonization.*

Authors' contributions: Kozlova A.A., Nikolaeva A.V. – choosing a research topic; Kozlova A.A., Nikolaeva A.V., Priputnevich T.V. – search for literary data; Kozlova A.A. – writing the manuscript of the article; Priputnevich T.V., Baranov I.I. – writing and editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: There has been no funding for the preparation of the article for publication.

For citation: Nikolaeva A.V., Kozlova A.A., Baranov I.I., Priputnevich T.V. Current understanding of the relationship between gut and vaginal microbiotas. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 5-11 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.5-11

Микробиота человека рассматривается как неотъемлемая часть нашего организма, развивающаяся и претерпевающая изменения на пути нашего эволюционного развития. Начиная с самого рождения, микробиота человека изменяется, но, несмотря на динамичность, ее основные функции, такие как иммунологическая, метаболическая, барьерная и другие остаются неизменными.

Первые знания о роли симбионтной микрофлоры связаны с именем великого русского ученого, лауреата Нобелевской премии И.И. Мечникова, который в 1888 г. обосновал теорию о том, что в кишечнике человека обитает комплекс микроорганизмов, оказывающих на организм «аутоинтоксикационный эффект». И.И. Мечников полагал, что введение в желудочно-кишечный тракт «здравословных» бактерий способно стабилизировать действие кишечной микрофлоры и противодействовать интоксикации.

Микробиота – это качественное и количественное соотношение популяций разнообразных микроорганизмов, отдельных органов и систем, поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие макроорганизма, необходимое для сохранения здоровья человека. В настоящее время микробиоту принято условно относить к «суперорганизму».

Взаимоотношения между микробиотой и организмом хозяина являются одним из примеров кооперации метаболических и иммунных реакций, значение которых для состояния здоровья человека трудно переоценить. Все микроорганизмы, обитающие в том или ином биотопе (от греческого «biote» – жизнь и «topos» – место; участок слизистой оболочки, кожи или любого органа хозяина с однотипными условиями существования для заселяющих его микроорганизмов), находятся между собой в сложных симбиотических взаимоотношениях, связанных с синтезом различных факторов адаптации и антагонистической активностью в ассоциации с определенными трофическими цепями [1–4]. Изменение численности тех или иных видов микроорганизмов в определенном биотопе или выявление несвойственных данному местообитанию видов служит сигналом для адаптационных или необратимых изменений в соответствующем звене микроэкологической системы [5].

Кишечный и вагинальный биотопы тесно связаны между собой. Одним из ведущих эндогенных факторов, способных оказывать влияние на развитие дисбиотических процессов в вагинальной микробиоте, является измененный состав кишечной микробиоты. В свою очередь, влагалищный дисбиоз способен приводить к каскаду процессов, нарушающих равновесие в репродуктивном тракте женщины, вызывая различные инфекционно-воспалительные процессы. В связи с этим на сегодняшний день особого внимания акушеров-гинекологов заслуживает исследование кишечной и вагинальной микробиоты как индикаторов репродуктивного здоровья женщины. Во-первых, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является важнейшим элементом иммунной системы, дисбаланс в котором создает условия для развития иммунодефицитных состояний, являющихся фоном для развития хронических воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы, а также их рецидивов. Во-вторых, анатомическая близость двух биотопов способствует проникновению микроорганизмов из кишечника во влагалище. Примерно у 6 из 10 женщин, имеющих нарушения вагинальной микробиоты, обнаруживается также дисбиоз кишечника, а у 71% женщин, страдающих бактериальным вагинозом, выявляется дисбиоз ЖКТ, т.е. эти два биотопа взаимосвязаны, и следует предположить наличие единого дисбиотического процесса в организме с доминирующим проявлением в том или ином биотопе [6–9]. Таким образом, данные о состоянии кишечной микрофлоры служат информативными показателями здоровья женщины, а существенные изменения в составе кишечного микробиоценоза требуют адекватной коррекции [5, 7, 10–12].

На базе ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск) проведено исследование, целью которого было изучить влияние дисбиотических изменений кишечной микробиоты на микробиоценоз влагалища и оценить эффективность комплексной

коррекции дисбиотических изменений одновременно в двух биотопах – во влагалище и кишечнике на фоне стандартной этиотропной терапии у женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями нижнего отдела мочеполового тракта. В исследование были включены 205 пациенток: 60 девочек-подростков с дисфункцией яичников (13–15 лет) и 145 женщин репродуктивного возраста (25–45 лет) с неспецифическими воспалительными заболеваниями нижнего отдела мочеполового тракта, которые, в свою очередь, были разделены еще на 2 группы сравнения: 59 пациенток получали стандартную этиотропную терапию с коррекцией нарушений микробиоты влагалища, 55 пациенткам дополнительно проводилась коррекция дисбиотических изменений в кишечном биотопе. Стандарт обследования включал клинико-лабораторный, бактериоскопический, молекулярно-биологический (ПЦР), культуральный методы – посев отделяемого влагалища до и после проведения терапии, а также исследование микробиоты кишечника. Отмечен высокий уровень индикации клинически значимых условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) в вагинальном биотопе у девочек-подростков без воспалительных заболеваний и у женщин с воспалительными заболеваниями гениталий на фоне резко выраженного дефицита бифидобактерий и лактобацилл (от 64 до 90% лиц) и высокого содержания УПМ в кишечном биотопе (до 85% лиц). Комплексная коррекция дисбиотических нарушений в обоих биотопах показала выраженную эффективность в лечении больных по сравнению с монокоррекцией [13].

Близкое расположение влагалища и ануса обусловливает обмен микрофлорой между кишечником и урогенитальным трактом. Дисбиотические нарушения кишечной микробиоты, как правило, влияют и на состав вагинальной микробиоты. Например, при различных дисбиотических состояниях кишечника в вагинальном микробиоме значительно увеличивается содержание бактерий родов *Escherichia, Enterococcus, Clostridium, Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Eubacterium, Veillonella*. Вместе с тем такие микроорганизмы, как *Mycoplasma hominis, Mobiluncus spp., Gardnerella vaginalis,* считавшиеся исключительно представителями дисбиотической микрофлоры влагалища, нередко выделяются из кишечника.

У 50–55% женщин, страдающих бактериальным вагинозом, выявляется и дисбактериоз кишечника. Такая ассоциация говорит о едином дисбиотическом процессе в организме с доминирующим проявлением либо в мочеполовой, либо в пищеварительной системе [14, 15]. Известно, что различные микроорганизмы конкурентно колонизируют как желудочно-кишечный, так и репродуктивный тракт, а микробиом кишечника может функционировать как источник микроорганизмов, колонизирующих другие биотопы [16]. Более того, кишечник рассматривается как резервуар для заселения вагинального биотопа бактериями рода *Lactobacillus,* которые обеспечивают нормальную вагинальную микрофлору. Установлена строгая корреляция между вагинальными и кишечными лактобациллами у беременных женщин [17]. Некоторые изменения в микробиоте кишечника были связаны с прогрессированием беременности. В целом беременность характеризуется увеличением бактериальной нагрузки и значимыми изменениями в составе микробиоты кишечника [18]. Большинство изменений по сравнению с небеременными женщинами наблюдается на поздних сроках беременности. Эти изменения характеризуются уменьшением видового богатства (α-разнообразие), увеличением степени дифференцированности видов по градиентам местообитания (β-разнообразие) и изменениями представленности определенных видов [19]. Микробиом влагалища также претерпевает значительные изменения во время беременности, включая значительное уменьшение общего разнообразия, повышение стабильности и увеличение численности видов рода *Lactobacillus* [20]. К роду *Lactobacillus* относятся бактерии, продуцирующие молочную кислоту, которые обычно доминируют в микробиоте влагалища. Увеличение количества лактобацилл во время беременности коррелирует со снижением pH влагалища, создавая барьер против патогенных бактерий и вирусных инфекций, а также с увеличением вагинального секрета [21, 22]. В ряде недавних исследований предпринята попытка проверить наличие корреляции между микробными сообществами, присутствующими во время беременности, и осложнениями беременности [23]. Два исследования продемонстрировали корреляцию между высоким α-разнообразием микробиоты кишечника и преждевременными родами [24].

Микробиота кишечника для всего организма имеет как положительное, так и отрицательное значение. К положительным функциям нормальной микрофлоры относятся: обеспечение колонизационной резистентности, реализующейся через межмикробный антагонизм и активацию иммунной системы, детоксикация путем гидролиза продуктов метаболизма, синтез витаминов, гормонов, антибиотиков и других веществ, участие в пищеварении. Отрицательными проявлениями дисбиозной микрофлоры считаются: сенсибилизация организма, приводящая к аллергическим реакциям, возможность трансформации в источник инфекции для всего организма, мутагенная активность, что может приводить к онкологическим заболеваниям, а также то обстоятельство, что совокупность генетического материала микрофлоры представляет собой банк плазмидных генов.

Современные научные и клинические исследования показывают, что микробиота играет важную роль в поддержании общего гомеостаза организма и формировании здоровья ребенка на ранних этапах жизни. Микробиота кишечника новорожденного ребенка оказывает большое влияние на формирование нормального когнитивного, моторного, эмоционального развития, а также иммунного ответа.

В современных условиях характер первичной микробной колонизации претерпел существенные изменения, что связано с увеличением контингента женщин с перинатальными факторами риска,

с обусловленным этим осложненным течением беременности (преэклампсия, угроза прерывания беременности) и нарушением микроэкологического статуса, а также с неполноценностью питания, возрастанием стрессовых воздействий, экологическим неблагополучием и бесконтрольным применением антибиотиков. До недавнего времени считалось, что ЖКТ новорожденного стерилен в течение 10–20 ч (асептическая фаза) [25], а первичная микробная контаминация ребенка при самопроизвольных родах осуществляется за счет микрофлоры влагалища матери, основу которой составляют лактобациллы. Между тем имеется и другая точка зрения, основанная на результатах экспериментальных работ [26].

В последние годы сложилась концепция о том, что нормальная микрофлора кишечника у плода закладывается во второй половине беременности от матери при помощи феномена бактериальной транслокации, и утверждение о том, что плод находится в стерильных условиях, оспаривается многими учеными [27–29]. Еще в 1936 г. были выделены *Lactobacillus acidophilus, Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus mitis* из мекония 3 из 29 новорожденных, полученного в течение 30 минут после рождения [30]. Не так давно из мекония [31], амниотической жидкости [32, 33], плодных оболочек, пуповинной крови и плаценты [34, 35] у здоровых матерей и их новорожденных были выделены энтерококки, стафилококки и бифидобактерии и/или получена их ДНК. Установлено, что бактерии присутствуют в амниотической жидкости *in utero* у здоровых новорожденных за счет бактериальной транслокации. Наличие ДНК-последовательностей, кодирующих микробную рибосомальную РНК, в мекониии новорожденных свидетельствует, что кишечник младенца заселяется еще до рождения [36]. Хотя механизм переноса бактерий у людей остается до конца невыясненным, при пероральном введении беременным мышам меченых *Enterococcus faecium* их обнаруживали в амниотической жидкости и в мекониии мышат [31]. Это говорит о том, что кишечник матери может быть источником первичной колонизации кишечника плода. Кроме того, дендритные клетки пейеровых бляшек кишечника матери способны захватывать бактерии из просвета кишки и переносить их в лимфо- и кровоток, откуда они могут попасть в организм плода через трансплацентарный барьер. Другими исследователями также показано, что бактерии из ротовой полости матери при наличии воспалительных заболеваний могут проникать через кровоток в амниотическую жидкость. Все это свидетельствует о влиянии материнской микробиоты на колонизацию кишечника плода, что может стимулировать иммунную систему кишечника *in utero* [37, 38].

Кроме лактобацилл, поддержанию гомеостаза микробиоты влагалища способствуют и бифидобактерии, которые, по данным литературы, выявляют у 10–12% женщин. Видовой состав бифидобактерий, колонизирующих влагалище, разнообразен, но доминирующими видами остаются *Bifidobacterium breve* и *Bifidobacterium longum*. Установлено, что вагинальные бифидобактерии подавляют рост гарднерелл, стафилококков, эшерихий, клебсиелл, дрожжевых грибов и других видов УПМ [39, 40]. Представленность бифидобактерий существенно меньше, чем лактобацилл, но во время беременности и особенно перед родами популяция бифидобактерий в вагинальном отделяемом увеличивается, что связано с эволюционно сформировавшейся функцией бифидобактерий как первичного фактора защиты организма новорожденного от колонизации УПМ. Бифидобактерии колонизируют кишечник человека, влагалище, ротовую полость и грудное молоко. Они играют важную роль в качестве микроорганизмов, колонизирующих новорожденного первыми, а также способствуют поддержанию колонизационной резистентности влагалища, продуцируя молочную и уксусную кислоты. Тем не менее механизмы, посредством которых бифидобактерии передаются от матери к младенцу, остаются на стадии обсуждения. В то же времясравнительный анализ геномов штаммов *Bifidobacterium breve* и *Bifidobacterium longum*, выделенных из кишечника и влагалища, показал, что они практически не отличаются по размеру генома, GC-составу, количеству генов и коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных группами (CRISPR). Считается, что как вагинальная, так и кишечная микробиота способствует передаче бифидобактерий от матери к ребенку, и установление факта, что бактерии влагалища и кишечника представляют одну и ту же популяцию, является важным шагом для будущих исследований здоровья матери и новорожденного [40].

В послеродовом периоде, особенно в первые 4–5 недель после родов, защитные свойства вагинального микробиома существенно снижены, что связано с травматизацией родовых путей, снижением pH вагинального отделяемого и уровня эстрогенов, психоэмоциональным стрессом и другими факторами. В этот промежуток времени на фоне снижения концентрации лактобацилл и их физиологических симбионтов увеличивается популяция УПМ: бактероидов, эшерихий, энтерококков, стафилококков и других потенциальных возбудителей послеродовых инфекционных осложнений. У здоровых женщин послеродовые изменения в микробиоте носят транзиторный характер, и обычно микрофлора нормализуется к шестой неделе послеродового периода [41].

Вагинальная микробиота оказывает огромное влияние на развитие акушерско-гинекологической патологии. Этиология патологических нарушений вагинального микробиома разнообразна. Дисбиотическое состояние влагалищной микробиоты является одной из самых распространенных проблем в акушерстве и гинекологии. В исследованиях [16] показано, что колонизация влагалища и кишечника лактобациллами обеспечивает низкий риск развития бактериального вагиноза. Вагинальный микробиом женщин в послеродовом периоде включает больше бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом, меньше лактобацилл и более высокое содержание кишечной микрофлоры. Кроме того, эти изменения сохраня-

ются в течение года после родов и не коррелируют с аналогичными изменениями микробных сообществ в других участках тела. Основные механизмы, объясняющие эти наблюдения, пока не описаны. Однако они не могут быть связаны только с транслокацией кишечных бактерий во влагалище во время вагинальных родов, поскольку аналогичные результаты получены и у женщин после кесарева сечения. Одно из объяснений заключается в том, что щелочная среда во влагалище, характерная для послеродового периода, оказывает ингибирующее действие на лактобациллы. Кроме того, резкое снижение уровня эстрогенов после родов может усугубить неблагоприятные для лактобацилл условия окружающей среды [42].

Одним из распространенных урологических заболеваний, тесно связанных с нарушением вагинального и кишечного микробиома, является цистит [43, 44]. Причиной его развития могут быть как экзогенные, так и эндогенные факторы, но механизм, как правило, один – восходящее проникновение возбудителя через уретру. Самый частый этиологический агент – *Escherichia coli*. В последние годы возбудителями рецидивирующих циститов становятся штаммы-продуценты бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Главным фактором распространения устойчивых к антибиотикам возбудителей является неконтролируемая и нерациональная антибиотикотерапия. Особая роль отводится *Streptococcus agalactiae*: при выделении этого микроорганизма из мочи беременных следует учитывать возможность массивной колонизации влагалища. Выделение этого микроорганизма в моче является показанием к проведению антимикробной терапии. При рецидивирующих циститах моча становится фактором передачи инфекции, и вторичные осложнения могут привести к воспалительным процессам в органах малого таза и/или повышению риска преждевременных родов.

Еще одно исследование, проведенное на базе ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, посвященное изучению микробиоты кишечника и влагалища женщин с вторичным бесплодием и заболеваниями ЖКТ, также выявило корреляцию между дисбиотическими нарушениями во влагалищной и кишечной микробиоте. Результаты сравнительного анализа данных выполненного исследования позволяют говорить о сходных тенденциях в изменениях микробиологических показателей, характеризующих состояние вагинальной и кишечной микробиоты. У всех женщин отмечено снижение численности облигатных представителей нормофлоры в обоих биотопах, что, в свою очередь, приводило к расширению представительства и избыточному росту УПМ. Особенно часто в содержимом кишечника и влагалища одновременно регистрировали грибы рода *Candida*, энтеробактерии, в особенности *E. coli*, золотистый и коагулазонегативные стафилококки, которые способны негативно влиять на репродуктивную функцию. Важно подчеркнуть, что вне зависимости от происхождения и степени выраженности дисбиотических проявлений в толстой кишке, аналогичные изменения регистрировали и в вагинальном биотопе женщин с нарушением репродуктивной функции [45]. Принимая во внимание распространенность дисбиотических состояний, следует учитывать мнение исследователей о том, что нарушение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника может индуцировать изменение уровня эстрогенов и прогестерона в сыворотке крови и других биологических жидкостях организма [46]. Как следствие, могут возникать различные нарушения менструальной функции, гормонозависимые новообразования молочных желез и яичников. У большинства пациенток с внутриматочной патологией (92,6%) отмечали наличие экстрагенитальных патологий, из которых 68,5% составили заболевания ЖКТ и дисбактериоз кишечника [47]. Оценка данного соотношения говорит нам о необходимости более точного изучения взаимосвязи нарушения кишечной микробиоты с нарушениями микробиоценоза влагалища.

Заключение

Таким образом, изучение взаимосвязи нарушений кишечной и влагалищной микробиот поможет в дальнейшем не только объяснить этиопатогенетические механизмы ряда патологических состояний в акушерстве, гинекологии и неонатологии, но и осуществлять персонифицированный подход к выбору метода лечения и профилактике инфекционно-воспалительных осложнений.

Литература/References

1. *Рыбальченко О.В.* Электронно-микроскопическое исследование межклеточных взаимодействий микроорганизмов различных таксономических групп. Микробиология. 2006; 75(4): 1-6. [Rybal'chenko O.V. Electron microscopic study of intercellular interactions of microorganisms of various taxonomic groups. Microbiology. 2006; 75(4): 1-6. (in Russian)]
2. *Бондаренко В.М., Мацулевич Т.В.* Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 300 с. [Bondarenko V.M, Maculevich T.V. Intestinal dysbiosis as a clinical and laboratory syndrome: the current state of the problem.] Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 300 p. (in Russian)].
3. *O'Hara A.M., Shanahan F.* The gut flora as a forgotten organ. EMBO Rep. 2006; 7(7): 688-93. https://dx.doi.org/10.1038/sj.embor.7400731.
4. *Verda E.F., Collns S.M.* Microbial-gut interactions in health and disease. Immune response s. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2004; 18(2): 271-85. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2003.10.009.
5. *Pallen M.J.* The human microbiome and hostpathogen interactions. In: K.E. Nelson, ed. Metagenomics of the human body. Springer; 2011: 43-61.
6. *Рудакова Е.Б., Мозговой С.И., Лазарева О.В.* Бактериальный вагиноз. Лечащий врач. 2008; 6: 61-5. [Rudakova E.B., Mozgovoj S.I., Lazareva O.V. Bacterial vaginosis. The attending physician. 2008: 6: 61-5. (in Russian)].
7. *Цизина Е.А.* Микрофлора влагалища женщин при бактериальном вагинозе. В кн.: Материалы международной заочной научной конференции «Новые задачи современной медицины». Пермь, январь 2012 г. Пермь: Меркурий; 2012: 38-40. [Cizina E.A. Microflora of the vagina of women with bacterial vaginosis. Materials of the international correspondence scientific conference "New tasks of modern Medicine". Perm, January 2012. Perm: Mercury; 2012: 38-40. (in Russian)].

8. *Costello E., Lauber C., Hamady M., Fierer N., Gordon J.I., Knight R.* Bacterial community variation in human body habitats across space and time. Science. 2009; 326(5960): 1694-7. https://dx.doi.org/10.1126/science.1177486.
9. *Cribby S., Taylor M., Reid G.* Vaginal microbiota and the use of probiotics. Interdiscip. Perspect. Infect. Dis. 2008; 2008: 256490. https://dx.doi.org/10.1155/2008/256490.
10. *de Vrese M., Schrezenmeir J.* Probiotics, prebiotics, and synbiotics. Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. 2008; 111: 1-66. https://dx.doi.org/10.1093/ajcn/73.2.361s.
11. *Kinross J.M., von Roon A.C., Holmes E., Darzi A., Nicholson J.K.* The human gut microbiome: implications for future health care. Curr. Gastroenterol. Rep. 2008; 10(4): 396-403. https://dx.doi.org/10.1007/s11894-008-0075-y.
12. *Попкова С.М., Ракова Е.Б., Кичигина Е.Л.* Микроэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта. Международный междисциплинарный форум «Шейка матки и вульвовагинальные болезни». Москва, 14-17 ноября 2012 г. М.: StatusPraesens; 2012: 68-70. [Popkova S.M., Rakova E.B., Kichigina E.L. Microecological combinations of vaginal and intestinal biotopes in women with inflammatory diseases of the lower floor of the genital tract.] International Interdisciplinary Forum "Cervix and vulvovaginal diseases". Moscow, November 14–17, 2012. Moscow: Publishing House of the journal StatusPraesens; 2012: 68-70. (in Russian)].
13. *Попкова С.М., Ракова Е.Б., Храмова Е.Е., Данусевич И.Н.* Микроэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников. Бюллетень СО РАМН. 2013; 33(4): 77-83. [Popkova S.M., Rakova E.B., Hramova E.E., Danusevich I.N. Microecological combinations of vaginal and intestinal biotopes in women with inflammatory diseases of the lower floor of the genital tract and adolescent girls with ovarian dysfunction. Bulletin of the SB RAMS. 2013; 33(4): 77-83. (in Russian)].
14. *Ворошилина Е.С., Тумбинская Л.В., Донников А.Е., Плотко Е.Э., Хаютин Л.В.* Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: что есть норма? Акушерство и гинекология. 2011; 1: 57-65. [Voroshilina E.S., Donnikov A.E., Plotko E.E., Tumbinskaya L.V., Hajutin L.V. Vaginal biocenosis in terms of the quantitative polymerase chain reaction: what is the norm? Obstetrics and Gynecology. 2011; 1: 57-65. (in Russian)].
15. *Меджидова М.К., Зайдиева З.С., Вересова А.А.* Микробиоценоз влагалища и факторы, влияющие на его состояние. Доступно по: http://www.remedium.ru/drugs/detail.php?ID=60978 [Medzhidova M.K., Zajdieva Z.S., Veresova A.A. Vaginal microbiocenosis and factors affecting its condition. (in Russian)]. http://www.remedium.ru/drugs/detail.php? ID=60978
16. *Antonio M.A., Rabe L.K., Hillier S.L.* Colonization of the rectum by Lactobacillus species and decreased risk of bacterial vaginosis. J. Infect. Dis. 2005; 192(3): 394-8. https://dx.doi.org/10.1086/430926.
17. *El Aila N. A., Tency I., Saerens B., De Backer E., Cools P., dos Santos Santiago G.L.* et al. Strong correspondence in bacterial loads between the vagina and rectum of pregnant women. Res. Microbiol. 2011; 162(5): 506-13. https://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2011.04.004.
18. *Nuriel-Ohayon M., Neuman H., Koren O.* Microbial changes during pregnancy, birth, and infancy. Front. Microbiol. 2016; 7: 1031. https://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2016.01031.
19. *Koren O., Goodrich J.K., Cullender T.C., Spor A., Laitinen K., Bäckhed H.K.* et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. Cell. 2012; 150(3): 470-80. https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.008.
20. *Aagaard K., Riehle K., Ma J., Segata N., Mistretta T.A., Coarfa C.* et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. PloS One. 2012; 7(6): e36466. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036466.
21. *Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S., McCulle S.L.* et al. Vaginal microbiome of reproductive - age women. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 108(Suppl. 1): 4680-7. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1002611107.
22. *Prince A.L., Antony K.M., Ma J., Aagaard K.M.* The microbiome and development: a mother's perspective. Semin. Reprod. Med. 2014; 32: 14-22. https://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1361818.
23. *Mysorekar I.U., Cao B.* Microbiome in parturition and preterm birth. Semin. Reprod. Med. 2014; 32: 50-5. https://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1361830.
24. *Romero R., Hassan S.S., Gajer P., Tarca A.L., Fadrosh D.W., Nikita L.* et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. Microbiome. 2014; 2(1): 4. https://dx.doi.org/10.1186/2049-2618-2-4.
25. *Щербаков П.Л., Нижевич А.А., Логиновская В.В., Щербакова М.Ю., Кудрявцева Л.В., Митрохин С.Л., Нуртдинова Н.М., Очилова Р.А.* Микроэкология кишечника у детей и ее нарушения. Фарматека. 2007; 14: 28-34. [Shcherbakov P.L., Nizhevich A.A., Loginovskaya V.V. et al. Microecology of the intestine in children and its disorders. Farmateka. 2007; 14: 28-34. (in Russian)].
26. *Никитенко В.И., Ткаченко Е.И., Стадников А.А.* Транслокация бактерий из желудочно-кишечного тракта – естественный защитный механизм. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004; 1: 48. [Nikitenko V.I., Tkachenko E.I., Stadnikov A.A. et al. Translocation of bacteria from the gastrointestinal tract is a natural defense mechanism. Experimental and clinical gastroenterology. Experimental and clinical gastroenterology. 2004; 1: 48. (in Russian)].
27. *Funkhouser L.J., Bordenstein S.R.* Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission. PLoS Biol. 2013; 11(8): e1001631. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1001631.
28. *Muglia L., Katz M.* The enigma of spontaneous preterm birth. N. Engl. J. Med. 2010; 362(6): 529-35. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0904308.
29. *Onderdonk A.B., Hecht J.L., McElrath T.F., Delaney M.L., Allred E.N., Leviton A.*; ELGAN Study Investigators. Colonization of second-trimester placenta parenchyma. Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 199(1): 51-2. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2007.11.068.
30. *Li M., Wang M., Donovan S.M.* Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders. Semin. Reprod. Med. 2014; 32(1): 74-86. https://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1361825.
31. *Jimenez E., Marin M.L., Martin R., Odriozola J.M., Olivares M., Xaus J.* et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? Res. Microbiol. 2008; 159(3): 187-93. https://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2007.12.007.
32. *DiGiulio D.B.* Diversity of microbes in amniotic fluid. Semin. Fetal Neonatal Med. 2012; 17: 2-11. https://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2011.10.001.
33. *DiGiulio D.B., Romero R., Amogan H.P.* et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. PLoS One. 2008; 3(8): e3056. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0003056.
34. *Satokari R., Gronroos T., Laitinen K., Salminen S., Isolauri E.* Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. Lett. Appl. Microbiol. 2009; 48(1): 8-12. https://dx.doi.org/10.1111/j.1472-765X.2008.02475.x.
35. *Pettker C.M., Buhimschi I.A., Magloire L.K., Sfakianaki A.K., Hamar B.D., Buhimschi C.S.* Value of placental microbial evaluation in diagnosing intra-amniotic infection. Obstet. Gynecol. 2007; 109(3): 739-49. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000255663.47512.23.
36. *Moles L., Gomez M., Heilig H., Bustos G., Fuentes S., de Vos W.* et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. PLoS One. 2013; 8(6): e66986. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066986.
37. *Thum C., Cookson A.L., Otter D.E., McNabb W.C., Hodgkinson A.J., Dyer J., Roy N.C.* Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? J. Nutr. 2012; 142(11): 1921-8. https://dx.doi.org/10.3945/jn.112.166231.
38. *Wagner C.L., Taylor S.N., Johnson D.* Host factors in amniotic fluid and breast milk that contribute to gut maturation. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2008; 34(2): 191-204. https://dx.doi.org/10.1007/s12016-007-8032-3.
39. *Bi L.W., Yan B.L., Yang Q.Y., Li M.M., Cui H.L.* Which is the best probiotic treatment strategy to prevent the necrotizing enterocolitis in premature infants:

A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. Medicine (Baltimore). 2019; 98(41): e17521. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000017521.

40. *Gre J., Berg M., Soll R.* Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; (12): CD012519. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012519.pub2.
41. *Кира Е.Ф.* Бактериальный вагиноз. М.: МИА; 2012. 472с. [Kira E.F. Bacterial vaginosis. M.: MIA. 2012. 472p. (in Russian)].
42. *Greenbaum S., Greenbaum G., Moran-Gilad J., Weintraub A.Y.* Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 220(4): 324-35. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1089.
43. *Afrakhteh M., Mahdavi A.* Bacterial vaginosis and urinary tract infection. Iran. J. Obstet. Gynecol. Infertil. 2006; 9(1): 108-13.
44. *Falagas M.E., Betsi G.I., Tokas T., Athanasiou S.* Probiotics for prevention of recurrent urinary tract infections in women: a review of the evidence from microbiological and clinical studies. Drugs. 2006; 66(9): 1253-61. https://dx.doi.org/10.2165/00003495-200666090-00007.
45. *Годовалов А.П., Карпунина Н.С., Карпунина Т.И.* Микробиота кишечника и влагалища женщин со вторичным бесплодием и заболеваниями желудочно- кишечного тракта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016; 130(6): 109-13. [Godovalov A.P., Karpunina N.S., Karpunina T.I. Microbiota of the intestine and vagina of women with secondary infertility and diseases of the gastrointestinal tract. Experimental and clinical gastroenterology. 2016; 6: 109-13. (in Russian)]..
46. *Жук С.И., Ночвина Е.А.* Современный подход к коррекции нарушений овариально-менструального цикла. Здоровье женщины. 2006; 1: 92-5. [Zhuk S.I., Nochvina E.A. Modern approach to correction of ovarian-menstrual cycle disorders. Women's health. 2006; 1(25): 92-5. (in Russian)].
47. *Падруль М.М., Меззи Х., Олина А.А.* Применение бактериофага в лечении хронического эндометрита. Материалы V Российского форума «Мать и дитя». М.: 2003; 287 с. [Padrul' M.M., Mezzi Kh., Olina A.A. The use of bacteriophage in the treatment of chronic endometritis. Materials of the V Russian Forum "Mother and Child". Moscow: 2003; 287 p. [in Russian].

Поступила 26.03.2021
Принята в печать 05.05.2021
Received 26.03.2021
Accepted 05.05.2021

Сведения об авторах:
Николаева Анастасия Владимировна, к.м.н., главный врач, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)653-43-09, a_nikolaeva@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.
Козлова Анастасия Анатольевна, аспирант 1-го акушерского физиологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)656-19-49, aakozlova.box@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.
Баранов Игорь Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделом научно-образовательных программ, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, i_baranov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9813-2823, 17997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.
Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н., заведующая отделом микробиологии, клинической фармакологии и эпидемиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(910)414-56-16, priput1@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Ак. Опарина, д. 4.

Authors' information:
Anastasia V. Nikolaeva, Ph.D., Chief physician, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(916)653-43-09, a_nikolaeva@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Anastasia A. Kozlova, graduate student of 1st obstetric physiological department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(926)656-19-49, aakozlova.box@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Igor I. Baranov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Scientific and Educational Programs, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, i_baranov@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9813-2823, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Tatiana V. Priputnevich, Head of the Department of Microbiology, Clinical Pharmacology and Epidemiology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(910)414-56-16, priput1@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2021

В.Ю. ТАСКИНА[1], А.Е. ДЕМКИНА[1], А.В. ВЛАДЗИМИРСКИЙ[1], С.П. МОРОЗОВ[1], А.С. ШКОДА[2], Т.М. ГАЗАШВИЛИ[2], И.В. ЯКОВЛЕВА[3,4], М.П. ШУВАЛОВА[4], А.М. ХОЛИН[4]

ДИСТАНЦИОННОЕ ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ В АКУШЕРСТВЕ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

[1]ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия
[3]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия
[4]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Ключевой задачей диспансерного наблюдения в акушерской практике является мониторинг параметров состояния здоровья матери и плода с ранним выявлением отклонений от их нормативных значений на протяжении всей беременности и послеродового периода. Это позволяет своевременно принимать решения в отношении вмешательств, направленных на предупреждение неблагоприятных исходов как для матери, так и для ребенка. С учетом существующего дефицита медицинских кадров, ограниченных возможностей медицинской инфраструктуры, неравномерной плотности населения и доступности медицинской помощи в различных регионах Российской Федерации задача обеспечения мониторинга во время беременности приобретает особую актуальность. Эффективным решением обозначенной проблемы может стать применение такой быстро развивающейся телемедицинской технологии, как дистанционное диспансерное наблюдение (ДДН). Данные литературы говорят о безопасности, приемлемости и эффективности ДДН в акушерской практике, обеспечивающей раннее выявление осложнений беременности, улучшение контроля за ее течением, снижение риска неблагоприятных исходов со стороны матери и плода. ДДН призвано повысить доступность и качество оказания медицинской помощи, эффективность принятия решений, снизить экономические затраты при ведении беременности.

***Заключение:** Проведение дальнейших крупномасштабных проспективных исследований на основе принципов доказательной медицины позволит подтвердить обоснованность внедрения ДДН в акушерскую практику в качестве эффективной телемедицинской технологии. Наряду с этим требуют решения организационно-методические вопросы, связанные с разработкой алгоритмов проведения телеметрического диспансерного наблюдения, обоснованным формированием тарифов оплаты телемедицинских услуг, преодолением дефицита квалифицированных кадров за счет обучения профильных специалистов системы здравоохранения работе в условиях применения современных телемедицинских технологий.*

***Ключевые слова:** дистанционное диспансерное наблюдение, телемониторинг, телеметрия, дистанционный мониторинг, беременность, артериальная гипертензия, гестационный сахарный диабет, кардиотокография.*

Вклад авторов: Демкина А.Е., Таскина В.Ю., Владзимирский А.В., Морозов С.П. – концепция и дизайн исследования; Таскина В.Ю., Холин А.М. – подбор литературных источников; Таскина В.Ю. – написание текста; Демкина А.Е., Владзимирский А.В., Морозов С.П., Холин А.М., Шувалова М.П., Шкода А.С., Газашвили Т.М. – редактирование текста; Яковлева И.В. – подбор литературных источников, редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Данная статья подготовлена авторским коллективом в рамках научно-исследовательской работы (№ ЕГИСУ: АААА-А20-120071090050-1) в соответствии с Программой Департамента здравоохранения города Москвы «Научное обеспечение столичного здравоохранения» на 2020–2022 годы.

Для цитирования: Таскина В.Ю., Демкина А.Е., Владзимирский А.В., Морозов С.П., Шкода А.С., Газашвили Т.М., Яковлева И.В., Шувалова М.П., Холин А.М. Дистанционное диспансерное наблюдение в акушерстве: состояние проблемы и перспективы. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 12-20
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.12-20

©A group of authors, 2021

V.YU. TASKINA[1], A.E. DEMKINA[1], A.V. VLADZIMIRSKY[1], S.P. MOROZOV[1], A.S. SHKODA[2], T.M. GAZASHVILI[2], I.V. YAKOVLEVA[3,4], M.P. SHUVALOVA[4], A.M. KHOLIN[4]

TELE-FOLLOW-UP IN OBSTETRICS: THE PROBLEM STATE AND PROSPECTS

[1]Research and Practical Clinical Center for Diagnosis and Telemedicine Technologies, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
[2]L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia
[3]M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
[4]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The key task of a follow-up in obstetric practice is to monitor maternal and fetal health parameters with early detection of deviations from their normative values throughout pregnancy and in the postpartum period. This makes it possible to make timely decisions regarding interventions aimed at preventing adverse outcomes for both the mother and her child. Taking into account the existing shortage of healthcare workers, the limited capabilities of the medical infrastructure, an uneven population density, and availability of health care in various regions of the Russian Federation, the task of ensuring monitoring during pregnancy becomes particularly relevant. The above problem can be effectively solved by using such a rapidly developing telemedicine technology, such as tele-follow-up (TFU). The data available in the literature indicate the safety, acceptability and effectiveness of TFU in obstetric practice, which provides early detection of the complications of pregnancy, an improved control over its course, and a lower risk for adverse maternal and fetal outcomes. TFU is designed to increase the availability and quality of health care, to improve the effectiveness of decision-making, and to reduce the economic costs of pregnancy management.

***Conclusion:** Further large-scale prospective studies based on the principles of evidence-based medicine will be able to confirm the validity of TFN introduction in obstetric practice as an effective telemedicine technology. Along with this, there is a need to solve the organizational and methodological issues related to the elaboration of algorithms for telemetric follow-up, to the reasonable formation of payment rates for telemedicine services, to the overcoming of the shortage of qualified personnel, by training specialized healthcare professionals to work under the conditions of using modern telemedicine technologies.*

***Keywords:** tele-follow-up, telemonitoring, telemetry, remote monitoring, pregnancy, hypertension, gestational diabetes, cardiotocography.*

Authors' contributions: Demkina A.E., Taskina V.Yu., Vladzimirsky A.V., Morozov S.P. – concept and design of the investigation; Taskina V.Yu., KholinA.M. – selection of literary sources; Taskina V.Yu. – writing the text; Demkina A.E., Vladzimirsky A.V., Morozov S.P., Kholin A.M., Shuvalova M.P., Shkoda A.S., Gazashvili T.M. – editing the text; Yakovleva I.V. – selection of literary sources, editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: This article has been prepared by the collaborating writing team as part of the research (EGISU No.: AAAA-A20-120071090050-1) in accordance with the Moscow Healthcare Department Program "Scientific support of metropolitan healthcare" for 2020-2022.

For citation: Taskina V.Yu., Demkina A.E., Vladzimirsky A.V., Morozov S.P., Shkoda A.S., Gazashvili T.M., Yakovleva I.V., Shuvalova M.P., Kholin A.M. Tele-follow-up in obstetrics: the problem state and prospects. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 12-20 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.12-20

Непрерывное наблюдение во время беременности является мощным инструментом профилактики материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, резервом совершенствования качества оказания медицинской помощи в акушерстве [1, 2]. Так в задачи амбулаторного этапа ведения беременности входит диспансерное наблюдение женщин, в том числе выделение пациентов с факторами риска в целях предупреждения и раннего выявления осложнений беременности, родов и послеродового периода, организация дистанционных медицинских консультаций с контролем параметров состояния матери и плода в определенные сроки беременности [3, 4]. Целью такого контроля является раннее выявление отклонений мониторируемых показателей от нормы, позволяющее своевременно принимать решения о вмешательствах, направленных на профилактику осложнений [3]. Процесс наблюдения за течением беременности требует непрерывной совместной работы врача и пациента с момента первого визита к врачу акушеру-гинекологу. Однако ввиду дефицита медицинских кадров, ограниченных возможностей системы здравоохранения и неравномерной плотности населения на территории страны доступ к медицинской помощи нередко оказывается ограниченным [5].

Поиск эффективных стратегий организации диспансерного наблюдения является одной из ключевых задач общественного здравоохранения. Для решения поставленной задачи в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи (Приказ Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1130н)

на базе родильных домов, перинатальных центров создаются акушерские дистанционные консультативные центры, где имеется возможность осуществлять дистанционное консультирование беременных, непрерывный мониторинг течения беременности с целью предупреждения развития осложнений, обеспечивается взаимосвязь и координация деятельности медицинских организаций субъектов Российской Федерации, а также оказывается экстренная и неотложная консультативная медицинская помощь женщинам в период беременности, родов и в послеродовом периоде [4]. Эффективность функционирования такого подхода была продемонстрирована в Свердловской области, где при использования автоматизированной системы «Региональный акушерский мониторинг» удалось добиться существенного снижения показателей младенческой и материнской смертности, особенно в сельской местности [6].

Дальнейшее расширение спектра применяемых в акушерской практике телемедицинских технологий может способствовать повышению доступности медицинских услуг при одновременном снижении количества посещений женских консультаций и числа возможных госпитализаций, повышению вовлеченности беременных в процесс диспансерного наблюдения.

В данном обзоре рассматриваются существующие возможности и перспективы применения такой телемедицинской технологии, как дистанционное диспансерное наблюдение или телемониторинг, в акушерской практике.

Мониторинг как телемедицинская технология

Телемедицинские технологии в Российской Федерации получили законодательное обоснование в 2017 г. и были отнесены к приоритетным задачам стратегического развития системы здравоохранения РФ в период до 2025 г. [5]. Телемедицинские технологии – информационные технологии, обеспечивающие дистанционное взаимодействие работников системы здравоохранения между собой, с пациентами и (или) их законными представителями, идентификацию и аутентификацию указанных лиц, документирование совершаемых ими действий при проведении консилиумов, консультаций, дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента [7]. В настоящее время происходит неуклонное и прогрессивное развитие цифровых технологий, более 75% населения планеты имеет доступ в интернет, а также активно использует мобильную связь [8]. С каждым годом неуклонно растет и количество мобильных приложений в области медицины, активно ведутся разработки и внедрение медицинских приборов и гаджетов для телемониторинга. Благодаря данным факторам потенциал применения и развития телемедицинских технологий как в РФ, так и за рубежом, представляется весьма значительным [9, 10]. Миссией телемедицинских технологий является нивелирование временных и географических границ, а также существенное сокращение разрывов в уровне оснащенности и компетенций лечебных учреждений в оказании консультативной помощи [10].

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 ноября 2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» дистанционное диспансерное наблюдение (ДДН, телемониторинг) может быть определено как непрерывный мониторинг показателей состояния здоровья пациентов посредствам данных, зарегистрированных с применением медицинских изделий.

Принципы телемониторинга

После проведения очного приема врач принимает решение о назначении дистанционного диспансерного наблюдения. Пациент проходит процедуру подключения к платформе медицинской информационной системы, на которую будут передаваться данные с медицинского изделия посредствам широкополосного интернет-соединения из дома. Далее эти данные проходят согласно определенным алгоритмам обработку квалифицированным средним медицинским персоналом. И только при возникновении отклонений от референсных значений определенных мониторируемых параметров, средний медицинский персонал связывается с лечащим врачом, который уже определяет дальнейшую тактику ведения пациента, а также может оформить вызов скорой медицинской помощи [7]. Важно отметить, если данные вызывают беспокойство, медицинский работник может связаться с пациентом, чтобы запросить дополнительную информацию, прежде чем принимать клиническое решение.

Телемониторинг в клинической практике

За последнее десятилетие появились данные ряда зарубежных и отечественных исследований, систематических обзоров, позволяющие судить об эффективности телемониторинга у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сахарным диабетом [5, 11–18]. В данных работах представлены результаты преимущественно успешного внедрения и применения ДДН, где авторы приходят к выводу о том, что дистанционный мониторинг приносит очевидную клиническую пользу при названных состояниях. Так, при должном уровне организации телемониторинг обеспечивает выраженную тенденцию к снижению смертности от ССЗ и уменьшает количество госпитализаций по поводу ССЗ по сравнению с пациентами, которые получают стандартное наблюдение. [12, 13, 15, 19]. Удаленный мониторинг через Интернет для лечения сахарного диабета 2 типа также является релевантным подходом к оказанию медицинской помощи и повышает качество жизни пациентов [18, 20]. Наконец, удаленный мониторинг у пациентов с ХОБЛ способствует

сокращению частоты респираторных обострений и госпитализаций, что улучшает качество жизни этих лиц. Проведенные опросы показывают, что больные, страдающие ХОБЛ, в целом довольны дистанционным мониторингом и считают, что применяемые технологии полезны для обеспечения лучшего контроля над течением заболевания [11, 21]. Однако, несмотря на многочисленные положительные результаты применения ДДН, до настоящего времени эффективность данной методики не имеет определенного уровня доказательности, что может быть связано с отсутствием единого методологического подхода к реализации программ телемониторинга, и требует проведения дальнейших исследований с большей выборкой и более длительным периодом отслеживания исходов [22, 23].

Несмотря на уже имеющийся положительный опыт применения ДДН в различных областях медицины и возможности осуществлять телемониторинг (благодаря развитию сети Интернета и совершенствованию соответствующих гаджетов), дистанционный мониторинг в акушерской практике в настоящее время используется не так часто. Однако перспективы его применения в данной области выглядят многообещающими, учитывая тот факт, что беременные являются активными пользователями смартфонов и приложений по течению беременности, мотивированы на положительный результат и в основном обладают высокой приверженностью (комплаентностью) к соблюдению рекомендаций лечащего врача. Также особую актуальность ДДН приобретает у беременных с сопутствующей патологией, такой как артериальная гипертензия, сахарный диабет, наличие которых ассоциируется с высоким риском развития акушерских и перинатальных осложнений.

Дистанционный мониторинг беременных с артериальной гипертензией

Артериальная гипертензия (АГ) – состояние, при котором у беременных регистрируется повышенное артериальное давление (АД). При этом повышение систолического АД составляет ⩾140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ⩾90 мм рт.ст. Для верификации АГ необходимо зарегистрировать повышение уровня АД, как минимум, двумя измерениями с интервалом не менее 15 мин на той же руке. О наличии АГ при самостоятельном измерении АД беременной в домашних условиях или при проведении суточного мониторирования АД (СМАД) свидетельствует уровень АД ⩾135/85 мм рт.ст. [24].

По данным Минздрава России, за последние 10 лет АГ у беременных встречается с частотой 7–30% (по данным регистра беременных «БЕРЕГ» в среднем 14%), а возникающие ассоциированные с ней осложнения занимают 4-е место среди причин материнской смертности [25, 26]. АГ приводит к развитию таких серьезных осложнений, как плацентарная недостаточность, антенатальная и перинатальная гибель плода, синдром задержки роста плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, акушерские кровотечения, эклампсия, HELLP-синдром, ДВС-синдром, острое почечное повреждение, отек легких, нарушения мозгового кровообращения, кровоизлияние и отслойка сетчатки [24].

Для предотвращения развития неблагоприятных исходов у беременных, связанных с АГ, крайне важны ее ранняя диагностика, постоянный мониторинг и анализ динамики АД, позволяющий быстро реагировать на меняющуюся клиническую ситуацию [27]. Таким образом, многие беременные вынуждены часто посещать женские консультации для контроля уровня АД и даже госпитализироваться для длительного мониторинга в акушерско-гинекологический стационар. Очевидно, что это приносит бытовой дискомфорт, может сопровождаться нарушениями в психоэмоциональной сфере, а также увеличивает затраты системы здравоохранения. Кроме того, частые посещения медицинских учреждений в отдаленных районах и сельской местности затруднительны, из-за чего возрастает риск развития неконтролируемой гипертонии. Выходом из такой ситуации является дистанционный аппаратный мониторинг АД.

Телеметрия АД может быть осуществлена разными способами от классической самостоятельной записи показателей АД в дневник с последующей его передачей медицинскому работнику до самых современных методик. Существуют различные приложения для смартфонов, специально разработанные для беременных с гипертензивными состояниями, в которые беременная вносит параметры АД. Курирующий медицинский работник имеет доступ к такому приложению и по результатам анализа данных дает свои рекомендации [28–30]. Дистанционный мониторинг также может быть осуществлен с помощью валидированных тонометров, автоматически передающих данные измерений АД в медицинскую информационную систему через Интернет [31, 32]. Такой способ телемониторинга является наиболее приемлемым, поскольку исключает возможность ошибки в данных, которая возможна при ручном их введении [33].

В мире проведено несколько исследований в акушерстве по изучению ДДН при гипертензивных состояниях. В основном фокус работ был сконцентрирован на возможностях телемониторинга для наблюдения за течением заболевания после установки диагноза АГ, его безопасности, а также экономических аспектах данного метода. Так Lanssens et al. в своей работе продемонстрировали сокращение количества дородовых госпитализаций беременных в группе с телемониторированием АД, которое составило 51,62% по сравнению с 71,63% госпитализаций в контрольной группе [34]. Сопоставимое уменьшение количества обращений в стационар было по результатам исследования Perry et al. (0,8 госпитализаций за неделю в группе телемониторинга против 1,6 в контрольной группе, $p<0,001$) [30]. Fukushima et al. определили возможности пролонгирования беременности при систематическом мониторировании сердечно-сосудистой гемодинамики [35]. В послеродовом периоде телемониторинг

оказался эффективным инструментом для достижения соблюдения рекомендованного графика отслеживания АД и для подбора доз антигипертензивных препаратов [29]. Вопросу безопасности дистанционного мониторирования АД авторами многих исследований уделялось особое внимание, принимая во внимание, что неконтролируемая АГ может приводить к опасным осложнениям беременности. В исследовании, включающем 86 беременных женщин с подключением к программе телемониторинга и 215 беременных, наблюдавшихся в стандартных амбулаторных условиях, не было выявлено статистически значимых различий при оценке неблагоприятных материнских и перинатальных исходов в этих двух группах [34]. Эти выводы находят подтверждения и в работах других авторов [30, 36]. С позиции экономической целесообразности можно отметить, что применение телемедицинских технологий может способствовать снижению финансовых затрат системы здравоохранения [37, 38].

Дистанционный мониторинг беременных с гестационным диабетом

Другим распространенным заболеванием у беременных женщин является гестационный сахарный диабет (ГСД). ГСД – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета [39]. В мире ГСД встречается с частотой 83,6% среди всех случаев гипергликемии у беременных, распространенность которой составляет 15,8%. Распространенность осложнений беременности при ГСД достигает почти 80% [40]. Неблагоприятные исходы включают развитие диабета 2 типа и ССЗ у матерей, преждевременные роды, дистоцию плечиков плода, мертворождения, клиническую гипогликемию новорожденных, гипербилирубинемию и внеплановое кесарево сечение [41].

Для эффективного менеджмента беременных с ГСД, направленного на снижение неблагоприятных исходов для матери и плода, необходим постоянный контроль уровня глюкозы в крови. Это может быть обеспечено дистанционным мониторингом. Телемониторинг уровня гликемии во многих работах осуществлялся с помощью специализированной медицинской платформы. При этом измерение уровня глюкозы крови проводилось в автоматическом режиме с помощью подключенного глюкометра или выполнялось самим пациентом, который передавал полученную информацию для дальнейшего анализа специалистом [41, 42].

Проведенные в последнее время клинические исследования, систематические обзоры и метаанализы, посвященные применению телемедицинских технологий при сахарном диабете, показали эффективность телемониторинга в контроле концентрации глюкозы в крови и снижении уровня гликированного гемоглобина [18, 43, 44]. Однако возможность дистанционного мониторинга отслеживать другие параметры углеводного обмена и влиять на исходы беременности для матери и плода, а также достигаемый при этом экономический эффект трактуются разными авторами неоднозначно. Так, Rasekaba et al. в рандомизированном клиническом исследовании, включавшем 61 женщину в группе телемониторинга и 34 беременных в контрольной группе, выявили положительное влияние ДДН в достижении оптимального контроля уровня глюкозы крови (OR=1,71; 95%CI: 1,11–2,65; p=0,015). При этом в группе телемониторинга по сравнению с группой контроля не было отмечено возрастания экономических затрат и каких-либо отличий в исходах беременности [42]. К схожим выводам в проведенном метаанализе пришли Ming et al., которые выявили значительное улучшение уровня гликированного гемоглобина и отсутствие различий в других материнских и неонатальных исходах между группой телемониторинга и контрольной группой [43]. Напротив, многие авторы сообщают о положительном влиянии дистанционного мониторинга на снижение частоты развития осложнений беременности [45, 46]. Например, Xie W et al. в своем метаанализе 32 рандомизированных контролируемых исследований заключили, что в группе телемониторинга была ниже частота кесарева сечения (RR= 0,82; p=0,02), неонатальной гипогликемии (RR=0,67; p<0,01), преждевременного разрыва плодных оболочек (RR=0,61; p<0,01), макросомии (RR=0,49; p<0,01), гипертензии или преэклампсии (RR=0,48; p<0,01), преждевременных родов (RR=0,27; p<0,01), асфиксии новорожденных (RR=0,17; p<0,01) и многоводия (RR=0,16; p<0,01), подтвердив также лучший контроль гликированного гемоглобина [44]. По сообщению этих же авторов, телемониторинг обеспечивает лучший контроль гликированного гемоглобина.

Учитывая вышеизложенное, существуют настоятельная необходимость проведения дальнейших исследований эффективности телемониторинга, используемого для профилактики возможных осложнений беременности при ГСД. Представляется целесообразным провести более детальную оценку его влияния на социально-экономические аспекты.

Дистанционный мониторинг состояния плода

Наряду с мониторингом АД и уровня глюкозы крови особый интерес представляет слежение за состоянием плода с помощью кардиотокографии (КТГ). Кардиомониторное наблюдение за состоянием плода в настоящее время является неотъемлемой частью комплексного обследования беременных и рожениц. КТГ назначается с целью своевременной диагностики нарушений состояния плода, что позволяет врачу акушеру-гинекологу назначить правильное лечение, оценить его эффективность, определить оптимальные сроки и метод родоразрешения [39].

Выявление осложнений беременности с риском развития неблагоприятных исходов для матери и плода является показанием для постоянного мониторинга КТГ, что может быть затруднительно ввиду

географических и экономических барьеров. В настоящее время проведено недостаточное количество исследований телеметрических фетальных систем, однако, основываясь на полученных данных, можно сделать вывод о перспективности развития данного направления. По данным Н.В. Полуниной и соавт., дистанционная КТГ, проводимая пациенткой в домашних условиях телеметрическим фетальным монитором с автоматической записью, анализом и передачей данных, позволяла лечащему специалисту выявлять начальные признаки маточно-плацентарной недостаточности и назначать вовремя соответствующую терапию [47]. Проведенное исследование Е.В. Сивовым и соавт. продемонстрировало, что методика дистанционного фетомониторинга имеет сопоставимую диагностическую ценность с методикой регистрации КТГ в условиях стационара. В дополнение, телемониторинг беременных группы высокого риска развития осложнений обладает рядом психологических, социальных и экономических преимуществ [48]. Схожие результаты были получены и в работах других авторов [49, 50]. Благодаря такому удаленному мониторингу может быть достигнуто снижение показателя младенческой смертности и улучшение качества ведения беременных.

Заключение

ДДН является перспективным направлением развития телемедицинских технологий в современном здравоохранении. Данные большого количества опубликованных исследований говорят о безопасности и эффективности ДДН в акушерской практике для раннего выявления осложнений беременности, улучшения контроля за течением беременности, прогнозирования и профилактики неблагоприятных исходов для матери и плода. Широкое внедрение ДДН позволит повысить доступность и качество оказание медицинской помощи, оптимизировать процесс принятия решений о назначении необходимых вмешательств, снизить экономические затраты. Проведение дальнейших крупномасштабных проспективных исследований на основе принципов доказательной медицины позволит подтвердить обоснованность внедрения ДДН в акушерскую практику в качестве эффективной телемедицинской технологии. Наряду с этим требуют решения организационно-методические вопросы, связанные с разработкой алгоритмов проведения телеметрического диспансерного наблюдения, обоснованным формированием тарифов оплаты телемедицинских услуг, преодолением дефицита квалифицированных кадров за счет обучения профильных специалистов системы здравоохранения работе в условиях применения современных телемедицинских технологий.

Литература/References

1. *Фролова О.Г., Шувалов М.П., Гусева Е.В., Рябинкина И.Н.* Материнская смертность на современном этапе развития здравоохранения. Акушерство и гинекология. 2016; 12: 121-4. [Frolova O.G., Shuvalov M.P., Guseva E.V., Ryabinkina I.N. Maternal mortality at the present stage of development of the healthcare system. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2016; 12: 121-4. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.12.121-4.
2. *Шувалова М.П., Фролова О.Г., Ратушняк С.С., Гребенник Т.К., Гусева Е.В.* Преэклампсия и эклампсия как причина материнской смертности. Акушерство и гинекология. 2014, 8: 81-7. [Shuvalova M.P., Frolova O.G., Ratushnyak S.S., Grebennik T.K., Guseva E.V. Preeclampsia and eclampsia as a cause of maternal mortality. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2014, 8: 81-7. (in Russian)].
3. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н.*, ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1008с. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. Clinical Guidelines. Obstetrics and Gynecology. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 1008 p. (in Russian)].
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология"». Доступно по: http://base.garant.ru/74840123/ [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1130n of October 20, 2020 "On Approval of the Procedure for the Provision of Medical Care in the Profile of Obstetrics and Gynecology". Available at: http://base.garant.ru/74840123/ (in Russian)].
5. *Олейников В.Э., Чижова О.В., Джазовская И.Н., Шиготарова Е.А., Салямова Л.И., Томашевская Ю.А., Матросова И.Б.* Экономическое обоснование применения автоматической системы дистанционного мониторинга артериального давления. Здравоохранение Российской Федерации. 2019; 63(1): 14-21. [Oleynikov V.E., Chizhova O.V., Dzhazovskaya I.N., Shigotarova E.A., Salyamova L.I., Tomashevskaya Y.A. et al. Economic justification of the application of the automatic remote blood pressure monitoring. Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii/Health Care of the Russian Federation. 2019; 1: 14-21. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-1-14-21.
6. *Зильбер Н.А., Анкудинов Н.О.* Региональный акушерский мониторинг: инновационный инструмент управления кластером родовспоможения. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2019; 5(1): 3-7. [Zilber N.A., Ankudinov N.O. Regional obstetric monitoring: an innovative tool for managing the obstetric cluster. Zhurnal telemediciny i jelektronnogo zdravoohranenija/Journal of Telemedicine and E-Health. 2019; 5(1): 3-7. (in Russian)].
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 30 ноября 2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий». Доступно по: http://www.consultant.ru [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 965n of November 30, 2017 "On Approval of the Procedure for Organizing and Providing Medical Care Using Telemedicine Technologies". http://www.consultant.ru (in Russian)].
8. *Becker S., Miron-Shatz T., Schumacher N., Krocza J., Diamantidis C., Albrecht U.V.* mHealth 2.0: experiences, possibilities, and perspectives. JMIR Mhealth Uhealth. 2014; 2(2): e24. https://dx.doi.org/10.2196/mhealth.3328.
9. *Lanssens D., Vandenberk T., Thijs I.M., Grieten L., Gyselaers W.* Effectiveness of telemonitoring in obstetrics: scoping review. J. Med. Internet Res. 2017; 19(9): e327. https://dx.doi.org/10.2196/jmir.7266.
10. *Владзимирский А.В., Лебедев Г.С.* Телемедицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 576с. [Vladzymyrskyy A.V., Lebedev G.S. Telemedicine. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 576 p. (in Russian)].
11. *Cruz J., Brooks D., Marques A.* Home telemonitoring in COPD: a systematic review of methodologies and patients' adherence. Int. J. Med. Inform. 2014; 83(4): 249-63. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2014.01.008.
12. *Kitsiou S., Paré G., Jaana M.* Effects of home telemonitoring interventions on patients with chronic heart failure: an overview of systematic reviews. J. Med. Internet Res. 2015; 17(3): e63. https://dx.doi.org/10.2196/jmir.4174.
13. *Purcell R., McInnes S., Halcomb E.J.* Telemonitoring can assist in managing cardiovascular disease in primary care: a systematic review of systematic reviews. BMC Fam. Pract. 2014; 15: 43. https://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-15-43.

14. *Mushcab H., Kernohan W.G., Wallace J., Martin S.* Web-based remote monitoring systems for self-managing type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Technol. Ther. 2015; 17(7): 498-509. https://dx.doi.org/10.1089/dia.2014.0296.
15. *Бойцов С.А.* Реалии и перспективы дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 2018; 90(1): 4-8. [Boytsov S.A. Realities and prospects of remote blood pressure monitoring in hypertensive patients. Terapevticheskiy Arkhiv/Therapeutic Archive. 2018; 90(1): 4-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/terarkh20189014-8.
16. *Мареев Ю.В., Зинченко А.О., Мясников Р.П., Ваховская Т.В., Андреенко Е.Ю., Бойцов С.А., Драпкина О.М.* Применение телеметрии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019; 59(Suppl. 9): 4-15. [Mareev Y.V., Zinchenko A.O., Myasnikov R.P., Vakhovskaya T.V., Andreenko E.Y. et al. Telemonitoring in patients with chronic heart failure. Kardiologiia/Cardiology. 2019; 59(9S): 4-15. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/terarkh20189014-8.10.18087/cardio.n530.
17. *Koehler F., Koehler K., Deckwart O., Vettorazzi E., Bruch L., Oeff M.* et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. Lancet. 2018;392(10152):1047-57. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31880-4.
18. *Andrès E., Meyer L., Zulfiqar A.A., Hajjam M., Talha S., Bahougne T.* et al. Telemonitoring in diabetes: evolution of concepts and technologies, with a focus on results of the more recent studies. J. Med. Life. 2019; 12(3): 203-14. https://dx.doi.org/10.25122/jml-2019-0006.
19. *Посненкова О.М., Коротин А.С., Киселев А.Р., Гриднев В.И.* Оценка эффективности технологии дистанционного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертонией на основе показателей выполнения клинических рекомендаций. Качество в кардиологии. 2015; 2: 1-5. [Posnenkova O.M., Korotin A.S., Kiselev A.R., Gridnev V.I. Evaluation the effectiveness of remote blood pressure monitoring technology in patients with hypertension on the basis of clinical recommendations performance measures. Kachestvo v Kardiologii/Quality in Cardiology. 2015; 2: 1-5. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2015.0203.
20. *Kaiserman K., Buckingham B.A., Prakasam G., Gunville F., Slover S.H., Wang Y.* et al. Acceptability and utility of the mySentry remote glucose monitoring system. J. Diabet. Sci. Technol. 2013; 7(2): 356-61. https://dx.doi.org/10.1177/193229681300700211.
21. *Kruse C., Pesek B., Anderson M., Brennan K., Comfort H.* Telemonitoring to manage chronic obstructive pulmonary disease: systematic literature review. JMIR Med. Inform. 2019; 7(1): e11496. https://dx.doi.org/10.2196/11496.
22. *Li X., Xie Y., Zhao H., Zhang H., Yu X., Li J.* Telemonitoring interventions in COPD patients: overview of systematic reviews. Biomed. Res. Int. 2020; 2020: 5040521. https://dx.doi.org/10.1155/2020/5040521.
23. *Ong M.K., Romano P.S., Edgington S., Aronov H.U., Auerbach A.D., Black J.T.* et al. Effectiveness of remote patient monitoring after discharge of hospitalized patients with heart failure: The Better Effectiveness After Transition-Heart Failure (BEATHF) Randomized Clinical Trial. JAMA Intern. Med. 2016; 176(3): 310-8. https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7712.
24. *Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.М., Иртюга О.Б., Коков Л.С., Коломацкая О.Е., Моисеева О.М., Мравян С.Р., Чесникова А.И., Чулков В.С.* Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(3): 91-134. [Stryuk R.I., Bunin Yu.A., Guryeva V.M., Irtyuga O.B., Kokov L.S. et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy. National Guidelines – 2018. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal/Russian Journal of Cardiology. 2018;(3): 91-134. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
25. *Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В., Белокриницкая Т.Е., Беломестнов С.Р., Братищев И.В., Вученович Ю.Д., Краснопольский В.И., Куликов А.В., Левит А.Л., Никитина Н.А., Петрухин В.А., Пырегов А.В., Серов В.Н., Сидорова И.С., Филиппов О.С., Ходжаева З.С., Холин А.М., Шешко Е.Л., Шифман Е.М., Шмаков Р.Г.* Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. Клинические рекомендации (протоколы лечения). М.; 2016. 72с. [Adamyan L.V., Artymuk N.V., Bashmakova N.V., Pyregov A.V., Serov V.N., Filippov O.S. et al. Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth, and the postpartum period. Clinical Guidelines (Treatment Protocols). Moscow, 2016. 72 p. (in Russian)].
26. *Стрюк Р.И., Бернс С.А., Филиппова М.П., Брыткова Я.В., Борисов И.В., Баркова Е.Л., Гомова Т.А., Козина Е.А., Нагирняк О.А.* Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности — анализ данных регистра беременных "БЕРЕГ". Терапевтический архив. 2018; 90(1): 9-16. [Stryuk R.I., Berns S.A., Filippova M.P., Brytkova Y.V., Borisov I.V., Barkova E.L. et al. Cardiovascular disease and associated comorbid conditions as determinants of adverse perinatal outcomes in pregnancy – an analysis of the results of the register of pregnant BEREG. Terapevticheskii arkhiv/Therapeutic Archive. 2018; 90 (1): 9-16. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/terarkh20189019-1.
27. *Холин А.М., Муминова К.Т., Балашов И.С., Ходжаева З.С., Боровиков П.И., Иванец Т.Ю., Гус А.И.* Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности: валидация алгоритмов скрининга на российской популяции. Акушерство и гинекология. 2017; 8: 74-84. [Kholin A.M., Muminova K.T., Balashov I.S., Khodzhaeva Z.S., Borovikov P.I., Ivanets T.Y. et al. First-trimester prediction of preeclampsia: Validation of screening algorithms in a Russian population. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2017; 8: 74-84. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.8.74-84.
28. *Tucker K.L., Taylor K.S., Crawford C., Hodgkinson J.A., Bankhead C., Carver T.* et al. Blood pressure self-monitoring in pregnancy: examining feasibility in a prospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2017; 17(1): 442. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-017-1605-0.
29. *Cairns A.E., Tucker K.L., Leeson P., Mackillop L.H., Santos M., Velardo C.* et al. Self-management of postnatal hypertension. Hypertension. 2018; 72(2): 425-32. https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10911.
30. *Perry H., Sheehan E., Thilaganathan B., Khalil A.* Home blood-pressure monitoring in a hypertensive pregnant population. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 51(4): 524-30. https://dx.doi.org/10.1002/uog.19023.
31. *Rhoads S.J., Serrano C.I., Lynch C.E., Ounpraseuth S.T., Gauss S.H., Rayakachat N.* et al. Exploring implementation of m-health monitoring in postpartum women with hypertension. Telemed. J. E. Health. 2017; 23(10): 833-41. https://dx.doi.org/10.1089/tmj.2016.0272.
32. *Lanssens D., Vandenberk T., Smeets C.J., De Canniѐre H., Molenberghs G., Van Moerbeke A.* et al. Remote monitoring of hypertension diseases in pregnancy: a pilot study. JMIR MHealth UHealth. 2017; 5(3): e25. https://dx.doi.org/10.2196/mhealth.6552.
33. *Khalil A., Perry H., Lanssens D., Gyselaers W.* Telemonitoring for hypertensive disease in pregnancy. Expert Rev. Med. Devices. 2019; 16(8): 653-61. https://dx.doi.org/10.1080/17434440.2019.1640116.
34. *Lanssens D., Vonck S., Storms V., Thijs I.M., Grieten L., Gyselaers W.* The impact of a remote monitoring program on the prenatal follow-up of women with gestational hypertensive disorders. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018; 223: 72-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.02.015.
35. *Fukushima T., Berumen M., Vargas N., Zadeh N., Hon E.H.* The effects of cardiovascular dynamics monitoring in the outpatient management of pregnancy hypertension. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002; 186(6): 1207-13. discussion 1213-5. https://dx.doi.org/10.1067/mob.2002.123744.
36. *Barton J.R., Stanziano G.J., Sibai B.M.* Monitored outpatient management of mild gestational hypertension remote from term. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994; 170(3): 765-9. https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(94)70279-9.
37. *Xydopoulos G., Perry H., Sheehan E., Thilaganathan B., Fordham R., Khalil A.* et al. Home blood-pressure monitoring in a hypertensive pregnant population: cost minimization study. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 53(4): 496-502. https://dx.doi.org/10.1002/uog.19041.
38. *Buysse H., De Moor G., Van Maele G., Baert E., Thienpont G., Temmerman M.* Cost-effectiveness of telemonitoring for high-risk pregnant women. Int. J. Med. Inform. 2008; 77(7): 470-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2007.08.009.

39. *Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е.*, ред. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1088с. [Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., ed. Obstetrics: National Guideline. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 1088 p. (in Russian)].
40. International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas. 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
41. *Khalil C.* Understanding the adoption and diffusion of a telemonitoring solution in gestational diabetes mellitus: qualitative study. JMIR Diabetes. 2019; 4(4): e13661. https://dx.doi.org/10.2196/13661.
42. *Rasekaba T.M., Furler J., Young D., Liew D., Gray K., Blackberry I.* et al. Using technology to support care in gestational diabetes mellitus: Quantitative outcomes of an exploratory randomised control trial of adjunct telemedicine for gestational diabetes mellitus (TeleGDM). Diabetes Res. Clin. Pract. 2018; 142: 276-85. https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.049.
43. *Ming W.K., Mackillop L.H., Farmer A.J., Loerup L., Bartlett K., Levy J.C.* et al. Telemedicine technologies for diabetes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. J. Med. Internet Res. 2016; 18(11): e290. https://dx.doi.org/10.2196/jmir.6556.
44. *Xie W., Dai P., Qin Y., Wu M., Yang B., Yu X.* Effectiveness of telemedicine for pregnant women with gestational diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 32 randomized controlled trials with trial sequential analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2020; 20(1): 198. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-020-02892-1.
45. *Mackillop L., Hirst J.E., Bartlett K.J., Birks J.S., Clifton L., Farmer A.J.* et al. Comparing the efficacy of a Mobile phone-based blood glucose management system with standard clinic care in women with gestational diabetes: randomized controlled trial. JMIR Mhealth Uhealth. 2018; 6(3): e71. https://dx.doi.org/10.2196/mhealth.9512.
46. *Pérez-Ferre N., Galindo M., Fernández M.D., Velasco V., Runkle I., de la Cruz M.J.* et al. The outcomes of gestational diabetes mellitus after a telecare approach are not inferior to traditional outpatient clinic visits. Int. J. Endocrinol. 2010; 2010: 386941. https://dx.doi.org/10.1155/2010/386941.
47. *Полунина Н.В., Курцер М.А., Кутакова Ю.Ю., Чемезов А.С., Черепнина А.Л.* Эффективность реализации мероприятий по совершенствованию медицинской помощи женщинам с неблагоприятным течением беременности. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2012; 6: 76-9. [Polunina N.V., Kurtser M.A., Kutakova Y.Y., Chemezov A.S., Cherepnina A.L. Efficiency of the implementation of measures to improve medical care for women with adverse pregnancy. Vestnik Rossijskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta/Bulletin of the Russian State Medical University. 2012; 6: 76-9. (in Russian)].
48. *Сивов Е.В., Ковалев В.В., Цывьян П.Б.* Оценка диагностических возможностей дистанционного мониторинга состояния плода пациенток с плацентарной недостаточностью. Практическая медицина. 2012; 9: 83-6. [Sivov E.V., Kovalev V.V., Tsyvian P.B. Evaluation of diagnostic possibilities of a long distance fetal monitoring in pregnant women with placental isufficiency. Prakticheskaja Medicina/Practical medicine. 2012; 65 (9): 83-6. (in Russian)].
49. *Мочалова М.Н., Мудров В.А.* Роль дистанционного фетомониторирования в выборе рациональной тактики ведения беременности и родов. Забайкальский медицинский вестник. 2018; 4: 29-34. [Mochalova M.N., Mudrov V.A. Significance of remote fetal monitoring in the choice of rational tactics of pregnancy and delivery. Zabajkal'skij Medicinskij Vestnik/Transbaikalian Medical Bulletin. 2018; 4: 29-34. (in Russian)].
50. *Mhajna M., Schwartz N., Levit-Rosen L., Warsof S., Lipschuetz M., Jakobs M.* et al. Wireless, remote solution for home fetal and maternal heart rate monitoring. Am. J. Obstet. Gynecol. MFM. 2020; 2(2): 100101. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100101.

Поступила 01.04.2021
Принята в печать 23.04.2021
Received 01.04.2021
Accepted 23.04.2020

Сведения об авторах:
Таскина Варвара Юрьевна, к.м.н., м.н.с. сектора научных проектов по телемедицине, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ, v.taskina@npcmr.ru, https://orcid.org/0000-0003-4452-7667, 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1.
Демкина Александра Евгеньевна, к.м.н., начальник сектора научных проектов по телемедицине, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ, a.demkina@npcmr.ru, https://orcid.org/0000-0001-8004-9725, 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1.
Владзимирский Антон Вячеславович, д.м.н. заместитель директора, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ, https://orcid.org/0000-0002-2990-7736, 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1.
Морозов Сергей Павлович, д.м.н., профессор, директор, Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ, https://orcid.org/0000-0001-6545-6170, 127051, Россия, Москва, ул. Петровка, д. 24, стр. 1.
Шкода Андрей Сергеевич, д.м.н., профессор, главный врач, Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ, a.shkoda@67gkb.ru, https://orcid.org/0000-0002-9783-1796, 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2/44.
Газашвили Тамара Михайловна, руководитель центра инструментальной диагностики, Городская клиническая больница №67 имени Л.А. Ворохобова ДЗМ, tamaradoc24@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5875-9699, 123423, Россия, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2/44.
Яковлева Ирина Викторовна, канд. социол. наук, старший преподаватель факультета государственного управления, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; сотрудник отдела телемедицины Департамента регионального сотрудничества и интеграции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, yakovleva@spa.msu.ru, https://orcid.org/0000-0002-1332-6419, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шувалова Марина Петровна, к.м.н., заместитель директора, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, m_shuvalova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-6361-9383, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Холин Алексей Михайлович, начальник отдела телемедицины Департамента регионального сотрудничества и интеграции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, a_kholin@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4068-9805, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Варвара Юрьевна Таскина, v.taskina@npcmr.ru

Authors' information:
Varvara Yu. Taskina, PhD, Junior Researcher of the Telemedicine Research Projects Sector, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Health of the City of Moscow, v.taskina@npcmr.ru, https://orcid.org/0000-0003-4452-7667, 127051, Russia, Moscow, Petrovka str., 24-1.
Alexandra E. Demkina, PhD, Head of the Telemedicine Research Projects Sector, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow City Health Department, a.demkina@npcmr.ru, https://orcid.org/0000-0001-8004-9725, 127051, Russia, Moscow, Petrovka str., 24-1.
Anton V. Vladzimirsky, Dr. Med. Sci., Deputy Director, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of the City of Moscow, https://orcid.org/0000-0002-2990-7736, 127051, Russia, Moscow, Petrovka str., 24-1.
Sergey P. Morozov, Dr. Med. Sci., Professor, Director, Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Healthcare of the City of Moscow, https://orcid.org/0000-0001-6545-6170, 127051, Russia, Moscow, Petrovka str., 24-1.
Andrey S. Skoda, Dr. Med. Sci., Professor, Chief Physician, L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67 Department of Health of the City of Moscow, a.shkoda@67gkb.ru, https://orcid.org/0000-0002-9783-1796, 123423, Russia, Moscow, Salam Adil str., 2/44.

Tamara M. Gazashvili, Head of the Center for Instrumental Diagnostics, L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67 Department of Health of the City of Moscow, tamaradoc24@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5875-9699, 123423, Russia, Moscow, Salam Adil str., 2/44.
Irina V. Yakovleva, PhD. (Social Sciences), Senior Lecturer at the Faculty of Public Administration, Lomonosov Moscow State University; staff member of the Telemedicine Department of the Department of Regional Cooperation and Integration, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, yakovleva@spa.msu.ru, https://orcid.org/0000-0002-1332-6419, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Marina P. Shuvalova, PhD, Deputy Director, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, m_shuvalova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-6361-9383, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Alexey M. Kholin, Head of the Telemedicine Department of the Department of Regional Cooperation and Integration, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, a_kholin@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-4068-9805, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Corresponding author: Varvara Yu. Taskina, v.taskina@npcmr.ru

©Коллектив авторов, 2021

А.А. ГАВИСОВА, М.А. ШЕВЦОВА, Л.Т. ЦХОВРЕБОВА

ОСОБЕННОСТИ ТКАНЕВОГО МЕТАБОЛИЗМА АНДРОГЕНОВ В ЭНДОМЕТРИИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД

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

Одной из самообновляющихся систем, обладающих высокой степенью регенерации в организме человека, является эндометрий, чья функция зависит от половых стероидов, синтезирующихся в яичниках. Многочисленные исследования посвящены локальному изучению интракринологии половых гормонов в ткани эндометрия. Активация и инактивация половых стероидов путем экспрессии гормонов и ферментов играют ключевую роль в функциональной активности эндометрия, что является залогом его состоятельности для имплантации и регенерации. Известно, что повышенная экспрессия ароматаз необходима для создания оптимальных условий имплантации, вынашивания и пролонгирования беременности. Определение тканевых концентраций стероидов в эндометрии с использованием жидкостной хроматографии и тканевой масс-спектрометрии позволило ответить лишь на часть вопросов о роли синтеза половых стероидов, в том числе андрогенов в эндометрии, действующих как активные лиганды для их рецепторов, а также как субстраты для биосинтеза эстрогенов. Яркую модель нарушения экспрессии ключевого фермента стероидогенеза – ароматазы можно наблюдать в патогенезе эндометриоза и рака эндометрия, что привело к разработке таргетных лекарственных средств.

***Заключение:** Активная разработка таргетных препаратов селективных модуляторов андрогеновых и эстрогеновых рецепторов вызывает интерес к их клинической эффективности при различной патологии эндометрия. Осознавая роль влияния половых стероидов на различные органы и ткани женского организма, включая когнитивную, сексуальную функции и реализацию репродуктивного потенциала, необходимо индивидуализировать терапию, учитывая особенности их внутриклеточного влияния и возможности применения их в каждом клиническом случае.*

***Ключевые слова:** интракринология, эстрадиол, тестостерон, дегидроэпиандростерон, эндометрий.*

Вклад авторов: Гависова А.А., Шевцова М.А., Цховребова Л.Т. – обзор по теме публикации, написание работы, окончательное утверждение версии для публикации.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гависова А.А., Шевцова М.А., Цховребова Л.Т. Особенности тканевого метаболизма андрогенов в эндометрии: современный взгляд. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 21-27
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.21-27

©A group of authors, 2021

A.A. GAVISOVA, M.A. SHEVTSOVA, L.T. TSKHOVREBOVA

FEATURES OF ENDOMETRIAL TISSUE METABOLISM OF ANDROGENS: A MODERN VIEW

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The endometrium, the function of which depends on sex steroids synthesized in the ovaries, is one of the self-renewal systems with high regeneration in the human body. Numerous studies are devoted to the local study of the intracrinology of sex hormones in endometrial tissue. The activation and inactivation of sex steroids by the expression of hormones and enzymes play a key role in the functional activity of the endometrium, which is a guarantee of its competence for implantation and regeneration. The increased expression of aromatases is known to be necessary to create the optimal conditions for implantation, gestation, and prolonged pregnancy.

Measurement of endometrial tissue concentrations of steroids using liquid chromatography and tissue mass spectrometry could answer only a few questions about the role of synthesis of sex steroids, including endometrial androgens that act as active ligands for their receptors and as substrates for the biosynthesis of estrogens. A vivid model of the impaired expression of aromatase, the key enzyme for steroidogenesis, can be observed in the pathogenesis of endometriosis and endometrial cancer, which has led to the design of targeted drugs.

***Conclusion:** The active design of targeted drugs of selective androgen and estrogen receptor modulators arouses interest in their clinical efficacy in various endometrial diseases. Realizing the role of the effects of sex steroids on different organs and tissues in the female body, including cognitive, sexual functions and the realization*

of reproductive potential, it is necessary to individualize therapy, taking into account the peculiarities of their intracellular influence and the possibility of using them in each clinical case.

Keywords: *intracrinology, estradiol, testosterone, dehydroepiandrosterone, endometrium.*

Authors' contributions: Gavisova A.A., Shevtsova M.A., Tskhovrebova L.T. – review on the topic of the publication; writing the article; final approval of the version for publication.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Gavisova A.A., Shevtsova M.A., Tskhovrebova L.T. Features of endometrial tissue metabolism of androgens: a modern view. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 21-27 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.21-27

Впервые в 1991 г. в обзоре Labrie et al. было сделано смелое заявление о том, что «интракринное образование эстрогенов в периферических тканях у женщин составляет порядка 75% в репродуктивном периоде и почти 100% после менопаузы» [1]. Благодаря широкому внедрению и увеличению применения жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС), в последние годы возросло количество исследований концентраций тканеспецифичных стероидов [2]. Растет научный интерес к исследованию роли местных (интракринных) стероидов в этиологии эстрогензависимых заболеваний, таких как эндометриоз, рак молочной железы и рак эндометрия [3], а также в регуляции репродуктивной функции [4].

Эндометрий является одной из удивительных систем женского организма, характеризующейся высоким регенеративным потенциалом, обеспечивающим восстановление, адаптацию и реагирование с целью имплантации и трансформации чужеродных белков эмбриона, что позволяет в будущем прогрессировать беременности. Эндометрий – это комплекс клеток с функцией рецепторной восприимчивости в течение фертильного цикла. Тканевой ответ к стероидным гормонам включает регенерацию, ангиогенез, дифференцировку и локальный воспалительный ответ. При отсутствии раздражителя в виде эмбриона возникает отторжение эндометрия – менструация.

В ответ на колебания концентраций эстрогенов и прогестерона, циркулирующих в крови, ткань эндометрия испытывает циклические эпизоды пролиферации и секреции, а при отсутствии беременности в норме – отторжение функционального слоя и регенерацию. Функциональные изменения эндометрия характеризуются перестройкой желез и дифференцировкой стромальных клеток (децидуализацией) [5]. Они сопровождаются изменениями как количества, так и популяции резидентных иммунных клеток, которые играют ключевую роль в регулировании дифференцировки сосудистой сети при подготовке к имплантации и репарации эндометрия во время менструации [6]. По мнению Gibson D.A. et al. и Mueller J.W. et al. менструация является воспалительным процессом, учитывая повышенные концентрации простагландинов, которые также могут быть вызваны интракринными механизмами, включая локальную экспрессию ферментов, а также повышенный синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов и матриксных металлопротеиназ [7].

Существуют эстрогеновые рецепторы ЭРα и ЭРβ, кодируемые отдельными генами – ESR1 и ESR2 соответственно, обладающие высоким сродством к эстрогенам. Удивительным является то, что эстрадиол (Е2) обладает более высоким сродством к ЭРα и ЭРβ в отличие от эстрона (Е1), имеющего более высокое сродство только к ЭРβ [8]. Основным регулятором эстрогензависимой пролиферации в матке является ЭРα [9], тогда как экспрессия ЭРβ необходима для секреторной трансформации эндометрия и поддержания беременности.

Необходимо отметить наличие единственного гена рецептора андрогенов (АР), расположенного на Х-хромосоме, состоящего из 3 основных доменов: вариабельный N-концевой домен, выступающий в роли «якоря» для сохранения ядерного рецептора, ДНК-связывающий домен, состоящий из двух «цинковых пальцев», и стабильный С-концевой домен [10].

Эстрогены и андрогены вызывают изменения функции клеток через аффинность к ЭР и АР соответственно. Эти «негеномные» сигнальные реакции инициируются путем взаимодействия с трансмембранными рецепторами, связанными с гормонально-зависимыми G-белками.

Gibson D.A. et al. при исследовании экспрессии ранее не изученного ЭР46 в эндометрии, обнаружили его локализацию на мембране лейкоцитов – естественных киллеров (uNK) матки, участвующих в ремоделировании сосудов, что обеспечивает быстрый ответ на эстрогены [11].

Анализ биоптатов эндометрия мышей после овариэктомии при введении 0,25 мкг 17β-эстрадиола (Е2) показал, что эпителиальный ЭРα необходим для пролиферации эндометрия [12]. Неоднократные исследования на мышах продемонстрировали важную роль ЭРα в паракринной регуляции децидуализации эндометрия и роль эндогенных эстрогенов как определяющего фактора при взаимодействии между различными клетками эндометрия, особенно в период имплантационной подготовки.

Также в эндометрии синтезируются ферменты, участвующие в метаболизме и конверсии андрогенов в эстрогены. Конверсия стероидов зависит от фазы менструального цикла, так, например, во время секреторной фазы наблюдается повышенное превращение ДГЭА в тестостерон [13].

Poutanen et al. сравнили концентрации эстрона и эстрадиола в крови и в биоптатах эндометрия у женщин методом жидкостной хроматографии/масс-

спектрометрии. Так в ответ на децидуализацию в ткани эндометрия повышается экспрессия ферментов ароматазы и 17β-гидроксистероиддегидрогена зы [14]. При определении концентрации андрогенов и прогестинов в крови и в эндометрии в секреторную фазу менструального цикла было обнаружено, что тканевые концентрации ДГЭА в эндометрии были значительно выше по сравнению с его концентрациями в сыворотке крови. Напротив, концентрации андростендиона и тестостерона были значительно ниже в ткани эндометрия, чем в сыворотке крови независимо от фазы менструального цикла [15].

Биосинтез андрогенов в тканях осуществляется в результате стероидогенеза *de novo*, например, в яичниках, или путем преобразования предшественников андрогенов экстрагонадно. Для биосинтеза стероидов *de novo* требуется холестерин, который перемещается к внутренней митохондриальной мембране с помощью стероидогенного регуляторного белка (StAR), где он подвергается расщеплению боковой цепи посредством CYP11A1 (фермент расщепления боковой цепи холестерина) с образованием прегненолона. Прегненолон подвергается двум ферментативным превращениям, опосредованным CYP17A1, сначала в 17-гидроксипрегненолон при помощи 17-гидроксилазы, а затем под действием лиазы-17,20 в ДГЭА [16].

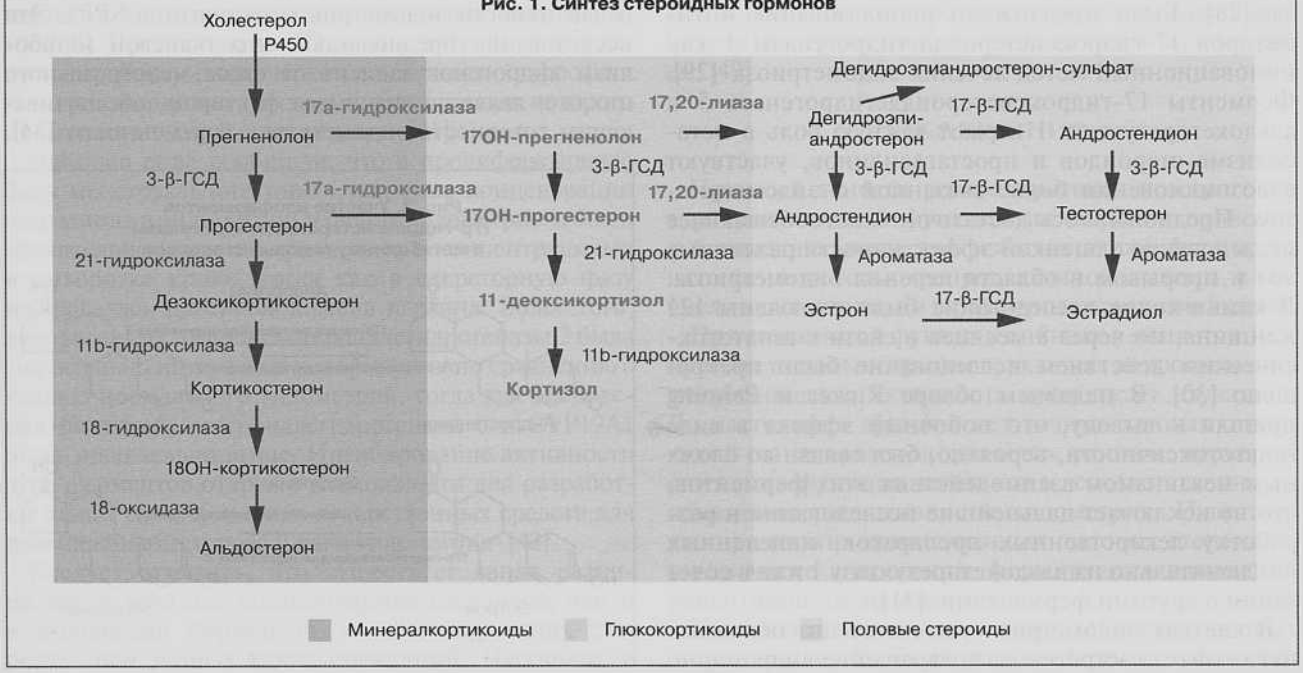
Андрогены и эстрогены могут метаболизироваться из общего предшественника ДГЭА под действием стероидсульфатазы, которая десульфатирует ДГЭА-сульфат в ДГЭА. Стероидсульфатаза экспрессируется как в здоровом эндометрии, так и при злокачественном поражении эндометрия. Экспрессия стероидсульфатазы повышается во время децидуализации стромальных клеток эндометрия *in vitro* [17].

Сульфатирование является одним из ключевых механизмом деактивации стероидов и осуществляется изоформами фермента сульфотрансферазы совместно с 30-фосфоаденозин-50-фосфосульфатсинтазой [18]. Основная эстрогенсульфотрансфераза – SULT1E1 экспрессируется в эпителиальных клетках эндометрия. Ее экспрессия увеличивается в ответ на прогестерон [19], что обеспечивает баланс между активацией и инактивацией стероидов в течение менструального цикла.

ДГЭА и его сульфатная форма (ДГЭАС) являются предшественниками стероидных гормонов в эндометрии [20]. После преобразования ДГЭА в андростендион при помощи 3-гидроксистероиддегидрогеназы активация агонистов андрогенов тестостерона и дигидротестостерона контролируется ферментом альдокеторедуктазой 1 (рис. 1). Преобразование андростендиона в тестостерон и выработка дигидротестостерона зависит от фазы менструального цикла, что было выявлено Catalano et al при оценке гомогенатов цельной ткани эндометрия. Так экспрессия альдокеторедуктазы 1 увеличивается в секреторную фазу с пиком концентрации в среднюю секреторную фазу [21]. В отличие от альдокеторедуктазы, экспрессия 5-альфа-редуктазы, которая превращает тестостерон в более активный и неароматизирующийся дигидротестостерон, снижается в клетках эндометрия по мере прогрессирования децидуализации [22].

Локальный биосинтез андрогенов – тестостерона/дигидротестостерона в стромальных клетках человека регулируется АР и экспрессией факторов рецептивности. Дигидротестостерон ингибирует клеточную миграцию, увеличивает резистентность к апоптозу при селективных модуляторах андрогеновых рецепторов (СМАР), подавляет уровень активности данных функций и экспрессию генов, регулирующих АР. Применение дигидротестостерона увеличивает размеры матки с индукцией пролиферативных эпителиальных клеток, разрастани-

Рис. 1. Синтез стероидных гормонов



ем железистого эпителия с изменением иммуноэкспрессии АР матки. Открытие СМАР расширило горизонты по изучению АР при репродуктивных неудачах, но побочные эффекты, включая гирсутизм, являющийся ярким симптомом избытка андрогенов при СПКЯ, возможны при длительном применении этой группы препаратов [23].

В исследовании сравнивали влияние дигидротестостерона с даназолом и СМАР нового поколения GTx-024 (остарин, более известный в научной среде как энобосарм) и GTx-007 (андарин) на репродуктивные органы мышей и обнаружили, что и даназол, и GTx-024 восстановили вес матки после овариэктомии самок мышей по сравнению с интактными животными, а GTx-007 не оказали подобного эффекта [24]. Селективные модуляторы андрогенных рецепторов использовались в клинических испытаниях лечения РМЖ, но применение их в качестве лечения эндометриоза и злокачественных поражениях эндометрия еще предстоит изучить [25]. Интересно, что введение антагонистов прогестероновых рецепторов или селективных модуляторов прогестероновых рецепторов, таких как улипристал ацетат, с целью лечения обильных менструальных кровотечений приводит к значительному увеличению экспрессии андрогенных рецепторов [26], что отчасти может объяснить их антипролиферативное действие.

Взаимное превращение активных/неактивных андрогенов опосредуется изоферментами 17-гидроксистероиддегидрогеназы. Преобладающей изоформой с окислительной активностью в эндометрии является 17-гидроксистероиддегидрогеназа 2, концентрация которой повышается в секреторную фазу под действием прогестерона и превращает активный тестостерон в андростендион [27].

Ингибиторы 17-гидроксистероиддегидрогеназы были первоначально разработаны для целенаправленного синтеза биоактивного эстрадила при гормонозависимом раке молочной железы [28]. Было предложено использование ингибиторов 17-гидроксистероиддегидрогеназы 1 как инновационный метод лечения эндометриоза [29]. Ферменты 17-гидроксистероиддегидрогеназа 5 и альдокеторедуктаза 1 играют важную роль в метаболизме стероидов и простагландинов, участвуют в возникновении боли, связанной с эндометриозом. Предполагалось достаточно многообещающее исследование с оценкой эффективности различных доз и прорывом в области лечения эндометриоза. В клиническое исследование были включены 121 женщина, но через 8 месяцев в связи с гепатотоксическим действием исследование было прекращено [30]. В недавнем обзоре Rinzer и Penning пришли к выводу, что побочный эффект в виде гепатотоксичности, вероятно, был связан со сложным механизмом взаимодействия этих ферментов, что не исключает дальнейшие исследования и разработку лекарственных препаратов, нацеленных исключительно на альдокеторедуктазу 1 или в сочетании с другими ферментами [31].

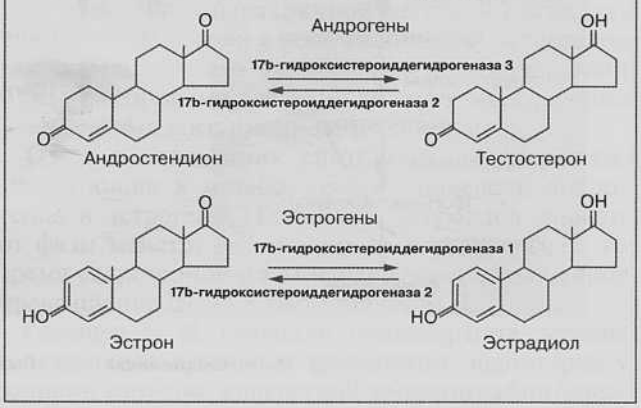
В клетках эндометрия существует два основных пути синтеза эстрогенов: превращение андрогенов, таких как андростендион и тестостерон, в активные эстрогены, эстрон и эстрадиол соответственно, через действие ферментного комплекса ароматаз, ключевым компонентом которого является белок, кодируемый геном *CYP19A1*; превращение сульфатированных эстрогенов эстрадиолсульфата или эстронсульфата в их биоактивные метаболиты под действием стероидсульфатазы.

В образцах эндометрия здоровых женщин, экспрессия ароматаз низкая или отсутствует. Однако, в первичных стромальных клетках эндометрия человека было выявлено, что активность ароматазы увеличивается после децидуализации, что приводит к увеличению синтеза эстрона и эстрадиола, необходимых для сохранения беременности, что подтверждено исследованиями Bagchi M.K et al. [32]. В ряде экспериментов они показали, что при введении ингибитора ароматазы *in vivo* процессы децидуализации и ремоделирования сосудов нарушаются [33].

Экспрессия окислительной и восстановительной изоформ 17-гидроксистероиддегидрогеназы также может способствовать образованию эстрадиола из эстрона. Активация эстрона в эстрадиол в матке посредством восстановительной активности 17-гидроксистероиддегидрогеназы в первую очередь опосредуется 17-гидроксистероиддегидрогеназа 1, но также 17-гидроксистероиддегидрогеназа 4 и 7. При патологии эндометрия экспрессия этих ферментов выше, чем в норме (рис. 2).

В исследованиях, изучающих циклический метаболизм андрогенов, обработка стромальных клеток эндометрия *in vitro* флутамидом, антагонистом рецепторов андрогенов, снижала секрецию маркеров децидуализации и рецептивность эндометрия [22]. Добавление ДГЭА увеличивает биосинтез тестостерона и дигидротестостерона и связано с дозозависимым увеличением экспрессии маркеров децидуализации белка 1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP1), пролактина, а также маркера рецептивности эндометрия остеопонтина SPP1. Эти исследования предполагают, что тканевой метаболизм андрогенов зависит от фазы менструального цикла и является значимым фактором, обеспечивающим готовность эндометрия к беременности [34],

Рис. 2. Участие изоферментов 17β-гидроксистероиддегидрогеназы в метаболизме половых стероидов



поскольку циркулирующие концентрации предшественников андрогенов, таких как ДГЭА и андростендиона, а также тестостерона и дигидротестостерона снижаются с возрастом [35].

Влияние тканевого метаболизма половых стероидов на патогенез неопролиферативных процессов в эндометрии

Исследование эктопических эндометриоидных поражений показало, что они характеризуются высокими уровнями экспрессии ароматазы и дефицитом 17b-гидроксистероиддегидрогеназы 2, фермента, ответственного за синтез эстрона из эстрадиола [36]. Поскольку ароматаза экспрессируется в очагах эндометриоза, ингибиторы ароматазы применяются в качестве средств для лечения болевого синдрома.

В Кокрановском обзоре (2014) был сделан вывод, что для женщин с болевым синдромом при эндометриозе подавление менструальных циклов с помощью аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона, внутриматочной системы с левоноргестрелом или даназола сопровождалось улучшением самочувствия [37]. Однако, для планирующих реализацию репродуктивной функции подавление функции яичников нежелательно, так как наряду с сохранением тканевого метаболизма могут быть серьезные побочные эффекты медикаментозной аменореи.

Предполагается, что локальный синтез эстрогенов, сопровождаемый интракринной и паракринной передачей сигналов через ЭРβ в эндометриоидных гетеротопиях поддерживает воспалительное состояние и пролиферацию клеток в очагах эндометриоза [38]. Перитонеальная жидкость у женщин с эндометриозом содержит высокие концентрации провоспалительных цитокинов, таких как ФНО-α и интерлейкин-1 [39], которые обладают способностью стимулировать экспрессию фермента синтеза простагландинов ЦОГ-2 и увеличивать секрецию простагландина Е2 эндометриоидными клетками и перитонеальными макрофагами [40]. Простагландин Е2, в свою очередь, стимулирует выработку циклического аденозинмонофосфата и стероидогенного фактора-1, экспрессия которого повышена в очагах эндометриоза [41].

Huhtinen et al. сообщили, что в пролиферативную фазу менструального цикла тканевые концентрации эстрадиола в эндометрии и очагах эндометриоза были значительно выше по сравнению с концентрациями в сыворотке крови, тогда как в секреторную фазу наблюдалась противоположная картина. Более того, экспрессия 17-гидроксистероиддегидрогеназы 2 была значительно ниже в очагах поражения по сравнению с тканью нормального эндометрия, тогда как экспрессия 17-гидроксистероиддегидрогеназы 6 и CYP19A1 была значительно выше. Ингибирование активности этих ферментов открыло возможности для разработки новых специфических лекарственных средств для лечения эндометриоза и рака эндометрия [42].

Следует отметить, что существует явная разница как в местных концентрациях стероидов, так и в экспрессии ферментов, метаболизирующих стероиды при разных типах поражений. Например, в пролиферативную фазу концентрации эстрадиола в эндометриоидных кистах яичников составляли приблизительно 3430 пг/мл, в то время как концентрация эстрадиола в очагах эндометриоза брюшины составляла 238 пг/мл. Это показывает неоднородность интракринного действия стероидов при различной локализации и распространении эндометриоза, что в случае поражений яичников может быть вследствие интимного расположения эндометриоидных клеток с фолликулами. Это объясняет успешность использования агонистов ГНРГ в циклах ВРТ и их эффективность при бесплодии, обусловленном эндометриозом различной локализации [43]. Для изучения этой проблемы необходимы дальнейшие исследования.

Bulun и его коллеги обнаружили, что при раке молочной железы, эндометрия и яичников экспрессия гена *CYP19A1* сопровождается повышенной активностью промоторной области I.3/II, которая может регулироваться простагландинами, такими как ПГЕ2, обеспечивая связь между избыточной экспрессией простагландинов при раке эндометрия и интракринном биосинтезе эстрогенов [44]. Sasano et al. [45] представили новые антитела и сообщили об увеличении иммуноэкспрессии ароматазы, STS и 17-гидроксистероиддегидрогеназы при гиперплазии и раке эндометрия, что выявляется повышенной биодоступностью эстрона и эстрадиола при злокачественной трансформации тканей. Примечательно, что экспрессия ароматазы и 17-гидроксистероиддегидрогеназы при раке эндометрия коррелирует с неблагоприятным прогнозом [46].

В недавнем исследовании Kamal et al. [47] сообщили, что экспрессия андрогенного рецептора снижена при раке эндометрия высокой степени злокачественности, но увеличена при метастазах, что может использоваться для терапии. Ito et al. обобщили эпидемиологические данные, подтверждающие связь между повышенным содержанием циркулирующих андрогенов и риском развития рака эндометрия [48]. Было выявлено в этой популяции 8-кратное локальное повышение дигидротестостерона при раке эндометрия по сравнению с неизмененным эндометрием [49].

Заключение

При всей ясности роли андрогенов и эстрогенов в репродуктивной функции их дефицит приводит к бесплодию, тогда как избыток также формирует патологию не только репродуктивной системы, в том числе эндометрия, но и различных органов и тканей.

При сниженной функции яичников меняется экспрессия половых гормонов, включая андрогены, чья метаболическая активность продолжает изучаться. До настоящего времени нет точных данных о том, какой из андрогенов является ранним маркером снижения функции яичников и, соответственно, – изменения рецептивности эндометрия. Известно, что при низких концентрациях половых стероидов, в том числе андрогенов, формируются изменения рецептивности эндометрия.

Сбалансированная регуляция действия половых стероидов необходима для правильного функци-

онирования эндометрия и его репродуктивной состоятельности. Избирательно действующие на стероидные рецепторы препараты, такие как СМЭР и СМАР, являются многообещающей инновационной терапией, но нуждаются в изучении для детального понимания их механизма действия, безопасности, эффективности и экономической рентабельности при длительном применении.

Осознавая роль интракринного метаболизма половых стероидов – эстрогенов и андрогенов как одного из важных регуляторов функции эндометрия, проведение дальнейших исследований роли андрогенов как предшественников метаболизма эстрогенов с основательным изучением особенностей внутриклеточного метаболизма андрогенов и андрогенных рецепторов является обоснованным для формирования новой концепции ведения женщин с синдромом андрогендефицита, включая низкий овариальный резерв и бедный ответ.

Литература/References

1. *Labrie F.* Intracrinology. Mol. Cell. Endocrinol. 1991; 78(3): 113-8. https://dx.doi.org/10.1016/0303-7207(91)90116-a.
2. *Павлович С.В., Юрова М.В., Чаговец В.В., Франкевич В.Е., Стародубцева Н.Л., Чупрынин В.Д., Сухих Г.Т.* Особенности профиля стероидных гормонов крови пациентов репродуктивного возраста с распространенным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2021; 3: 90-100. [Pavlovich S.V., Yurova M.V., Chagovets V.V., Frankevich V.E., Starodubtseva N.L., Chuprynin V.D., Sukhikh G.T. Features of the profile of steroid hormones in the blood of patients of reproductive age with advanced endometriosis. Obstetrics and gynecology. 2021; 3: 90-100. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.90-100.
3. *Ito K., Miki Y., Suzuki T., McNamara K.M., Sasano H.* In situ androgen and estrogen biosynthesis in endometrial cancer: Focus on androgen actions and intratumoral production. Endocr. Relat. Cancer. 2016; 23(7): R323-35. https://dx.doi.org/10.1530/ERC-15-0470.
4. *Gibson D.A., McInnes K.J., Critchley H.O., Saunders P.T.* Endometrial intracrinology – generation of an estrogen-dominated microenvironment in the secretory phase of women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013; 98(11): E1802-6. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2140.
5. *Critchley H.O., Saunders P.T.* Hormone receptor dynamics in a receptive human endometrium. Reprod. Sci. 2009; 16(2): 191-9. https://dx.doi.org/10.1177/1933719108331121.
6. *Thiruchelvam U., Dransfield I., Saunders P.T., Critchley H.O.* The importance of the macrophage within the human endometrium. J. Leukoc. Biol. 2013; 93(2): 217-25. https://dx.doi.org/10.1189/jlb.0712327.
7. *Maybin J.A., Critchley, H.O.* Menstrual physiology: Implications for endometrial pathology and beyond. Hum. Reprod. Update. 2015; 21(6): 748-61. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv038.
8. *Zhu B.T., Han G.-Z., Shim J.-Y., Wen Y., Jiang X.-R.* Quantitative structure-activity relationship of various endogenous estrogen metabolites for human estrogen receptor alpha and beta subtypes: insights into the structural determinants favoring a differential subtype binding. Endocrinology. 2006; 147(9): 4132-50. https://dx.doi.org/10.1210/en.2006-0113.
9. *Winuthayanon W., Lierz S.L., Delarosa K.C., Sampels S.R., Donoghue L.J., Hewitt S.C., Korach K.S.* Juxtacrine activity of estrogen receptor alpha in uterine stromal cells is necessary for estrogen-induced epithelial cell proliferation. Sci. Rep. 2017; 7(1): 8377. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-07728-1.
10. *Stárka L., Rácz B., Šrámková M., Hill M., Dušková M.* Daily profiles of dehydroepiandrosterone and its hydroxylated metabolites with respect to food intake. Prague Med. Rep. 2015; 116(1): 40-8. https://dx.doi.org/10.14712/23362936.2015.44.
11. *Gibson D.A., Esnal-Zufiaurre A., Bajo-Santos C., Collins F., Critchley H.O.D., Saunders P.T.K.* Profiling the expression and function of oestrogen receptor isoform ER46 in human endometrial tissues and uterine natural killer cells. Hum. Reprod. 2020; 35(3): 641-51. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/dez306.
12. *Winuthayanon W., Hewitt S.C., Korach K.S.* Uterine epithelial cell estrogen receptor alpha-dependent and -independent genomic profiles that underlie estrogen responses in mice. Biol. Reprod. 2014; 91(5): 110. https://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.114.120170.
13. *Hausknecht V., de la Osa E.L., Gurpide E.* In vitro metabolism of C19 steroids in human endometrium. J. Steroid Biochem. 1982; 17(6): 621-9. https://dx.doi.org/10.1016/0022-4731(82)90563-5.
14. *Keski-Rahkonen P., Huhtinen K., Desai R., Harwood D.T., Handelsman D.J., Poutanen M., Auriola S.* LC-MS analysis of estradiol in human serum and endometrial tissue: Comparison of electrospray ionization, atmospheric pressure chemical ionization and atmospheric pressure photoionization. J. Mass Spectrom. 2013; 48(9): 1050-8. https://dx.doi.org/10.1002/jms.3252.
15. *Huhtinen K., Saloniemi-Heinonen T., Keski-Rahkonen P., Desai R., Laajala D., Stahle M.* et al. Intra-tissue steroid profiling indicates differential progesterone and testosterone metabolism in the endometrium and endometriosis lesions. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99(11): E2188-97. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1913.
16. *Burger H.G.* Androgen production in women. Fertil. Steril. 2002; 7(Suppl. 4): S3-5. https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(02)02985-0.
17. *Gibson D.A., Foster P.A., Simitsidellis I., Critchley H.O.D., Kelepouri O., Collins F., Saunders P.T.K.* Sulfation pathways: a role for steroid sulphatase in intracrine regulation of endometrial decidualisation. J. Mol. Endocrinol. 2018; 61(2): M57-65. https://dx.doi.org/10.1530/JME-18-0037.
18. *Mueller J.W., Gilligan L.C., Idkowiak J., Arlt W., Foster P.A.* The regulation of steroid action by sulfation and desulfation. Endocr. Rev. 2015; 36(5): 526-63. https://dx.doi.org/10.1210/er.2015-1036.
19. *Rubin G.L., Harrold A.J., Mills J.A., Falany C.N., Coughtrie M.W.* Regulation of sulphotransferase expression in the endometrium during the menstrual cycle, by oral contraceptives and during early pregnancy. Mol. Hum. Reprod. 1999; 5(11): 995-1002. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/5.11.995.
20. *Gibson D.A., Simitsidellis I., Kelepouri O., Critchley H.O.D., Saunders P.T.K.* Dehydroepiandrosterone enhances decidualization in women of advanced reproductive age. Fertil. Steril. 2018; 109(4): 728-34. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.024.
21. *Catalano R.D., Wilson M.R., Boddy S.C., Jabbour H.N.* Comprehensive expression analysis of prostanoid enzymes and receptors in the human endometrium across the menstrual cycle. Mol. Hum. Reprod. 2011; 17(3): 182-92. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gaq094.
22. *Gibson D.A., Simitsidellis I., Cousins F.L., Critchley H.O., Saunders P.T.* Intracrine androgens enhance decidualization and modulate expression of human endometrial receptivity genes. Sci. Rep. 2016; 6: 19970. https://dx.doi.org/10.1038/srep19970.
23. *Чернуха Г.Е., Найдукова А.А., Удовиченко М.А., Каприна Е.К., Иванец Т.Ю.* Андрогенный профиль пациенток с синдромом поликистозных яичников и его взаимосвязь с метаболической дисфункцией. Акушерство и гинекология. 2019; 11: 122-8. [Chernukha G.E., Naidukova A.A., Udovichenko M.A., Kaprina E.K., Ivanets T.Yu. Androgenic profile of patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic dysfunction. Obstetrics and gynecology. 2019; 11: 122-8. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.122-128.
24. *Simitsidellis I., Esnal-Zuffiaure A., Kelepouri O., O'Flaherty E., Gibson D.A., Saunders P.T.K.* Selective androgen receptor modulators (SARMs) have specific impacts on the mouse uterus. J. Endocrinol. 2019; 242(3): 227-239. https://dx.doi.org/10.1530/JOE-19-0153.
25. *Narayanan R., Coss C.C., Dalton J.T.* Development of selective androgen receptor modulators (SARMs). Mol. Cell. Endocrinol. 2018; 465: 134-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.06.013.
26. *Whitaker L.H., Murray A.A., Matthews R., Shaw G., Williams A.R., Saunders P.T., Critchley H.O.* Selective progesterone receptor modulator

(SPRM) ulipristal acetate (UPA) and its effects on the human endometrium. Hum. Reprod. 2017; 32(3): 531-5 https://dx.doi.org/4. 10.1093/humrep/dew359.

27. *Mustonen M.V., Isomaa V.V., Vaskivuo T., Tapanainen J., Poutanen M.H., Stenback F.* et al. Human 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 messenger ribonucleic acid expression and localization in term placenta and in endometrium during the menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998; 83(4): 1319-24. https://dx.doi.org/10.1210/jcem.83.4.4709.
28. *Day J.M., Foster P.A., Tutill H.J., Parsons M.F., Newman S.P., Chander S.K.* et al. 17beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1, and not type 12, is a target for endocrine therapy of hormone-dependent breast cancer. Int. J. Cancer. 2008; 122(9): 1931-40. https://dx.doi.org/10.1002/ijc.23350.
29. *Delvoux B., D'Hooghe T., Kyama C., Koskimies P., Hermans R.J., Dunselman G.A., Romano A.* Inhibition of type 1 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase impairs the synthesis of 17beta-estradiol in endometriosis lesions. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99(1): 276-84. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2503.
30. *van Weelden W.J., Massuger L.F.A.G., Pijnenborg J.M.A., Romano A.* Anti-estrogen treatment in endometrial cancer: a systematic review. Front. Oncol. 2019; 9: 359. https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.00359.
31. *Rizner T.L., Penning T.M.* Aldo-keto reductase 1C3-Assessment as a new target for the treatment of endometriosis. Pharmacol. Res. 2020; 152: 104446. https://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104446.
32. *Das A., Li Q., Laws M.J., Kaya H., Bagchi M.K., Bagchi I.C.* Estrogen-induced expression of Fos-related antigen 1 (FRA-1) regulates uterine stromal differentiation and remodeling. J. Biol. Chem. 2012; 287(23): 19622-30. https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M111.297663.
33. *Das A., Mantena S.R., Kannan A., Evans D.B., Bagchi M.K., Bagchi I.C.* De novo synthesis of estrogen in pregnant uterus is critical for stromal decidualization and angiogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009; 106(30): 12542-7. https://dx.doi.org/10.1073/pnas.0901647106.
34. *Simitsidellis I., Saunders P.T.K., Gibson D.A.* Androgens and endometrium: New insights and new targets. Mol. Cell. Endocrinol. 2018; 465: 48-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.09.022.
35. *Rothman M.S., Carlson N.E., Xu M., Wang C., Swerdloff R., Lee P.* et al. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Steroids. 2011; 76(1-2): 177-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2010.10.010.
36. *Bulun S.E., Lin Z., Zhao H., Lu M., Amin S., Reierstad S., Chen D.* Regulation of aromatase expression in breast cancer tissue. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2009; 1155: 121-31. https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03705.x.
37. *Brown J., Farquhar C.* Endometriosis: an overview of cochrane review. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; (3): CD009590. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009590.pub2.
38. *Attar E., Bulun S.E.* Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. Hum. Reprod. Update 2006; 12(1): 49-56. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmi034.
39. *Cheong Y.C., Shelton J.B., Laird S.M., Richmond M., Kudesia G., Li T.C., Ledger W.L.* IL-1, IL-6 and TNF-α concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions. Hum. Reprod. 2002; 17(1): 69-75. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/17.1.69.
40. *Noble L.S., Takayama K., Zeitoun K.M., Putman J.M., Johns D.A., Hinshelwood M.M.* et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82(2): 600-66. https://dx.doi.org/10.1210/jcem.82.2.3783.
41. *Attar E., Tokunaga H., Imir G., Yilmaz M.B., Redwine D., Putman M.* et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94(2): 623-31. 10.1210/jc.2008-1180.
42. *Huhtinen K., Saloniemi-Heinonen T., Keski-Rahkonen P., Desai R., Laajala D., Stahle M.* et al. Intra-tissue steroid profiling indicates differential progesterone and testosterone metabolism in the endometrium and endometriosis lesions. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99(11): E2188-97. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-1913.
43. *Salah M., Abdelsamie A.S., Frotscher M.* First dual inhibitors of steroid sulfatase (STS) and 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (17beta-HSD1): designed multiple ligands as novel potential therapeutics for estrogen-dependent diseases. J. Med. Chem. 2017; 60(9): 4086-92. https://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00062.
44. *Bulun S.E., Chen D., Lu M., Zhao H., Cheng Y., Demura M.* et al. Aromatase excess in cancers of breast, endometrium and ovary. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2007; 106(1-5): 81-96. https://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2007.05.027.
45. *Sasano H., Kaga K., Sato S., Yajima A., Nagura H., Harada N.* Aromatase cytochrome P450 gene expression in endometrial carcinoma. Br. J. Cancer. 1996; 74(10): 1541-4. https://dx.doi.org/10.1038/bjc.1996.586.
46. *Cornel K.M., Krakstad C., Delvoux B., Xanthoulea S., Jori B., Bongers M.Y.* et al. High mRNA levels of 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 correlate with poor prognosis in endometrial cancer. Mol. Cell. Endocrinol. 2017; 442: 51-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2016.11.030.
47. *Kamal A.M., Bulmer J.N., DeCruze S.B., Stringfellow H.F., Martin-Hirsch P., Hapangama D.K.* Androgen receptors are acquired by healthy postmenopausal endometrial epithelium and their subsequent loss in endometrial cancer is associated with poor survival. Br. J. Cancer. 2016; 114(6): 688-96. https://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.16.
48. *Smuc T., Rupreht R., Sinkovec J., Adamski J., Rizner T.L.* Expression analysis of estrogen-metabolizing enzymes in human endometrial cancer. Mol. Cell. Endocrinol. 2006; 248(1-2): 114-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2005.10.013.
49. *Tanaka S., Miki Y., Hashimoto C., Takagi K., Doe Z., Li B.* et al. The role of 5α-reductase type 1 associated with intratumoral dihydrotestosterone concentrations in human endometrial carcinoma. Mol. Cell. Endocrinol. 2015; 401: 56-64. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2014.11.022.

Поступила 14.05.2021
Принята в печать 24.06.2021
Received 14.05.2021
Accepted 24.06.2021

Сведения об авторах:
Гависова Алла Анатольевна, к.м.н., с.н.с. 1-го гинекологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ, +7(916)829-05-90, gavialla@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Шевцова Марина Антоновна, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ, +7(911)039-13-20, marina_981995@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Цховребова Линда Таймуразовна, ординатор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения РФ, +7(989)748-48-88, linda.tskhovrebova@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Alla A. Gavisova, Ph.D., Senior Researcher of the 1st Gynecology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, gavialla@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Marina A. Shevtsova, medical resident, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(911)039-13-20, marina_981995@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Linda T. Tskhovrebova, medical resident, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(989)748-48-88, linda.tskhovrebova@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2021

А.Т. УРУЙМАГОВА, В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, Е.А. МЕЖЕВИТИНОВА, А.Е. ДОННИКОВ, Д.И. АТТОЕВА

ДИСБИОТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОМ ВАГИНОЗЕ

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

Бактериальный вагиноз (БВ) является одной из наиболее частых причин патологических вагинальных выделений у женщин репродуктивного возраста. В настоящее время общепризнанным является тот факт, что БВ характеризуется усиленным ростом облигатно- и факультативно-анаэробных микроорганизмов во влагалище, в результате чего происходит замещение лактобацилл условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) и повышается pH влагалища. Считается, что микробиота открытых полостей человека (урогенитальный, кишечный, респираторный тракты, кожа) представляет собой единый комплекс, однако механизмы взаимодействия микроорганизмов вышеуказанных ниш и макроорганизма до настоящего времени до конца не изучены. До сих пор неясно, почему происходит дисбаланс в микробиоте влагалища и почему большинство женщин с БВ имеют очень слабую иммунную ответную реакцию без выраженных признаков воспаления. Известно, что представители УПМ обладают механизмами, которые позволяют подавлять или изменять иммунные реакции макроорганизма, во многом зависящие от полиморфизмов генов иммунной системы. Имеются данные о том, что генетические вариации в иммунных молекулах играют важную роль в том, как женщина реагирует на изменения состава микробиоты влагалища. В последнее время целым рядом исследователей поддерживается теория о том, что при отсутствии клинических проявлений микробиота влагалища, характеризующаяся замещением лактобацилл УПМ, может считаться нормой. Кроме того, предполагается, что именно иммунная система макроорганизма определяет клиническую картину и исход заболевания, следовательно, внимание необходимо уделять не только состоянию микробиоты влагалища, но и оценке местного иммунного статуса макроорганизма.

***Заключение:** Таким образом, проанализировав данные мировой литературы, можно сделать вывод о том, что в развитии БВ немаловажную, а возможно, и главную роль играет состояние врожденного иммунитета женщины, влияющее на качественный и количественный состав микробиоты различных локализаций. Генетические вариации факторов врожденного иммунитета могут влиять на то, как женщина реагирует на изменения состава микробиоты влагалища, регулируя течение процесса и клинический исход.*

***Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, рецидивирующий бактериальный вагиноз, микробиота влагалища, микробиота кишечника, полиморфизм генов иммунного ответа, врожденный местный иммунитет, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины.*

Вклад авторов: Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Аттоева Д.И. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Аттоева Д.И. Дисбиотические нарушения и показатели врожденного иммунитета при бактериальном вагинозе. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 28-35
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.28-35

©A group of authors, 2021

A.T. URUIMAGOVA, V.N. PRILEPSKAYA, E.A. MEZHEVITINOVA, A.E. DONNIKOV, D.I. ATTOEVA

DYSBIOTIC DISORDERS AND INNATE IMMUNITY INDICES IN BACTERIAL VAGINOSIS

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Bacterial vaginosis (BV) is one of the most common causes of abnormal vaginal discharge in reproductive-aged women. Currently, BV is generally recognized to be characterized by an increased growth of obligate and facultative anaerobic microorganisms in the vagina, causing the lactobacilli to be replaced by opportunistic pathogenic microorganisms (OPMs) and the vaginal pH to rise. The microbiota of human open cavities (the

urogenital, intestinal, and respiratory tracts, and skin) is believed to be a unified complex; however, the mechanisms of interaction of microorganisms of in the above niches with the host have not yet been fully studied. It is still unclear why there is an imbalance in the vaginal microbiota and why most women with BV have a very weak immune response without pronounced signs of inflammation.

The representatives of OPMs are known to have mechanisms that can suppress or change the host's immune responses, largely depending on polymorphisms in the genes of the immune system. There is evidence that genetic variations in the immune molecules play an important role in how a woman responds to changes in the composition of the vaginal microbiota. Recently, a number of researchers have supported the theory that in the absence of clinical manifestations, the vaginal microbiota characterized by the replacement of lactobacilli by OPMs can be considered normal. In addition, it is assumed that it is the host's immune system that determines the clinical presentations and outcome of the disease; attention should be therefore paid not only to the vaginal microbiota, but also to the assessment of the local immune status of the host.

Conclusion: *Thus, analyzing the data available in the world literature can lead to the conclusion that female innate immunity plays an important and possibly primary role in the development of BV, which affects the qualitative and quantitative composition of the microbiota of various localizations. Genetic variations in innate immunity factors can affect how a woman responds to changes in the composition of the vaginal microbiota, regulating the course of the process and clinical outcome.*

Keywords: *bacterial vaginosis; recurrent bacterial vaginosis; vaginal microbiota; gut microbiota; polymorphism in the immune response gene; innate local immunity, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines.*

Authors' contributions: Uruimagova A.T., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E., Attoeva D.I. – development of the design of the investigation; obtaining data for analysis; review of publications on the topic of the article; analysis of the findings; writing the text of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.

For citation: Uruimagova A.T., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A., Donnikov A.E., Attoeva D.I. Dysbiotic disorders and innate immunity indices in bacterial vaginosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 28-35 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.28-35

Бактериальный вагиноз (БВ) является одной из наиболее частых причин патологических вагинальных выделений у женщин репродуктивного возраста. В настоящее время уже не вызывает сомнений то, что БВ связан с нарушением состояния женской репродуктивной системы как в гинекологической, так и в акушерской практике.

Общепризнанным является тот факт, что БВ – дисбиотическое состояние микробиоты влагалища, характеризующееся усиленным ростом облигатно- и факультативно-анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*), *Atopobium vaginae* (*A. vaginae*), *Bacteroides spp., Prevotella spp., Mobiluncus spp., Mycoplasma hominis*) во влагалище, в результате чего происходит замещение лактобацилл условно-патогенными микроорганизмами (УПМ) и повышается pH влагалища [1].

По данным мировой литературы выявлено, что микробиота открытых полостей человека (урогенитальный, кишечный, респираторный тракты) представляет собой единый комплекс, однако механизмы взаимодействия микроорганизмов вышеуказанных ниш и макроорганизма до настоящего времени до конца не изучены и представляют собой предмет интереса со стороны ученых [2].

В последнее время выдвигается гипотеза о том, что переход от преобладания лактобацилл вагинальной микрофлоры к микрофлоре, характерной для БВ, а также различные варианты течения заболевания у разных женщин связаны с нарушениями врожденного иммунитета, одной из причин которых могут служить генетические вариации, в частности однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs), в генах, кодирующих различные звенья иммунной системы.

Представители микробиоты влагалища в аспекте развития бактериального вагиноза

Репродуктивное здоровье женщины во многом зависит от микробиоты влагалища. Здоровая микробиота влагалища, как правило, характеризуется низким pH в интервале 3,8–4,5 и низким уровнем видового разнообразия микроорганизмов и состоит из облигатных бактерий, представленных в основном *Lactobacillus spp.* и УПМ, численность которых составляет 3–5% от общего количества микроорганизмов микробиоценоза влагалища [1]. Основным субстратом для существования *Lactobacillus spp.* является гликоген. В процессе жизнедеятельности *Lactobacillus spp.* гликоген преобразуется в молочную кислоту, которая поддерживает pH среды на низком уровне, что препятствует чрезмерному росту УПМ [1]. Насыщенность эпителия влагалища гликогеном зависит от эстрогенов. Также *Lactobacillus spp.* вырабатывают перекись водорода и антимикробные вещества, что способствует поддержанию баланса в микробиоте влагалища [3]. *Lactobacillus spp.* по определению являются микроаэрофилами, при этом перекись водорода, вырабатываемая многими видами лактобацилл, способствует детоксикации кислорода [4]. Некоторые авторы отводят молочной кислоте ключевую роль в поддержании нормальных значений

pH влагалища [5]. Защитная роль таких антимикробных продуктов, как лактацин B и лактоцидин, четко не установлена [3].

На сегодняшний день известно более 100 видов лактобацилл, в микробиоте влагалища наиболее часто встречаются 4 вида, относящиеся к комплексу *L. acidophilus*: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners* [4].

Эпителиальные клетки влагалища образуют почти исключительно L-изомер молочной кислоты, в то время как *Lactobacilli spp.* способны продуцировать как L-, так и D-изомер молочной кислоты [6]. Протективные свойства L-изомера молочной кислоты заключаются в снижении концентрации БВ-ассоциированных бактерий, активации Т-хелперов 17-го типа; индукции выработки гамма-интерферона [7]. Образование D-молочной кислоты некоторыми видами *Lactobacilli* способствует защите от проникновения бактерий в верхние отделы полового тракта за счет снижения концентрации индуктора внеклеточных матриксных металлопротеиназ, уровня MMP-8 и сохранения барьерной функции внутреннего зева шейки матки [7]. Было продемонстрировано, что у пациенток с преобладанием *L. iners* в микробиоте влагалища концентрация D-молочной кислоты была значительно ниже по сравнению с пациентками с преобладанием *L. crispatus*. [8]. Несмотря на то что *L. iners* могут присутствовать в микробиоте влагалища достаточно часто, некоторыми авторами выдвигается теория о том, что *L. iners* играют роль в развитии БВ [9, 10]. *L. iners* способен адаптироваться к повышенным значениям pH вагинальной среды, не продуцирует D-молочную кислоту и перекись водорода, которые необходимы для поддержания нормоценоза влагалища [11], по сравнению с *L. crispatus*, которая продуцирует D- и L-молочную кислоты, перекись водорода и определяется чаще среди женщин со здоровой микробиотой влагалища [12]. L.iners также продуцирует инеролизин-цитолитический токсин, схожий с вагинолизином *G. vaginalis* [5].

Выявлено, что в 90% случаев у женщин с диагнозом БВ в микробиоте влагалища определяется *G. vaginalis*, как в виде моновозбудителя данного состояния, так и в составе ассоциаций микроорганизмов [13]. Однако, *G. vaginalis* также может встречаться в микробиоте влагалища здоровых женщин [14]. J.R. Schwebke отводит *G. vaginalis* роль основного патогена, который проявляет свои вирулентные свойства в присутствии других микроорганизмов, создавая условия для колонизации влагалища другими патогенами [15]. *G. vaginalis* – очень разнообразный вид как фенотипически, так и генотипически. Штаммы *G. vaginalis*, имея разницу в некоторых генах, отличаются факторами вирулентности, такими как адгезия, синтез вагинолизина и сиалидазы, способность к образованию биопленок [11]. Вагинолизин – белковый токсин, относится к группе холестерин-зависимых цитолизинов, порообразующая активность которого зависит от CD59 клетки человека, а также уровня pH. Вагинолизин активируется в вагинальной среде с повышенным уровнем pH (>4,5). Секретируясь в виде растворимых мономеров цитотоксин связывается с мембранами клеток-хозяев и образует большие круговые олигомерные комплексы на поверхности мембраны. Начальным этапом формирования водных пор является связывание вагинолизина с мембраной эукариотической клетки с использованием холестерина в качестве рецептора [16]. Также вагинолизин способен индуцировать продукцию IL-8 эпителиоцитами, вызывая иммунопатологические проявления при БВ. Этот хемокин играет существенную роль в начальном этапе адгезии *G. vaginalis* к эпителиальным клеткам влагалища, обеспечивая проницаемость вагинального эпителия, в том числе для вирионов ВИЧ [17].

Также к факторам вирулентности *G. vaginalis* относится сиалидаза – фермент, воздействующий на поверхностные комплексы клеток слизистых оболочек, в частности, клеток эпителия влагалища и высвобождающий сиаловые кислоты [18]. Сиаловые кислоты играют важную роль в процессах воспаления, канцерогенеза, участвуют в адгезии патогенов на эпителиоцитах влагалища и образовании биопленок [19]. Есть данные о способности сиаловой кислоты «камуфлировать» маннозные антигены на поверхности УПМ от маннозосвязывающего лектина (MBL), в результате чего блокируется активация комплемента. А MBL, как известно, способствует связыванию эпителиальных клеток влагалища и бактерий (образованию «ключевых клеток»), препятствуя дальнейшему проникновению микроорганизмов из влагалища к внутренним половым органам [20].

В результате воздействия фермента расщепляется защитный слой слизи во влагалище, способствуя протеолизу врожденных иммунных факторов, таких как секреторный IgA [21]. Несмотря на то что у пациенток с БВ наблюдается выраженная активность сиалидазы [22], в 2016 г. было продемонстрировано, что при наличии гена, кодирующего сиалидазу, в геноме микроорганизма не всегда прослеживается активность этого фермента [23]. Существует мнение о том, что ген сиалидазы экспрессируется при наличии сиаловой кислоты на эпителиальных клетках влагалища, которая выступает в качестве индуктора. Некоторыми авторами высказывается мнение о том, что для активации гена требуется определенная концентрация *G. vaginalis* [19].

Другим фактором вирулентности *G. vaginalis* являются биопленки. Наиболее плотные биопленки создает *G. vaginalis* по сравнению с *A. vaginae*, *Megasphaera spp.*, *Porphyromonas assaccharolytica*, *Clostridium phylum*, *Megasphaera*, *Leptotrichia* [24]. Обнаружено, что биопленка при БВ содержит *G. vaginalis* в 82% случаях, *A. vaginae* в 54%. При наличии *A. vaginae* присутствие *G. vaginalis* выявляется в 99,5% образцов, в этом случае тяжесть БВ максимальна [25]. Отмечено, что *G. vaginalis* формирует *in vitro* значительно более сильные биопленки также в присутствии *Fusobacterium nucleatum* или *Prevotella bivia* [4]. В этом случае возникает необходимость дополнительного назначения препаратов, обладающих антибиопленочной активностью.

Однако было продемонстрировано, что способностью формировать биопленки обладают определенные штаммы *G. vaginalis*, в некоторых случаях они могут находиться и вне биопленок [26].

Таким образом, разнообразие факторов вирулентности в зависимости от принадлежности к тому или иному штамму, позволяет предположить наличие патогенных и непатогенных *G. vaginalis* [27].

В 2015 г. в своем исследовании Castro сравнивал штаммы *G. vaginalis*, ассоциированные с БВ, со штаммами, не ассоциированными с БВ и пришел к выводу, что БВ-ассоциированные изоляты обладали более высоким вирулентным потенциалом с более высоким уровнем индекса образования биопленок и более высокой способностью вызывать вытеснение вагинальных лактобацилл с клеток вагинального эпителия по сравнению с БВ-неассоциированными изолятами [28]. В 2014 г. на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России проведено исследование, в результате которого были выявлены 3 генотипа *G. vaginalis*, ассоциированные с БВ. Все 3 генотипа имели различные нуклеотидные последовательности спейсерного участка между генами *16S-* и *23S-pPHK* и отличались по патогенному потенциалу, течению БВ и терапевтическому подходу. Установлено, что штаммы, относящиеся к I генотипу были выделены у пациенток с БВ, имеющим наиболее яркую клиническую картину и рецидивирующее течение, штаммы III генотипа встречались у пациенток с яркой клинической симптоматикой, но без зарегистрированных случаев рецидива за последний год, в то время как у пациенток с бессимптомным течением процесса выявлялись штаммы II генотипа [14].

Несмотря на вышеизложенное, в целом ряде исследований продемонстрировано, что у 7–33% здоровых пациенток наблюдается существенное снижение количества лактобацилл в микробиоте влагалища. В этом случае происходит замещение лактобацилл другими микроорганизмами, способными вырабатывать молочную кислоту такими, как *A. vaginae*, *Megasphaera*, *Leptotrichia* и др., в связи с чем влагалищное pH остается в пределах нормы и данная категория пациенток не предъявляет жалоб. Такой вид микробиоты влагалища при отсутствии симптомов некоторыми авторами считается здоровым [29].

Вследствие этого, очевидно, что не все микроорганизмы, ассоциированные с БВ, могут приводить к развитию заболевания. Реализация процесса зависит не только от видовой принадлежности микроорганизма, но и от состояния самого макроорганизма, в частности, качественно-количественного состава микробиоты других локализаций, состояния врожденного иммунитета.

Микробиота кишечника

В последние годы многими учеными формируется представление о человеческом организме как о «сверхсистеме», обмен веществ в которой обеспечивается слаженной работой ферментной системы, кодируемой как геномом макроорганизма, так и геномом микробиоты различных локализаций [29].

Микробиота кишечника включает в себя около 1000 видов бактерий. Суммарный геном этих микроорганизмов содержит миллионы генов, в то время как геном человека представлен 20000–25000 генами. Очевидно, что такое огромное сообщество, способное продуцировать собственные метаболиты, влияет на макроорганизм путем воздействия на метаболический гомеостаз, на иммунную, эндокринную, нервную систему. По последним данным нарушения в микробиоте кишечника играют важную роль в формировании психических расстройств, когнитивных нарушений, аутизма. [30]. Дисбиоз различных локализаций ассоциирован с развитием инфекционно-воспалительных заболеваний различных органов [31]. Наиболее распространенными представителями микробиоты кишечника здоровых женщин репродуктивного возраста являются представители рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Bacteroides*. Также в меньшем количестве могут встречаться представители рода *Escherichia*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Proteus*, дрожжеподобные грибы [32]. При этом существует мнение, что в 50% случаев выявленный БВ ассоциирован с дисбактериозом кишечника. Данная взаимосвязь позволяет сделать вывод, что микробиом человека представляет собой единый комплекс; при дисбиозе качественно-количественные нарушения преобладают либо в урогенитальном, либо в пищеварительном тракте [33].

Известно, что качественные изменения рациона могут влиять на соотношение микроорганизмов различных ниш макроорганизма [34]. В результате животных или растительных диет наблюдаются значительные изменения микробиоты кишечника. При грудном вскармливании за счет фукозилированных олигосахаридов, содержащихся в грудном молоке, в микробиоте кишечника чаще преобладают *Bifidobacterium longum* и некоторые видов *Bacteroides*, при одновременном снижении концентраций *Escherichia coli* (*E. coli*) и *Clostridium perfringens* [31]. Также имеются данные о взаимосвязи микроэлементов и БВ. Показано, что женщины с минимальным потреблением бетаина более склонны к развитию БВ [35]. Известно, что женщины со сниженным уровнем железа в сыворотке крови и недостаточностью витамина D более подвержены развитию БВ. Низкий уровень бета-каротина, витаминов A, B, C, E, фолатов также связан с развитием БВ [36].

На дисбиотическое состояние микробиоты различных ниш человека влияет нарушение жирового обмена. Collado et al. в своем исследовании показали значительные различия в составе микробиоты в зависимости от прибавки веса и индекса массы тела во время беременности [37]. Обнаружено, что в I триместре беременности при наличии избыточного веса значительно увеличивалось количество *Bacteroides*, *Staphylococcus aureus*, а количество *Clostridium histolyticum* снижалось. Также было продемонстрировано, что патологическая прибавка в весе способствовала снижению *Bifidobacterium* [38].

В резолюции CDI продемонстрировано, что одним из способов воздействия на микробиом

кишечника может быть способ фекальной трансплантации. Фекальный трансплантат состоит из жидкой суспензии кала, вводимой в толстую кишку реципиента. Таким образом, бактерии и метаболиты способны модулировать как местное микробное сообщество, так и микробиоту влагалища путем воздействия на иммунную систему. Указанный способ также позволяет вводить скорригированную бактериальную взвесь, состоящую исключительно из выбранных и необходимых видов бактерий для индивидуального терапевтического подхода. Учитывая последние литературные данные, выявлена взаимосвязь между специфическими паттернами кишечных бактерий и такими заболеваниями женской репродуктивной системы, как эндометриоз, синдром поликистозных яичников [39]. Таким образом, воздействие на состав микробиоты кишечника может являться потенциальной возможностью профилактики и терапии ряда заболеваний [40].

Врожденный иммунитет при бактериальном вагинозе

На сегодняшний день ученым удалось ответить на многие вопросы при изучении патогенеза БВ, однако остается неясным, почему происходит дисбаланс в микробиоте влагалища, почему большинство женщин с БВ имеют очень слабую иммунную ответную реакцию без выраженных признаков воспаления, можно ли считать микробиоту влагалища, характеризующуюся замещением лактобацилл УПМ, при отсутствии клинических проявлений нормой. Именно поэтому в последнее время все большее внимание уделяется роли врожденного иммунитета как в развитии БВ, так и в прогнозировании течения заболевания.

Существенное влияние на микробиоту влагалища оказывают полиморфизмы генов иммунной системы, которые определяют индивидуальную способность продуцировать про- и противомикробные факторы. Врожденная иммунная система влагалища представлена растворимыми факторами, такими как толл-подобные рецепторы (TLR), маннозосвязывающий лектин (MBL), дефензины, ингибитор секреторной протеазы лейкоцитов, оксид азота, фагоциты и др. Важным компонентом местной иммунной защиты влагалища являются цитокины. Цитокины представляют собой небольшие растворимые белковые молекулы, которые служат медиаторами воспаления. Они продуцируются различными клетками и присутствуют в вагинальном секрете в виде ряда провоспалительных (ФНО-α, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12) и противовоспалительных (IL-4, IL-10, TGFβ) цитокинов [41].

Известно, что при взаимодействии микроорганизмов с TLR происходит активация клеточного иммунного ответа. После активации рецептора индуцируется синтез провоспалительных цитокинов/хемокинов, интерферонов, которые способствуют индукции определенных генов, что впоследствии определяет воспалительный ответ клетки. TLR4 отвечают за распознавание липополисахаридов мембранных компонентов грамотрицательных бактерий, в то время как TLR2 ответственны за распознавание липопротеинов и пептидогликанов мембранных компонентов грамположительных бактерий. Были получены данные, демонстрирующие, что у пациенток с полиморфизмами в генах *TLR4* и *TLR2* наблюдается угнетение активности рецепторов, изменение статуса врожденного местного иммунитета, в результате чего увеличивается частота развития БВ [42, 43]. Также есть данные о том, что полиморфизм генов *IL1β*, *IL-6* связан с повышенным риском развития БВ [44]. Кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH) участвует в ответной реакции организма на стресс и регулирует воспалительные иммунные реакции. Установлено, что полиморфизмы генов, кодирующих белок, связывающий CRH-BP, CRH и рецептор 2 – CRH-R2, также ассоциированы с развитием БВ [45]. Такие полиморфизмы варьируются между расовыми группами и могут объяснять различия видового состава микробиоты между отдельными популяциями.

Но несмотря на описанные изменения местного иммунитета вследствие полиморфизма генов, существуют данные и об обратном контроле. Метаболиты, продуцируемые многими вагинальными бактериями могут оказывать влияние на вагинальный иммунный статус: БВ-ассоциированные анаэробы продуцируют летучие амины (путресцин, кадаверин и др.), сукцинат, сиалидазы и иммуномодулирующие вещества, такие как липополисахариды, липотейхоидные кислоты и пептидогликаны, оказывающие влияние на цитокины и другие иммунные реакции [46]. Ацидофильная микрофлора может также регулировать уровень иммунного ответа [29]. Известно, что естественными стимуляторами местного иммунитета могут выступать лактобациллы, которые способствуют выработке клетками эпителия влагалища комплемента, лизоцима, секреторного IgA. Но в некоторых случаях сиалидаза, протеолитические ферменты, вырабатываемые УПМ, расщепляют IgA и IgM, тем самым снижая местную иммунную защиту [47].

Известно, что при БВ отсутствует воспалительная реакция, иммунный ответ снижен [48]. Однако результаты исследований показывают, что у некоторых видов бактерий, ассоциированных с БВ, имеется высокий провоспалительный потенциал. Выявлено, что самые высокие уровни интерлейкинов IL-6 и IL-8 наблюдаются у пациенток с БВ, ассоциированным с *A. vaginae* или *G. vaginalis* [49]. Одним из факторов, снижающих уровень продукции IL-8, а, следовательно, и провоспалительный потенциал, является сиалидаза, продуцируемая анаэробами, что приводит к отсутствию воспаления и лейкоцитарной реакции при БВ [50].

Кроме того, существуют данные, демонстрирующие, что при БВ микроорганизмы могут инактивировать TLR, в результате чего происходит снижение активности провоспалительных факторов иммунитета и наблюдается рост микроорганизмов, ассоциированных с БВ без выраженной воспалительной реакции [42]. Снижение экспрессии TLR происходит за счет активации иммуносупрессив-

ных противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, а также за счет непосредственного взаимодействия патоген-ассоциированной молекулярной структуры с TLR [51].

Продукты деградации, такие как протеазы, а также ненасыщенные жирные кислоты, которые образуются во влагалище под действием бактерий, ассоциированных с БВ, способны блокировать локальную активацию TLR2 и TLR4 и в дальнейшем препятствовать развитию эффективного иммунного ответа, что может быть одной из причин размножения микроорганизмов, характерных для БВ [51].

Анализ данных литературы показал, что БВ – это многоаспектное заболевание, являющееся результатом взаимодействия между микробиотой, генотипом женщины и другими факторами риска, которые приводят к симптоматическому течению БВ. Можно сделать вывод, что местный врожденный иммунитет – это первая линия защитной системы, реагирующая на микроорганизмы и активирующая адаптивный иммунитет. В свою очередь, активация адаптивных иммунных реакций также влияет на врожденный иммунитет, что приводит к уничтожению патогенных микроорганизмов. Это подчеркивает ключевую роль врожденного иммунитета, нарушение которого может привести к иммунной дисфункции и повышенной восприимчивости к инфекциям. У женщин, несмотря на наличие нарушения состава микробиоты влагалища, могут отсутствовать симптомы заболевания. Бессимптомные случаи могут быть обусловлены правильным функционированием как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, что обеспечивает защиту от различных механизмов вирулентности представителей УПМ, и, вероятно, таких женщин следует рассматривать как здоровых. Симптоматические случаи могут характеризоваться нарушением функций врожденного иммунитета, что увеличивает шансы успешного воздействия факторов вирулентности микроорганизма и создает благоприятную почву для его репликации. Одной из причин нарушения функции врожденного иммунитета может быть полиморфизм генов факторов врожденного иммунитета, в частности TLR. Показано, что генетические вариации играют важную роль в том, как женщина реагирует на изменения состава микробиоты влагалища, регулируя течение процесса и клинический исход.

Заключение

Таким образом, изучение генетического профиля врожденного иммунитета женщин позволяет предположить, что симптоматические/бессимптомные случаи БВ, а также вероятность рецидивирования процесса частично или полностью обусловлены генетическими вариациями; наличие симптоматического БВ, по-видимому, в большей степени зависит от факторов хозяина, чем от самих представителей УПМ.

Литература/References

1. *Филимонова Т.М., Елисютина О.Г., Ниязов Д.Д., Болдырева М.Н., Бурменская О.В., Реброва О.Ю.* Локальный и системный иммунный ответ у больных тяжелым атопическим дерматитом. Российский аллергологический журнал. 2011; 5: 10-5. [Filimonova T. M., Elisyutina O. G., Niyazov D. D., Boldyreva M. N., Burmenskaya O. V., Rebrova O. Yu. Local and systemic immune response in patients with severe atopic dermatitis. Russian Allergological Journal. 2011; 5: 10-5. (in Russian)].
2. *Кунгурцева Е.А., Попкова С.М., Лещенко О.Я.* Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья. Вестник РАМН. 2014; 69(9-10): 27-32. [Kungurtseva E.A., Popkova S.M., Leshchenko O.Y. Reciprocal formation of mucosal microflora of open cavities of different habitats in women as an important factor of their reproductive health. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2014; 69(9-10): 27-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1128.
3. *Suresh A., Rajesh A., Bhat R.M., Rai Y.* Cytolytic vaginosis: a review. Indian. J. Sex. Transm. Dis. AIDS. 2009; 30(1): 48-50. https://dx.doi.org/10.4103/0253-7184.55490.
4. *Mendling W.* Vaginal microbiota. Adv. Exp. Med. Biol. 2016; 902: 83-93. https://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_6.
5. *Tachedjian G., O'Hanlon D.E., Ravel J.* The implausible "in vivo" role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota. Microbiome. 2018; 6(1): 29. https://dx.doi.org/10.1186/s40168-018-0418-3.
6. *Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G., Reybrouck R., Van den Bosch T., Riphagen I., Van Lierde S.* Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. BJOG. 2009; 116(10): 1315-24. https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x.
7. *Witkin S.S., Mendes-Soares H., Linhares I.M., Jayaram A., Ledger W.J., Forney L.J.* Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implications for protection against upper genital tract infections. mBio. 2013; 4(4): e00460-13. https://dx.doi.org/10.1128/mBio.00460-13.
8. *Linhares I.M., Summers P.R., Larsen B., Giraldo P.C., Witkin S.S.* Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 204(2): 120. e1-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.07.010.
9. *Petrova M.I., Reid G., Vaneechoutte M., Lebeer S.* Lactobacillus iners: friend or foe? Trends Microbiol. 2017; 25(3): 182-91. https://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.11.007.
10. *Дикке Г.Б.* Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 4: 307-13. [Dikke G.B. Bacterial vaginosis: new aspects of etiopathogenesis and the choice of therapeutic strategies. RMJ. Mother and Child. 2019; 4: 307-13 (in Russian)].
11. *Borgdorff H., Armstrong S.D., Tytgat H.L., Xia D., Ndayisaba G.F., Wastling J.M., van de Wijgert J.H.* Unique insights in the cervicovaginal Lactobacillus iners and L. crispatus Proteomes and their associations with microbiota dysbiosis. PLoS One. 2016; 11(3): e0150767. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0150767.
12. Machado A., Cerca N. Influence of biofilm formation by Gardnerella vaginalis and other anaerobes on bacterial vaginosis. J. Infect. Dis. 2015; 212(12): 1856-61. https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiv338.
13. *Припутневич Т.В., Муравьева В.В., Гордеев А.Б.* Молекулярно-генетические и фенотипические особенности синантропных и патогенных штаммов Gardnerella vaginalis. Акушерство и гинекология. 2019: 3: 10-7. [Priputnevich T.V., Muravieva V.V., Gordeev A.B. The molecular-genetic and phenotypic features of synanthropic and pathogenic Gardnerella vaginalis strains. Obstetrics and Gynecology. 2019: 3: 10-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.10-17.
14. *Schwebke J.R., Muzny C.A., Josey W.E.* Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. J. Infect. Dis. 2014; 210(3): 338-43. https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu089.
15. *Ragaliauskas T., Plečkaitytė M., Jankunec M., Labanauskas L., Baranauskiene L., Valincius G.* Inerolysin and vaginolysin, the cytolysins implicated in vaginal dysbiosis, differently impair molecular integrity of phospholipid membranes. Sci. Rep. 2019; 9(1): 10606. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-47043-5.

16. *Gelber S.E., Aguilar J.L., Lewis K.L., Ratner A.J.* Functional and phylogenetic characterization of Vaginolysin, the humanspecific cytolysin from Gardnerella vaginalis. J. Bacteriol. 2008; 190(11): 3896-903. https://dx.doi.org/10.1128/JB.01965-07.
17. *Hardy L., Cerca N., Jespers V., Vaneechoutte M., Crucitti T.* Bacterial biofilms in the vagina. Res. Microbiol. 2017; 168(9-10): 865-74. https://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.001.
18. *Крысанова А.А.* Gardnerella vaginalis: генотипическое и фенотипическое разнообразие, факторы вирулентности и роль в патогенезе бактериального вагиноза. Журнал акушерства и женских болезней. 2019; 68(1): 59-68. [Krysanova A. A. Gardnerella vaginalis: genotypic and phenotypic diversity, virulence factors and role in the pathogenesis of bacterial vaginosis. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2019; 68(1): 59-68 (in Russian)].
19. *Менухова Ю.Н.* Бактериальный вагиноз: этиопатогенез, клинико-лабораторные особенности. Журнал акушерства и женских болезней. 2013; 62(4): 79-87. [Menukhova Yu.N. Bacterial vaginosis: etiopathogenesis, clinical and laboratory features. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2013: 4: 79-87 (in Russian)].
20. *Lewis W.G., Robinson L.S., Gilbert N.M., Perry J.C., Lewis A.L.* Degradation, foraging, and depletion of mucus sialoglycans by the vagina-adapted Actinobacterium Gardnerella vaginalis. J. Biol. Chem. 2013; 288(17): 12067-79. https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M113.453654.
21. *Moncla B.J., Chappell C.A., Debo B.M., Meyn L.A.* The effects of hormones and vaginal microflora on the glycome of the female genital tract: cervical-vaginal fluid. PLoS One. 2016; 11(7): e0158687. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158687.
22. *Schellenberg J.J., Paramel Jayaprakash T., Withana Gamage N., Patterson M.H., Vaneechoutte M., Hill J.E.* Gardnerella vaginalis subgroups defined by cpn60 sequencing and sialidase activity in isolates from Canada, Belgium and Kenya. PLoS One. 2016; 11(1): e0146510. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0146510.
23. *Березовская Е.С., Макаров И.О., Гомберг М.А., Боровкова Е.И.* Биопленки при бактериальном вагинозе. Акушерство, гинекология, репродукция. 2013; 2: 34-6. [Berezovskaya E.S., Makarov I.O., Gomberg M.A., Borovkova E.I., Chulkova E.A., Arakelyan L.A. Biofilm formation at the bacterial vaginosis. Obstetrics. Gynecology. Reproduction. 2013; 2: 34-6 (in Russian)].
24. *Verstraelen H., Swidsinski A.* The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment: 2018 update. Curr. Opin. Infect. Dis. 2019; 32(1): 38-42. https://dx.doi.org/10.1097/QCO.0000000000000516.
25. *Swidsinski A., Loening-Baucke V., Mendling W., Dörffel Y., Schilling J., Halwani Z.* et al. Infection through structured polymicrobial Gardnerella biofilms (StPM-GB). Histol. Histopathol. 2014; 29(5): 567-87. https://dx.doi.org/10.14670/HH-29.10.567.
26. *Ahmed A., Earl J., Retchless A., Hillier S.L., Rabe L.K., Cherpes T.L.* et al. Comparative genomic analyses of 17 clinical isolates of Gardnerella vaginalis provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with subspeciation into genovars. J. Bacteriol. 2012; 194(15): 3922-37. https://dx.doi.org/10.1128/JB.00056-12.
27. *Castro J.* Using an in-vitro biofilm model to assess the virulence potential of bacterial vaginosis or non-bacterial vaginosis Gardnerella vaginalis isolates. Sci. Rep. 2015; 5: 11640. https://dx.doi.org/10.1038/srep11640.
28. *Манухин И.Б., Фириченко С.В., Смирнова С.О., Оборотистова А.Н., Вученович Ю.Д.* Микробиота влагалища: диагностика, влияние на здоровье женщины и коррекция нарушений. М.; 2015.103с. [Manukhin I.B., Firichenko S.V., Smirnova S.O., Oborotistova A.N., Vuchenovich Yu.D.Vaginal microbiota: diagnostics, influence on women's health and correction of disorders. M; 2015.103 p. (in Russian)].
29. *Srikantha P., Mohajeri M.H.* The possible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder. Int. J. Mol. Sci. 2019; 20(9): 2115. https://dx.doi.org/10.3390/ijms20092115.
30. *Никонов Е.Л., Гуревич К.Г.* Микробиота различных локусов организма. М.; 2017. 38с. [Nikonov E.L., Gurevich K.G. Microbiota of various loci of the body. Moscow; 2017. 38p. (in Russian)].
31. *Жук С.И.* Состав микрофлоры кишечника и влагалища у женщин раннего репродуктивного возраста на фоне дисгормональных расстройств. В кн.: Сборник научных трудов ассоциации акушеров-гинекологов Украины. 2006: 273-6. [Zhuk S. I. Composition of intestinal and vaginal microflora in women of early reproductive age against the background of dishormonal disorders. Collection of scientific papers of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine. 2006: 273-6. (in Russian)].
32. *Меджидова М.К., Зайдиева З.С., Вересова А.А.* Микробиоценоз влагалища и факторы, влияющие на его состояние. Медицинский совет. 2013; 3(2): 118-25. [Medzhidova M.K., Zaidieva Z.S., Veresova A.A. Vaginal microbiocenosis and factors affecting its condition. Medical Council. 2013;3(2):118-25. (in Russian)].
33. *Joglekar P., Sonnenburg E.D., Higginbottom S.K., Earle K.A., Morland C., Shapiro-Ward S.* et al. Genetic variation of the SusC/SusD homologs from a polysaccharide utilization locus underlies divergent fructan specificities and functional adaptation in Bacteroides thetaiotaomicron strains. mSphere. 2018; 3(3): e00185-18. https://dx.doi.org/10.1128/mSphereDirect.00185-18.
34. *Tuddenham S., Ghanem K.G., Caulfield L.E., Rovner A.J., Robinson C., Shivakoti R.* et al. Associations between dietary micronutrient intake and molecular-bacterial vaginosis. Reprod. Health. 2019; 16(1): 151. https://dx.doi.org/10.1186/s12978-019-0814-6.
35. *Barrientos-Durán A., Fuentes-López A., de Salazar A., Plaza-Díaz J., García F.* Reviewing the composition of vaginal microbiota: inclusion of nutrition and probiotic factors in the maintenance of eubiosis. Nutrients. 2020; 12(2): 419. https://dx.doi.org/10.3390/nu12020419.
36. *Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S.* Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. Am. J. Clin. Nutr. 2008; 88(4): 894-9. https://dx.doi.org/10.1093/ajcn/88.4.894.
37. *Cani P.D., Neyrinck A.M., Fava F., Knauf C., Burcelin R.G., Tuohy K.M.* et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. Diabetologia. 2007; 50(11): 2374-83. https://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0791-0.
38. *Ata B., Yildiz S., Turkgeldi E., Brocal V.P., Dinleyici E.C., Moya A., Urman B.* The Endobiota Study: Comparison of vaginal, cervical and gut microbiota between women with stage 3/4 endometriosis and healthy controls. Sci. Rep. 2019; 9(1): 2204. https://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-39700-6.
39. *Quaranta G., Sanguinetti M., Masucci L.* Fecal microbiota transplantation: a potential tool for treatment of human female reproductive tract diseases. Front. Immunol. 2019; 10: 2653. https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.02653.
40. *Dolgushina V.F., Smol'nikova L.A., Dolgushin I.I.* Factors of the local immune defence of the reproductive tract in pregnant women with vaginosis. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2001; (4): 89-93.
41. *Genc M.R., Vardhana S., Delaney M.L., Onderdonk A., Tuomala R., Norwitz E., Witkin S.S.*; MAP Study Group. Relationship between a toll-like receptor-4 gene polymorphism, bacterial vaginosis-related flora and vaginal cytokine responses in pregnant women. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2004; 116(2): 152-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.02.010.
42. *Taylor B.D., Darville T., Ferrell R.E., Ness R.B., Kelsey S.F., Haggerty C.L.* Cross-sectional analysis of Toll-like receptor variants and bacterial vaginosis in African-American women with pelvic inflammatory disease. Sex. Transm. Infect. 2014; 90(7): 563-6. https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2014-051524.
43. *Goepfert A.R., Varner M., Ward K., Macpherson C., Klebanoff M., Goldenberg R.L.* et al.; NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Differences in inflammatory cytokine and Toll-like receptor genes and bacterial vaginosis in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 193(4): 1478-85. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2005.03.053. Erratum in: Am. J. Obstet. Gynecol. 2008; 199(2): e14-5.
44. *Ryckman K.K., Simhan H.N., Krohn M.A., Williams S.M.* Predicting risk of bacterial vaginosis: the role of race, smoking and corticotropin-releasing hormone-related genes. Mol. Hum. Reprod. 2009; 15(2): 131-7. https://dx.doi.org/10.1093/molehr/gan081.

45. *Mirmonsef P., Gilbert D., Zariffard M.R., Hamaker B.R., Kaur A., Landay A.L., Spear G.T.* The effects of commensal bacteria on innate immune responses in the female genital tract. Am. J. Reprod. Immunol. 2011; 65(3): 190-5. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00943.x.
46. *Hay P.* Bacterial vaginosis. 2014; 42(7): 359-63.
47. *Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С., Трофимов Д.Ю., Муравьева В.В., Абакарова П.Р., Стрельченко Д.А., Кряжева В.С., Сухих Г.Т.* Видовой состав лактобактерий при неспецифических вагинитах и бактериальном вагинозе и его влияние на локальный иммунитет. Акушерство и гинекология 2014; 1: 41-5. [Burmenskaya O.V., Bairamova G.R., Nepsha O.S., Trofimov D.Y., Muravieva V.V., Abakarova P.R., Strelchenko D.A., Kryazheva V.S., Sukhikh G.T. The specific composition of lactobacilli in non-specific vaginitis and bacterial vaginosis and its effect on local immunity. Obstetrics and Gynecology 2014; 1:41-5. (in Russian)].
48. *Fichorova R.N., Buck O.R., Yamamoto H.S., Fashemi T., Dawood H.Y., Fashemi B.* et al. The villain team-up or how Trichomonas vaginalis and bacterial vaginosis alter innate immunity in concert. Sex. Transm. Infect. 2013; 89(6): 60-6. https://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2013-051052.
49. *Thurman A.R., Kimble T., Herold B., Mesquita P.M., Fichorova R.N., Dawood H.Y.* et al. Bacterial vaginosis and subclinical markers of genital tract inflammation and mucosal immunity. AIDS Res. Hum. Retroviruses. 2015; 31(11): 1139-52. https://dx.doi.org/10.1089/aid.2015.0006.
50. *Witkin S.S., Linhares I.M., Giraldo P., Ledger W.J.* An altered immunity hypothesis for the development of symptomatic bacterial vaginosis. Clin. Infect. Dis. 2007; 44(4): 554-7. https://dx.doi.org/10.1086/511045.
51. *Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р., Анкирская А.С., Трофимов Д.Ю., Муравьева В.В., Завьялова М.Г.* Использование современных лабораторных технологий в видовой идентификации лактобактерий при оценке состояния микробиоты влагалища у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2013; 1: 76-80. [Priputnevich T.V., Melkumyan A.R., Ankirskaya A.S., Trofimov D.Yu., Muravyova V.V., Zavyalova M.G. The use of modern laboratory technologies in the species identification of lactobacilli in assessing the state of the vaginal microbiota in women of reproductive age. Obstetrics and Gynecology, 2013; 1: 76-80. (in Russian)].

Поступила 20.02.2021
Принята в печать 10.06.2021
Received 20.02.2021
Accepted 10.06.2021

Сведения об авторах:
Уруймагова Ада Тимуровна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, ada.uruimagova@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, vprilepskaya@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, mejevitinova@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Донников Андрей Евгеньевич, к.м.н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, donnikov@dna-technology.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Аттоева Джамиля Исмаиловна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, attoevadjamilya@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Ada T. Uruymagova, postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obseters, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, ada.uruimagova@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Vera N. Prilepskaya, Dr. Med. Sci., Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Outpatient Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obseters, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, vprilepskaya@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Elena A. Mezhevitinova, PhD, Leading Researcher of the Outpatient Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obseters, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, mejevitinova@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Andrey E. Donnikov, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Methods, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obseters, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, donnikov@dna-technology.ru, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4.
Jamilya I. Attoeva, postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obseters, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, attoevadjamilya@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Academician Oparin str., 4

©Коллектив авторов, 2021

Т.С. ПАНЕВИН[1], С.В. ЮРЕНЕВА[2]

МЕНОПАУЗАЛЬНАЯ ГОРМОНОТЕРАПИЯ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ПОДАГРА)

[1]ФГБНУ «Научный исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Министерства науки и образования Российской Федерации, Москва, Россия
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Период пери- и постменопаузы характеризуется развитием множества заболеваний, имеющих большое медико-социальное значение, а также метаболических нарушений, в том числе пуринового обмена. Несмотря на то что традиционно подагра считается заболеванием, поражающим преимущественно мужчин, с наступлением менопаузы распространенность гиперурикемии (ГУ) и подагры у женщин значительно увеличивается. Имеющиеся данные об ассоциации подагры с периодом постменопаузы, а также частое ее сочетание с другими компонентами метаболического синдрома актуализируют вопрос о возможном наличии дополнительных положительных эффектов менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у женщин в период пери- и постменопаузы на ГУ и подагру. В обзоре рассмотрены результаты проспективных, а также крупных ретроспективных исследований о влиянии МГТ на динамику уровня мочевой кислоты (МК) и риск развития подагры. Предполагается, что биологическим механизмом, лежащим в основе взаимосвязи между менопаузой, действием эстрогенов, использованием МГТ и уровнем МК в сыворотке, является ингибирующее влияние эстрогенов на реабсорбцию МК в почечных канальцах. Кроме того, дефицит эстрогенов способствует развитию таких метаболических нарушений, как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемия. В основе снижения риска развития подагры при применении МГТ может лежать противовоспалительный эффект эстрогенов.

***Заключение:** Применение МГТ способно приводить к снижению уровня МК и риска развития подагры. Однако снижение продукции эстрогенов и гестагенов лишь частично объясняет повышение риска развития ГУ и подагры. Протективный эффект в отношении подагры, вероятно, обусловлен не только эстрогенным, но и гестагенным компонентами МГТ. Перспективным может быть изучение влияния МГТ не только на риск, но и на течение подагры.*

***Ключевые слова:** эстрогены, менопауза, менопаузальная гормонотерапия, мочевая кислота, подагра, гиперурикемия, суставы.*

Вклад авторов: Паневин Т.С. – поисковая работа, написание, редактирование текста; Юренева С.В. – написание, редактирование текста и финальное утверждение рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Поисково-аналитическая работа выполнена без финансовой поддержки.

Для цитирования: Паневин Т.С., Юренева С.В. Менопаузальная гормонотерапия при ревматических заболеваниях (подагра). Акушерство и гинекология. 2021; 9: 36-41
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.36-41

©A group of authors, 2021

T.S. PANEVIN[1], S.V. YURENEVA[2]

MENOPAUSAL HORMONE THERAPY FOR RHEUMATIC DISEASES (GOUT)

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Ministry of Science and Education of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The perimenopausal and postmenopausal period is characterized by the development of many diseases of great sociomedical significance, as well as metabolic disorders, including those of purine metabolism. Despite the fact that gout is traditionally considered to be a disease that predominantly affects males, the prevalence of hyperuricemia (HU) and gout significantly increases in females when menopause occurs. The available data on the association of gout with the postmenopausal period, as well as its frequent combination with other metabolic syndrome components actualize the possible additional positive effects of menopausal hormone therapy (MHT) for GU and gout in females during perimenopause and postmenopause. The review considers the results of prospective versus large retrospective studies of the impact of MHT on changes in uric acid (UA) levels and on the risk of gout. The biological mechanism underlying the relationship between menopause, estrogen action, MHT, and serum UA levels is assumed to be an inhibitory effect of estrogens on UA reabsorption in the renal tubules. In addition,

estrogen deficiency favors the development of metabolic disorders, such as abdominal obesity, insulin resistance, and dyslipidemia. The anti-inflammatory effect of estrogens may be the basis for reducing the risk of gout when using MHT.

Conclusion: *MHT can lead to a decrease in the level of UA and in the risk of gout. However, the decrease in the production of estrogens and progestogens only partially explains the higher risk of HU and gout. The protective effect against gout is probably due not only to the estrogenic, but also progestogenic component of MHT. It may be promising to study the impact of MHT not only on the risk, but also on the course of gout.*

Keywords: *estrogens, menopause, menopausal hormone therapy, uric acid, gout, hyperuricemia, joints.*

Authors' contributions: Panevin T.S. – pilot study; writing and editing the text; Yureneva S.V. – writing and editing the text; final approval of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The pilot and analytical study has not been sponsored.

For citation: Panevin T.S., Yureneva S.V.
Menopausal hormone therapy for rheumatic diseases (gout).
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 36-41 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.36-41

Суставная боль может являться одним из симптомов возрастного дефицита эстрогенов и в ряде случаев (по данным исследований, до 20%) быть преобладающим симптомом климактерического синдрома [1]. С наступлением периода постменопаузы боль и скованность в суставах встречаются достоверно чаще, чем в перименопаузе [2, 3]. Наиболее частым воспалительным заболеванием суставов является подагра – системное аутовоспалительное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [4]. Накопление кристаллов МУН происходит, когда уровень сывороточной мочевой кислоты (МК) превышает «порог насыщения», составляющий более 404 мкмоль/л (>6,8 мг/дл) при физиологической температуре [5, 6]. В ходе многовекового опыта лечения больных с подагрой отмечено, что данным заболеванием страдают преимущественно мужчины, однако с возрастом это соотношение имеет тенденцию к уравниванию. Согласно результатам исследования NHANES, распространенность подагры среди взрослых женщин США возросла до 2%, а общее число женщин, имеющих данное заболевание, составило 2,2 млн [7].

Клиническая картина и течение подагры у женщин также имеют свои особенности. Так, например, сывороточный уровень МК, необходимый для развития подагры, у женщин ниже, чем у мужчин, но и степень пошагового повышения риска развития подагры по мере нарастания ГУ у них ниже [8]. Существуют данные, что у женщин развитию подагры чаще предшествует прием диуретиков, они реже и в меньшем количестве принимают алкоголь [9] [10], кроме того, достоверно чаще встречаются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), болезни периферических сосудов, сахарный диабет 2 типа (СД2), поражение почек [11, 12]. По результатам исследования De Souza A., семейный анамнез подагры имел место у 40,7% женщин и у 25,8% мужчин (p=0,226) [13]. Перименопаузальное начало подагры отмечалось только у 8 женщин (29,6%). При этом 7 из 8 пациенток с дебютом в перименопаузе имели предрасполагающие факторы к развитию ГУ, такие как прием диуретиков, хроническая болезнь почек (ХБП) и терапия циклоспорином. Учитывая, что у женщин, больных подагрой, раньше развивается хронический артрит, чаще выявляется тофусная форма заболевания, определяется большее число пораженных суставов, возможно предполагать, что подагра у них протекает тяжелее.

Согласно результатам отечественных ретроспективных исследований, среди 51 женщины с подагрой средний возраст дебюта составил 46,9±11,1 года, 30 (59%) женщин на момент обращения находились в периоде постменопаузы. У 26 (51%) пациенток подагра развилась после наступления менопаузы. Промежуток от наступления менопаузы до развития первого приступа подагрического артрита составил 4,4 [2,7;6,1] года, а при менопаузе до 45 лет – 3,7 [2,3;6,0] года [9, 12].

Имеющиеся данные об ассоциации подагры с периодом постменопаузы, а также частое ее сочетание с другими компонентами метаболического синдрома актуализируют вопрос о возможном наличии дополнительных положительных эффектов менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у женщин в период пери- и постменопаузы на ГУ и подагру.

Влияние эстрогенов на пуриновый обмен

Отмечено колебание уровня МК в зависимости от фазы менструального цикла: в фолликулярную фазу концентрация МК выше, чем в лютеиновую. Кроме того, высокий уровень МК коррелирует с повышенной вероятностью ановуляции [14]. Структурно МК является производным пурина, а пурины могут ингибировать созревание ооцитов [15, 16].

Дефицит эстрогенов обуславливает не только нарушения пуринового обмена. Согласно исследованиям, остеоартрит более распространен у женщин, чем у мужчин с подагрой, что можно объяснить большим возрастом женщин в начале заболевания. Lally E. et al. обнаружили корреляцию между узловой формой

остеоартрита и подагрическим артритом на межфаланговых суставах и/или тофусами у женщин и возрастом [8]. Частота начала пременопаузальной подагры варьирует от 8,6 до 25% от общего числа случаев у женщин [17–19]. Уровень МК существенно повышается у женщин в постменопаузе, практически сразу приближаясь к средним показателям у мужчин.

ГУ может способствовать возникновению инсулинорезистентности, окислительного стресса, системного воспаления и метаболического синдрома, а не быть просто их маркером, путем развития эндотелиальной дисфункции и снижения биодоступности оксида азота [20], тогда как лечение аллопуринолом может улучшить функцию эндотелия у пациентов с ГУ [21]. Данный патогенетический механизм имеет особо важное значение ввиду высокой частоты развития СД2 у женщин в постменопаузе [22].

Применение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) у женщин в постменопаузе способствует снижению уровня МК. Существует ряд работ, посвященных влиянию МГТ на уровень МК. Simon J.A. et al. обнаружили, что независимо от исходного уровня сыворотки МК комбинированная МГТ (0,625 мг/сут конъюгированного эквинного эстрогена (КЭЭ) в сочетании с 2,5 мг/сут медроксипрогестерона ацетата (МПА)) в течение 1 года приводила к снижению уровня сыворотки МК в среднем на 0,20 мг/дл и снижению риска развития ИБС [23].

В исследовании Sumino H. et al. проведено сравнение концентрации МК у 61 женщины в постменопаузе исследовательской группы (15 из них имели ГУ) и у 24 женщин группы контроля (в том числе 7 с ГУ). В группе контроля женщины не получали МГТ. Исследование МК проводили исходно и через 3, 6, 9 и 12 месяцев приема КЭЭ 0,625 мг/сут и МПА 2,5 мг/сут. Ни одна из женщин не принимала препараты, влияющие на пуриновый обмен. Порог, определяемый как ГУ, в данном исследовании составлял 0,327 ммоль/л [24]. По результатам отмечено значимое (p<0,01) снижение средней концентрации МК в сыворотке крови уже через 3 месяца применения МГТ у женщин в постменопаузе с ГУ, и данное уменьшение значимо отличалось от исходного через 6 и 12 месяцев применения. Однако группа с исходно нормальной концентрацией МК не показала значительных изменений в течение 12 месяцев МГТ.

Наиболее крупным исследованием в отношении влияния МГТ на уровень МК была работа A.E. Hak и H.K. Choi на основе национальной репрезентативной выборки из 7531 женщин США без подагры (средний возраст 46 лет) в Третьем национальном исследовании здоровья и питания (Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]) [25].

Участницы были разделены на 3 группы: пременопауза, хирургическая менопауза (оба яичника были удалены хирургическим путем до прекращения менструации) или естественная менопауза (не менее 12 месяцев с момента последней менструации. На основании статуса использования МГТ женщины были разделены на группы получающих МГТ, ранее получавших и никогда не получавших; учитывались диета, прием диуретиков, а также препаратов, влияющих на обмен МК.

Отмечена более высокая исходная концентрация МК у женщин в постменопаузе. После поправки на другие факторы риска развития ГУ (диету, возраст, ожирение, употребление алкоголя, почечную функцию, АГ и прием диуретиков) уровень МК в сыворотке у женщин с естественной менопаузой и хирургической менопаузой был выше, чем у женщин в пременопаузе, на 0,34 мг/дл (95% ДИ 0,19–0,49) и 0,36 мг/дл (95% ДИ 0,14–0,57) соответственно.

Среди женщин, которые имели естественную менопаузу и никогда не использовали МГТ, уровень МК в сыворотке был выше у тех, кто был в возрасте до 40 лет в постменопаузе, чем у женщин, которые были в возрасте 60 лет и старше (многофакторная разница 0,50 мг/дл [95% ДИ 0,09–0,90]).

Использование МГТ в постменопаузе на момент исследования было ассоциировано с более низким уровнем МК в сыворотке крови в сравнении с никогда не получавшими МГТ (многофакторная разница 0,24 мг/дл [95% ДИ 0,11–0,36]). Однако в данном исследовании не наблюдалось дальнейшего снижения МК при увеличении продолжительности текущего использования МГТ в постменопаузе более одного года. Кроме того, отмечалось достоверное увеличение уровня МК у женщин начиная с возрастной группы 50–59 лет в сравнении с предыдущими возрастными интервалами, и этот рост сохранялся до самой высокой возрастной категории: 70 лет и старше. Увеличение было значительно ослаблено после поправки на менопаузальный статус, но оставалось достоверным. Это позволяет предположить, что менопауза объясняет значительную часть, но не все причины возрастного увеличения МК среди женщин. Другими причинами могут быть снижение рСКФ, использование диуретиков и АГ.

Сильными сторонами данного исследования являлись его тщательная методология и оценка, ограничением – поперечный характер. Кроме того, увеличение МК, ассоциированное с наступлением менопаузы, и эффект МГТ были невелики и имеют ограниченную клиническую значимость.

Предполагается, что биологическим механизмом, лежащим в основе взаимосвязи между менопаузой, действием эстрогенов, использованием МГТ и уровнем МК в сыворотке является ингибирующее влияние эстрогенов на реабсорбцию МК в почечных канальцах [8, 24]. Кроме того, дефицит эстрогенов способствует развитию таких метаболических нарушений, как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемия, которые являются факторами риска повышения уровня МК, а также увеличивают синтез провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α [26].

Влияние эстрогенов на развитие подагры

Последующая работа A.E. Hak и H.K. Choi [27] на основе Исследования здоровья медсестер (The Nurses' Health Study) США в возрасте 30–55 лет [28] была посвящена оценке связи между менопаузой, возрастом ее наступления, использованием МГТ в постменопаузе и риском развития подагры среди

92 535 женщин без подагры в начале исследования. За 16 лет наблюдения было зарегистрировано 1703 случая подагры. Показатель заболеваемости подагрой увеличился от 0,6 на 1000 человеко-лет у женщин <45 лет до 2,5 у женщин ⩾75 лет (p<0,001).

Наступление менопаузы было ассоциировано с более высоким риском развития подагры (скорректированный по возрасту ОР 1,33 [95% ДИ 1,08–1,63]. После поправки на другие факторы (включая индекс массы тела, использование диуретиков, АГ, курение и употребление алкоголя, мяса, морепродуктов, молочных продуктов, кофе, фруктозы, витамина С) ОР несколько снизился – 1,26 [95% ДИ 1,03–1,55]. Среди женщин с естественной менопаузой до 45 лет ОР подагры по сравнению с женщинами с возрастом менопаузы 50–54 года составил 1,62 [95% ДИ 1,12–2,33]. Кроме того, ОР был выше при хирургической менопаузе (1,37 [95% ДИ 1,10–1,69]), чем при естественной (1,17 [95% ДИ 0,95–1,45]), что вероятно обусловлено внезапной и стремительной потерей выработки овариальных гормонов [29].

Скорректированный ОР подагры среди женщин, получавших МГТ (монотерапию эстрогеном или в комбинации с прогестином), в сравнении с женщинами в постменопаузе, никогда не использовавшими МГТ, составил 0,82 (95% ДИ 0,70–0,96). Результаты значимо не отличались для монотерапии эстрогеном (n=238, ОР с поправкой на несколько переменных 0,86; 95% ДИ 0,72–1,02) и комбинированной МГТ (n=73, ОР 0,74; 95% ДИ 0,57–0,96).

Вероятно, результаты исследования могут быть экстраполированы на население США в целом. Другим ограничением данного исследования является то, что пациентки самостоятельно сообщали о диагнозе и не предоставляли медицинскую документацию о заболевании.

На сегодняшний день наиболее обширным исследованием о влиянии МГТ на риск развития подагры является работа S.G. Bruderer et al. [30]. В данном исследовании проведен ретроспективный популяционный анализ «случай–контроль» среди 13 489 женщин в возрасте 45 лет и старше, у которых впервые была диагностирована подагра, с использованием базы данных исследований клинической практики в Великобритании (CPRD) [31]. Средний возраст на дату индекса (момент установки диагноза подагры) составлял 70 лет. Из исследования были исключены все женщины, наблюдавшиеся менее 3 лет до даты индекса. Достоверность диагноза подагры в CPRD была подтверждена в исследовании C.R. Meier et al. [32].

В соответствии с давностью получения последнего рецепта на МГТ от лечащего врача, участницы были классифицированы на использующих МГТ (последний рецепт, заканчивающийся <90 дней до дебюта подагры), использовавших ранее (последний рецепт, заканчивающийся за 90 дней до дебюта подагры) и никогда не использовавших. Ограничение 90 дней обусловлено максимальной продолжительностью действия рецепта в Великобритании. Кроме того, получавшие МГТ были разделены в зависимости от продолжительности ее применения с указанием количества назначений (1–9, 10–19, 20 назначений) до даты дебюта, а также в зависимости от применения на 3 группы: получавшие монотерапию эстрогенами, женщин с комбинированной (эстроген+гестаген) МГТ и не получавшие МГТ, а также в зависимости от пути введения препарата (трансдермальный, пероральный, интравагинальный).

По сравнению с отсутствием анамнеза приема МГТ текущее использование эстроген-гестагеновой МГТ (скорректированное отношение шансов (ОШ) 0,72; 95% ДИ 0,59–0,88), но не монотерапии эстрогенами (скорректированное ОШ 1,21; 95% ДИ 0,98–1,48) было связано со снижением риска развития подагры. Риск развития подагры существенно не изменился с увеличением количества рецептов (длительности приема) для любого вида МГТ. Отмечено снижение риска развития подагры у женщин, получавших комбинированную МГТ, без почечной недостаточности по сравнению с никогда не использовавшими МГТ (скорректированное ОШ 0,71; 95% ДИ 0,57–0,87), тогда как такой ассоциации не было у женщин с ХБП (скорректированное ОШ 0,99; 95% ДИ 0,53–1,86). В анализе, стратифицированном по АГ, текущее использование комбинированной МГТ было связано с более выраженным защитным эффектом (скорректированное ОШ 0,62; 95% ДИ, 0,44–0,87) на женщин с АГ, тогда как ассоциация была ближе к нулю в случаях и контролях без АГ (0,80; 95% ДИ 0,63–1,02). Вышеуказанные особенности могут быть обусловлены снижением эффективности эстрогенов в отношении уровня МК при прогрессировании ХБП, основным патогенетическим компонентом которой является нарушение функции канальцев, а в случае с АГ – дополнительным положительным влиянием эстрогенов на эндотелий и вазодилатирующим эффектом.

Постоянное применение комбинаций норэтистерона ацетата и эстрогена (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,70–0,94), медроксипрогестерона ацетата и эстрогена (ОШ 0,69; 95% ДИ 0,54–0,87), а также тиболона (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,63–0,95) было связано с достоверным снижением риска развития подагры по сравнению с никогда не использовавшими эти препараты, в то время как не было получено достоверного уменьшения риска комбинированной МГТ, содержащей дидрогестерон, норгестрел и левоноргестрел. Текущее применение пероральной комбинированной МГТ, но не препаратов с другими путями введения, было ассоциировано с достоверным снижением риска подагры (скорректированное ОШ 0,69; 95% ДИ 0,56–0,86).

В отличие от исследований A.E. Hak и H.K Choi, в данной работе рассматриваются различные способы введения МГТ, ретроспективно изучен риск развития подагры в зависимости от гестагенного компонента, а также раздельно рассмотрена монотерапия эстрогенами и комбинированная эстроген-гестагенная МГТ.

Одним из современных исследований является работа J.E. Jung et al., где было также изучено влияние различных препаратов МГТ на уровень МК [33]. В период с 2005 по 2015 гг. в исследо-

вание было включено 130 женщин без подагры в возрасте 40–50 лет в постменопаузе. Из них 13 получали монотерапию эстрогенами, 33 – комбинированную МГТ и 28 – тиболон. 56 женщин не получали МГТ и составили контрольную группу. Соответствующие схемы лечения: эстрадиол по 1 мг/сут; дроспиренон по 2 мг/сут и эстрадиол по 1,03 мг/сут; тиболон по 2,5 мг/сут. Проводилось исследование МК до начала терапии и на фоне ее приема (измерения производились через различные интервалы).

Изменение уровня МК в сыворотке крови составило: +0,82±0,35 мг/дл – в группе монотерапии эстрогенами; -0,38±0,29 мг/дл – в группе комбинированной МГТ; +0,24±0,26 мг/дл – в группе тиболона и +0,87±0,27 мг/дл – в группе без МГТ. В данном исследовании в рамках комбинированной терапии использован прогестаген дроспиренон, который не показал достоверного снижения риска развития подагры в исследовании S.G. Bruderer et al. [30].

Исследование S.G. Bruderer et al. [30] показывает, что прогестагенный компонент также может влиять на развитие подагры. Отмечено, что прогестагены также могут стимулировать почечный клиренс МК [34]. В настоящее время при назначении комбинированной МГТ предпочтительно использование препаратов с метаболически нейтральными гестагенами, такими как дидрогестерон и дроспиренон. Однако, вероятно, результатов предыдущих исследований для указания предпочтения данных препаратов недостаточно, и вопрос влияния отдельных прогестагенов на уровень МК требует дальнейшего изучения [35].

В основе снижения риска развития подагры при применении МГТ может лежать противовоспалительный эффект эстрогенов, а также положительное влияние на липидный и углеводный обмен, протективный эффект в отношении висцерального ожирения. Вероятно, высокий уровень эстрогенов препятствует развитию подагры у женщин даже с асимптоматической ГУ. В фармакологических дозах 17β-эстрадиол показал *in vitro* противовоспалительное действие и защитную роль от литического воздействия МУН на лизосомы полиморфноядерных лейкоцитов – основных клеток, реализующих подагрическое воспаление [36–38].

Заключение

Наступление менопаузы сопровождается увеличением риска развития ГУ и подагры, в особенности при хирургической менопаузе, что может быть обусловлено стремительным развитием недостаточности женских половых гормонов. В целом результаты исследований говорят о том, что применение МГТ способно приводить к снижению уровня МК и риска развития подагры. Однако снижение продукции эстрогенов и гестагенов лишь частично объясняет повышение риска развития ГУ и подагры, существенный вклад, вероятно, вносят коморбидная патология, прием диуретиков и низких доз ацетилсалициловой кислоты. Протективный эффект в отношении подагры, вероятно, обусловлен не только эстрогенным, но и гестагенным компонентами МГТ. Эффективность в отношении профилактики нарушений пуринового обмена достигается в течение первого года и в дальнейшем не увеличивается.

В вышеприведенных исследованиях не сообщалось об изучении влияния различной дозировки эстрогенного компонента МГТ (стандартная, низкодозированная или ультранизкодозированная) на риск развития ГУ и подагры. Не было также изучено влияние МГТ, назначенной уже после развития подагры. Не проведено исследований эффективности МГТ в зависимости от возраста наступления менархе, наличия периодов аменореи.

Перспективным может быть изучение влияния МГТ на частоту развития и течение приступов подагрического артрита, а также на содержание провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-1, который играет основную роль в развитии острого подагрического воспаления.

Литература/References

1. *Szoeke C.E., Cicuttini F.M., Guthrie J.R., Dennerstein L.* The relationship of reports of aches and joint pains to the menopausal transition: a longitudinal study. Climacteric. 2008; 11(1): 55-62. https://dx.doi.org/10.1080/13697130701746006.
2. *Sievert L.L., Goode-Null S.K.* Musculoskeletal pain among women of menopausal age in Puebla, Mexico. J. Cross Cult. Gerontol. 2005; 20(2): 127-40. https://dx.doi.org/10.1007/s10823-005-9087-3.
3. *Ho S.C., Chan S.G., Yip Y.B., Cheng A., Yi Q., Chan C.* Menopausal symptoms and symptom clustering in Chinese women. Maturitas. 1999; 33(3): 219-27. https://dx.doi.org/10.1016/s0378-5122(99)00056-0.
4. *Насонова В.А., Барскова В.Г.* Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология. 2004; 42(1): 5-7. [Nasonova V.A., Barskova V.G. Early diagnostic and treatment of gout – is scientifically based reguirements for improvement of labour and living prognosis of patients. Rheumatology Science and Practice. 2004; 42(1): 5-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2004-1374.
5. *McQueen F.M., Chhana A., Dalbeth N.* Mechanisms of joint damage in gout: evidence from cellular and imaging studies. Nat. Rev. Rheumatol. 2012; 8(3): 173-81. https://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2011.207.
6. *Loeb J.N.* The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. Arthritis Rheum. 1972; 15(2): 189-92. https://dx.doi.org/10.1002/art.1780150209.
7. *Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K.* Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. Arthritis Rheum. 2011; 63(10): 3136-41. https://dx.doi.org/10.1002/art.30520.
8. *Lally E.V., Ho G., Kaplan S.R.* The clinical spectrum of gouty arthritis in women. Arch. Intern. Med. 1986; 146(11): 2221-5. https://dx.doi.org/10.1001/archinte.1986.00360230161022.
9. *Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов И.С., Барскова В.Г.* Факторы риска подагры: половые различия. Научно-практическая ревматология. 2011; 49(6): 28-31. [Eliseyev M.S., Chikalenkova N.A., Denisov I.S., Barskova B.G. Risk factors for gout: Gender differences. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya/Rheumatology Science and Practice. 2011; 49(6): 28-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2011-516.
10. *Meyers O.L., Monteagudo F.S.* A comparison of gout in men and women. A 10-year experience. S. Afr. Med. J. 1986; 70(12): 721-3.
11. *Harrold L.R., Yood R.A., Mikuls T.R., Andrade S.E., Davis J., Fuller J.* et al. Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment. Ann. Rheum. Dis. 2006; 65(10): 1368-72. https://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.051649.

12. *Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Барскова В.Г.* Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 178-82. [Eliseev M.S., Chikalenkova N.A., Barskova V.G. Clinical features of gout in women: the results of a comparative study. Rheumatology Science and Practice. 2014; 52(2): 178-82. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-178-182.
13. *De Souza A., Fernandes V., Ferrari A.J.* Female gout: clinical and laboratory features. J. Rheumatol. 2005; 32(11): 2186-8.
14. *Mumford S.L., Dasharathy S.S., Pollack A.Z., Perkins N.J., Mattison D.R., Cole S.R.* et al. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. Hum. Reprod. 2013; 28(7): 1853-62. https://dx.doi.org/10.1093/humrep/det085.
15. *Wen X., Perrett D., Jones N., Tozer A.J., Docherty S.M., Iles R.K.* High follicular fluid adenosine levels may be pivotal in the metabolism and recycling of adenosine nucleotides in the human follicle. Metabolism. 2010; 59(8): 1145-55. https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2009.09.037.
16. *Lavy G., Behrman H.R., Polan M.L.* Purine levels and metabolism in human follicular fluid. Hum. Reprod. 1990; 5(5): 529-32. https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a137136.
17. *Turner R.E., Frank M.J., van Ausdal D., Bollet A.J.* Some aspects of the epidemiology of gout. Sex and race incidence. Arch. Intern. Med. 1960; 106: 400-6. https://dx.doi.org/10.1001/archinte.1960.03820030088013.
18. *Yü T.F.* Some unusual features of gouty arthritis in females. Semin. Arthritis Rheum. 1977; 6(3): 247-55. https://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(77)90022-1.
19. *Puig J.G., Michán A.D., Jiménez M.L., Pérez de Ayala C., Mateos F.A., Capitán C.F.* et al. Female gout. Clinical spectrum and uric acid metabolism. Arch. Intern. Med. 1991; 151(4): 726-32. https://dx.doi.org/10.1001/archinte.151.4.726.
20. *Khosla U.M., Zharikov S., Finch J.L., Nakagawa T., Roncal C., Mu W.* et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. Kidney Int. 2005; 67(5): 1739-42. https://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x.
21. *Mercuro G., Vitale C., Cerquetani E., Zoncu S., Deidda M., Fini M., Rosano G.M.* Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. Am. J. Cardiol. 2004; 94(7): 932-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.06.032.
22. *Трошина Е.А., Покусаева В.Н., Андреева Е.Н. Ожирение у женщин. Мельниченко Г.А., Никифоровский Н.К.*, ред. М.: МИА; 2017. [Troshina E.A., Pokusaeva V.N., Andreeva E.N. Obesity in women. Ed. by Mel'nichenko G.A., Nikiforovskiy N.K. Moscow: Medical Information Agency; 2017. (in Russian)].
23. *Simon J.A., Lin F., Vittinghoff E., Bittner V.*; Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: the Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS). Ann. Epidemiol. 2006; 16(2): 138-45. https://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.04.003.
24. *Sumino H., Ichikawa S., Kanda T., Nakamura T., Sakamaki T.* Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. Lancet. 1999; 354(9179): 650. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)92381-4.
25. *Hak A.E., Choi H.K.* Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Res. Ther. 2008; 10(5): R116. https://dx.doi.org/10.1186/ar2519.
26. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А., Мазурина Н.В., Андреева Е.Н., Бондаренко И.З., Гусова З.Р., Дзгоева Ф.Х., Елисеев М.С., Ершова Е.В.* и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021; 18(1): 5-99. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A. et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines "Management of obesity and its comorbidities". Obesity and metabolism. 2021; 18(1): 5-99 (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/omet12714.
27. *Hak A.E., Curhan G.C., Grodstein F., Choi H.K.* Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. Ann. Rheum. Dis. 2010; 69(7): 1305-9. https://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.109884.
28. *Colditz G.A., Manson J.E., Hankinson S.E.* The Nurses' Health Study: 20-year contribution to the understanding of health among women. J. Womens Health. 1997; 6(1): 49-62. https://dx.doi.org/10.1089/jwh.1997.6.49.
29. *Bachmann G.* Physiologic aspects of natural and surgical menopause. J. Reprod. Med. 2001; 46(3, Suppl.): 307-15.
30. *Bruderer S.G., Bodmer M., Jick S.S., Meier C.R.* Association of hormone therapy and incident gout: population-based case-control study. Menopause. 2015; 22(12): 1335-42. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000474.
31. *Lawson D.H., Sherman V., Hollowell J.* The General Practice Research Database. Scientific and Ethical Advisory Group. QJM. 1998; 91(6): 445-52. https://dx.doi.org/10.1093/qjmed/91.6.445.
32. *Meier C.R., Jick H.* Omeprazole, other antiulcer drugs and newly diagnosed gout. Br. J. Clin. Pharmacol. 1997; 44(2): 175-8. https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2125.1997.00647.x.
33. *Jung J.H., Song G.G., Lee Y.H., Kim J.H., Hyun M.H., Choi S.J.* Serum uric acid levels and hormone therapy type: a retrospective cohort study of postmenopausal women. Menopause. 2018; 25(1): 77-81. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000953.
34. *Adamopoulos D., Vlassopoulos C., Seitanides B., Contoyiannis P., Vassilopoulos P.* The relationship of sex steroids to uric acid levels in plasma and urine. Acta Endocrinol. (Copenh). 1977; 85(1): 198-208. https://dx.doi.org/10.1530/acta.0.0850198.
35. *Stanczyk F.Z., Hapgood J.P., Winer S., Mishell D.R. Jr.* Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. Endocr. Rev. 2013; 34(2): 171-208. https://dx.doi.org/10.1210/er.2012-1008.
36. *Bodel P., Dillard G.M. Jr., Kaplan S.S., Malawista S.E.* Anti-inflammatory effects of estradiol on human blood leukocytes. J. Lab. Clin. Med. 1972; 80(3): 373-84.
37. *Weissmann G., Rita G.A.* Molecular basis of gouty inflammation: interaction of monosodium urate crystals with lysosomes and liposomes. Nat. New Biol. 1972; 240(101): 167-72. https://dx.doi.org/10.1038/newbio240167a0.
38. *Spilberg I.* Current concepts of the mechanism of acute inflammation in gouty arthritis. Arthritis Rheum. 1975; 18(2): 129-34. https://dx.doi.org/10.1002/art.1780180208.

Поступила 17.05.2021
Принята в печать 01.06.2021
Received 17.05.2021
Accepted 01.06.2021

Сведения об авторах:
Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н., врач-эндокринолог, НИИР им. В.А. Насоновой Министерства науки и высшего образования РФ, +7(914)207-43-67, tarasel@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-5290-156X, 115522, Россия, Москва, ул. Каширское шоссе, д. 3А.
Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., в.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail syureneva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2864-066X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Taras S. Panevin, Ph.D., endocrinologist, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Ministry of Health of Russia, +7(914)207-43-67, tarasel@list.ru, https://orcid.org/0000-0002-5290-156X, 115522, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 34A.
Svetlana V. Yureneva, Dr. Med. Sci., Leading Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, syureneva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-2864-066X, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

©Коллектив авторов, 2021

Е.В. ТИМОХИНА, А.Н. СТРИЖАКОВ, Н.В. ЗАФИРИДИ, И.А. ФЕДЮНИНА, А.Г. АСЛАНОВ

РАННЯЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА ПЛОДА: НОВЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Актуальность: *Задержка роста плода (ЗРП) осложняет от 10 до 15% всех беременностей – это потенциальная причина преждевременных родов, преэклампсии (ПЭ) и мертворождений. ЗРП характеризуются высоким риском развития неблагоприятных исходов как в неонатальном периоде, так и в отдаленном будущем.*

Цель: *Установление пороговых значений ангиогенных маркеров (sFlt-1, PlGF и их соотношения) для прогнозирования ухудшения состояния плода при его ранней задержке роста.*

Материалы и методы: *Проведено проспективное обследование 80 беременных. Основную группу составили 45 пациенток с ранней ЗРП. ЗРП диагностировалась по снижению предполагаемой массы плода (ПМП) меньше 10 перцентиля и нарушению кровотока в артерии пуповины (АП). Первую подгруппу (IA – 24/45 женщин (53,33%)) составили беременные со стабильным состоянием плода по данным допплерометрии и КТГ-мониторирования, которым удалось пролонгировать беременность до доношенного срока. Во вторую подгруппу (IB) вошли пациентки с прогрессирующим ухудшением состояния плода – 21/45 (46,67%): нарастанием PI вплоть до отсутствия конечного диастолического кровотока в АП, снижением церебро-плацентарного отношения и снижением PI в СМА, отсутствием прироста фетометрических показателей по данным УЗИ, появлением сомнительного или патологического типа КТГ.*

Результаты: *В подгруппе IA концентрация sFlt-1 составила 54305 пг/мл, PlGF – 82,67 пг/мл, соотношения sFlt-1/PlGF – 852,44. В подгруппе IB – концентрация sFlt-1 составила 105 001 пг/мл, PlGF – 34,89 пг/мл, соотношение sFlt-1/PlGF – 2888,92. Концентрация sFlt-1 у беременных с физиологическим течением беременности составила 11 860 пг/мл, PlGF – 705 пг/мл, sFlt-1/PlGF – 19,1. Пороговое значение PlGF в точке cut-off равно 52,7 пг/мл. Пороговое значение sFlt-1/PlGF в точке cut-off равно 1118,12.*

Заключение: *Результаты нашего исследования показали, что ангиогенные маркеры имеют статистически значимые различия в двух подгруппах ранней ЗРП. При уровне PlGF ⩾ 52,7 пг/мл и/или уровне sFlt-1/PlGF ⩾ 1118,12 прогнозировался высокий риск ухудшения состояния плода и неблагоприятного перинатального исхода. Таким образом, проведенное нами исследование показало обоснованность использования изученных ангиогенных маркеров у беременных с ранней ЗРП. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование данных маркеров в практическом здравоохранении.*

Ключевые слова: *задержка роста плода, ЗРП, ранняя ЗРП, плацентарный фактор роста, растворимая fms-подобная тирозинкиназа, маркеры, допплер.*

Вклад авторов: Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н. – концепция исследования; Зафириди Н.В. – сбор данных, написание оригинала статьи; Тимохина Е.В., Асланов А.Г. – рецензирование и редактирование; Зафириди Н.В., Федюнина И.А. – статистический анализ и визуализация.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без грантовой поддержки и иного финансирования.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Зафириди Н.В., Федюнина И.А., Асланов А.Г. Ранняя задержка роста плода: новый подход к выбору тактики ведения. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 42-49
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.42-49

©A group of authors, 2021

E.V. TIMOKHINA, A.N. STRIZHAKOV, N.V. ZAFIRIDI, I.A. FEDYUNINA, A.G. ASLANOV

EARLY FETAL GROWTH RESTRICTION: A NEW APPROACH TO GUIDE THE CHOICE OF MANAGEMENT STRATEGY

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Background: *Fetal growth restriction (FGR) affects about 10 to 15% of all pregnancies. FGR is a potential cause of preterm birth, preeclampsia (PE), and stillbirth. FGR is associated with a high risk of adverse outcomes both in the neonatal period and long term.*

Aim: *To identify the threshold of angiogenic markers (sFlt-1, PlGF, and their ratios) to predict fetal deterioration during early FGR.*

Materials and methods: *This was a prospective study of 80 pregnant women. The study group included 45 patients with early FGR. FGR was diagnosed by a decrease in the estimated fetal weight (EFW) below the 10th percentile and impaired umbilical artery (UA) blood flow. Subgroup IA consisted of 24/45 (53.33%) pregnant women with a stable fetal condition according to Doppler and CTG monitoring, who progressed to full-term delivery. Subgroup IB included 21/45 (46.67%) patients with a progressive fetal deterioration, including an increase in PI up to the absence of end-diastolic blood flow in the UA, a decrease in cerebro-placental ratio and a reduction in PI in MCA, no increase in fetometric ultrasound parameters, and questionable or pathological type of CTG.*

Results: *In subgroup IA, sFlt-1and PlGF concentrations and sFlt-1/PlGF ratio were 54305 pg/ml, 82.67 pg/ml, and 852.44, respectively. In subgroup IB, sFlt-1and PlGF concentrations and sFlt-1/PlGF ratio were 105001 pg/ml, 34.89 pg/ml, and 2888.92, respectively. Concentrations of sFlt-1, PlGF, and sFlt-1/PlGF in pregnant women with a healthy pregnancy were 11860 pg/ml, 705 pg/ml, and 19.1, respectively. The optimal cut-off values of PlGF and sFlt-1/PlGF were 52.7 pg/ml. and 1118.12.*

Conclusion: *The study findings showed that patients in the two subgroups of early FGR had statistically significant different levels of angiogenic markers. PlGF level ⩾ 52.7 pg/ml and/or sFlt-1/lGF ratio ⩾ 1118.12 were predictive for a high risk of fetal deterioration and adverse perinatal outcomes. Our study showed the validity of using the studied angiogenic markers in pregnant women with early FGR. The findings support a recommendation to use these markers in clinical practice.*

Keywords: *fetal growth restriction, FGR, early FGR, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase, markers, Doppler.*

Authors' contributions: Timokhina E.V., Strizhakov A.N. – conception of the study; Zafiridi N.V. – data collection, manuscript drafting; Timokhina E.V., Aslanov A.G. – manuscript editing; Zafiridi N.V., Fedyunina I.A. – statistical analysis and visualization.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Zafiridi N.V., Fedyunina I.A., Aslanov A.G. Early fetal growth restriction: a new approach to guide the choice of management strategy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 42-49 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.42-49

Задержка роста плода (ЗРП) остается актуальной проблемой акушерства и перинатологии, являясь одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности, а также отдаленных осложнений [1–4]. ЗРП осложняет от 10 до 15% всех беременностей – это потенциальная причина преждевременных родов, преэклампсии (ПЭ) и мертворождений. ЗРП характеризуются высоким риском развития неблагоприятных исходов как в неонатальном периоде, так и в отдаленном будущем. Наиболее значимым ранним последствием является высокая перинатальная смертность у доношенных и недоношенных детей.

Дети, рожденные с дефицитом веса при рождении, имеют высокий риск перинатальной заболеваемости. К ранним осложнениям относят: гипоксию и асфиксию новорожденных, атрофию тимуса и длительную иммунологическую недостаточность, обусловленную гипогаммаглобулинемией, склонность к гипотермии, гипербилирубинемию, высокий риск гипогликемии, развитие некротизирующего энтероколита, ретинопатии новорожденных, частое развитие коагулопатии – описаны случаи тяжелого легочного кровотечения у таких детей [4, 5]. Для ЗРП характерно увеличение риска развития респираторного дистресс-синдрома и бронхолегочной дисплазии, частоты применения искусственной вентиляции легких [6]. Немаловажной отдаленной проблемой детей, малых к сроку гестации, является церебральный паралич, развитие инвалидности в детстве, нарушение роста, задержка неврологического и интеллектуального развития.

Давно признано, что последствия ЗРП могут длиться всю жизнь. Они не только повышают риск неблагоприятного перинатального исхода, но и имеют серьезные отдаленные последствия. Показано, что на протяжении взрослой жизни многократно повышен риск преждевременной смерти, нарушений мозгового кровообращения, серьезных сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений [7, 8].

На сегодняшний день ни в отечественных источниках, ни в зарубежных руководствах нет единого взгляда на классификацию ЗРП. Одним из наиболее распространенных является выделение ранней и поздней формы ЗРП в зависимости от гестационного срока, когда она была диагностирована. Пороговым общепризнан срок 32 недели беременности [2].

Основная сложность в ведении беременности с ранней ЗРП – это контроль за состоянием плода и выбор оптимального метода и срока родоразрешения. То есть баланс между преждевременным родоразрешением и рождением недоношенного новорожденного с всеми осложнениями недоношенности, а с другой стороны – при пролонгировании беременности существенно повышается риск антенатальной гибели плода и серьезного гипоксического повреждения головного мозга в условиях плацентарной недостаточности.

Поиск актуальных маркеров, отражающих состояние плода, и помогающих в принятии клинического решения – актуальная задача, решению которой посвящено наше исследование.

В последние годы появилось множество данных, подтверждающих, что задержка роста плода вызвана дисбалансом в высвобождении в материнский кровоток плацентарных регулирующих факторов ангиогенеза, характеризующимся повышенными концентрациями антиангиогенных факторов, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1, также обозначаемый как sVEGFR-1), и снижением концентрации проангиогенных факторов, таких как фактор роста плаценты (PlGF) [9], которые непосредственно участвуют в патогенезе ЗРП.

В настоящее время диагностические критерии и методы контроля основываются на ультразвуковом исследовании, допплерометрии и КТГ-мониторировании.

Но эта стратегия игнорирует основной патологический процесс в плаценте, который приводит к неадекватному снабжению растущего плода кислородом и нутриентами.

Следовательно, эти диагностические ограничения могут привести к распознаванию ЗРП на поздней стадии заболевания, препятствуя его ранней диагностике, оптимальному лечению и потенциально приводя к серьезным осложнениям для плода.

Целью данного исследования было установление пороговых значений ангиогенных маркеров (sFlt-1, PlGF и их соотношения) для прогнозирования ухудшения состояние плода при его задержке роста. Установленные пороговые величины позволят определить объем и частоту УЗ-исследования, допплер-исследования и КТГ-мониторинга, а также определить оптимальный срок родоразрешения.

Материалы и методы

Проведено проспективное обследование 80 беременных. Исследование проводилось на базе Перинатального Центра ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ».

Информированное согласие получено от каждой женщины для участия в исследовании и забора проб венозной крови.

Исследование было одобрено Локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) от 23.01.2019 г., выписка из протокола № 01-19.

Основную группу составили 45 пациенток с ранней формой ЗРП. Критериями включения явились пациентки в возрасте старше 18 лет с одноплодной беременностью в сроке гестации от 20 недель до 36 недель и 6 дней с отягощенным течением данной беременности в виде ЗРП. ЗРП диагностировалась по снижению предполагаемой массы плода (ПМП) меньше 10 перцентили и нарушению кровотока в АП (повышение PI в АП).

Группу контроля составили 35 пациенток в возрасте старше 18 лет с одноплодной беременностью в сроке гестации от 20 недель до 36 недель и 6 дней с физиологическим течением беременности.

Критерии невключения пациенток в исследование: возраст младше 18 лет, многоплодная беременность, курение, биохимические маркеры и УЗ-маркеры хромосомных аномалий в I и II триместрах беременности, наличие ПЭ (использованы критерии клинических рекомендаций МЗ РФ «Гипертензивные осложнения во время беременности, родов и послеродового периода. Преэклампсия. Эклампсия» от 07 июня 2016 г. № 15-4/10/2-3483).

Критерии исключения пациенток из исследования: отказ от дальнейшего участия в исследовании.

Всем пациенткам произведен забор венозной крови с целью определения концентрации ангиогенных факторов в сыворотке – sFlt-1, PlGF и соотношения sFlt-1/PlGF. Взятие дополнительной крови из локтевой вены проводилось во время стандартной процедуры забора крови. Образцы крови помещали в стерильные пробирки при температуре 4°С и центрифугировали в течение 10 мин при 3000 оборотах. После этого образцы сыворотки хранили при -40°С до анализа.

Уровни sFlt-1 и PlGF определяли в лаборатории клинической биохимии НМИЦ им Н.Н. Блохина, используя специфические и чувствительные иммуноферментные анализы Human PlGF и Human VEGF R1/Flt-1 Quantikine ELISA Kit производителя R&D Systems, USA.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 26.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания количественных величин, имеющих нормальное распределение, использовались средние арифметических величины (M) и стандартное отклонение (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение при условии равенства дисперсий, выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью *t*-критерия Уэлча. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью χ^2 Пирсона.

Различия показателей считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости. Для расчета 95% ДИ долей был использован откорректированный метод Вальда.

Результаты

С целью оценки значений ангиогенных факторов для прогнозирования течения ранней задержки роста плода нами проанализировано 45 беременных основной группы и 35 женщин группы контроля.

Средний возраст беременных в основной группе составил 30,95 (5,07) и был статистически значимо выше среднего возраста беременных в контрольной группе – 27,37 (4,9) лет ($p=0,033$). По соматическому, акушерско-гинекологическому статусу, паритету родов и ИМТ пациентки изучаемых групп оказались сравнимы. При анализе лабораторных показателей клинического, биохимического анализа крови, общего анализа мочи существенных различий выявлено не было.

Срок беременности на момент оценки ангиогенных маркеров в основной группе составила 30,5 (28,5; 33,5) недель, в группе контроля – 31,5 (26,5; 34,5) недель ($p=0,644$).

В зависимости от клинического течения и исхода беременности основная группа была разделена на 2 подгруппы.

Первую подгруппу (IA – 24/45 (53,33%) женщин) составили беременные без ухудшения состояния плода по данным допплерометрии и КТГ-мониторирования, и которым удалось пролонгировать беременность до доношенного срока. Срок беременности на момент родов составил 38,2 (0,63) недель.

Во вторую подгруппу (IB – 21/45 (46,67%) женщин) вошли пациентки, у которых отмечено ухудшение состояния плода, проявляющееся в ухудшении кровотока в АП: нарастанием PI вплоть до отсутствия конечного диастолического кровотока в АП, признаками централизации артериального кровотока плода (снижением ЦПО и снижением PI в СМА), отсутствием прироста фетометрических показателей по данным УЗИ и появлением сомнительного или патологического типа КТГ-мониторинга. Данные показатели потребовали досрочного родоразрешения по перинатальным показаниям. Срок беременности на момент родоразрешения в этой подгруппе составил 29,11 (4,04) недель, что статистически значимо меньше, чем в подгруппе IA ($p<0,001$).

Частота преждевременных родов в подгруппе IB составила 100%. Все роды в подгруппе IA и контрольной группе были своевременными.

Частота операций кесарева сечения в подгруппе IB статистически значимо больше по сравнению со подгруппой IA и группой контроля – 19/21 (90,48%), 5/24 (20,83%) и 4/35 (11,43%) соответственно ($p<0,001$, $p_{\text{IB-контроль}}<0,001$, $p_{\text{IB-IA}}=0,022$).

Всем беременным подгруппы IB операцию кесарева сечения проводили в экстренном порядке, по сравнению с подгруппой IA и группой контроля, где операцию кесарева сечения всем беременным выполняли в плановом порядке.

Средняя масса детей при рождении в подгруппе IA составила 2736,2 (125,5) г, в подгруппе IB – 946,67 (539,21) г, в группе контроля – 3475,26 (203,56) г. Были выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$, $p_{\text{IA-контроль}}<0,001$, $p_{\text{IB-контроль}}<0,001$, $p_{\text{IB-IA}}<0,001$).

В подгруппе IA оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте составила 7 (7;8) баллов, в подгруппе IB – 6 (5;6) баллов, в группе контроля – 8 (8; 8) баллов. Различия показателей были статистически значимы ($p<0,001$, $p_{\text{IA-контроль}}<0,016$, $p_{\text{IB-контроль}}<0,001$, $p_{\text{IB-IA}}<0,013$). Оценка новорожденных по шкале Апгар на 5й минуте составила в подгруппе IA – 8 (8; 9) баллов, в подгруппе IB – 7 (6; 7) баллов и в группе контроля – 9 (9; 9) баллов. Были установлена статистически значимые различия ($p<0,001$, $p_{\text{IA-контроль}}<0,023$, $p_{\text{IB-контроль}}<0,001$, $p_{\text{IB-IA}}<0,006$).

В исследуемых группах нами проведена оценка концентрации ангиогенных факторов в сыворотке крови – sFlt-1, PlGF и их соотношения (таблица).

В подгруппе IA – у женщин со стабильным состоянием плода – концентрация sFlt-1 составила 54305 пг/мл (12 352;102 394) (рис. 1), PlGF – 82,67 пг/мл (61,03;101,6) (рис. 2), соотношение sFlt-1/PlGF – 852,44 (161,6;1015,2) (рис. 3).

В подгруппе IB – у пациенток с прогрессирующим ухудшением состояния плода – концентрация sFlt-1 составила 105001 пг/мл (59766;118014) (рис. 1), PlGF – 34,89 пг/мл (24,57; 49) (рис. 2), соотношение sFlt-1/PlGF – 2888,92 (1615,08;4273,2) (рис. 3).

Концентрация sFlt-1 у беременных с физиологическим течением беременности составила 11860 пг/мл (6420;15 720), PlGF – 705 пг/мл (324,6;951), sFlt-1/PlGF – 19,1 (7,43; 9,44).

При анализе полученных результатов следует отметить, что разница по концентрации sFlt-1 оказалась статистически незначимой ($p=0,18$), а по концентрации PlGF и соотношению sFlt-1/PlGF мы получили статистически значимые различия ($p=0,01$ и $p=0,004$ соответственно).

Поскольку установлено, что концентрации PlGF и sFlt-1/PlGF статистически значимо отли-

чались в исследуемых подгруппах, нами проведен ROC-анализ с целью определения пороговых величин для прогнозирования декомпенсации ЗРП.

Площадь под ROC-кривой (рис. 4), соответствующей взаимосвязи прогноза ухудшения состояния плода при ЗРП и PlGF, составила 0,844 (0,110) с 95% ДИ: 0,628–1,000. Полученная модель была статистически значимой (p=0,011).

Рис. 1. Концентрация sFlt-1 у пациенток с ЗРП в изучаемых подгруппах со стабильным и прогрессивно ухудшающимся состоянием плода

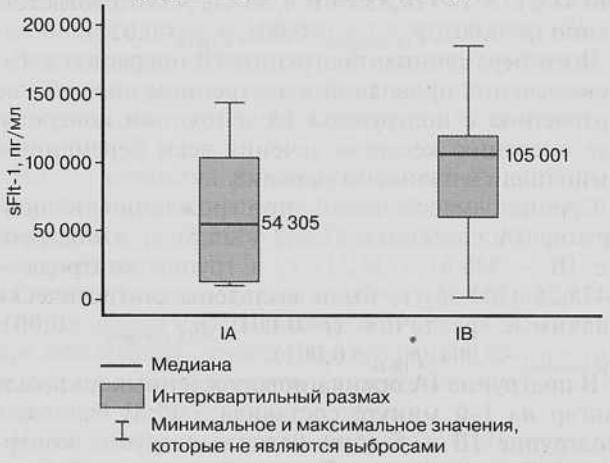
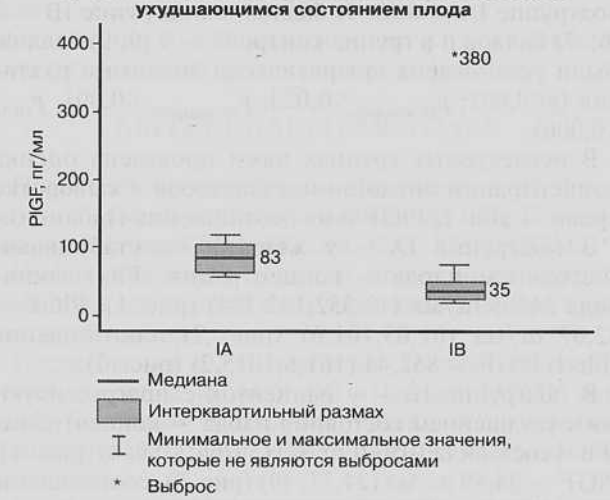


Рис. 2. Концентрация PlGF у пациенток с ЗРП в изучаемых подгруппах со стабильным и прогрессивно ухудшающимся состоянием плода



Пороговое значение PlGF в точке cut-off равно 52,7 пг/мл. При уровне PlGF, менее или равном данному значению, прогнозировался высокий риск ухудшения состояния плода. Чувствительность и специфичность метода составили 76,19% и 100% соответственно.

Площадь под ROC-кривой (рис. 5), соответствующей взаимосвязи прогноза ухудшения состояния плода и sFlt-1/PlGF, составила 0,878 (0,105) с 95% ДИ: 0,672–1,000. Полученная модель была статистически значимой (p=0,006).

Пороговое значение sFlt-1/PlGF в точке cut-off равно 1118,12. При уровне sFlt-1/PlGF, равном или превышающем данное значение, прогнозировался высокий риск ухудшения состояния плода ЗРП. Чувствительность и специфичность метода составили 90,48 и 91,67% соответственно.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что при стабильном и прогрессивно ухудшающемся состоянии плода при ЗРП имеются статистически значимые различия по концентрации PlGF и соотношению sFlt-1/PlGF.

Следовательно, данные маркеры могут быть использованы для прогнозирования состояния плода при его задержке роста.

Результат проведенного ROC-анализа показал, что пороговой величиной, указывающей на высокий риск ухудшения состояние плода при ЗРП и неблагоприятного перинатального исхода, является для PlGF – 52,7 пг/мл, для sFlt-1/PlGF – 1118,12.

Рис. 3. Отношение sFlt-1/PlGF у пациенток с ЗРП в изучаемых подгруппах со стабильным и прогрессивно ухудшающимся состоянием плода

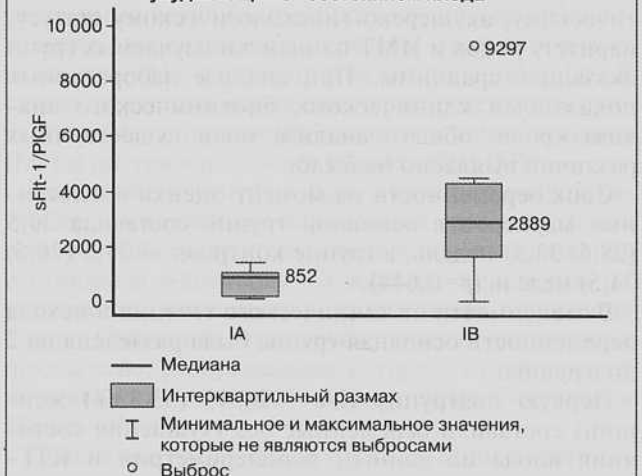


Таблица. Концентрация sFlt-1, PlGF и sFlt-1/PlGF у пациенток с ЗРП

Показатель	Стабильное состояние плода (n=24)		Прогрессирующее ухудшение состояния плода (n=21)		p
	Me	Q1;Q3	Me	Q1;Q3	
sFlt-1, пг/мл	54305	12352;102394	105001	59766;118014	0,18
PlGF, пг/мл	82,67	61,03;101,6	34,89	24,57;49	0,01*
sFlt-1/PlGF	852,44	161,6;1015,2	2888,92	1615,08;4273,2	0,004*

*p<0,05.

Рис. 4. ROC-анализ для PlGF для прогнозирования ухудшения состояния плода при ЗРП

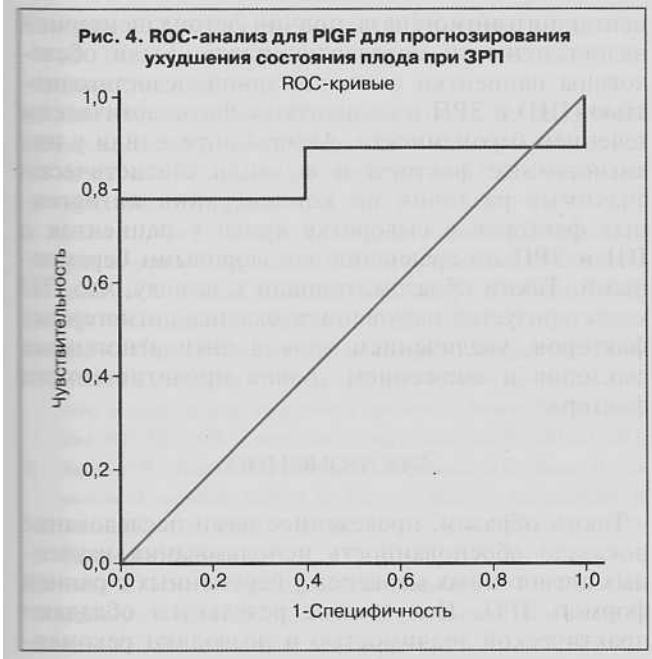
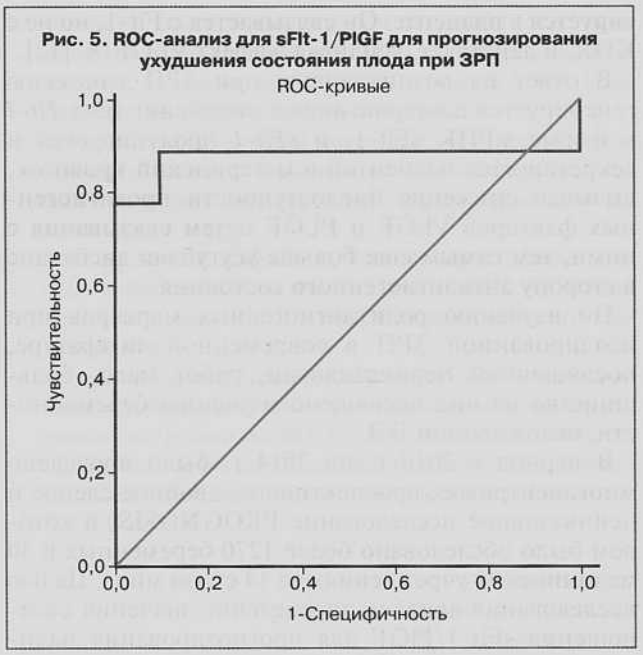


Рис. 5. ROC-анализ для sFlt-1/PlGF для прогнозирования ухудшения состояния плода при ЗРП



		Фактические значения	
		Тест положительный	Тест отрицательный
Прогнозируемые значения	Есть ухудшение	16	5
	Нет ухудшения	-	24
Чувствительность, 95% ДИ		76,19% [54,51%;89,77%]	
Специфичность, 95% ДИ		100% [83,69%;102,52%]	
Прогностическая ценность положительного результата, 95% ДИ		100% [94,25%;100,95%]	
Прогностическая ценность отрицательного результата, 95% ДИ		82,76% [64,98%;92,87%]	
Площадь под кривой, 95% ДИ		0,844 (0,110) [0,628–1,000]	

		Фактические значения	
		Тест положительный	Тест отрицательный
Прогнозируемые значения	Есть ухудшение	19	2
	Нет ухудшения	2	22
Чувствительность, 95% ДИ		90,48% [69,88%;98,55%]	
Специфичность, 95% ДИ		91,67% [73%;98,84%]	
Прогностическая ценность положительного результата, 95% ДИ		97,84% [91,98%;99,88%]	
Прогностическая ценность отрицательного результата, 95% ДИ		91,67% [73%;98,84%]	
Площадь под кривой, 95% ДИ		0,878 (0,105) [0,672–1,000]	

Обсуждение

Несмотря на то что этиология ЗРП до конца не выяснена, общепринято, что это состояние вызвано дефектом в инвазии трофобласта и нарушением ремоделирования спиральных артерий в первой половине беременности, что приводит к недостаточной плацентарной перфузии во второй ее половине.

Период инвазии трофобласта является основным фактором, определяющим качество плацентарной имплантации, поскольку именно в этот период спиральные артерии трансформируются в сосуды с низким сопротивлением. Неполное ремоделирование спиральных артерий препятствует адекватному кровотоку в межворсинчатом пространстве, поскольку сохраняются сократительные свойства артерий. Это приводит к появлению феномена гипоперфузии-реперфузии, который, в свою очередь, вызывает повреждение архитектуры ворсинок и нарушение обмена между матерью и плодом, что в конечном итоге приводит к ЗРП [10].

Более десяти лет назад циркулирующим токсином, выделяемым ишемизированной плацентой, который, по-видимому, вносит существенный вклад в механизмы материнской эндотелиальной дисфункции, была признана растворимая fms-подобная тирозинкиназа (sFlt-1) – антиангиогенный белок плацентарного происхождения, который является ключевым в регуляции ангиогенного гомеостаза при беременности [11]. Было показано, что он заметно повышен при ЗРП, особенно в тех случаях, которые появляются на ранних сроках беременности. sFlt-1 представляет собой растворимый усеченный вариант рецептора Flt-1, в котором отсутствуют цитоплазматический и трансмембранный домен, но сохраняется лиганд-связывающий домен. Flt-1 (или VEGFR-1) представляет собой рецептор семейства факторов роста эндотелия сосудов, присутствующий на мембранах эндотелиальных клеток сосудов, который также экспрессируется в плаценте, в основном синцитиотрофобластом. Flt-1, а также рецептор, содержащий домен киназы-вставки (KDR или VEGFR-2), обладают высоким сродством к сосудистому эндотелиальному фактору роста-А (VEGF-A), который является важным фактором, участвующим в развитии плацентарных сосудов, пролиферации и выживаемости эндотелиальных клеток, проницаемости сосудов и фенестрации эндотелиальных клеток.

PlGF является членом семейства VEGF, обладает проангиогенной активностью и обильно экспрес-

сируется в плаценте. Он связывается с Flt-1, но не с KDR, и действует, усиливая эффект VEGF-A [12].

В ответ на возникающую при ЗРП гипоксию генерируется альтернативный сплайсинг гена *Flt-1* в форме мРНК sFlt-1, и *sFlt-1* продуцируется и секретируется плацентой в материнский кровоток, вызывая снижение биодоступности проангиогенных факторов VEGF и PLGF путем связывания с ними, тем самым еще больше усугубляя дисбаланс в сторону антиангиогенного состояния.

По изучению роли ангиогенных маркеров при изолированной ЗРП в современной литературе, посвященной перинатологии, работ мало, большинство из них посвящено изучению беременности, осложненной ПЭ.

В период с 2010 г. по 2014 г. было проведено многоцентровое, проспективное, двойное слепое и неинвазивное исследование PROGNOSIS, в котором было обследовано более 1270 беременных в 30 медицинских учреждениях из 14 стран мира. Целью исследования явилось определение значения соотношения sFlt-1/PlGF для прогнозирования наличия или отсутствия ПЭ в краткосрочной перспективе. Было уточнено могут ли низкие отношения sFlt-1/PlGF прогнозировать отсутствие ПЭ в течение 1 недели после первого посещения, а также могут ли высокие отношения прогнозировать развитие ПЭ в течение 4 недель. Исследователи показали, что соотношение sFlt-1/PlGF, равное или меньше 38, являлось прогностическим фактором отсутствия в течение 1 недели ПЭ у женщин, у которых синдром подозревается клинически, а также являлось предиктором отсутствия наблагоприятных исходов для плода (перинатальная смертность, родоразрешение в сроке менее 34 недель, задержка роста плода, отслойка плаценты, респираторный дистресс-синдром, некротический энтероколит и внутрижелудочковое кровоизлияние) в течение 1 недели, в то время как sFlt-1/PlGF >38 прогнозировало развитие ПЭ и наличие этих неблагоприятных исходов в течение 4 недель [13].

Поскольку ЗРП тоже имеет плацентогенную природу и является плацента-ассоциированным осложнением, нами проведено исследование по изучению этих маркеров при ранней форме ЗРП. Следует отметить, что в основном работы по ЗРП все ассоциированы с ПЭ, а нами предпринята оценка осложнений беременности без явных проявлений ПЭ.

Результаты нашего исследования показали, что ангиогенные маркеры имеют статистически значимые различия в двух подгруппах ЗРП в зависимости от состояния плода. Так, при уровне PlGF ⩾52,7 пг/мл и уровне sFlt-1/PlGF ⩾1118,12 прогнозировался высокий риск ухудшения состояния плода при ЗРП. Таким образом, данные маркеры могут выступать в качестве лабораторного предиктора течения ранней формы ЗРП.

При анализе литературы по данной тематике аналогов нашему исследованию не было.

Из имеющихся на сегодня исследований следует отметить, что в работе Макарова О.В. и соавт. [14] проведено исследование по изучению основ плацентарного ангиогенеза, причин фетоплацентарной недостаточности и развития плода. Были обследованы пациентки с плацентарной недостаточностью (ПН) и ЗРП и пациентки с физиологическим течением беременности. Авторы определили у них ангиогенные факторы и выявили статистически значимые различия по концентрации ангиогенных факторов в сыворотке крови у пациенток с ПН и ЗРП по сравнению со здоровыми беременными. Таким образом, пришли к выводу, что ПН характеризуется нарушением баланса ангиогенных факторов, увеличением уровня антиангиогенных факторов и снижением уровня проангиогенного фактора.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование показало обоснованность использования изученных ангиогенных маркеров у беременных с ранней формой ЗРП. Полученные результаты обладают практической значимостью и позволяют рекомендовать использование данных маркеров в практическом здравоохранении, так как установленные пороговые величины дают возможность определять объем и частоту диагностических исследований (УЗИ, допплер, КТГ-мониторинг), а также определять оптимальный срок родоразрешения с целью улучшения перинатальных исходов.

Из минусов собственной работы следует отметить пока недостаточную выборку. Но проведенное нами пилотное исследование направлено на подтверждение гипотезы о возможном клиническом применении ангиогенных маркеров и их соотношения для тактики ведения беременных с ранней ЗРП. Для того чтобы дополнить клинические рекомендации по такой, пока не решенной проблеме, как ЗРП, требуется дальнейшее изучение этой тематики на более широкой выборке.

Перспективами дальнейших исследований может служить проведение многофакторного анализа сочетания клинических данных, факторов риска ЗРП, данных ультразвукового и допплер-исследования и ангиогенных маркеров.

Литература/References

1. *Friedman A.M., Cleary K.L.* Prediction and prevention of ischemic placental disease. Semin. Perinatol. 2014; 38(3): 177-82. https://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2014.03.002.
2. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. Obstet. Gynecol. 2013; 121(5): 1122-33. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000429658. 85846.f9.
3. *Hunt K., Kennedy S.H., Vatish M.* Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016; 205: 146-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.08.029.
4. *Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Зафириди Н.В., Губанова Е.С.* Инновационный подход к прогнозированию и терапии преэклампсии – мировой опыт. Акушерство и гинекология. 2019; 5: 5-10. [Timokhina E.V., Strizhakov A.N., Zafiridi N.V., Gubanova E.S. Innovative approach to prediction and therapy of preeclampsia: global experience. Odstetrics and Gynecology. 2019; 5: 5-10. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.5-10.

5. *Halliday H.L.* Neonatal management and long-term sequelae. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2009; 23(6): 871-80. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2009.06.005.
6. *Mendez-Figueroa H., Truong V.T., Pedroza C., Chauhan S.P.* Morbidity and mortality in small-for-gestational-age infants: A Secondary Analysis of Nine MFMU Network Studies. Am. J. Perinatol. 2017; 34(4): 323-32. https://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1586502.
7. *Bakalis S., Peeva G., Gonzalez R., Poon L.C., Nicolaides K.H.* Prediction of small-for-gestational-age neonates: screening by biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2015; 46(4): 446-51. https://dx.doi.org/10.1002/uog.14863.
8. *Birdir C., Fryze J., Frölich S., Schmidt M., Köninger A., Kimmig R.* et al. Impact of maternal serum levels of Visfatin, AFP, PAPP-A, sFlt-1 and PlGF at 11-13 weeks gestation on small for gestational age births. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2017; 30(6): 629-34. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1182483.
9. *Hagmann H., Thadhani R., Benzing T., Karumanchi S.A., Stepan H.* The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. Clin. Chem. 2012; 58(5): 837-45. https://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2011.169094.
10. *Burton G.J., Woods A.W., Jauniaux E., Kingdom J.C.* Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. Placenta. 2009; 30(6): 473-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2009.02.009.
11. *Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., Li J., Mondal S.* et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J. Clin. Invest. 2003; 111(5): 649-58. https://dx.doi.org/10.1172/JCI17189.
12. *Shibuya M.* Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. J. Biochem. 2013; 153(1): 13-9. https://dx.doi.org/10.1093/jb/mvs136.
13. *Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., Vatish M., Staff A.C., Sennström M.* et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. N. Engl. J. Med. 2016; 374(1): 13-22. https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1414838.
14. *Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В.* Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 7(3): 13-9. [Makarov O.V., Volkova E.V., Lysyuk E.Yu., Kopylova Yu.V. Fetoplacental angiogenesis in pregnant women with placental insufficiency. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2013; 7(3):13-9. (in Russian)].

Поступила 24.02.2021
Принята в печать 18.06.2021
Received 24.02.2021
Accepted 18.06.2021

Сведения об авторах:
Тимохина Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), +7(499)782-30-45, elena.timokhina@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4.
Стрижаков Александр Николаевич, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Тел.: +7(499)782-30-45. E-mail: kafedra-agp@mail.ru.
119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4.
Зафириди Николета Владимировна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Тел.: +7(499)782-30-45. E-mail: zafiridisniki@mail.ru.
119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4.
Федюнина Ирина Александровна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Тел.: +7(499)782-30-45. E-mail: irina.fedjunina@mail.ru.
119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4.
Асланов Александр Гургенович, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Тел.: +7(499)782-30-45. E-mail: aslanov7@bk.ru.
119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4.
Автор, ответственный за переписку: Елена Владимировна Тимохина, elena.timokhina@mail.ru

Authors' information:
Elena V. Timokhina, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(499)782-30-45, elena.timokhina@mail.ru, 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya str., 2-4.
Alexander N. Strizhakov, Academician of the RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya str., 2-4.
Nicoleta V. Zafiridi, Ph.D. Student at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(499)782-30-45, zafiridisniki@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4.
Irina A. Fedyunina, Ph.D., Teaching Assistant at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(499)782-30-45, irina.fedjunina@mail.ru, 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya str., 2-4.
Alexander G. Aslanov, Ph.D., Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(499)782-30-45, aslanov7@bk.ru, 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya str., 2-4.
Corresponding author: Elena V. Timokhina, elena.timokhina@mail.ru

© Коллектив авторов, 2021

А.Л. КАРАВАЕВА, В.В. ЗУБКОВ, Н.Л. СТАРОДУБЦЕВА, Л.А. ТИМОФЕЕВА, Н.Е. КАН, В.Л. ТЮТЮННИК, О.Р. БАЕВ, Н.В. НИЗЯЕВА

ВЗАИМОСВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ПРОТЕИНА SERPINA1 В МОЧЕ БЕРЕМЕННЫХ С ТЯЖЕСТЬЮ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ

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

Цель: *Выявить взаимосвязь между наличием пептидов α1-антитрипсина (SERPINA1) с тяжестью преэклампсии и перинатальными/неонатальными исходами.*

Материалы и методы: *Проведен анализ анамнеза, особенности течения беременности, родов, послеродового периода, состояния здоровья новорожденных у 79 пациенток. Изучены образцы мочи, собранные до 34 недели гестации при поступлении беременных в стационар. Все пациентки были разделены на 3 группы: группа 1 (основная) – 44 беременных с преэклампсией; группа 2 (сравнения) – 17 женщин с хронической артериальной гипертензией; группа 3 (сравнения) – 18 пациенток с физиологически протекающей беременностью. В зависимости от выявления SERPINA1 в моче беременных группа 1 разделена на подгруппы: 1а (n=23) – преэклампсия, SERPINA1 положительный (ПЭ Ser+) и 1б (n=21) – преэклампсия, SERPINA1 отрицательный (ПЭ Ser-).*

Результаты: *Проведенное исследование подтвердило неблагоприятное влияние преэклампсии на состояние плода и новорожденного. Показано, что определение пептидов SERPINA1 в моче беременных прогнозирует более тяжелое течение преэклампсии и сопряжено с высокой частотой формирования задержки роста плода и гипоксии плода. У новорожденных, рожденных женщинами, страдающими преэклампсией с наличием SERPINA1 в моче, отмечается отрицательная корреляция с массой тела, оценкой по шкале Апгар и необходимостью оказания реанимационной помощи, а также длительностью пребывания новорожденного в стационаре.*

Заключение: *Изучение пептидного профиля мочи – определение пептидов SERPINA1 способствует дифференциальной диагностике степени тяжести преэклампсии с другими гипертензионными расстройствами при беременности, что помогает определить акушерскую тактику и прогностически значимые факторы риска для новорожденного.*

Ключевые слова: *беременность, преэклампсия, протеины мочи, SERPINA1, гипертензивные расстройства, перинатальные/неонатальные исходы.*

Вклад авторов: Караваева А.Л., Зубков В.В., Стародубцева Н.Л., Тимофеева Л.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Баев О.Р., Низяева Н.В. – разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Караваева А.Л., Зубков В.В., Стародубцева Н.Л., Тимофеева Л.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Баев О.Р., Низяева Н.В. Взаимосвязь содержания специфического протеина SERPINA1 в моче беременных с тяжестью преэклампсии и перинатальными исходами Акушерство и гинекология. 2021; 9: 50-59
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.50-59

© A group of authors, 2021

A.L. KARAVAEVA, V.V. ZUBKOV, N.L. STARODUBTSEVA, L.A. TIMOFEEVA, N.E. KAN, V.L. TYUTYUNNIK, O.R. BAEV, N.V. NIZYAEVA

ASSOCIATION BETWEEN THE LEVEL OF SPECIFIC URINARY SERPINA1 PROTEIN IN PREGNANT WOMEN AND THE SEVERITY OF PREECLAMPSIA AND PERINATAL OUTCOMES

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim: *The study was aimed to identify association between SERPINA1/α1-antitrypsin (A1AT) and the severity of preeclampsia and perinatal/neonatal outcomes.*

Materials and methods: *The analysis of medical histories, specific features of the course of pregnancy in 79 women, childbirth, postpartum period, and the state of health of their newborns was performed. Urine samples for testing were collected before 34 weeks of gestation, when pregnant women were admitted to hospital. All patients were divided into 3 groups: group 1 (the main group) included 41 pregnant women with preeclampsia; group 2 (the comparison group) – 17 women with chronic arterial hypertension; group 3 (the comparison group) – 18 women with normal pregnancy. Depending on the detected level of urinary SERPINA1 in pregnant women, group 1 was divided into 2 subgroups: 1a (n=23) – preeclampsia, SERPINA1 positive (PE SER+) and 1b (n=21) – preeclampsia, SERPINA1 negative (PE SER-).*

Results: *The study confirmed the adverse effect of preeclampsia on the condition of the fetus and newborn. It was demonstrated, that determination of peptides of SERPINA1 (α1-antitrypsin) in the urine of pregnant women predicts a severe course of preeclampsia and was associated with a high incidence of growth retardation and fetal hypoxia. In infants born to women preeclampsia, SERPINA1 positive, there was a negative correlation with the body weight, Apgar score and necessity for resuscitation, as well as the duration of the newborn's stay in hospital.*

Conclusion: *The study of the urine peptide profile – determination of SERPINA1 peptides contributes to the differential diagnosis of the severity of preeclampsia and other hypertension disorders during pregnancy helping to determine obstetric tactics and prognostically significant risk factors for the newborns.*

Keywords: *pregnancy, preeclampsia, urine proteins, SERPINA1, hypertensive disorders, perinatal/neonatal outcomes.*

Authors' contributions: Karavaeva A.L., Zubkov V.V., Starodubtseva N.L., Timofeeva L.A., Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Baev O.R., Nizyaeva N.V. – design of the study, obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without any sponsorship.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Karavaeva A.L., Zubkov V.V., Starodubtseva N.L.,Timofeeva L.A.,Kan N.E., Tyutyunnik V.L., Baev O.R., Nizyaeva N.V. Association between the level of specific urinary SERPINA1 protein in pregnant women and the severity of preeclampsia and perinatal outcomes. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2021; 9: 50-=59 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.50-59

Гипертензивные расстройства являются наиболее частыми осложнениями беременности, оказывающими выраженное влияние на состояние здоровья матери, плода и новорожденного ребенка [1, 2]. Среди всех гипертензивных расстройств наиболее грозным патологическим состоянием является преэклампсия, частота которой во всем мире остается высокой и не имеет тенденции к снижению. По данным литературы, в Европе частота преэклампсии составляет 2–5%, в развивающихся странах – 12–15% [3–6]. В России, по данным Министерства здравоохранения, частота преэклампсии составляет 3–7%. При этом развитие данного осложнения ассоциируется с высокой частотой материнской заболеваемости и смертности, а также тяжелыми перинатальными и неонатальными исходами [7–10].

Вышеизложенное свидетельствует о том, что актуальным остается поиск различных биомаркеров преэклампсии, позволяющих не только прогнозировать сроки ее развития, тяжесть данного патологического состояния, но и оценивать их влияние на рост, развитие плода и здоровье новорожденного.

В последние годы широко внедряются новые методы неинвазивной диагностики, основанные на молекулярно-генетических исследованиях. Особое внимание исследователей направлено на изучение пептидома мочи беременных женщин как более доступного неинвазивного метода [11–13]. В качестве ранних маркеров преэклампсии были предложены цепи коллагена α-1 (I), цепи коллагена α-1 (III) и уромодулина, пептиды α1-антитрипсина (SERPINA1), последний из которых является одним из наиболее перспективных пептидных маркеров преэклампсии [7, 14–16] и может использоваться в качестве высокоспецифичного диагностического теста, коррелирующего с тяжестью преэклампсии.

N. Starodubtseva et al. [7] было отмечено, что обнаружение SERPINA1 в моче беременных ассоциируется со степенью повреждения ворсинчатого дерева плацентарной ишемии и гипоксии, обусловливающей задержку роста плода. Поэтому интерес представляет изучение взаимосвязи между выявлением специфического протеина мочи α1-антитрипсина (SERPINA1) у беременных и особенностей течения неонатального периода, что позволит прогнозировать развитие патологических состояний у новорожденных с целью оптимизации подходов к лечению, наблюдению и выхаживанию.

Цель исследования: выявление взаимосвязи между наличием пептидов α1-антитрипсина (SERPINA1) с тяжестью преэклампсии и перинатальными/неонатальными исходами.

Материалы и методы

Проведен анализ анамнеза, особенностей течения беременности, родов, послеродового периода, состояния плодов и новорожденных у 79 женщин, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им.

акад. В.И. Кулакова» Минздрава России в период 2018–2019 гг. Все пациентки были разделены на 3 группы: группа 1 (основная) – 41 беременная с преэклампсией (ПЭ); группа 2 (сравнения) – 17 женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ); группа 3 (сравнения) – 18 пациенток с физиологически протекающей беременностью. При определении пептидомного профиля мочи было отмечено, что основная группа неоднородна. В зависимости от выявления SERPINA1 в моче беременных в группе 1 были выделены подгруппы: 1а (n=23) – ПЭ, SERPINA1 положительный (ПЭ Ser+) и 1б (n=21) – ПЭ, SERPINA1 отрицательный (ПЭ Ser-).

Включение беременных в исследование проводилось по методу подбора пар. Критериями включения в исследование были: одноплодная беременность в сроке от 22 до 40 недель гестации, возраст беременных от 18 до 45 лет, наличие ПЭ (группа 1), ХАГ (группа 2). Критерии исключения: многоплодная беременность, тяжелые формы сахарного диабета, трансплантация внутренних органов, аутоиммунные и онкологические заболевания, хроническая болезнь почек, хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода.

После подписания добровольного информированного согласия, одобренного Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, у всех пациенток были собраны образцы мочи на сроках до 34 недели гестации при их госпитализации в отделения Центра. Специфическую терапию, направленную на коррекцию патологических состояний беременности на момент забора анализа мочи, пациентки не получали.

После сбора образцы мочи центрифугировали в течение 10 минут с ускорением 2000 g при 4°C. Супернатант хранился при -80°C до проведения исследования. Пептидомный профиль мочи выделялся методом гель-фильтрации и анализировался ВЭЖХ-МС/МС в полном соответствии с разработанными авторами [13] ранее протоколами. Анализ пептидной фракции и градиентная хроматография проводились на нанопоточном хроматографе Agilent 1100 (Agilent Technologies, США) с гибридным масс-спектрометром 7-T LTQ-FT (Thermo Electron, Германия) с колонкой 75 мкм 12 см с фазой Reprosil-PurBasic C18, 3 мкм (Dr. Maisch HPLC GmbH, Германия). Данные МС и МС/МС были получены в зависимом от данных режиме с использованием программного обеспечения Xcalibur (Thermo Finnigan, Сан-Хосе, Калифорния, США). Спектры МС сканирования исходных ионов (диапазон m/z 300–1600 а.е.м.) получали в FTICR с разрешением R=50 000 при m/z 400 а.е.м. (количество накопленных ионов 5×10^6). Полученные данные анализа МС обрабатывали с использованием программного обеспечения PEAKS Studio.

Оценка состояния новорожденных включала в себя антропометрические данные после рождения, необходимость проведения интенсивной и реанимационной помощи, оценку состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, а также длительность их пребывания в стационаре.

Статистический анализ

Полученные результаты вносились в специально разработанную тематическую карту и в электронные таблицы MS Excel. Статистическая обработка полученных результатов была проведена при помощи программного пакета SPSS 26.0 Statistics for Windows. Перед проведением сравнительного анализа качественных данных в исследуемых группах проверяли соответствие нормальному распределению (графический анализ данных, тест Колмогорова–Смирнова). Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовались среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для анализа признаков, не имеющих нормального распределения, применялись методы непараметрической статистики. Количественные признаки, не имеющие нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1;Q3). Сравнение трех и более независимых групп проводилось с использованием критериев Краскела–Уоллиса, попарные сравнения – по Манну–Уитни с поправкой на множественность Бонферрони, сравнение бинарных переменных – при помощи критерия χ^2 Пирсона с построением таблиц «2×2», критерия Фишера (для небольших выборок). Оценка влияния факторов риска рассчитывалась с применением определения относительных шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$, при сравнении трех групп критическая величина уровня значимости (p) принята за 0,017, а при сравнении четырех групп – за 0,008.

Результаты

На первом этапе были проанализированы клинико-анамнестические данные включенных в исследование женщин (табл. 1).

Известно, что к предрасполагающим факторам развития преэклампсии относятся возраст матери менее 20 и старше 40 лет, первая беременность, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², длительный интергравидарный промежуток (более 10 лет), наличие ПЭ в предыдущую беременность, ХАГ, заболевания почек и мочевыводящих путей [4, 5].

Как видно из данных, представленных в таблице 1, пациентки не различались по возрасту ($p>0,1$). Статистически значимых отличий в ИМТ на момент наступления беременности не выявлено: ИМТ (M (SD)) в группе 1 составил 27,9 (5,6) кг/м², в группе 2 – 29,9 (3,7) кг/м², в группе 3 – 24,7 (3,1) кг/м², $p_{1\text{-}2\text{-}3}$=0,522. Однако нарушение жирового обмена (ожирение I, II, III степени) отмечалось преимущественно у женщин с ХАГ и ПЭ по сравнению с группой контроля (15/44 (34,1%), 8/17 (47,1%) и 1/18 (5,6%) соответственно по группам, $p_{1\text{-}3}$=0,016, $p_{2\text{-}3}$=0,005).

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

Параметры	Группа 1 ПЭ n=44	Группа 2 ХАГ n=17	Группа 3 контроль n=18	Критерий χ^2 p_{1-3}/p_{2-3}	Критерий Краскела–Уоллиса p_{1-2-3}
Возраст женщины, M (SD)	30,1 (4,7)	32,2 (4,8)	31,8 (4,9)		0,304
ИМТ, кг/м², M (SD)	27,9 (5,6)	29,9 (3,7)	24,7 (3,1)		0,522
ИМТ (классификация ВОЗ, 2018) 25,0–29,9, кг/м² (избыточный вес) ⩾ 30,0, кг/м² (ожирение I, II, III степени)	 11 (25%) 15 (34,1%)	 7 (41,2%) 8 (47,1%)	 6 (33,3%) 1 (5,6%)	 0,505/0,632 0,016/0,005	
Количество беременностей, M (SD)	2,1 (1,4)	2,2 (1,1)	2,4 (1,2)		0,214
Беременность 1 2 ⩾3	 24 (54,5%) 5 (11,4%) 15 (34,1%)	 5 (29,4%) 5 (29,4%) 7 (41,2%)	 5 (27,8%) 7 (38,9%) 6 (33,3%)	 0,079/0,056 0,088/0,013 0,955/0,632	
Роды 1 2 3	 31 (70,4%) 7 (16,0%) 6 (13,6%)	 7 (41,2%) 8 (47,0%) 2 (11,8%)	 8 (44,4%) 9 (50%) 1 (5,6%)	 0,035/0,055 0,006/0,862 0,847/0,362	
Невынашивание беременности	12 (27,2)	7 (41,2%)	9 (50,0%)	0,294/0,087	0,339
Бесплодие в анамнезе	3 (6,8%)	2 (11,76%)	1 (5,56%)	0,528/0,855	0,942
ПЭ в предыдущую беременность	8 (18,2%)	4 (23,5%)	1 (5,6%)	0,638/0,201	0,630
ХАГ в анамнезе	8 (18,2%)	17 (100%)	0	0,053/<0,001	0,001

Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (χ^2-тест).
Анализ вариаций по Краскелу–Уоллису с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Попарные сравнения групп по Манну–Уитни.
Критическая величина уровня значимости (p) принята за 0,017.

Первородящие превалировали в группе 1 (ПЭ) – 31/44 (70,4%), их частота была выше, чем в группе 2 (ХАГ) – 7/17 (41,2%) (ОШ$_{1-2}$=3,4 (95% ДИ 1,1–10,9); p=0,035) и в группе 3 – 8/18 (44,4%) (ОШ$_{1-3}$=2,9 (95% ДИ 1,0–9,3); p=0,055), что соответствуют данным литературы [3, 4, 15].

Был проведен анализ течения беременности и родов. Значимые осложнения течения беременности, такие как гестационный сахарный диабет, задержка роста плода, патология околоплодных вод отмечались преимущественно в группе 1 (p_{1-2-3}<0,05). Причем нарушение роста и развития плода отмечалось только в группе 1 – 10/44 (22,7%) и не отмечалось в группах 2 и 3 (p_{1-3}=0,028, p_{1-2}=0,032).

Показатели артериального давления были выше у пациенток группы 1, чем в группе с ХАГ, что, по-видимому, обусловлено плановой терапией гипертензивных нарушений у женщин группы 2 на этапе подготовки к беременности и коррекцией поддерживающей терапии с ранних сроков беременности.

На момент поступления пациентки в стационар цифры систолического артериального давления (M (SD)) в группе 1 – 154,8 (9,4) мм рт. ст., в группе 2 – 141,2 (8,6) мм рт. ст., в группе 3 – 114,0 (7,7) мм рт. ст. (p_{1-2-3}<0,001). Диастолическое артериальное давление в группе 1 – 98,3 (5,7) мм рт. ст., в группе 2 – 93,6 (4,4) мм рт. ст., в группе 3 – 72,7 (6,6) мм рт. ст. (p_{1-2-3}<0,001).

Гематологические нарушения (анемия и тромбоцитопения) отмечались преимущественно в III триместре беременности. Анемия встречалась чаще у пациенток группы 3 – 5/18 (27,8%) по сравнению с группой ХАГ – 1/17 (5,98%), ОШ$_{2-3}$=6,2 (95% ДИ 0,6–59,5), p_{2-3}=0,086, и с группой ПЭ – 2/44 (4,5%), ОШ$_{1-2}$=8,1 (95% ДИ 1,4–46,7), p_{1-3}=0,009. В то время как тромбоцитопения чаще встречалась у пациенток группы 1: 14/44 (31,8%), 1/17 (5,9%) и 2/17 (11,1%), ОШ$_{1-2}$=7,5 (95% ДИ 0,9–62,1), p_{1-2}=0,035, ОШ$_{1-3}$=3,7 (95% ДИ 0,8–18,5), p_{1-3}=0,091.

При изучении лабораторных данных уровень протеинурии был значительно выше в группе ПЭ по сравнению с группой контроля и ХАГ. Так, в группе 1 уровень протеинурии (M (SD)) составил 2,03 (1,79) г/л, в группе 2 – 0,039 (0,007) г/л, в группе 3 – 0,002 (0,001) г/л (p_{1-2-3}<0,001).

Статистически значимых отличий в способе родоразрешения в группах выявлено не было. Частота операции кесарева сечения составила в группе 2 9/17 (52,9%), в группе 3 – 10/18 (55,6%), в группе 1 – 33/44 (75,0%); ОШ$_{1-2}$=2,7 (95% ДИ 0,8–8,6), p_{1-2}=0,096, ОШ$_{1-3}$=2,4 (95% ДИ 0,7–7,6), p_{1-3}=0,132.

Во всех исследуемых группах роды закончились рождением живого ребенка. Срок родоразрешения (M (SD)) был выше в группе контроля – 272,8 (7,66) дня по сравнению с группой ХАГ – 262,1 (24,6) дня и с группой ПЭ – 246,9 (45,2) дня (p_{1-2-3}<0,001).

На втором этапе исследования был проведен пептидный анализ образцов мочи 79 женщин (1 группа (ПЭ) – n=44, 2 группа (ХАГ) – n=17, 3 группа (контроль) – n=18).

Всего было обнаружено 1552 пептида мочи. В пептидоме мочи пептиды SERPINA1 (n=50) занимали второе место после пептидов цепи коллаген-альфа-1. Эти пептиды, как было доказано в более ранних работах [11], ассоциировались с гипертен-

зивными расстройствами во время беременности. Однако всего 7 из этих пептидов были специфичны для ПЭ и не выявлялись в контрольной группе и группе с ХАГ.

Было установлено, что специфические пептиды, ассоциированные с ПЭ, выявлялись не у всех пациенток группы 1. Исходя из этого, в зависимости от их выявления группа беременных с ПЭ была разделена на 2 подгруппы: 1а (n=23) – ПЭ, SERPINA1 положительный (ПЭ Ser+) и 1б (n=21) – ПЭ, SERPINA1 отрицательный (ПЭ Ser-). При этом было выявлено, что пациентки группы 1, которые развивали ПЭ на фоне ХАГ (ПЭ+ХАГ) были Ser- (подгруппа 1б).

Полученные результаты пациенток с ПЭ имели различия по данным клинических проявлений и тяжести ПЭ, показателям артериального давления и SFLT-1/PLGF, уровня протеинурии, тромбоцитопении, а также срокам родоразрешения (табл. 2).

По данным литературы [3, 12], имеются сведения о более благоприятном течении ПЭ на фоне ХАГ. Однако провести дифференциальную диагностику между различными гипертензивными расстройствами во время беременности и/или их сочетанию не всегда представляется возможным. Отсутствие пептидов SERPINA1 в моче беременных может стать предиктором благоприятного исхода у беременной женщины с развитием ПЭ и, соответственно, позволит определить акушерскую тактику наблюдения за состоянием беременной женщины, возможность пролонгировать беременность и/или необходимость в досрочном родоразрешении.

Выявление SERPINA1 в моче беременных женщин в группах 1а (ПЭ Ser+) и 1б (ПЭ Ser-) ассоциировалось со степенью повышения артериального давления (154,8 (10,3) мм рт. ст. и 148,5 (9,55) мм рт. ст. по группам соответственно, p=0,02), протеинурии (2,7 (1,2) г/л и 1,4 (1,1) г/л, p<0,01), показателями SFLT-1/PLGF (273,6±315,1 и 167,1±102,2, p<0,01), а также тяжестью ПЭ (17/23 (73,9%) и 6/21 (28,6%), p<0,01). Таким образом, полученные данные показывают, что диагностический потенциал данного показателя (SERPINA1) в моче беременных для прогнозирования тяжести ПЭ у беременной женщины достаточно высок.

На третьем этапе мы провели сравнительный анализ состояния здоровья новорожденных детей у матерей исследуемых групп. Новорожденные у матерей групп 2 и 3 рождались преимущественно доношенными. Гестационный возраст в группе 2 – 37,4 (2,9) недели, в группе 3 – 38,96 (1,1) недели, в группе 1 гестационный возраст новорожденных был ниже – 36,0 (3,49), $p_{1\text{-}2\text{-}3}$<0,001. Недоношенными были рождены 24/44 (54,5%) новорожденных у матерей с ПЭ, 2/17 (11,7%) в группе ХАГ – $ОШ_{1\text{-}2}$ =9,0 (95% ДИ 1,8–44,1), p=0,003, в группе 3 все новорожденные рождены при доношенном сроке беременности. В группе 1а – 14/23 (60,9%) новорожденных, в группе 1б – 10/21 (47,6%) детей, что обусловило необходимость проведения им интенсивной терапии и оказания первичной реанимационной помощи в родильном блоке. Статистически значимых различий между сроком родоразрешения в группах 1а и 1б выявлено не было – M (SD) 36,0 (3,5) недели и 36,0 (3,4) недели по группам соответственно, p=0,467. Однако рождение ребенка с низкой массой тела отмечалось преимущественно в группе у матерей с течением ПЭ Ser+.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, масса тела новорожденных в группе 1а составила 2211,65 (783,87) г, в группе 1б – 2397,43 (779,16) г, в группе 2 (ХАГ) – 2921,65 (602,62) г, в группе 3 – 3361,78 (491,48) г. Масса тела новорожденных была ниже в группе новорожденных у матерей с ПЭ по сравнению с группой 2 (p<0,001) и группой 3 (p<0,001), а также у новорожденных группы 2 по сравнению с группой 3 (p=0,014). Статистически

Таблица 2. Особенности течения беременности и родов в подгруппах беременных женщин с ПЭ Ser+ и ПЭ Ser-

Параметры	1а группа ПЭ Ser+ n=23	1б группа ПЭ Ser- n=21	p
Систолическое АД	154,8 (10,3)	148,5 (9,55)	0,02
Диастолическое АД	98,3 (8,2)	96,5 (8,0)	0,35
Среднее АД	117,1 (8,6)	113,9 (7,9)	0,09
Протеинурия, г/л	2,7 (1,2)	1,4 (1,1)	<0,01
Протеинурия ⩾3 г/л	9 (39,1%)	2 (9,5%)	0,02
Задержка роста плода	5 (21,7%)	5 (23,8%)	0,87
Тромбоцитопения	9 (39,1%)	5 (23,8%)	0,27
Ранняя преэклампсия	6 (26,1%)	5 (23,8%)	0,86
Тяжелая преэклампсия	17 (73,9%)	6 (28,6)	0,01
SFLT-1/PLGF	273,6 (315,1)	167,1 (102,2)	0,01
Срок родоразрешения, дни	252,04 (24,64)	252,0 (23,62)	0,47

Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (критерий χ^2 Пирсона); непрерывные данные – M (SD) (t-тест).

значимых различий между группами 1а и 1б выявлено не было (p=0,378).

Асфиксия тяжелой и умеренной степени отмечалась только в группе новорожденных у матерей с ПЭ – 10/44 (22,7%). Несмотря на имеющиеся сведения о прогностически более легком течении ПЭ на фоне ХАГ [12], асфиксия тяжелой и умеренной степени у новорожденных отмечалась у новорожденных 1а и 1б групп примерно в одинаковом количестве случаев (1а группа – 5/23 (21,7%), 1б группа – 5/21 (23,8%); p=0,87).

Выявление пептидов SERPINA1 в моче беременных имело обратную зависимость с оценкой состояния по шкале Апгар на 1-й минуте: в ПЭ Ser+ группе –7,0 [7;9] балла, в ПЭ Ser- группе – 8,0 [8,0;9,0] балла, в группе ХАГ– 8,0 [8,0;9,0] балла, в группе сравнения – 8,0 [8,0;9,0] балла.

Неонатальная смерть на 13-е сутки жизни отмечалась в одном случае у новорожденного группы 1а, что составило 4,3%. Причиной явилось тяжелое течение раннего неонатального сепсиса, сопровождавшегося развитием ДВС-синдрома с полиорганной недостаточностью на фоне крайней недоношенности и экстремально низкой массы тела (ГВ новорожденного 28 недель, масса тела 745 г).

В структуре заболеваемости у новорожденных исследуемых групп отмечалось преобладание дыхательных нарушений, инфекционной патологии, гематологических и метаболических нарушений у новорожденных группы 1.

Из данных литературы известно, что предрасполагающими факторами риска при ПЭ, приводящими к рождению недоношенного ребенка и/или ребенка с задержкой внутриутробного развития, являются плацентарная ишемия и гипоперфузия плаценты [4, 13]. Было отмечено, что новорожденные группы ПЭ Ser+ в 11/23 (47,8%) родились маловесными к сроку гестации. Этот показатель был выше по сравнению с группой ПЭ Ser- – 3/21 (14,3%), $ОШ_{1а-1б}$=5,5 (95% ДИ 1,3–23,9), p=0,018, с группой ХАГ – 1/17 (5,6%), $ОШ_{1а-2}$=14,7 (95% ДИ 1,7–129,7), p=0,002 и контрольной группой – 1/18 (5,6%), $ОШ_{1а-3}$=15,6 (95% ДИ 1,8–137,4), p=0,003.

Дыхательные нарушения чаще отмечались у новорожденных в группе 1а (ПЭ Ser+) – 4/23 (17,4%), в группе 1б – 1/21 (4,8%), p=0,207, в группе 2 – 1/17 (5,9%), p=0,228, в группе контроля дыхательных нарушений, потребовавших проведения респираторной терапии в раннем неонатальном периоде, выявлено не было, $p_{1а-3}$=0,063. Дыхательные нарушения, развившиеся у новорожденных исследуемых групп, носили преимущественно транзиторный характер.

Инфекционно-воспалительные заболевания преобладали в группе 1 – 17/44 (38,6%), значимых различий в частоте врожденной инфекции у новорожденных в группах 1а и 1б выявлено не было: (8/23 (34,8%) и 9/21 (42,9%) соответственно по подгруппам, p=0,583). Частота врожденной инфекционной патологии в группе 2 была ниже, чем в группе 1, и составила 2/17 (11,8%), $ОШ_{1-2}$=3,9 (95% ДИ 0,8–19,2), p=0,082. У новорожденных от матерей с благополучно протекающей беременностью данных за течение инфекционного процесса не получено, p_{1-3}=0,002, p_{2-3}=0,134. Некротизирующий энтероколит встречался исключительно у новорожденных группы 1 примерно в равном проценте случаев: в группе 1а – 1/23 (4,4%), в группе 1б – 1/21 (4,8%), $p_{1а-1б}$=0,948.

Патология центральной нервной системы у детей, рожденных у матерей с ПЭ, отмечалась в 13/44 (29,5%) случаев, что выше ($ОШ_{1-2}$=3,1 (95% ДИ 0,6–15,7), p_{1-2}=0,149), чем в группе ХАГ – 2/17 (11,8%) и в группе 3 – 1/18 (5,6%), $ОШ_{1-3}$=7,1 (95%

Таблица 3. Клиническая характеристика новорожденных

Параметры	1а группа ПЭ Ser+ n=23	1б группа ПЭ Ser- n=21	2 группа ХАГ n=17	3 группа Контроль n=18	$p_{1,2,3}$ $p_{1а-3}$ $p_{1б-3}$ p_{2-3}
Гестационный возраст, недель, M (SD)	36,0 (3,5)	36,0 (3,4)	37,4 (2,9)	38,96 (1,1)	0,503 0,161 0,223 0,526
Дети ГВ ⩽37 недель	14 (60,9%)	10 (47,6%)	6 (35,3%)	1 (5,6%)	0,003 <0,001 0,004 0,028
Масса тела новорожденных, г	2211,65 (783,87)	2397,43 (779,16)	2921,65 (602,62)	3361,78 (491,48)	<0,001 <0,001 <0,001 0,013
Длина новорожденных, см, M (SD)	45,22 (6,6)	45,86 (5,11)	49,53 (3,26)	51,44 (2,31)	<0,001 <0,001 <0,001 0,029
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (баллы), Me [Q1;Q3]	7,0 [7,0;9,0]	8,0 [8,0;9,0]	8,0 [8,0;9,0]	8,0 [8,0;9,0]	
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (баллы), Me [Q1;Q3]	8,0 [8,0;9,0]	9,0 [8,0;9,0]	9,0 [8,0;9,0]	9,0 [8,0;9,0]	

Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (χ^2-тест);
Анализ вариаций по Краскелу–Уоллису с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Попарные сравнения групп по Манну–Уитни.
Критическая величина уровня значимости (p) принята за 0,008.

ДИ 1,1–59,2), p_{1-3}=0,041. Следует обратить внимание, что значимые нарушения (внутрижелудочковые кровоизлияния 2–3 степени, внутричерепные кровоизлияния) отмечались лишь в группе 1а (у матерей с течением ПЭ Ser+) – 3/23 (13,0%) случаев, что, вероятнее всего, связано с развитием тромбоцитопении как одного из проявлений ПЭ.

Гипогликемия, развившаяся после рождения и потребовавшая парентеральной коррекции в первые часы жизни, отмечалась у 5/44 (11,4%) новорожденных группы 1. По данным литературы [14], метаболические нарушения, такие как гипогликемия, характерны для детей у матерей с ПЭ. Однако в нашем исследовании неонатальная гипогликемия развивалась только у новорожденных группы 1а и не отмечалась в группе 1б при появлении ПЭ на фоне ХАГ. В группе 2 (ХАГ) гипогликемия отмечалась в 1 случае (5,9%), $ОШ_{1а-2}$=4,4 (95% ДИ 0,5–42,2), $p_{1а-2}$=0,146. В группе контроля у новорожденных не отмечалось развития метаболических нарушений, p_{1-3}=0,035.

Гематологические нарушения чаще отмечались в группе новорожденных у матерей ПЭ Ser+ – 14/23 (60,9%) по сравнению с группой ПЭ Ser- – 7/21 (33,3%), $ОШ_{1а-1б}$=3,1 (95% ДИ 0,9–10,7), $p_{1а-1б}$=0,068), группой ХАГ – 3/17 (17,6%), $ОШ_{1а-2}$=7,3 (95% ДИ 1,6–32,6), $p_{1а-2}$=0,007 и группой контроля – 1/18 (5,6%), $ОШ_{1а-3}$=26,4 (95% ДИ 3,0–234,8), $p_{1а-3}$<0,001.

Среди гематологических нарушений в исследуемых группах встречались: врожденная анемия (группа 1а – 2/23 (8,7%); группа 1б – 3/21 (14,3%); группа 2 – 2/17 (11,8%)), полицитемия новорожденных (группа 1а – 4/23 (17,4%); группа 1б – 2/21 (9,5%); группа 2 – 1/17 (5,9%)), тромбоцитопения (группа 1а – 6/23 (26,1%); группа 3 – 1/18 (5,6%)), нейтропения (группа 1а – 2/23 (8,7%); группа 1б – 2/21 (9,5%)). Преобладание анемии отмечалось в группах новорожденных у матерей с течением беременности на фоне ХАГ, в то время как у новорожденных от матерей с течением ПЭ Ser+ отмечалось повышение частоты развития полицитемии и тромбоцитопении, как видно из представленных данных.

Как видно из данных, приведенных в таблице 3, длительность госпитализации была выше в группе новорожденных у матерей с ПЭ (p<0,01): в группе 1а – 17,26 (18,7) дня и в группе 1б – 20,29 (31,03) дня; в группе 2 – 8,59 (8,38) дня; в группе контроля – 5,44 (3,07) дня. Пребывание новорожденных в отделении физиологии новорожденных имело сопоставимые значения: в группе 1а – 3,71 (2,89) дня, группе 1б – 4,93 (1,6) дня; в группе 2 – 4,8 (1,42) дня, в группе 3 – 4,0 (1,2) дня. Новорожденные от матерей с ПЭ Ser+ имели более длительный период выхаживания и наблюдения в отделении патологии новорожденных, дети, рожденные у матерей с ПЭ Ser- требовали более длительного наблюдения в отделении интенсивной терапии.

Обсуждение

ПЭ до сих пор остается наиболее грозным патологическим состоянием, ассоциированным с беременностью, которое является основной причиной материнской заболеваемости и смертности [1–4]. Нарастание тяжести ПЭ значительно увеличивает риск неблагоприятных исходов беременности, ухудшения перинатальных и неонатальных исходов [4, 8, 15].

По данным ВОЗ [3], приоритетной задачей при ПЭ является пролонгирование беременности до более доношенного срока, что повышает шанс ребенка на выживание. Однако пролонгирование беременности, особенно при ранней форме ПЭ (на сроке до 34-й недели), часто сопряжено с риском быстрого прогрессирования патологических процессов в организме беременной женщины и развития грозных акушерских осложнений (эклампсия, HELLP-синдром, отек легких, острый жировой гепатоз, полиорганная недостаточность и др.) [2–4].

Единственным эффективным методом лечения ПЭ (особенно тяжелых форм), является родоразрешение. Однако риск рождения недоношенного ребенка и прогноз тяжелых перинатальных и неонатальных исходов диктуют необходимость поиска доступных и эффективных методов предикции развития ПЭ, тяжести этого состояния для принятия сложного решения по акушерской тактике

Таблица 4. Потребность в интенсивной терапии и длительность госпитализации новорожденных в стационаре

Параметры	Группа 1а ПЭ Ser+ n=23	Группа 1б ПЭ Ser- n=21	Группа 2 ХАГ n=17	Группа 3 Контроль n=18	$p_{1а-3}$ $p_{1б-3}$ p_{2-3}
Потребовали наблюдения и терапии в ОРИТН	10 (43,4%)	7 (33,3%)	2 (11,8%)	0	0,002 0,007 0,134
Потребовали наблюдения и терапии на 2 этапе	11 (47,8%)	9 (42,8%)	3 (17,6%)	2 (11,1%)	0,013 0,029 0,581
Длительность госпитализации, дни	17,26 (18,7)	20,29 (31,03)	8,59 (8,38)	5,44 (3,07)	0,017 0,008 0,173

Категориальные данные представлены как абсолютные числа и % (χ^2-тест).
Непрерывные данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, M (SD), (t-тест).
Критическая величина уровня значимости (p) принята за 0,008.

ведения пациенток, а также критериев для определения показаний к срочному родоразрешению.

В качестве материала для исследований при ПЭ используются различные биологические среды, как, например, плазма или моча [6, 7, 16, 8–10]. В.Н Серов и соавт. [16] показали, что отношение SFLT1/PIGF в крови беременных является одним из высокочувствительных маркеров прогнозирования тяжести ПЭ.

В последние годы широко внедряются новые методы неинвазивной диагностики, основанные на молекулярно-генетических исследованиях. Особое внимание исследователей направлено на изучение пептидома мочи беременных женщин как более доступного неинвазивного метода диагностики [6–11].

В патогенезе ПЭ одними из ключевых моментов являются неполноценная инвазия трофобласта и неадекватное ремоделирование спиральных артерий, приводящие к плацентарной ишемии и интоксикации [4]. Физиологическим механизмом, участвующим в регуляции инвазии трофобласта, может быть экспрессия SERPINA1 (α-1-антитрипсина). При ПЭ, сопровождающейся гипоксией, происходит его трехкратное увеличение, особенно в цито- и синцитиотрофобласте, а также в децидуальной пластинке [6]. При этом параллельно значительно увеличивается количество депозитов плодного фибриноида, являющегося коагулятом белков плазмы крови, образующихся в ответ на повреждение, которые также накапливают SERPINA1 [6], что приводит к сокращению межворсинчатого пространства, структурному «блокированию» трофобласта, ограничению инвазии трофобласта в спиральные артерии матки. Это также способствует нарушению фето-плацентарного кровотока. Увеличение SERPINA1 рассматривается как защитный механизм при ПЭ в ответ на повреждение и плацентарную гипоксию за счет опосредованного участия в предотвращении распада коллагена [6, 7], системный воспалительный ответ [7, 13] за счет ингибирования продукции провоспалительных цитокинов. Доказанным фактом является апоптоз клеток трофобласта и стромы ворсин плаценты при ПЭ, что, вероятнее всего, приводит к высвобождению гранул SERPINA1 из плацентарных структур [7, 16]. N. Starodubtseva et al. [7] было установлено, что разрушение трофобласта и высвобождение протеинов SERPINA1 приводит к их увеличению в моче беременных, страдающих ПЭ, и ассоциируется с прогностически тяжелым течением.

Выявление пептидов SERPINA1 в моче, как показано и в нашем исследовании, ассоциируется с более тяжелым течением ПЭ и по сути разделяет ПЭ на 2 формы: истинная тяжелая ПЭ (или ПЭ с высоким риском тяжелого течения) и ПЭ на фоне ХАГ, которая характеризуется более легким течением и более благоприятными исходами для матери и ее новорожденного ребенка.

Мы установили, что у женщин ПЭ Ser+ отмечаются более высокие показатели артериального давления, выраженности протеинурии, соотношения SFLT1/PIGF. Развитие тяжелой ПЭ в 2,6 раза чаще отмечалось в группе 1а (ПЭ Ser+).

У женщин 1а группы в 1,3 раза чаще дети рождались недоношенными, чем в группе ПЭ Ser-, и имели более низкие показатели массы тела при рождении, что согласуется с данными литературы.

Более тяжелое течение ПЭ у новорожденных 1а группы в нашем исследовании приводило к рождению ребенка с более низкой оценкой по шкале Апгар, развитию гематологических нарушений (таких как тромбоцитопения и полицитемия), следствием которых явилось выявление тяжелых внутричерепных кровоизлияний у новорожденных, а также требующей парентеральной коррекции гипогликемии в раннем неонатальном периоде, что обусловливало необходимость оказания реанимационной помощи новорожденному в родильном зале, а также наблюдения в отделениях интенсивной терапии новорожденных и длительному выхаживанию в отделениях второго этапа.

По данным литературы [7, 16], при развитии тяжелой ПЭ происходит разрушение/апоптоз клеток трофобласта, при этом усиливается внутриутробная гипоксия плода и увеличивается попадание в кровоток плода высокотоксичных продуктов (продуктов перекисного окисления липидов, шиффовых оснований и диеновых конъюгатов и т.д.), которые, по-видимому, и приводят к гематологическим и метаболическим нарушениям в раннем неонатальном периоде. По данным литературы [15], тромбоцитопению у новорожденных связывают с явлениями внутриутробной гипоксии и подавлением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, хотя, безусловно, это утверждение нуждается в дополнительном изучении.

При ХАГ в плаценте мембрана трофобласта остается неповрежденной/интактной. Изменения структуры терминальных ворсин, дистрофические изменения, а также количество фибриноидных отложений менее выражены [7, 11]. И анемия у новорожденных, вероятнее всего, проявляется в ответ на проявления хронической внутриутробной гипоксии при ХАГ.

Выявление пептидов SERPINA1 в моче беременных женщин может рассматриваться как дополнительный диагностический критерий развития тяжелого течения ПЭ, а также как предиктор более тяжелых неонатальных исходов у новорожденных.

Заключение

Общепризнанно негативное влияние преэклампсии на состояние матери, плода и новорожденного. В связи с чем актуальным остается поиск диагностических маркеров, позволяющих прогнозировать развитие тяжелой преэклампсии, для своевременного начала терапии, коррекции патологических нарушений в организме беременной и профилактики неблагоприятных перинатальных/неонатальных исходов. Нами установлена взаимосвязь между выявлением пептидов SERPINA1 в моче беременных с более тяжелым течением преэклампсии. У SERPINA1-положительных беремен-

ных имеется высокий риск рождения недоношенного и маловесного к сроку гестации ребенка, с низкой оценкой состояния по шкале Апгар. Таким детям потребовалось оказание реанимационной помощи, длительное выхаживание в условиях отделения реанимации и патологии новорожденных. Развитие преэклампсии у матери, является фактором высоко риска развития гематологических, метаболических нарушений, развитию тяжелых внутричерепных кровоизлияний у новорожденного в течение раннего неонатального периода.

Таким образом, выявление пептидов SERPINA1 в моче беременных следует рассматривать как дополнительный диагностический критерий, предиктор рождения маловесного и/или недоношенного ребенка, с риском асфиксии при рождении, необходимость оказания реанимационных мероприятий в связи с асфиксией новорожденных, готовность проведения коррекции патологических нарушений (как, например, гипогликемия, полицитемия, тромбоцитопения) и необходимость наблюдения в специализированных отделениях реанимации, интенсивной терапии и патологии новорожденных.

В заключение хотелось бы отметить, что для подтверждения полученных результатов в данном исследовании необходимо продолжение исследований с остаточной статистической мощностью с большим размером выборки.

Литература/References

1. *Hutcheon J., Lisonkova S., Joseph K.* Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2011; 25(4): 391-403. https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006.
2. *Mhiri R., Mvogo A., Kamga A., Yassinguezo S., Fagla H., Dotou D., Kallel H.* Epidemiology and maternal prognosis of hypertension disorders of pregnancy in French Guiana. Pregnancy Hypertens. 2020; 20: 96-101. https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2020.03.010.
3. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. WHO; 2011.
4. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: Федеральные клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2016. 72с. [Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth, and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia: Federal clinical guidelines (treatment protocol). Moscow, 2016. 72 p. (in Russian)].
5. *Paré E., Parry S., McElrath T.F., Pucci D., Newton A., Lim K.H.* Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. Obstet. Gynecol. 2014; 124(4): 763-70. https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000451.
6. *Serrano-Pérez B., Almería S., Mur-Novales R., López-Helguera I., Garcia-Ispierto I., Alabart J.L.* et al. Uterine serpin (SERPINA 14) correlates negatively with cytokine production at the foetal-maternal interface but not in the corpus luteum in pregnant dairy heifers experimentally infected with Neospora caninum. Reprod. Domest. Anim. 2018; 53(2): 556-8. https://dx.doi.org/10.1111/rda.12937.
7. *Starodubtseva N., Nizyaeva N., Baev O., Bugrova A., Gapaeva M., Muminova K., Kononikhin A., Frankevich V., Nikolaev E., Sukhikh G.* SERPINA1 peptides in urine as a potential marker of preeclampsia severity. Int. J. Mol. Sci. 2020; 21(3): 914. https://dx.doi.org/10.3390/ijms21030914.
8. *Law K.P., Han T.-L., Tong C., Baker P.N.* Mass spectrometry-based proteomics for preeclampsia and preterm birth. Int. J. Mol. Sci. 2015; 16(5): 10952-85. https://dx.doi.org/10.3390/ijms160510952.
9. *Guo H.X., Zhu Y.B., Wu C.P., Zhong M., Hu S.W.* Potential urine biomarkers for gestational hypertension and preeclampsia. Mol. Med. Rep. 2019; 19(4): 2463-70. https://dx.doi.org/10.3892/mmr.2019.9911.
10. *Buhimschi I.A., Zhao G., Funai E.F., Harris N., Sasson I., Bernstein I.* et al. Proteomic profiling of urine identifies specific fragments of serpina-1. Am. J. Obstet. Gynecol. 2009; 199(5):551. e1-16. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.07.006.
11. *Стародубцева Н.Л., Бугрова А.Е., Кононихин А.С., Вавина О.В., Широкова В.А., Наумов В.А., Гаранина И.А., Лагутин В.В., Попов И.А., Логинова Н.С., Ходжаева З.С., Франкевич В.Е., Николаев Е.Н., Сухих Г.Т.* Возможность прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии по пептидному профилю мочи. Акушерство и гинекология. 2015; 6: 46-52. [Starodubtseva N.L., Bugrova A.E., Kononikhin A.S., Vavina O.V., Shirokova V.A., Naumov V.A., Garanina I.A., Lagutin V.V., Popov I.A., Loginova N.S., Khodzhaeva Z.S., Frankevich V.E., Nikolaev E.N., Sukhikh G.T. The possibility of predicting and early diagnosis of preeclampsia by the peptide profile of urine. Obstetrics and gynecology. 2015; 6: 46-52 (in Russian)].
12. *Rana S., Lemoine E., Granger J., Karumanchi S.A.* Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. Circ. Res. 2019; 124(7): 1094-112. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
13. *Parikh N.I., Gonzalez J.* Preeclampsia and hypertension: courting a long while: time to make it official. JAMA Intern. Med. 2017; 177(7): 917-8. https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.1422.
14. *Ton T.G., Bennett M., Incerti D., Peneva D., Druzin M., Stevens W.* et al. Maternal and infant adverse outcomes associated with mild and severe preeclampsia during the first year after delivery in the United States. Am. J. Perinatol. 2020; 37(4): 398-408. https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1679916.
15. *Backes C.H., Markham K., Moorehead P., Cordero L., Nankervis C.A., Giannone P.J.* Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. J. Pregnancy. 2011; 2011: 214365. https://dx.doi.org/10.1155/2011/214365.
16. *Серов В.Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л.* Прогностическое значение отношения растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста у беременных с преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2016; 6: 5-10. [Serov V.N., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Prognostic value of the ratio of soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor in pregnant women with preeclampsia. Obstetrics and gynecology. 2016; 6: 5-10. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.6.5-10. (in Russian)].

Поступила 27.04.2021
Принята в печать 07.07.2021
Received 27.04.2021
Accepted 07.07.2021

Сведения об авторах:
Караваева Анна Леонидовна, заведующая по клинической работе отделения новорожденных, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)279-46-39, a_karavaeva@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Зубков Виктор Васильевич, д.м.н., директор института неонатологии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(963)750-48-77, v_zubkov@oparina4.ru, https://orcid.org/00000001-8366-5208, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Стародубцева Наталия Леонидовна, к.б.н., заведующая лабораторией протеомики репродукции человека, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)463-98-676 n_starodubtseva@oparina4.ruб 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Тимофеева Лейла Акакиевна, к.м.н., заведующая отделением новорожденных, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(925)253-44-44, l_timofeeva@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Кан Наталья Енкыновна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru. Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Тютюнник Виктор Леонидович, д.м.н., профессор, в.н.с. Центра научных и клинических исследований департамента организации научной деятельности, ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru. Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, заведующий родильным отделением, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-11-88, o_baev@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Низяева Наталья Викторовна, к.м.н., с.н.с. патологоанатомического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)248-28-93, niziaeva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5592-5690, SPIN-код: 9893-2630, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Anna L. Karavaeva, doctor, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(926)279-46-39, a_karavaeva@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Victor V. Zubkov, PhD, Director of the Institute of Neonatology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(963)750-48-77, v_zubkov@oparina4.ru, https://orcid.org/00000001-8366-5208, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Nataliya L. Starodubtseva, PhD, Head of the Laboratory of human reproduction proteomics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(916)463-98-67, n_starodubtseva@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Leila A. Timofeeva, PhD, Head of the Neonatal Unit, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(925)253-44-44, l_timofeeva@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Natalia E. Kan, MD, PhD, Professor, Deputy Director of Science, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(926)220-86-55, kan-med@mail.ru, Researcher ID: B-2370-2015, SPIN-код: 5378-8437, Authors ID: 624900, Scopus Author ID: 57008835600, https://orcid.org/0000-0001-5087-5946, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Victor L. Tyutyunnik, MD, PhD, Professor, Leading Researcher of Research and Development Service, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(903)969-50-41, tioutiounnik@mail.ru, Researcher ID: B-2364-2015, SPIN-код: 1963-1359, Authors ID: 213217, Scopus Author ID: 56190621500, https://orcid.org/0000-0002-5830-5099, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Oleg R. Baev, MD, PhD, Professor, Head of the Maternity Department, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-11-88, o_baev@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Natalia V. Nizyaeva, PhD, Head of the Pathoanatomical Department V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(926)248-28-93, niziaeva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5592-5690, SPIN-код: 9893-2630, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2021

И.И. КРУКИЕР[1], М.А. ЛЕВКОВИЧ[1], В.В. АВРУЦКАЯ[1],
Э.В. ЧУРЮКИНА[1], А.А. НИКАШИНА[1], Л.Г. ЧИКИНА[2]

РОЛЬ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ, ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И АМНИОТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ В РАЗВИТИИ СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

[1]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», Ростов-на-Дону, Россия

Цель: *Изучение продукции цитокинов, органических кислот при преждевременных родах.*
Материалы и методы: *В качестве объекта исследования были использованы периферическая кровь беременных и амниотическая жидкость 88 пациенток, из которых 33 составили группу женщин с преждевременными родами и 55 — с физиологической беременностью и родами. Была изучена продукция цитокинов (ИЛ-33 и ИЛ-1β), которую определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя наборы фирм Bender Medsistems (Австрия), антагониста рецептора ИЛ-1β (ИЛ-1Ra) — наборами ELISA (США). Идентификацию и количественное определение органических кислот (лимонной и янтарной) выполняли методом капиллярного электрофореза с использованием немодифицированного кварцевого капилляра («Капель-105», «Люмэкс», Санкт-Петербург, Россия).*
Результаты: *У пациенток с преждевременными родами по сравнению с женщинами с физиологической беременностью в сыворотке крови выявлено повышение содержания ИЛ-33, антагониста рецептора ИЛ-1Ra, лимонной кислоты. Для амниотической жидкости характерно выраженное увеличение продукции ИЛ-33, ИЛ-1β и уровня лимонной кислоты.*
Заключение: *Полученные результаты подтверждают роль продукции изученных цитокинов и органических кислот в сыворотке крови и амниотической жидкости в развитии спонтанных преждевременных родов.*

Ключевые слова: *преждевременные роды, интерлейкины, ИЛ-33, ИЛ-1β, ИЛ-1Ra, лимонная кислота, янтарная кислота.*

Вклад авторов: Крукиер И.И., Никашина А.А. – концепция и дизайн исследования; Левкович М.А., Авруцкая В.В. – сбор и обработка материала; Чикина Л.Г. – статистическая обработка данных; Крукиер И.И., Левкович М.А., Авруцкая В.В. – написание текста; Чурюкина Э.В., Никашина А.А. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование выполнено в рамках НИР «Определение клинико-диагностических маркеров формирования тяжелых форм акушерской патологии» (2017–2020), финансирование за счет средств госзадания №056-00144-18-00.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Крукиер И.И., Левкович М.А., Авруцкая В.В., Чурюкина Э.В., Никашина А.А., Чикина Л.Г. Роль продукции цитокинов, органических кислот в сыворотке крови и амниотической жидкости в развитии спонтанных преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 60-65
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.60-65

©A group of authors, 2021

I.I. KRUKIER[1], M.A. LEVKOVICH[1], V.V. AVRUTSKAYA[1],
E.V. CHURYUKINA[1], A.A. NIKASHINA[1], L.G. CHIKINA[2]

THE ROLE OF CYTOKINES AND ORGANIC ACIDS PRODUCTION IN THE BLOOD SERUM AND AMNIOTIC FLUID IN SPONTANEOUS PRETERM LABOR

[1]Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia
[2]Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

Aim: *Investigation of cytokines and organic acids production in preterm labor.*
Material and methods: *Blood and amniotic fluid of 88 patients, including 33 women with preterm labor and 55 women with normal childbirth, were studied for production of cytokine IL-33 and IL-1β using the kits produced by "Bender MedSystems GmbH" (Austria), and antagonist of the IL-1β receptor (IL-1Ra) using ELISA kits (USA). The identification and quantitative assessment of organic acids (citric and succinic) was performed by capillary electrophoresis with an unmodified quartz capillary ("Kapel-105", "Lumex", St. Petersburg, Russia).*

Results: *Increased concentrations of IL-33, an antagonist of the IL-1Ra receptor, and citric acid was found in the blood serum of patients with preterm labor compared to women with normal pregnancy. Amniotic fluid was characterized by increased IL-33, IL-1β production and high level of citric acid.*
Conclusion: *The obtained results confirm the role of the studied cytokines and organic acids production in the blood serum and amniotic fluid in spontaneous preterm labor.*

Keywords: *preterm labor, interleukins, IL-33, IL-1β, IL-1Ra, citric acid, succinic acid.*

Authors' contributions: Krukier I.I., Nikashina A.A. – the concept and design of the study; Levkovich M.A., Avrutskaya V.V. – material collection and processing; Chikina L.G. – statistical data processing; Krukier I.I., Levkovich M.A., Avrutskaya V.V. – writing the text of the article; Churyukina E.V., Nikashina A.A. – editing the article.
Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.
Funding: The study was carried out as a part of the research "Determination of clinical and diagnostic markers of complicated pregnancy" (2017–2020) and was funded from budget resources of the State Assignment No. 056-00144-18-00.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Krukier I.I., Levkovich M.A., Avrutskaya V.V, Churyukina E.V., Nikashina A.A., Chikina L.G. The role of cytokines and organic acids production in the blood serum and amniotic fluid in spontaneous preterm labor. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 60-65 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.60-65

Одной из важных задач современной медицины в настоящее время является проблема преждевременных родов (ПР). Высокая частота ПР, составляющая, по данным Всемирной организации здравоохранения, в разных странах от 5 до 18%, обусловливает значительную неонатальную заболеваемость новорожденных [1–3].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что ПР являются одной из многих причин, которые приводят к усилению маточной активности и регулируются действием различных биоактивных веществ, к которым относятся и цитокины [4–7].

Показано, что интерлейкин-33 (ИЛ-33) является членом семейства интерлейкинов 1 (ИЛ-1), группы ключевых регуляторов воспаления. Кроме своего влияния на различные популяции лейкоцитов, ИЛ-33 также повышает активацию, пролиферацию эндотелиальных клеток и является ключевым посредником в реализации иммунного ответа с преимущественным высвобождением провоспалительных цитокинов [8].

Известно, что органические кислоты являются производными многочисленных обменных процессов, происходящих в организме беременной. Эти кислоты также являются кофакторами окислительно-восстановительных реакций, в результате которых образуется АТФ. Именно благодаря этому при беременности обеспечиваются метаболизм и развитие тканей плода, также они влияют на иммунные процессы и развитие толерантности в системе мать-плод. Актуальным является изучение роли янтарной и лимонной кислот в генезе преждевременного прерывания беременности. Органические кислоты используются также в терапии различных осложнений беременности, особенно при наличии гипоксии и гипотрофии плода, они нормализуют течение осложненной гестации.

Известно антигипоксическое действие янтарной кислоты в улучшении тканевого дыхания, переноса кислорода из крови внутрь клеток, его утилизации, а также действие на свободнорадикальное окисление. Данный механизм действия сукцината пролонгируется его влиянием на активность HIF-1α (гипоксия-индуцибельного фактора), который играет главную роль в системном ответе организма на гипоксию. HIF-1α является кислородчувствительным комплексом, запускающим экспрессию ряда цитокинов, в том числе интерлейкинов и факторов роста. Янтарная кислота имеет избирательное действие на организм, устраняет неприятные проявления раннего гестоза и приводит в норму гормональный фон беременной. Лимонная кислота помогает скорейшему выводу вредных веществ и токсинов, тем самым стимулируя клеточный иммунитет. Эти кислоты активируют процесс доставки питательных веществ для полноценного роста и развития плода.

Практически отсутствуют сведения о роли цитокинов, ключевых регуляторов воспаления на системном и локальном уровнях (амниотической жидкости) и органических кислот в патогенезе преждевременных родов.

Целью данной работы явилось изучение продукции цитокинов, органических кислот при преждевременных родах.

Материалы и методы

Исследования проводились на базе родильного отделения НИИАП ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России с 2018 по 2020 гг.

Наблюдение включало клиническое, биохимическое, ультразвуковое и допплерометрическое обследования беременных. При первоначальном обследовании пациенток у них было получено информированное согласие о включении в программу научных исследований. Помимо этого, получено одобрение на проведение исследований от локального этического комитета ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России.

В комплексное обследование включены 600 беременных женщин, из которых 67 пациенток были отобраны случайным образом в результате простой рандомизации. Проведено проспективное иссле-

дование. Первую группу (основную) составили 32 пациентки со спонтанными преждевременными родами (32–35 недель) и 35 женщин – с физиологическим течением беременности и своевременными родами (38–40 недель) вошли в контрольную группу.

Критерием включения в основную группу явилась беременность, осложненная спонтанными преждевременными родами без преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ).

Критерии исключения: тяжелая экстрагенитальная патология, эндокринная патология и инфекционные процессы органов малого таза в стадии декомпенсации, пороки развития плода, отслойка плаценты, многоплодная беременность.

В качестве объекта исследования были использованы периферическая кровь матери, взятая натощак в 32 недели беременности и амниотическая жидкость после ее отхождения вследствие родовой деятельности. Все действия проходили с соблюдением холодового режима. Образцы для исследования хранились в морозильной камере (Sanyo, Япония) при температурном режиме (-80°С).

Содержание цитокинов (ИЛ-33 и ИЛ-1β) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя наборы фирм Bender Medsistems (Австрия), антагониста рецептора ИЛ-1β (ИЛ-1Ra) – наборами ELISA (США).

Количественное определение органических кислот (лимонной и янтарной) было выполнено с применением немодифицированного кварцевого капилляра методом капиллярного электрофореза («Капель-105», «Люмэкс», Санкт-Петербург, Россия). Обработку данных осуществляли при помощи IBM PC с программным обеспечением «Мультихром» (АО «Амперсенд»).

Статистический анализ

При проведении статистического анализа и формирования базы данных был использован табличный процессор Excel 2003 и пакеты прикладных программ («Мегастат» и Statistica 6.0). Применялся критерий Манна–Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп при максимально допустимом уровне ошибки первого рода p=0,05. Для анализа различий частот в двух независимых группах применялся точный критерий Фишера–Ирвина. При оценке тесноты связи отдельных показателей использовался коэффициент корреляции по Спирмену. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3.

Результаты и обсуждение

Обследование женщин проводили согласно Приказу Минздрава России от 01.11.2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

В процессе обследования беременных были использованы общепринятые методы (анализ крови, мочи, биохимические исследования крови и т.д.). Был проведен скрининг на наличие инфекций половых путей, который позволил исключить из исследования пациенток с инфекционным фактором.

Средний возраст беременных клинических групп был сопоставимым. Начало менархе в клинических группах отмечалось в основном в возрасте 12 лет, продолжительность менструального цикла составила от 27 до 30 дней. Статистически значимых различий между группами по длительности менструации в днях не обнаружено.

Исходы предыдущих беременностей у пациенток клинических групп были представлены следующим образом: у 14/32 (43,7%) женщин с ПР наблюдалась неразвивающаяся беременность в сроке 5–11 недель (в контроле – 1/35 (2,8%); у 11/32 (34,4%) пациенток 1 группы беременность закончилась самопроизвольным прерыванием беременности (в контроле –1/35 (2,8%); антенатальная гибель плода и осложнения после абортов и родов выявлены в 1 группе у 5/32 (15,6%) пациенток, (в контрольной группе – у 1/35 (2,8%).

В исследуемых группах частота перенесенных детских инфекций, была сопоставимой и не отличалась от среднестатистических данных в общей популяции.

У всех пациенток были собраны данные по перенесенным гинекологическим и экстрагенитальным

Таблица. Медианные значения содержания цитокинов в сыворотке крови и амниотической жидкости в исследуемых группах

Показатели	Сыворотка крови		p	Амниотическая жидкость		p
	Своевременные роды, n=35	Преждевременные роды, n=32		Своевременные роды, n=35	Преждевременные роды, n=32	
ИЛ-1β, пг/мл	22,5 (14;29)	65,5 (46,5;73,5)*	0,02	31 (25;33,4	68,5 (63;73,55)*	0,03
ИЛ-1Ra, пг/мл	110 (92,1;115,1)	258,1 (210,3;235,1)*	0,02	764,5 (630,1;880,2)	540,29 (481,3;580,2)*	0,03
ИЛ-33, пг/мл	0,88 (0,56;1,08)	1,68 (1,48;2,3)*	0,02	0,02 (0,01;0,03)	0,04 (0,03;0,04)*	0,01
Лимонная кислота, мкг/мл	16,22 (15,1;18,8)	13,48 (12,3;14,05)*	0,03	12,08 (11,2;12,3)	18,7 (16,6;19,3)*	0,02
Янтарная кислота, мкг/мл	12,22 (11,6;12,65)	7,09 (7,08;8,2)*	0,03	7,7 (5,9;9,2)	8,36 (8,05;11,3)*	0,01

Примечание: * – статистически значимые различия по с контрольной группой (своевременные роды).

заболеваниям. Показатели в контрольной группе подтвердили низкий уровень как гинекологической, так и экстрагенитальной заболеваемости.

5/32 (15,6%) женщин со спонтанными преждевременными родами перенесли оперативные вмешательства по поводу патологических состояний органов малого таза. У женщин со спонтанными преждевременными родами частота заболеваний органов дыхания составила 10/32 (31,3%), что было статистически значимо выше, чем у пациенток контрольной группы 2/35 (5,7%), (p=0,03), а частота регистрации патологии органов мочевыделительной системы у пациенток этой группы составила 11/32 (34, 3%) против 2/35 (5,7%) в контрольной группе (p=0,02).

Частота обменно-эндокринных нарушений у пациенток клинических групп была представлена следующим образом: заболевания щитовидной железы наблюдалось в группе с ПР в 4/32 (12,5%) случаях (в контроле – 2/35 (5,7%)); ожирение у пациенток с ПР – в 4/32 (12,5%) случаях (контрольная группа – 2/35 (5,7%)) и гипоталамический синдром у женщин с ПР представлен в 1/32 (3,1%) случае, в группе контроля – 0%.

В структуре осложнений гестационного периода преобладает угроза прерывания беременности, составившая 32/32 (100%), фетоплацентарная недостаточность отмечена у 10/32 (31,3%).

Полученные результаты исследования содержания цитокинов в сыворотке крови и амниотической жидкости представлены в таблице.

Содержание ИЛ-33 в сыворотке крови у пациенток с преждевременными родами превышало контрольные показатели на 81% (p=0,02), в амниотической жидкости его его уровень был выше, чем в контроле, в 2 раза (p=0,01).

Экспрессия ИЛ-33 в децидуализирующих стромальных клетках необходима на этапе провоспалительной имплантации, однако его длительная продукция может привести к потере беременности.

Значительные изменения также наблюдались и в уровне ИЛ-1β, его содержание в амниотической жидкости у пациенток с преждевременными родами превышало показатели контрольной группы в 2 раза (p=0,03), а в сыворотке крови уровень ИЛ-1β был на 58% выше по сравнению с группой контроля (p=0,02).

В группе женщин с ПР содержание антагониста рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1Ra) в сыворотке крови было выше, чем в группе контроля, в 2,3 раза (p=0,03), а в амниотической жидкости – на 57% ниже, чем в группе контроля (p=0,02).

Показано, что снижение продукции ИЛ-1Ra в амниотической жидкости может усиливать действие ИЛ-1 в миометрии, шейке матки и плодных оболочках, что указывает на усиление воспалительного процесса в тканях до начала наступления родов [9] и, очевидно, может спровоцировать преждевременные роды. Напротив, увеличение продукции ИЛ-1Ra в сыворотке крови приводит к подавлению таких провоспалительных медиаторов, как ИЛ-1β, в матке, плаценте, мембранах плода и околоплодных водах. При этом ИЛ-1Ra ингибирует стресс-ассоциированные факторы JNK, p38 и другие в гладкомышечных клетках эндометрия, что предотвращает начало ПР и связанные с ними неблагоприятные исходы для новорожденных [10].

Для органических кислот (лимонная кислота, янтарная кислота) при ПР характерна противоположная динамика: уровень этих кислот в сыворотке крови был снижен на 98% по сравнению с контрольной группой (p=0,03) и на 79% (p=0,03) соответственно, а в амниотической жидкости их содержание повышалось на 83% (p=0,02) и 125% (p=0,01) соответственно относительно контрольных величин (рис. 1).

Известно, что нарушение нормального течения процессов имплантации, плацентации, в регуляции которых принимают участие цитокины, а также органические кислоты (лимонная и янтарная), приводит к различным осложнениям беременности, в том числе и к ПР [11].

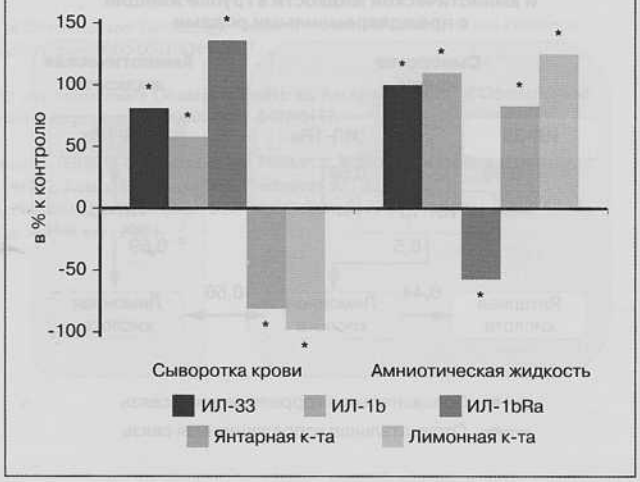
Выявленная нами различная степень модификации продукции изученных цитокинов и некоторых органических кислот, а также, в некоторых случаях, противоположная ее направленность при преждевременном прерывании беременности, по-видимому, влияет на характер регуляторных процессов, а также компенсаторных механизмов, что и определяет исход гестации.

Основываясь на различных фактических данных, преждевременные роды являются результатом как отягощенного акушерского анамнеза, инфекции, так и ранней активации медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, предшествуют активации и сокращению миометрия.

Учитывая, что в нашем исследовании отсутствовали пациентки с инфекциями органов малого таза, то воспалительный процесс, характеризующийся повышением продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β и ИЛ-33), очевидно, является неспецифическим.

Таким образом, изученные нами биоактивные регуляторы сократительной активности матки (цитокины и органические кислоты), по-видимому,

Рис. 1. Содержание цитокинов и органических кислот в сыворотке крови и амниотической жидкости в группе женщин с преждевременными родами



являются одним из звеньев в механизме развития преждевременных родов.

Для выявления возможных взаимосвязей и взаимозависимостей нами был проведен корреляционный анализ между изученными показателями в сыворотке крови и амниотической жидкости при физиологической беременности и ПР.

Изучив корреляционные связи в группе женщин с ПР (рис. 2), можно заключить, что в данной схеме самая сильная взаимозависимость обнаружена в сыворотке крови между ИЛ-1β и ИЛ-33 (r=0,68, ДИ (0,59;0,75)). Следует отметить, что положительная взаимосвязь обнаружена между ИЛ-1β и IL-1Ra как в сыворотке крови (r=0,58; ДИ (0,47–0,67)), так и в амниотической жидкости (r=0,56; ДИ (0,45–0,66)).

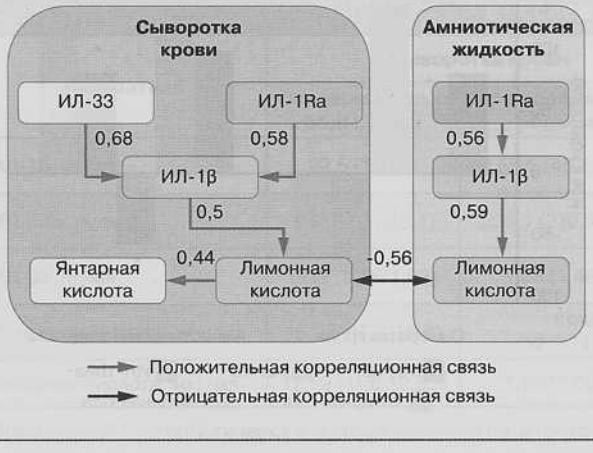
Как известно, ИЛ-33 принадлежит к семейству провоспалительного ИЛ-1 и обладает, как и последний, иммунорегуляторными свойствами, а также имеет структурное сходство с ИЛ-1 [12].

ИЛ-33 активирует эозинофилы, базофилы, тучные клетки и инвариантные NK T-клетки. NK-клетки и активированные нейтрофилы вызывают активацию киназ NFkB и MAP и продукцию различных цитокинов и хемокинов. Преждевременная активация этого провоспалительного пути может привести к нарушению толерантности беременности и преждевременным родам [13]. Нами был разработан «Способ прогнозирования преждевременных родов у пациенток с угрозой прерывания беременности», включающий исследование сыворотки крови беременной иммуноферментным методом и определение уровня ИЛ-33 (RU 2710244 C 108.08.2019.C.7).

Предложенный способ удобен в применении, высокоинформативен, чувствителен и апробирован на достаточном по объему клиническом материале. Это подтверждает его работоспособность и возможность применения в клинической практике.

Выявленные нами взаимозависимости, приводящие к дисбалансу регуляторных процессов и компенсаторных механизмов, определяют исход беременности, а в последующем – и состояние новорожденного.

Рис. 2. Корреляционные связи между цитокинами и органическими кислотами в сыворотке крови и амниотической жидкости в группе женщин с преждевременными родами



Заключение

Полученные результаты подтверждают роль продукции изученных цитокинов и органических кислот в сыворотке крови и амниотической жидкости в развитии спонтанных ПР. ПР впоследствии могут оказывать влияние на развитие заболеваний новорожденного и в дальнейшем – ребенка. Успешная беременность зависит от гомеостатического баланса в сложной цитокиновой сети во время плацентарного развития. Иммуномодулирующие факторы являются основными регуляторами функции трофобласта, кроме того, модификация уровня цитокинов и органических кислот связана с тяжелыми осложнениями беременности.

Следует заключить, что метаболические профили амниотической жидкости и материнской сыворотки крови являются источником ценной информации о развитии плода и могут быть полезны при диагностике нарушений беременности.

Решение этой проблемы может помочь раскрыть новые профилактические и терапевтические подходы предупреждения данного осложнения беременности.

Литература/References

1. *Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Донников А.Е.* Клинико-анамнестические особенности женщин с идиопатическими преждевременными родами на примере славянской популяции. Акушерство и гинекология. 2014; 3: 28-32. [Khodzhaeva Z.S., Fedotovskaya O.I., Donnikov A.E. Clinical and anamnestic characteristics of women with idiopathic preterm labor in case of a slavic population. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2014; 3: 28-32. (in Russian)].
2. *Артымук Н.В., Елизарова Н.Н.* Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек у женщин с преждевременными родами в Кемеровской области. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016; 1(2): 6-11. [Artymuk N.V., Elizarova N.N. Risk factors of premature rupture of membranes in women with preterm birth in the Kemerovo region. Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina/Fundamental and clinical medicine. 2016; 1(2): 6-11. (in Russian)].
3. *Радзинский В.Е., Костин И.Н., Оленев А.С., Гагаевич Ч.Г., Парыгина А.Н., Гаврилова А.А., Гагаев Д.Ч., Дамирова К.Ф., Кузнецова О.А., Смирнова Т.В.* Преждевременные роды – нерешенная мировая проблема. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018; Suppl. 3: 55-64. [Radzinsky V.E., Kostin I.N., Olenev A.S., Gagaev Ch.G., Parygina A.N., Gavrilova A.A. et al.Preterm delivery is an unsettled world problem. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye/Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training. 2018; S3: 55-64. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13909.
4. *Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Таланова И.Е., Куст А.В., Козелкова Е.В.* Особенности содержания цитокинов периферической крови у беременных женщин с привычным невынашиванием беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65(5): 299-303. [Malyshkina A.I., Sotnikova N.Y., Kroshkina N.V., Talanova I.E., Kust A.V., Kozelkova E.V. Peculiarities of the content of peripheral blood cytokines in pregnant women with a habitualm is carriage. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika/ Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2020; 65(5): 299-303. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-5-299-303
5. *Назарова А.О., Малышкина А.И., Назаров С.Б., Бойко Е.Л.* Факторы риска угрожающих преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования. Акушерство и гинекология. 2020; 6: 43-8.

[Nazarova A.O., Malyshkina A.I., Nazarov S.B., Boyko E.L. Risk factors for threatened preterm labor: a clinical and epidemiological study. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and Gynecology. 2020; 6: 43-8. (in Russian)] https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.6.43-48.

6. *Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., Филиппов О.С., Баев О.Р., Клименченко Н.И., Тетруашвили Н.К., Тютюнник В.Л., Ходжаева З.С., Холин А.М.* Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2014. 35с. [Sukhikh G.T., Serov V.N., Adamyan L.V., Filippov O.S., Baev O.R., Klimenchenko N.I. et al. Premature birth. Clinical guidelines (protocol). M.: Ministry of Health of the Russian Federation; 2014. 35p. (in Russian)].

7. *Сотникова Н.Ю., Малышкина А.И., Крошкина Н.В., Батрак Н.В.* Особенности регуляции FAS-зависимого апоптоза при привычном невынашивании беременности ранних сроков. Российский иммунологический журнал. 2017; 11(3): 510-2. [Sotnikova N.Yu., Malyshkina A.I., Kroshkina N.V., Batrak N.V. The regulation of fas-dependent apoptosis in rsa pregnancy. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal/ Russian Journal of Immunology. 2017; 11(3): 510-2. (in Russian)].

8. *Romero R., Grivel J.-C., Tarca A.L.* Evidence of perturbations of the cytokine network in preterm labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 2015; 213(6): 836. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.07.037.

9. *Nadeau-Vallée M., Quiniou C., Palacios J., Hou X., Erfani A., Madaan A.* et al. Novel noncompetitive IL-1 receptor-biased ligand prevents nfection- and inflammation-induced preterm birth. J. Immunol. 2015; 195(7): 3402-15. https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1500758.

10. *Nadeau-Vallee M., Obari D., Beaudry-Richard A., Sierra E.M., BeaulacA., Maurice N.* et al. Preterm birth and neonatal injuries: importance of interleukin-1 and potential of interleukin-1 receptor antagonists. Curr. Pharm. Des. 2017; 23(40): 6132-41. https://dx.doi.org/10.2174/1381612823666170825145114.

11. *Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Левкович М.А., Нарежная Е.В., Смолянинов Г.В., Ерджанян Л.Л., Никашина А.А.* Особенности изменения биорегуляторов и органических кислот в сыворотке крови и амниотической жидкости женщин со спонтанными преждевременными родами. Вестник Российской академии медицинских наук. 2018; 73(6): 361-7. [Krukier I.I., Avrutskaya V.V., Levkovich M.A., Narezhnaya E.V., Smolyaninov G.V., Yerdzhanyan L.L. et al. Peculiarities of Changing Bioregulators and Organic Acids in the Serum of Blood and Amniothic Fluid of Women with Spontaneous Preterm Labor. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk/Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2018; 73(6): 361-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.15690/vramn1017.

12. *Левкович М.А., Афонин А.А., Левкович А.Ю., Кравченко Л.В., Куценко И.И., Бердичевская Е.М., Цатурян Л.Д.* Оценка цитокинового баланса околоплодных вод беременных с плацентарной недостаточностью при ранней и отсроченной манифестации церебральной патологии у их новорожденных. Российский иммунологический журнал. 2017; 11(3): 408-10. [Levkovich M.A., Afonin A.A., Levkovich A.Yu., Kravchenko L.V., Kutsenko I.I., Berdichevskaya E.M. et al. Evaluation of cytokine balance of amniotic fluid in pregnant women with placental insufficiency in early and delayed manifestation of cerebral pathology in their newborns. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal/ Russian Journal of Immunology. 2017; 11(3): 408-10. (in Russian)].

13. *Topping V., Than N.G., Tarca A.L., Xu Z., Kim S.Y.* Interleukin-33 in the human placenta. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2013; 26(4): 327-38. https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.735724.

Поступила 04.05.2021
Принята в печать 14.07.2021
Received 04.05.2021
Accepted 14.07.2021

Сведения об авторах:

Крукиер Ирина Ивановна, д.б.н., в.н.с., акушерско-гинекологический отдел НИИ акушерства и педиатрии, РостГМУ Минздрава России, biochem@rniiap.ru, https://orcid.org/0000-0003-4570-6405, 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43.

Левкович Марина Аркадьевна, д.м.н., доцент, в.н.с., отдел аллергологических и аутоиммунных болезней в педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, РостГМУ Минздрава России, xlma@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8047-7148, 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43.

Авруцкая Валерия Викторовна, д.м.н., доцент, главный научный сотрудник, акушерско-гинекологический отдел НИИ акушерства и педиатрии, РостГМУ Минздрава России, v.avrutskaya@rniiap.ru, https://orcid.org/0000-0001-6399-5007, 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43.

Чурюкина Элла Витальевна, к.м.н.. в.н.с., руководитель отдела, отдел аллергологических и аутоиммунных болезней в педиатрии НИИ акушерства и педиатрии, РостГМУ Минздрава России, echuryukina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6407-6117, 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43.

Никашина Анастасия Александровна, к.б.н., научный сотрудник, акушерско-гинекологический отдел НИИ акушерства и педиатрии, РостГМУ Минздрава России, laigash@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8099-9093, 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43.

Чикина Любовь Григорьевна, д. ф.-м. н., профессор кафедры, институт математики, механики и компьютерных наук, Южный федеральный университет, lchikina@sfedu.ru, https://orcid.org/0000-0002-2935-5839, 344090, Россия, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д. 200/1.

Автор, ответственный за переписку: Ирина Ивановна Крукиер, biochem@rniiap.ru

Authors' information:

Irina I. Krukier, Dr. Sci. (Bio), Leading Researcher, Department of Obstetrics and Gynecology, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, biochem@rniiap.ru, https://orcid.org/0000-0003-4570-6405, 344012, Russia, Rostov-on-Don, Mechnikov str., 43.

Marina A. Levkovich, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Leading Researcher, Department of Allergic and Autoimmune Diseases in Pediatrics, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, xlma@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8047-7148, 344012, Russia, Rostov-on-Don, Mechnikov str., 43.

Valeriya V. Avrutskaya, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Chief Researcher, Department of Obstetrics and Gynecology, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, v.avrutskaya@rniiap.ru, https://orcid.org/0000-0001-6399-5007, 344012, Russia, Rostov-on-Don, Mechnikov str., 43.

Ella V. Churyukina, MD, Leading Researcher, Head of Department; Department of Allergic and Autoimmune Diseases in Pediatrics, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, echuryukina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-6407-6117, 344012, Russia, Rostov-on-Don, Mechnikov str., 43.

Anastasia A. Nikashina, PhD, Researcher, Department of Obstetrics and Gynecology, Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, laigash@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-8099-9093, 344012, Russia, Rostov-on-Don, Mechnikov str., 43.

Lubov G. Chikina, Dr. Sci. (Physics and Mathematics), Professor, Institute of Mathematics, Mechanics, and Computer Science, Southern Federal University, lchikina@sfedu.ru, https://orcid.org/0000-0002-2935-5839, 344090, Russia, Rostov-on-Don, Stachki ave., 200/1.

Corresponding author: Irina I. Krukier, biochem@rniiap.ru

©Коллектив авторов, 2021

О.Р. БАЕВ[1,2], А.О. КАРАПЕТЯН[1], Д.А. БАБИЧ[1], Г.Т. СУХИХ[1,2]

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МИФЕПРИСТОНА ДЛЯ ПРЕИНДУКЦИИ РОДОВ ПРИ АМБУЛАТОРНОМ И СТАЦИОНАРНОМ ПРИМЕНЕНИИ: ПРОТОКОЛ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИСПЫТАНИЯ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Цель: *Частота индуцированных родов неуклонно растет вследствие увеличения числа показаний. Подготовка шейки матки к родам обычно проводится в стационаре. Вместе с тем в последние годы появились исследования, указывающие на возможность амбулаторной преиндукции/индукции родов. Учитывая неинвазивность и простоту применения, представляет интерес использование мифепристона для подготовки шейки матки в амбулаторных условиях. В настоящее время этот препарат применяют в схеме амбулаторной подготовки при медикаментозном аборте. Однако недостаточно данных о его амбулаторном использовании для подготовки к родам. Целью данного исследования является сравнение эффективности и безопасности мифепристона для преиндукции родов при амбулаторном и стационарном применении.*

Материалы и методы: *Данное исследование является открытым рандомизированным контролируемым испытанием. Первородящие и повторнородящие женщины (n=300) с одноплодной беременностью, головным предлежанием плода, в 39–41^{+6} недель гестации, оценкой по шкале Бишоп 6 и менее баллов, наличием показаний для индукции родов, соответствующие критериям включения и при отсутствии критериев невключения в исследование, подписавшие информированное согласие на участие, будут распределены в случайном порядке в 2 группы: стационарную и амбулаторную. Пациентки в обеих группах будут проходить преиндукцию родов (1 или 2 таблетки мифепристона) согласно действующим в Российской Федерации клиническим рекомендациям по подготовке шейки матки к родам и родовозбуждению.*

Обсуждение: *Мы предполагаем, что амбулаторное применение мифепристона окажется столь же эффективным и безопасным, как и его применение в стационаре, что позволит в дальнейшем использовать его амбулаторно для снижения экономических затрат и повышения комплаентности пациенток к рекомендуемой тактике подготовки к родам.*

Регистрация исследования: *isrctn.com. ISRCTN26164110. Дата регистрации: 21 февраля 2020 г.*

Ключевые слова: *мифепристон, RU486, антипрогестин, индукция родов, индукция родов амбулаторно, рандомизированное исследование.*

Вклад авторов: Баев О.Р., Карапетян А.О., Бабич Д.А. – сбор анамнестических данных, оценка результатов лабораторных и инструментальных исследований, предоставление информации об исследовании участникам, набор полученных данных, проведение статистического анализа, изучение исходов, подведение заключения, подготовка протокола исследования; Баев О.Р. – оценка шейки матки по шкале Бишоп; Сухих Г.Т. – ревизия рукописи с внесением правок. Все авторы прочли и одобрили окончательный вариант публикации.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки. Исследование проводится и финансируется ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, следовательно, нет необходимости во внешнем финансировании. Медицинское обеспечение, заработная плата медицинского персонала, обследование пациентов – предмет повседневной работы Учреждения, поэтому не требуется дополнительных финансовых затрат.

Согласие пациентов на публикацию: Все пациенты, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на участие. Они проинформированы, что данные исследования будут опубликованы, однако их имена не будут использованы в письменных отчетах или публикациях.

Доступность данных и материалов: Наборы данных, использованные и/или проанализированные в ходе текущего исследования, могут быть доступны по определенному запросу. Также планируется создание онлайн-базы данных. Ссылка на базу данных будет предоставлена позднее.

Для цитирования: Баев О.Р., Карапетян А.О., Бабич Д.А., Сухих Г.Т. Сравнение эффективности и безопасности мифепристона для преиндукции родов при амбулаторном и стационарном применении: протокол рандомизированного контролируемого испытания. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 66-71
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.66-71

©A group of authors, 2021

O.R. BAEV[1,2], A.O. KARAPETYAN[1], D.A. BABICH[1], G.T. SUKHIKH[1,2]

COMPARISON OF OUTPATIENT WITH INPATIENT MIFEPRISTONE USAGE FOR CERVICAL RIPENING: STUDY PROTOCOL FOR A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Background: *The proportion of women who undergo labor induction steadily increases due to the increasing number of indications. Most inductions of labor are carried out in inpatient settings. However, outpatient induction may be more convenient to women and cheaper for health service providers. Mifepristone as a cervical ripening agent is rapidly gaining popularity. However, the current literature is lacking regarding the outcomes of its use in outpatient settings. It is also essential to compare clinical outcomes from outpatient with inpatient mifepristone for induction of labor. The present study aimed to evaluate the efficacy and safety of outpatient versus inpatient mifepristone for labor induction.*
Materials and methods: *This is a protocol for a randomized, prospective, open-label clinical trial. Primiparous and multiparous women (n=300) with a singleton pregnancy with fetus in the cephalic presentation at the gestational age between 39 and 41^{+6} weeks, cervical Bishop's score 6 or less, indications for labor induction, who meet all inclusion criteria, none of the exclusion criteria, and sign an informed consent form will be randomly allocated to one of two groups (outpatient and inpatient). The two groups will receive a standard protocolized cervical ripening with mifepristone (one or two doses).*
Discussion: *We expect outpatient management with mifepristone to be as effective and safe as an inpatient while increasing economic benefit and patients' compliance during cervical ripening.*
Trial registration: *isrctn.com. ISRCTN26164110. Registered on February 21th, 2020.*

Keywords: *mifepristone, RU486, antiprogestin, induction of labor, outpatient labor induction, randomized trial.*

Authors' contributions: Baev O.R., Sukhikh G.T. – concept and design of the study, manuscript editing; Baev O.R., Karapetyan A.O., Babich D.A. – data collection, statistical analysis, manuscript preparation, and editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Patient Consent for Publication: All patients will provide informed consent for the publication of their data. They will be notified that all records containing names or other personal identifiers will not be used in any written reports or publications.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study will be available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator. It is also planned to create an online database. Web link to datasets will be provided.

For citation: Baev O.R., Karapetyan A.O., Babich D.A., Sukhikh G.T. Comparison of outpatient with inpatient mifepristone usage for cervical ripening: study protocol for a randomized controlled trial. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 66-71 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.66-71

В настоящее время частота индуцированных родов растет, составляя около 20% всех беременностей. Основными показаниями являются: пролонгированная беременность, преждевременный разрыв плодных оболочек, артериальная гипертензия и преэклампсия, диабет [1]. Описаны различные методы, способствующие созреванию шейки матки и началу родовой деятельности. Среди наиболее часто используемых – применение простагландинов, окситоцина, баллонных расширителей цервикального канала и осмотических дилататоров [2].

В 1980 г. в лаборатории Russel Uclaf был разработан и лицензирован мифепристон (RU486) – первый препарат с антиглюкокортикоидным и антипрогестивным действиями. Мифепристон – стероидное соединение, которое является антагонистом прогестерона на уровне рецепторов, увеличивает сократительную активность миометрия и способствует созреванию шейки матки [3]. Сначала его применяли с целью медикаментозного прерывания беременности, позднее появились исследования по использованию для созревания шейки матки перед индукцией родов в доношенном сроке беременности [4]. Известно, что мифепристон увеличивает чувствительность миометрия к простагландинам, что в ряде случаев способствует началу родовой деятельности без дополнительного применения стимулирующих методов. В ходе исследований было продемонстрировано увеличение баллов по шкале Бишоп, снижение частоты кесарева сечения, родостимуляции окситоцином, поступления новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии после применения мифепристона для индукции родов [5–7].

Альтернативой традиционной индукции родов в стационаре является возможность пациентки находиться в домашних условиях после начала подготовки родовых путей. Как было продемонстрировано при сравнении механических методов индукции

родов в стационарных и амбулаторных условиях, пациентки предпочитали амбулаторное применение, что не сопровождалось повышением уровня тревожности [8, 9]. Экономические затраты на индукцию родов были ниже в амбулаторной группе.

В Кокрановском обзоре указано, что недостаточно доказательных данных для однозначного определения, какие именно методы индукции родов наиболее эффективны и безопасны при амбулаторном использовании [10]. Данный обзор включал исследования применения мифепристона в сравнении с плацебо (Elliott, 1998; Frydman, 1992; Giacalone, 1998; Lelaidier, 1994; Stenlund, 1999) [10]. Однако отсутствовала информация относительно влагалищных родов в течение 24 ч с момента начала индукции родов, продолжительности госпитализации, необходимости оказания экстренной помощи, а также тяжелой материнской заболеваемости и смертности, данных об интервале с момента рандомизации до родоразрешения [10]. Кроме того, имеются лишь ограниченные сведения относительно влияния мифепристона на состояние здоровья матери и новорожденного [10–12]. Следовательно, необходимо дальнейшее изучение применения мифепристона в амбулаторных условиях. Более того, нами не найдено сравнительных исследований применения мифепристона в амбулаторных и стационарных условиях для подготовки шейки матки к родам.

Проверяемая гипотеза.

- Является ли применение мифепристона для созревания шейки матки в амбулаторных условиях таким же эффективным, как в стационарных? (Не менее эффективно.)
- Является ли применение мифепристона для созревания шейки матки в амбулаторных условиях таким же безопасным, как в стационарных? (Не менее безопасно.)
- Является ли применение мифепристона для созревания шейки матки в амбулаторных условиях экономически более выгодным, чем в стационарных? (Превосходит по выгодности.)

Материалы и методы

Дизайн исследования

Данное исследование является открытым рандомизированным контролируемым испытанием.

Расчет выборки

Объем выборки исследования был определен на основании данных предыдущих исследований, указывающих, что ожидаемый результат успеха индукции (количество женщин со спонтанным началом родов или достижение 8 баллов по шкале Бишоп в течение 48 ч) был достигнут в 50% случаев плацебо и 75% мифепристона. Исходя из этих данных, при доверительной вероятности 0,05 с интервалом 95% требовалось по 135 пациентов в каждой группе для установления различий в группах. Учитывая возможную потерю данных, принято решение включить в каждую группу исследования по 150 человек, таким образом, объем выборки составил 300 пациентов.

Исследуемые группы. Набор пациентов

Беременные женщины включены в данное исследование в крупном медицинском центре города Москвы – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в промежутке январь 2020 г. – август 2021 г.

Исследование прошло рецензирование и одобрено Комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России 12.04.2018 г.

Решение о включении в исследование базируется на сборе анамнестических данных, результатах осмотра с определением степени зрелости шейки матки по шкале Бишоп. Используется модифицированная шкала Бишоп, представленная Королевским обществом акушеров и гинекологов [13]. Также все пациентки пройдут лабораторное и инструментальное обследование перед включением в исследование.

Критерии включения: возраст 18–45 лет, срок беременности 39–41^{+6} недель, одноплодная беременность, головное предлежание плода, оценка по шкале Бишоп 6 и менее баллов, наличие показаний для индукции родов (при которых проведение индукции может быть отложено на 24–48 ч), удовлетворительные данные кардиотокографии плода (КТГ). Для подтверждения срока беременности используются результаты УЗИ I триместра беременности (1-й скрининг).

Критерии невключения: поперечное положение плода или предлежание, отличающееся от головного, предполагаемая масса плода по данным УЗИ более 4500 г или наличие других данных относительно несоответствия размеров плода родовым путям матери, предлежание плаценты, кесарево сечение или другие оперативные вмешательства на матке в анамнезе, тяжелая преэклампсия, подтвержденный хориоамнионит, тяжелые формы различных заболеваний в анамнезе.

Первородящим и повторнородящим женщинам с одноплодной беременностью, головным предлежанием плода, в сроке беременности 39–41^{+6} недель, оценкой шейки матки по шкале Бишоп 6 и менее баллов, наличием показаний для индукции родов (при которых индукция родов может быть отложена на 24–48 ч), соответствующим критериям включения в исследование, с отсутствием критериев невключения предложено участие в данном исследовании и представлена вся необходимая информация в устной и письменной форме. Они информированы, что будут в случайном порядке включены в группы исследования, каждой пациентке будет предложено принять мифепристон и что целью исследования является определение эффективности и безопасности амбулаторного применения мифепристона для индукции родов. При желании участвовать в исследовании пациентка подписывает информированное согласие.

Рандомизация

Список последовательных номеров (количеством 300) сгенерирован до включения пациентов в исследование с помощью программы Excel, и каждый из номеров будет случайным образом присвоен пациентке одной из исследуемых групп – стационарной или амбулаторной с использованием непрозрачных запечатанных конвертов.

Перед принятием препарата врач-исследователь оценивает состояние плода по данным КТГ. При удовлетворительных данных КТГ пациентка принимает таблетку мифепристона и возвращается домой. Пациентку информируют относительно того, что при развитии схваток, возникновении болей в животе, кровянистых выделений, преждевременном излитии околоплодных вод или ухудшении шевелений плода необходимо обратиться в стационар. При отсутствии вышеописанных симптомов следует явиться на осмотр с целью оценки состояния плода и шейки матки через 24 ч. При достижении степени зрелости шейки матки 8 баллов и более по шкале Бишоп пациентку госпитализируют в родильное отделение с целью дальнейшей индукции родов: амниотомии, при отсутствии регулярных схваток в течение 4 ч – инфузии окситоцина. Если оценка шейки матки по шкале Бишоп составит менее 8 баллов, состояние плода будет удовлетворительным, пациентка получает вторую таблетку мифепристона амбулаторно с указанными выше рекомендациями. Через 24 ч беременную госпитализируют в родильное отделение. Дальнейший план индукции родов врач в стационаре определяет на основании оценки шейки матки по шкале Бишоп, согласно действующим клиническим рекомендациям по индукции родов. Если оценка по шкале Бишоп составляет 7 и менее баллов применяют осмотические расширители цервикального канала и/или простагландиновый гель Е2 интрацервикально (максимум 3 раза с интервалами в 6 ч). Если оценка по шкале Бишоп составляет 8 и более баллов – амниотомия и, при отсутствии регулярных схваток в течение 4 ч, инфузия окситоцина. До и после вмешательств проводят оценку состояния плода. Для пациенток стационарной группы план индукции родов мифепристоном и дальнейшее ведение аналогичны амбулаторной группе.

Изучаемые данные

Следующие данные будут зафиксированы в начале исследования при сборе анамнеза: возраст матери, рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), раса, данные гинекологического и акушерского анамнеза. В таблице 1 указаны основные условия, которые будут служить показанием для индукции родов.

В таблице 2 представлены компоненты, включенные в шкалу Бишоп для подсчета баллов. Оценка шейки матки по шкале Бишоп будет проводиться одним акушером-гинекологом.

После приема мифепристона будут оценены жалобы и различные симптомы (табл. 3).

Первичные исходы, которые будут изучены: изменение оценки по шкале Бишоп (увеличение бал-

Таблица 1. Показания для индукции родов

	Амбулаторно	Стационарно
Пролонгированная беременность		
Сахарный диабет / гестационный сахарный диабет		
Гипертензивные нарушения, включая преэклампсию		
Многоводие		
Макросомия плода		
Задержка роста плода		
Преждевременный разрыв плодных оболочек		
Другие		

Таблица 2. Шкала Бишоп

	Баллы			
	0	1	2	3
Положение	Кзади	По центру; кпереди	–	–
Консистенция	Плотная	Умеренно размягчена	Мягкая	–
Длина шейки матки, см	>4	2–4	1–2	<1
Открытие, см	<1	1–2	2–4	>4
Положение головки плода, см (относительно остей)	-3	-2	-1/0	+1/+2
			Общий балл	

Таблица 3. Жалобы и симптомы

	НЕТ	ДА	
		Дата	Время
Тошнота, рвота			
Диарея			
Маточные сокращения			
Боли в животе			
Кровянистые выделения			
Преждевременный разрыв плодных оболочек			
Ухудшение шевелений плода			
Другие (указать)			

лов) спустя 24 и 48 ч после приема мифепристона, дополнительное использование простагландина Е2 и/или механических методов подготовки шейки матки к родам, окситоцина, частота оперативных родов.

Вторичные исходы, которые будут изучены: интервал с момента начала индукции родов до родов (от приема первой таблетки мифепристона до родов), частота побочных эффектов, перинатальные исходы.

Вмешательство

Перед индукцией будет проведена оценка шейки матки по шкале Бишоп одним акушером-гинекологом (доктор медицинских наук, профессор, руководитель родильного отделения), который является единственным человеком, имеющим доступ к рандомизации. Пациенткам из исследуемых групп будет проведена индукция родов согласно действующим клиническим рекомендациям – прием мифепристона (1 или 2 таблетки) – амбулаторно или в стационаре.

Статистический анализ

Статистический анализ будет проводиться после полного набора данных у всех пациенток, с применением программы SPSS Statistics 21. Значимость различий данных будет установлена при 0,05.

Обсуждение

Частота индукции родов растет в последние десятилетия и значительно различается между странами и лечебными учреждениями. Целью проведения индукции родов является снижение материнской и/или перинатальной заболеваемости и смертности.

В настоящее время доступные методы индукции родов не считаются специфическими, поскольку ни один из них не гарантирует успеха и не считается абсолютно безопасным. Среди различных медикаментозных методов индукции родов окситоцин и простагландины остаются наиболее популярными и распространенными в современном акушерстве. Мифепристон также применяется для индукции родов в позднем сроке беременности ввиду антагонистического действия по отношению к прогестерону, что повышает сократительную активность матки и чувствительность миометрия к простагландинам. Следовательно, первым вопросом, на который предстоит ответить в результате проведения данного исследования, является: эффективно ли амбулаторное применение мифепристона для индукции родов?

Не менее важным аспектом является безопасность применяемых методов для матери и плода. Таким образом, вторым вопросом, на который предстоит ответить в результате проведения данного исследования, является: безопасно ли амбулаторное применение мифепристона для индукции родов так же, как и стационарное?

По сравнению со спонтанным началом родовой деятельности индукция родов ассоциируется с длительным пребыванием в стационаре, увеличением частоты применения эпидуральной аналгезии, кесарева сечения и послеродовых кровотечений. Индукция родов оказывает влияние на женщин в плане родового опыта, приводя к изменению предпочтений, в ряде случаев места деторождения. Женщины отмечают большую необходимость в обезболивании родов, менее позитивно относятся к своим родам и считают процесс индукции родов испытанием. Согласно данным исследований, у значительной части женщин, госпитализированных в начале родов, применяются различные вмешательства (амниотомия, родостимуляция), чаще возникает необходимость в реанимации новорожденных с переводом в специальные отделения выхаживания и более продолжительно пребывание в стационаре. Таким образом, предпочтительным является пребывание в более комфортных условиях в латентной фазе родов – дома. Амбулаторное проведение индукции родов позволяет беременным вступить в роды в домашних условиях и госпитализироваться в стационар в активной фазе родов.

Индукция родов также оказывает влияние на ресурсы стационара и его кадрового состава, значительно увеличивая занятость коек и необходимость вовлечения персонала в сферу родовспоможения. Таким образом, третий вопрос, на который предстоит ответить в результате проведения данного исследования: является ли амбулаторное проведение индукции родов мифепристоном в поздние

сроки беременности более экономически выгодным по сравнению со стационарным?

300 беременных женщин будут включены в исследование и разделены на 2 группы (амбулаторная или стационарная) согласно рандомизации для получения ответов на поставленные вопросы.

В случае получения положительных результатов исследования станет возможным рекомендовать амбулаторное применение мифепристона в будущих клинических рекомендациях.

Литература/References

1. *Coates D., Makris A., Catling C., Henry A., Scarf V., Watts N.* et al. A systematic scoping review of clinical indications for induction of labour. PLoS One. 2020; 15(1): e0228196. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0228196.
2. *Penfield C.A., Wing D.A.* Labor induction techniques: which is the best? Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2017; 44(4): 567-82. https://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2017.08.011.
3. *Schatz F., Papp C., Aigner S., Krikun G., Hausknecht V., Lockwood C.J.* Biological mechanisms underlying the clinical effects of RU 486: modulation of cultured endometrial stromal cell stromelysin-1 and prolactin expression. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82(1): 188-93. https://dx.doi.org/10.1210/jcem.82.1.3677.
4. World Health Organization. Medical management of abortion. Geneva: World Health Organization; 2018.
5. *Athawale R., Acharya N., Samal S., Hariharan C.* Effect of mifepristone in cervical ripening for induction of labor. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2013; 2(1): 35-8. https://dx.doi.org/10.5455/2320-1770.ijrcog20130206.
6. *Yelikar K., Deshpande S., Deshpande R., Lone D.* Safety and efficacy of oral mifepristone in pre-induction cervical ripening and induction of labour in prolonged pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. India. 2015; 65(4): 221-5. https://dx.doi.org/10.1007/s13224-014-0584-6.
7. *Hapangama D., Neilson J.P.* Mifepristone for induction of labour. Cochrane Database Syst. Rev. 2009; (3): CD002865. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002865.pub2.
8. *Wise M.R., Marriott J., Battin M., Thompson J.M.D., Stitely M., Sadler L.* Outpatient balloon catheter vs inpatient prostaglandin for induction of labour (OBLIGE): a randomised controlled trial. Trials. 2020; 21(1): 190. https://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-4061-5.
9. *Wilkinson C., Adelson P., Turnbull D.* A comparison of inpatient with outpatient balloon catheter cervical ripening: a pilot randomized controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2015; 15: 126. https://dx.doi.org/10.1186/s12884-015-0550-z.
10. *Vogel J.P., Osoti A.O., Kelly A.J., Livio S., Norman J.E., Alfirevic Z.* Pharmacological and mechanical interventions for labour induction in outpatient settings. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; (9): CD007701. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007701.pub3.
11. *Баев О.Р., Бабич Д.А.* Сравнение эффективности индукции родов при беременности «Full term» и «Late term». Акушерство и гинекология. 2020; 2: 97-103. [Baev O.R., Babich D.A. Comparison of the efficiency of labor induction in full term and late term pregnancies. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020;(2): 97-103. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.97-103.
12. *Тысячный О.В., Баев О.Р., Кречетова Л.В.* Течение и исходы родов в зависимости от тактики ведения при пролонгированной беременности. Акушерство и гинекология. 2016; 7: 28-33. [Tychychnyi O.V., Baev O.R., Krechetova L.V. The course and outcomes of labor in relation to management tactics during prolonged pregnancy. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2016; (7): 28-33. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.28-33.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; RCOG Clinical Effectiveness Support Unit. Induction of labour. Evidence-based Clinical Guideline Number 9. London: RCOG Press; 2001.

Поступила 17.08.2021
Принята в печать 02.09.2021
Received 17.08.2021
Accepted 02.09.2021

Сведения об авторах:

Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор; руководитель 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Департамента профессионального образования, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(916)389-75-22; metod_obsgyn@hotmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Карапетян Анна Овиковна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии Департамента профессионального образования, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, врач родильного отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(905)706-84-81; anne-89@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8555-144X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Бабич Дмитрий Александрович, к.м.н., врач 1-го родильного отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(903)295-05-05, babich.d@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-3264-2038117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Сухих Геннадий Тихонович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)438-18-00, g_sukhikh@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7712-1260, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Авторы, ответственные за переписку: Баев Олег Радомирович., o_baev@oparina4.ru; Бабич Дмитрий Александрович, d_babich@oparina4.ru

Authors' information:

Oleg R. Baev, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the 1st Maternity Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(916)389-75-22, metod_obsgyn@hotmail.com, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4.

Anna O. Karapetyan, Ph.D., Obstetrician Gynecologist at the1st Maternity Department, V.I. Kulakov NMRC, Ministry of Health of Russia, +7(905)706-84-81, anne-89@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8555-144X, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4.

Dmitry A. Babich, Ph.D., Obstetrician Gynecologist at the1st Maternity Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(903)295-05-05, babich.d@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-3264-2038, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4.

Gennady T. Sukhikh, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the RAS, Director of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Faculty of Postgraduate Professional Training of Physicians, I.M. Sechenov First MSMU, Miistry of Health of Russia (Sechenov University), +7(495)438-18-00, g_sukhikh@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-7712-1260, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4.

Corresponding authors: Oleg R. Baev, o_baev@oparina4.ru; Dmitry A. Babich, d_babich@oparina4.ru

©Коллектив авторов, 2021

Н.В. МАШИНЕЦ, В.Н. ДЕМИДОВ, Е.И. ДОРОФЕЕВА, Ю.Л. ПОДУРОВСКАЯ, А.А. БУРОВ, Е.А. ФИЛИППОВА, А.В. КОЗЛОВА, Е.А. КУЛАБУХОВА, А.И. ГУС

ПРЕНАТАЛЬНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА И ИСХОДЫ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ ЛЕГКОГО У ПЛОДА. ОПЫТ ЦЕНТРА ЗА 10-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД: 363 НАБЛЮДЕНИЯ

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

Цель: *Анализ возможности пренатальной ультразвуковой диагностики и оценка исходов у плодов с врожденными пороками легких.*

Материалы и методы: *С 2010 по 2019 гг. на консилиум в Центр обратились 363 беременные с пренатально выявленными пороками легких у плода.*

Результаты: *Наиболее часто пороки легких диагностированы в сроках 20–22 недели гестации (96,7%). При эхографии основными признаками заболевания являлись повышение эхогенности легочной ткани (100%), увеличение в размерах патологического легкого, наличие кист (71,9%), смещение средостения в контралатеральную сторону. При динамическом наблюдении положительная динамика течения заболевания установлена в 77,7% наблюдений, из них в 12,3% отмечено полное исчезновение ранее выявляемых признаков, отсутствие изменений отмечено в 18,2%. Водянка плода выявлена у 4,4% плодов. Родоразрешение в Центре проведено у 271 беременной, родился живым 271 ребенок. Точность ультразвуковой диагностики пороков легких составила 92,6%. Хирургическое лечение проведено 84,9% новорожденным, послеоперационная летальность составила 0,5% (1 недоношенный новорожденный).*

Заключение: *Применение эхографии позволяет с высокой точностью диагностировать внутриутробно пороки развития легких. Общая летальность плодов и детей с данной патологией с учетом внутриутробной и постнатальной составила 4,7%, из них 4,4% – дооперационная и 0,3% – послеоперационная.*

Ключевые слова: *эхография, плод, кистозно-аденоматозный порок развития легких, легочная секвестрация, пренатальная диагностика.*

Вклад авторов: Машинец Н.В., Дорофеева Е.И. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Машинец Н.В., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Буров А.А., Филиппова Е.А., Козлова А.В., Кулабухова Е.А. – сбор и обработка материала; Демидов В.Н., Гус А.И. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Машинец Н.В., Демидов В.Н., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Буров А.А., Филиппова Е.А., Козлова А.В., Кулабухова Е.А., Гус А.И. Пренатальная ультразвуковая диагностика и исходы врожденных пороков легкого у плода. Опыт Центра за 10-летний период: 363 наблюдения. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 72-80
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.72-80

©A group of authors, 2021

N.V. MASHINETS, V.N. DEMIDOV, E.I. DOROFEEVA, YU.L. PODUROVSKAYA, A.A. BUROV, E.A. FILIPPOVA, A.V. KOZLOVA, E.A. KULABUKHOVA, A.I. GUS

PRENATAL ULTRASOUND DIAGNOSIS AND OUTCOMES OF CONGENITAL LUNG MALFORMATIONS: THE CENTER'S 10-YEAR EXPERIENCE WITH 363 CASES

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective: *To investigate the feasibility of prenatal ultrasound diagnosis and to evaluate the outcomes of fetal congenital lung malformations.*

Materials and methods: *The study included 363 pregnant women admitted to the Center from 2010 to 2019, fetal lung malformations were diagnosed prenatally in all the patients.*

Results: *Lung malformations were most frequently diagnosed at 20–22 weeks' gestation (96.7%). The ultrasound examination revealed the main signs of the disease, namely, an increase in the lung tissue echogenicity (100%),*

enlarged pathological lung, the presence of cysts (71.9%), and mediastinal shift to the contralateral side. Positive changes in the course of the disease were observed in 77.7% of patients, previously detected signs disappeared completely in 12.3% of them; no changes were noted in 18.2% of cases. Fetal hydrops was identified in 4.4% of fetuses. A total of 271 pregnant women had a delivery at the Center, and 271 children were born alive. The accuracy of ultrasound diagnosis of lung malformations was 92.6%. Surgical treatment was performed in 84.9% of newborns; postoperative mortality was 0.5% (one preterm newborn).

Conclusion: *Ultrasound examination provides a highly accurate intrauterine diagnosis of lung malformations. Total fetal and child mortality from this pathology was 4.7%, including 4.4% of deaths which occurred preoperatively and 0.3% postoperative deaths.*

Keywords: *ultrasonography, fetus, congenital lung malformations, congenital pulmonary airway malformation, congenital cystic adenomatoid malformation, pulmonary sequestration, prenatal diagnosis.*

Authors' contributions: Mashinets N.V., Dorofeeva E.I. – concept and design of the study, manuscript drafting; Mashinets N.V., Dorofeeva E.I., Podurovskaya Yu.L., Burov A.A., Filippova E.A., Kozlova A.V., Kulabukhova E.A. – data collection and analysis; Demidov V.N., Gus A.I. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data and associated images.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Mashinets N.V., Demidov V.N., Dorofeeva E.I., Podurovskaya Yu.L., Burov A.A., Filippova E.A., Kozlova A.V., Kulabukhova E.A., Gus A.I. Prenatal ultrasound diagnosis and outcomes of congenital lung malformations: the Center's 10-year experience with 363 cases. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 72-80 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.72-80

Кистозно-аденоматозная мальформация легких (КАМЛ) и легочная секвестрация (ЛС) являются наиболее частыми врожденными пороками развития легких плода и новорожденного. КАМЛ возникает в результате нарушения формирования терминальных бронхиол с образованием в ткани легкого различного диаметра кист [1–4]. ЛС – это участок аномально развитой легочной паренхимы, не связанный напрямую с воздухоносными путями, его кровоснабжение осуществляется по аномальным сосудам из системного кровотока – аорты и ее ветвей [3–5].

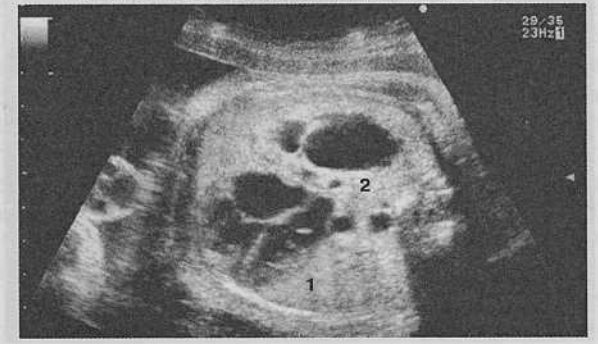
Частота встречаемости КАМЛ широко варьирует, от 1:2000–3000 до 1:35 000 к общему числу новорожденных [6–10]. Частота встречаемости ЛС точно неизвестна, что связано с относительной редкостью данного заболевания [5].

Морфологическая классификация КАМЛ, предложенная J. Stocker, основана на размере кист и характере выстилающего их эпителия. Она одинаково удобна для описания как поражения собственно легочной ткани, так и секвестров легкого: I тип – большие кисты 2–10 см в диаметре, выстланные многослойным эпителием, II тип – кисты 0,5–2 см, выстланные цилиндрическим эпителием, III тип – микрокисты, менее 0,5 см в диаметре, выстланные кубическим эпителием. Впоследствии к этой оригинальной классификации было добавлено еще два типа: 0 тип – солидная ткань и IV тип – одна большая киста. Эти два типа составляют всего 5% всех кистозно-аденоматозных пороков развития легкого (КАПРЛ) [11]. В настоящее время существует мнение, что КАМЛ и ЛС нельзя всегда рассматривать как самостоятельные нозологические единицы. Морфологические исследования свидетельствуют о том, что около 50% КАМЛ и ЛС являются «гибридными формами», имеющими как признаки аномального строения ткани собственно легкого, так и характерные для секвестрации особенности кровоснабжения патологического участка [3, 11–14]. В целом происхождение, морфологические особенности и клинические данные этих заболеваний очень схожи, что позволяет объединить их в группу КАПРЛ (рис. 1–4).

Сопутствующая патология при КАПРЛ выявляется в 3–22% случаев. Наиболее часто это аномалии сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы, врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) [1, 8, 11, 12, 15]. Хромосомная патология встречается крайне редко [8].

Классификация ЛС основана на локализации и связи с долей легкого. Интралобарный секвестр располагается в пределах доли легкого, они покрыты единым листком плевры, часто отсутствует четкая граница между тканью секвестра и нормальной легочной паренхимой. Экстралобарный секвестр полностью отделен от легкого и имеет собственную

Рис. 1. Эхограмма. Беременность 26 недель. Трансабдоминальное поперечное сканирование грудной клетки плода
1 – сердце, 2 – правое легкое (множественные кисты).
Пренатальный и интраоперационный диагноз: Кистозно-аденоматозный порок развития верхней доли правого легкого.
Патологогистологическое заключение: Врожденная кистозно-аденоматозная мальформация легких, I тип.



плевру, может располагаться в плевральной полости или в поддиафрагмальном пространстве, обычно ретроперитонеально [5].

Пренатальная диагностика аномалий легочной ткани в основном возможна с 20–21-й недели беременности [1, 3, 8, 11, 16]. При эхографии в грудной клетке плода определяется увеличение размеров и повышение эхогенности всего легкого или его части с наличием или отсутствием в нем кистозных включений. В подавляющем числе наблюдений изменениям подвергается одна из долей легкого, и процесс имеет одностороннюю локализацию (более чем в 95% случаев) [1, 3, 8, 11]. В 26–28 недель беременности наблюдается пик роста легочной патологии [1, 8]. В дальнейшем, обычно после 32 недель, может происходить уменьшение размера или полное исчезновение внутриутробных эхографических признаков данной патологии [4, 6, 9, 12, 17–20].

Исходы для новорожденного расцениваются как благоприятные в случае неосложненного внутриутробного течения заболевания. Выживаемость новорожденных составляет 88–97% [8, 11, 12]. Неблагоприятным вариантом течения беременности при легочной мальформации является развитие водянки плода [1, 2, 11]. Во внутриутробном периоде появление данного осложнения при пороках легкого отмечено в 5–9% наблюдений [8, 12], что значительно ниже, чем в популяции. По данным литературы, частота встречаемости неиммунной водянки плода составляет 1 на 3000–4000 новорожденных [20–22]. При консервативной тактике ведения беременности при водянке плода частота летального исхода варьирует в пределах 50–100% [11, 12]. В настоящее время при развитии данного осложнения внутриутробно у плода с пороком легкого возможно проведение хирургического лечения: при наличии крупных кистозных полостей – торакоамниотическое шунтирование [8, 12], склеротерапия [23], при ЛС – внутриутробная лазерная коагуляция питающего сосуда [12].

Как уже отмечалось ранее, в процессе прогрессирования беременности к окончанию III триместра в 15–50% случаев происходит исчезновение патоло-

Рис. 2. Эхограмма. Беременность 22 недели. Трансабдоминальное поперечное сканирование грудной клетки плода
1 – левое легкое (в нижних отделах образование повышенной эхогенности).
Пренатальный диагноз: Секвестр нижних отделов левого легкого.
Интраоперационный диагноз: Интралобарный секвестр нижней доли левого легкого в сочетании с аденоматозом нижней доли левого легкого.
Патологогистологическое заключение: Врожденная кистозно-аденоматозная мальформация легких II типа по Стокеру в секвестре легочной ткани, признаки кистозно-аденоматозной мальформации II типа ткани легкого.



Рис. 3. Эхограмма. Беременность 36 недель. Трансабдоминальное поперечное сканирование живота плода
1– забрюшинный секвестр, 2 – желудок.
Пренатальный и интраоперационный диагноз: Экстралобарная секвестрация легочной ткани забрюшинной локализации слева.
Патологогистологическое заключение:
Врожденная кистозно-аденоматозная мальформация легких II типа по Стокеру в секвестре легочной ткани.



Рис. 4. Эхограмма. Беременность 22 недели 6 дней. Трансабдоминальное поперечное сканирование грудной клетки плода
1 – сердце, 2 – левое легкое (повышенная эхогенность, множественные кисты).
Пренатальный диагноз: Кистозно-аденоматозный порок развития нижней доли левого легкого.
Интраоперационный диагноз: Интралобарный секвестр нижней доли левого легкого.
Патологогистологическое заключение: Врожденная кистозно-аденоматозная мальформация легких II типа по Стокеру в секвестре легочной ткани.



тических признаков рассматриваемой патологии [1, 8, 11, 12]. Однако после обследования новорожденных (КТ или МРТ с контрастированием сосудов) «исчезнувшая» патология вновь обнаруживается в 60–100% случаев [6, 11, 12]. При этом авторы отмечают низкую диагностическую точность рентгенографии (около 60%) по сравнению с КТ.

Тактика ведения беременности при патологии легких зависит от размеров образования. Большие размеры образования и смещение средостения требуют родоразрешения в условиях специализированного стационара с возможностью оказания хирургической помощи [1, 7].

Тактика ведения новорожденных с бессимптомным течением заболевания неоднозначна. Часть специалистов придерживаются консервативной тактики ведения [1, 7, 16, 24]. Однако большинство детских хирургов полагают, что проведение плановой операции до появления явных симптомов более безопасно и дает лучшие результаты. Пациенты с данной патологией легких, диагностированной внутриутробно, несмотря на отсутствие симптомов после рождения, должны быть обследованы в возрасте 4–6 недель, а в возрасте 3–6 месяцев в случае необходимости им проводится резекция пораженного участка легкого или секвестрэктомия [23]. При этом важно отметить, что ранняя резекция патологического участка легкого может также способствовать компенсаторному росту и увеличению нормального легкого [3, 4, 25–28].

Материалы и методы

Нами проведен анализ медицинской документации 363 беременных, которые обратились на пренатальный консилиум специалистов Центра в период с 01.01.2010 по 31.12.2019 гг. по поводу выявленного порока легких у плода.

При всех обращениях проводили экспертное ультразвуковое исследование плода по стандартной методике с необходимыми измерениями и оценкой в системе Astraia, а также экспертное ЭхоКГ плода. Ультразвуковое исследование осуществляли при помощи приборов Siemens SONOLINE Elegra (Германия), Alfa 10, Aloka (Япония), Voluson E8 (GE) с использованием трансабдоминального конвексного датчика частотой 3,5 МГц и линейного датчика с частотой 7,5 МГц. Наряду с этим всем пациенткам проводилась допплерография и кардиотокография с использованием полностью автоматизированного отечественного кардиомонитора фирмы «Уникос» (Москва).

При обнаружении отклонений в развитии легких у плода определяли сторону поражения, размеры и эхоструктуру патологического очага и эхографически здоровых участков пораженного легкого, контралатерального легкого, оценивали наличие и размеры кистозных полостей, их количество, а также выявляли признаки и степень смещения средостения. В режиме допплеровского картирования изучали кровоснабжение аномального участка легкого. Общий осмотр всех органов и систем плода выполняли для исключения других врожденных аномалий, а также осложнений – сердечной недостаточности и неиммунной водянки.

При осмотре в III триместре беременности оценивали ультразвуковую динамику картины легких плода и сравнивали с первичными данными (собственными или по данным медицинской документации).

В случае рождения ребенка в Центре проводили обследование новорожденного для уточнения диагноза и выявления показаний к хирургическому лечению.

Результаты

За 10-летний период в Центре проведен анализ 363 беременностей с пренатально выявленными врожденными пороками легкого у плода. В 48/363 (13,2%) наблюдениях первичный диагноз был установлен на базе отделения ультразвуковой и функциональной диагностики Центра. В остальных наблюдениях (315/363 (86,8%)) признаки врожденного порока развития легочной ткани обнаружены на ультразвуковом скрининге по месту жительства.

Срок первичной диагностики врожденного порока легкого, по данным медицинской документации, в 351/363 (96,7%) наблюдении составил 20–22 недели, в 12/363 (3,3%) наблюдениях – 13–19 недель.

В сроках от 13 до 28 недель (в среднем 23±2 недели) пренатальный консилиум в Центре прошли 192/363 (52,9%) женщины. В 171/363 (47,1%) наблюдении первичное посещение консилиума имело место в III триместре беременности, в связи со значительной территориальной удаленностью регионов консультации этих женщин в ранних сроках беременности были проведены по телемедицинской связи – определяли тактику дальнейшего наблюдения и рекомендовали очную явку после 32-й недели.

При первичном ультразвуковом исследовании патологический процесс несколько чаще диагностировали в левом легком (95/192 (49,5%)), чем в правом (85/192 (44,3%)), а также в забрюшинном пространстве (12/192 (6,2%)).

Повышение эхогенности и увеличение размеров пораженного легкого было выявлено во всех наблюдениях (192/192 (100%)). У 138/192 (71,9%) плодов в структуре патологически измененного легкого обнаружены кисты, при этом в 107/138 (77,5%)) наблюдениях они были множественными, в 31/138 (22,5%) – единичными. Диаметр кист варьировал от 0,5 см до 10 см. Наиболее часто встречались небольшие кисты (менее 2 см) – 87/138 (63%) наблюдений, тогда как крупные (2–5 см) и гигантские (более 5 см) – гораздо реже, соответственно в 45/138 (32,6%) и 6/138 (4,3%) наблюдениях. Смещение средостения увеличенным легким выявлялось в подавляющем большинстве наблюдений II триместра (156/192 (81,3%), при этом значительное увеличение размеров пораженной части легкого чаще было связано с его кистозным строением (121/156 (77,6%)), чем солидным (35/156 (22,4%)). ЛС забрюшинной локализации установлена в 12/192 (6,2%) наблюдениях.

Следует отметить, что при обнаружении объемного образования забрюшинного пространства необходимо проводить дифференциальную диагности-

ку с образованиями надпочечника. Для ЛС забрюшинного расположения характерны повышенная эхогенность и четкие контуры, а также выявление отдельного питающего сосуда. Необходима также четкая визуализация ипсилатерального надпочечника отдельно от образования.

Осложненное течение порока легкого во II триместре беременности выявлено в 11/192 (5,7%) наблюдениях, среди них гидроперикард (1), гидроперикард и гипертрофия миокарда (1), асцит (1), многоводие (2), признаки универсального отека тканей плода с накоплением жидкости в полостях – неиммунная водянка плода (6).

Ультразвуковое исследование в III триместре беременности (как первичное, так и в динамике) было выполнено 318/363 (87,6%) пациенткам. При этом сравнивали эхографическую картину легких плода с данными II триместра, полученными в ходе собственного первичного исследования (при повторном посещении консилиума – 145/363 (39,9%)) либо содержащимися в медицинской документации из региона (при первичном обращении в позднем сроке – 173/363 (47,7%)). В 45/363 (12,4%) случаях данные получить не удалось в связи с неявкой на повторное исследование. Положительная динамика патологии легких плода была установлена в 247/318 (77,7%) наблюдениях, это проявлялось уменьшением размера патологического очага, количества и размера кистозных полостей, уменьшении выраженности смещения средостения, исчезновении жидкости в полости перикарда. При этом в ряде случаев при повторных исследованиях признаков порока развития легкого обнаружить не удавалось вовсе (39/318 (12,3%)). Отсутствие изменений порока легких констатировано в 58/318(18,2%) наблюдениях, при этом все объемные образования забрюшинного пространства сохраняли свою форму, размеры и ультразвуковые характеристики. Отрицательная динамика в виде нарастания размеров порочной части легкого и присоединения признаков неиммунной водянки плода установлена у 12/318 (3,8%) пациенток. В одном наблюдении при первично выявленной гигантской кисте с признаками нарастания сердечной недостаточности и появления асцита у плода произведена попытка внутриутробного шунтирования кистозной полости, которая позволила снизить внутригрудное напряжение и добиться положительной динамики состояния плода (1/318 (0,3%)).

На пренатальном этапе диагностики устанавливали пять видов диагноза: КАМЛ – 181/363 (49,9%), секвестр легкого – 66/363 (18,2%), объемное образование забрюшинного пространства (секвестр легкого) – 22/363 (6,1%), КАПРЛ – 89/363 (24,4%), киста легкого – 5/363 (1,4%). Сопутствующие аномалии других органов и систем были диагностированы у 26 плодов (26/363; 7,2%), среди них ВДГ – 8 (2,2%), пороки сердечно-сосудистой системы – 8 (2,2%), мочевыделительной системы – 4 (1,1%), желудочно-кишечного тракта – 5 (1,4%), наружных половых органов – 1 (0,3%). В 4 наблюдениях порок легкого встретился при многоплодной беременности (4/363 (1,1%)), при этом в 3 наблюдениях – у одного плода из двойни, в одном – у обоих плодов.

Признаки осложненного течения порока легкого у плода (накопление жидкости в полостях, развитие неиммунной водянки) на протяжении беременности выявлены у 16/363 (4,4%) пациенток, среди них у 11 – в начале II триместра беременности и у 5 – в конце (до 30 недель гестации). Исход одной беременности с ранним появлением многоводия нам неизвестен. В 4 наблюдениях отмечена положительная динамика в виде самопроизвольного исчезновения жидкости из полостей (3) и при помощи внутриутробного шунтирования (1). Две беременности были прерваны в сроке до 22 недель, в двух случаях установлена внутриутробная гибель плодов, в остальных семи беременность закончилась рождением детей разной степени недоношенности с признаками неиммунной водянки и ранней смертью вследствие тяжелой некупируемой дыхательной и полиорганной недостаточности.

Родоразрешение 271 беременной с пренатальным диагнозом врожденного порока легкого у плода состоялось в акушерских отделениях Центра. Родился живым 271 ребенок (в 1 наблюдении – двойня с поражением легкого у обоих детей), в 1 случае произошла внезапная внутриутробная гибель доношенного плода до начала родовой деятельности (по данным патологоанатомического исследования, вследствие острой гипоксии при формировании истинного узла пуповины (1/272 (0,4%)).

Признаки интранатальной асфиксии средней и тяжелой степени в раннем неонатальном периоде наблюдали у 26/271 (9,6%) детей, при этом реанимационные мероприятия с интубацией трахеи и искусственной вентиляцией легких с рождения потребовались только в 13 случаях: у 8 детей с ВДГ, у 4 с неиммунной водянкой и у 1 с крупной кистой легкого. В подавляющем большинстве родоразрешений признаков интранатальной асфиксии не наблюдали (245/271 (90,4%)).

Всем детям с пренатально установленным диагнозом врожденного порока легкого был выполнен стандартный комплекс исследований легких (рентгенография в прямой проекции, УЗИ плевральных полостей и забрюшинного пространства, КТ или МРТ органов грудной клетки и брюшной полости). Умершим в раннем неонатальном периоде детям, а также мертворожденному ребенку диагноз подтвержден при патологоанатомическом исследовании. Спектр выявленных пороков развития органов грудной клетки представлен в таблице 1.

Таким образом, пренатально выявленный врожденный порок развития легкого был подтвержден после рождения у 252/272 (92,6%) новорожденных детей, у 12/272 (4,4%) констатировано разрешение внутриутробной патологии. У 9/272(3,3%) новорожденных оказались другие пороки развития органов грудной клетки. В 3 наблюдениях у детей с врожденной диафрагмальной грыжей признаков поражения легочной ткани установлено не было, в 2 наблюдениях выявлена гипоплазия одного легкого в сочетании с викарной гипертрофией контралатерального, в 2 – диагностированы бронхогенные

кисты разной локализации, в 1 – небольших размеров лимфангиома средостения и в 1 наблюдении не подтвердился ни порок легкого, ни врожденная диафрагмальная грыжа – у ребенка имелась небольшая парциальная релаксация левого купола диафрагмы.

Как уже отмечалось выше, в 39/318 (12,3%) наблюдениях, проведенных в динамике в конце беременности, эхографические признаки патологии легких отсутствовали, 35 детей из этой группы рождены и обследованы в Центре. Истинное разрешение процесса подтверждено только у 4 детей, в остальных случаях установлены выявленные ранее признаки порока легочной ткани.

Анализ точности пренатальной нозологической диагностики пороков легкого у новорожденных представлен в таблице 2.

Точность нозологической пренатальной диагностики невелика, за исключением забрюшинной локализации ЛС, как и врожденных пороков развития легкого в целом. Возможно, это связано с многообразием ультразвуковой картины КАМЛ и ЛС на пренатальном этапе и отсутствием их патогномоничных признаков, а также нередким развитием «гибридных» пороков, что и обусловливает нозологические ошибки диагностики.

Хирургическое лечение по поводу врожденного порока развития легочной ткани в периоде новорожденности выполнено 214/252 (84,9%) детям. В 32 наблюдениях была избрана консервативная тактика – в связи с небольшими размерами поражения легочной ткани и отсутствием клинических признаков дыхательной недостаточности (32/252; 12,7%). В 5 наблюдениях оперативное вмешательство не выполнено в связи с тяжестью состояния и ранней смертью: у 3/252 (1,2%) детей с неиммунной водянкой плода, у 2/252 (0,8%) – с сочетанной врожденной диафрагмальной грыжей. 1 ребенок родился мертвым (1/252 (0,4%)). Хирургические вмешательства у 199/214 (93%) детей были выполнены миниинвазивным торакоскопическим доступом, что уменьшает операционную травму, сокращает длительность послеоперационного периода и обеспечивает хороший косметический результат. С 2012 г. все операции при врожденных пороках развития легких выполняются при помощи видеоэндоскопической техники. В послеоперационном периоде проведено морфологическое исследование

Таблица 1. Пороки развития органов грудной клетки, выявленные у новорожденных

Нозологическая форма	*n* (%)
КАМЛ	135 (49,62%)
Секвестрация легкого	65 (23,9%)
КАМЛ + секвестрация легкого	27 (9,93%)
Секвестрация легкого забрюшинной локализации	22 (8,09%)
Здоров	12 (4,40%)
Бронхогенная киста (легкого, средостения)	2 (0,74%)
Гипоплазия легкого	2 (0,74%)
Лимфангиома средостения	1 (0,37%)
ВДГ	3 (1,1%)
ВДГ + секвестрация легкого	1 (0,37%)
ВДГ + КАМЛ	2 (0,74%)
Всего	272 (100%)

Таблица 2. Анализ точности пренатальной нозологической диагностики пороков легкого у новорожденных

Нозологическая форма	Пренатальный диагноз	Клинический диагноз	% точности
	n	*n*	
КАМЛ	137	77	56,2%
ЛС	45	17	37,8%
Забрюшинное образование (ЛС)	16	15	93,8%
Киста легкого	5	1	20%
КАПРЛ	68	64	94,1%
КАПРЛ + КАМЛ + ЛС + киста легкого	255	241	94,5%

всех образцов удаленных тканей, диагнозы врожденных пороков легочной ткани были подтверждены.

Хирургическое лечение было эффективным у 213/214 (99,5%) детей. Они выписаны домой. Рост и развитие соответствовали возрасту по данным катамнестического наблюдения длительностью от 1 месяца до 10 лет. Послеоперационная летальность составила 0,5% – 1/214 недоношенный ребенок с выраженной незрелостью легочной ткани условно здоровых долей легкого. Несмотря на успешно проведенное удаление патологической доли легкого, смерть наступила из-за нарастающей тяжелой дыхательной недостаточности.

На основании известных нам исходов 318 плодов и детей с врожденными пороками развития легкого (272 – рожденные в условиях нашего Центра и 46 – в других лечебных учреждениях) общая летальность с учетом внутриутробных и постнатальных потерь составила 15/318 (4,7%), дооперационная – 14/318 (4,4%) и послеоперационная – 1/318 (0,3%). Положительный результат беременности и лечения новорожденных мы наблюдали в 303/318 (95,3%) наблюдениях.

Обсуждение

КАМЛ и ЛС – наиболее часто встречающаяся патология легких у плода. Точность ультразвуковой диагностики легочной мальформации в пренатальном периоде довольно высока. За 10-летний период под нашим наблюдением находились 363 плода с этой патологией. После рождения установлено, что точность внутриутробной диагностики составила 92,6%, в постнатальном периоде патология не выявлена в 4,4%, ошибки диагностики были допущены в 3,3%.

Сопутствующая патология развития при легочной мальформации встречалась редко, в наших наблюдениях – в 7,2%, по данным литературы – в 3–18% [1, 8, 11, 12, 15]. Наиболее часто отмечались ВДГ, патология сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы.

В 96,7% наблюдений срок диагностики пороков легкого составил 20–22 недели гестации, что согласуется с данными литературы [1, 2, 9, 11, 16].

Основными эхографическими признаками врожденного порока развития легкого являлись повышение эхогенности ткани, увеличение его в размерах, наличие в структуре образования кистозных полостей, а также смещение средостения в контралатеральную сторону. Об осложненном течении заболевания свидетельствовали признаки накопления жидкости в полостях (гидроторакс, асцит, гидроперикард) и отеки мягких тканей плода с развитием неиммунной водянки. Исследование кровотока патологического очага не всегда бывает успешным, несмотря на возможности современной аппаратуры.

К концу беременности в наших наблюдениях уменьшение патологического участка в легких отмечалось у 77,7% плодов и полное исчезновение эхографических признаков данной патологии – у 12,3%. Это также согласуется с данными литературы, где указанное явление отмечено соответственно в 32–76% и 15–50% наблюдениях [1, 4, 6, 8, 9, 11, 12, 27]. Установленная закономерность, по-видимому, связана с уменьшением размеров очага относительно массы здоровой легочной ткани к концу беременности, а также с изменением эхогенности как здоровой, так и патологической легочной ткани, особенно при мелкокистозном варианте.

Существует мнение, что основной причиной неблагоприятных исходов при патологии легких является развитие водянки плода, что отмечается в 5–9% случаев [8, 12]. В наших наблюдениях это осложнение возникло у 4,4% плодов. В связи с множеством причин возникновения водянки плода зачастую выявить среди них ведущую затруднительно. Значимую роль в этом, по-видимому, играют как инфекционные факторы, так и нарастание сердечной недостаточности вследствие сдавления средостения. По данным литературы, неиммунная водянка плода встречается в 1 случае на 3000–4000 новорожденных [20–22], что значительно чаще, чем при пороках легких.

Благоприятный исход беременности и лечения новорожденных мы наблюдали в 303/318 (95,3%) случаях с известными нам исходами. Общая летальность плодов и детей с врожденными пороками развития легкого с учетом внутриутробных и постнатальных потерь составила в нашем наблюдении 15/318 (4,7%) случаев (из них дооперационная – 14 (4,4%) и послеоперационная – 1 (0,3%)). По данным литературы, выживаемость плодов и новорожденных составляет 88–97%. Причинами неблагоприятного исхода являются преждевременные роды, внутриутробная или неонатальная гибель, прерывание беременности по показаниям, не связанным с патологией легких, вирусная пневмония после рождения [8, 11, 12].

В 271 наблюдении родоразрешение произведено в условиях Центра. 90,1% новорожденных родились без признаков интранатальной асфиксии, реанимационные мероприятия и ИВЛ потребовались 4,8% новорожденных с ВДГ и неиммунной водянкой плода.

Большинство специалистов золотым стандартом диагностики патологии легких после рождения считают МРТ- и КТ-исследование и рекомендуют выполнять его всем новорожденным с пренатально установленным диагнозом, в том числе и при полном «исчезновении» эхографических признаков этой патологии в конце беременности [6, 10, 11].

В наших наблюдениях в конце беременности эхографические признаки рассматриваемой аномалии легких не выявлялись у 39 плодов, однако по результатам МРТ и КТ, выполненных после рождения, у 31 новорожденного (88,6%) они вновь диагностированы. По данным литературы, выявление «исчезнувшей» патологии после рождения отмечается у 60–100% новорожденных [6, 11, 12].

Хирургическое лечение после рождения было проведено у 214 новорожденных (84,9%). Послеоперационная выживаемость составила 99,5% (213 новорожденных), летальность – 0,5% (1 недоношенный новорожденный).

Анализ точности нозологической диагностики пороков легких в пренатальном периоде выявил высокую эффективность эхографии в диагностике ЛС забрюшинной локализации (93,8%) и пороков развития легких в целом (94,5%).

Однако необходимо отметить, что постановка точного диагноза того или иного порока развития легкого на пренатальном этапе не оказывает влияния на тактику дальнейшего наблюдения беременности, выбор способа родоразрешения, а также спектра обследования новорожденного. Поэтому считаем целесообразным полученные пренатальные ультразвуковые данные о врожденном пороке легкого объединять в собирательное понятие «КАПРЛ», за исключением образований забрюшинной локализации, в диагностике которых также имеются свои особенности и трудности. Постановка пренатального диагноза КАПРЛ полностью отражает суть процесса, позволяет своевременно провести необходимые разъяснения будущим родителям, проследить развитие процесса до родоразрешения и обследовать новорожденного для решения вопроса о последующей тактике наблюдения и лечения.

Выводы

1. Срок первичной диагностики врожденных пороков развития легкого в подавляющем большинстве случаев соответствует II триместру, именно в этом сроке ультразвуковая картина изменений легкого наиболее типичная и информативная.

2. В большинстве случаев в пренатальном периоде отмечаются значительные сложности ультразвуковой диагностики отдельных нозологических форм легочной мальформации, однако собирательное понятие «кистозно-аденоматозный порок развития легкого (КАПРЛ)» полностью отражает суть патологического процесса в ткани легкого, не нуждается в дальнейшем уточнении, позволяет прогнозировать течение беременности.

3. Отсутствие ранее выявленных признаков порока легкого при динамических исследованиях в III триместре беременности не является свидетельством полного выздоровления плода, новорожденные дети в обязательном порядке должны быть обследованы после рождения для подтверждения или исключения поражения легочной ткани.

4. Серьезным осложнением беременности при КАПРЛ является развитие неиммунной водянки плода, которая обуславливает пренатальную и постнатальную смертность вследствие недоношенности и незрелости легких. Вместе с тем частота ее выявления не превышает таковую в популяции и не является следствием только легочной патологии.

5. Врожденные КАПРЛ у плода являются прогностически благоприятными, что подтверждается выявленными закономерностями их динамического развития на протяжении внутриутробного периода, редкостью сопутствующих аномалий других органов и систем, а также результатами наблюдения, обследования и хирургического лечения новорожденных.

Литература/References

1. *Laje P., Liechty K.W.* Postnatal management and outcome of prenatally diagnosed lung lesions. Prenat. Diagn. 2008; 28(7): 612-8. https//dx.doi.org/10.1002/pd.1966.
2. *Медведев М.В.* Врожденные пороки органов грудной клетки. В кн.: Медведев М.В., ред. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. М.: Реал Тайм; 2009: 108-36. [Medvedev M.V. Congenital malformations of the chest organs. In: Medvedev M.V., ed. Prenatal echography. Differential diagnosis and prognosis. M.: Real Time. 2009: 108-36 (in Russian)].
3. *Gallardo M., Alvarez de la Rosa M., De Luis J., Mendoza R.L., Padilla P.A.I., Troyano L.J.* Antenatal ultrasound diagnosis and neonatal results of the congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Rev. Chil. Pediatr. 2018; 89(2): 224-30. https//dx.doi.org/10.4067/S0370-41062018000200224.
4. *Tocchioni F., Lombardi E., Ghionzoli M., Ciardini E., Noccioli B., Messineo A.* Long-term lung function in children following lobectomy for congenital lung malformation. J. Pediatr. Surg. 2017: 52(12): 1891-7. https//dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.08.059.
5. *Юдина Е.В.* Легкие. В кн.: Медведев М.В., ред. Пренатальная эхография. М.: Реальное Время; 2005: 341-71. [Yudina E.V. Lungs. In: Medvedev M.V., ed. Prenatal echography. M.: Real Time. 2005: 341-71 (in Russian)].
6. *Kunisaki S.M., Ehrenberg-Buchner S., Dillman J.R., Smith E.A., Mychaliska G.B., Treadwell M.C.* Vanishing fetal lung malformations: Prenatal sonographic characteristics and postnatal outcomes. J. Pediatr. Surg. 2015; 50(6): 978-82. https//dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.03.025.
7. *Stanton M.* The argument for a non-operative approach to asymptomatic lung lesions. Semin. Pediatr. Surg. 2015; 24(4): 183-6. https//dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2015.01.014.
8. *Walker L., Cohen K., Rankin J., Crabbe D.* Outcome of prenatally diagnosed congenital lung anomalies in the North of England: a review of 228 cases to aid in prenatal counseling. Prenat. Diagn. 2017; 37(10): 1001-7. https//dx.doi.org/10.1002/pd.5134.
9. *Lima J.S., Camargos P.A.M., Aguiar R.A.L.P., Campos A.S., Aguiar M.J.* Pre and perinatal aspects of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2014; 27(3): 228-32. https//dx.doi.org/10.3109/14767058.2013.807236.
10. *Fuchs J.* Congenital lung malformations. In: Parikh D., Rajesh P.B., eds. Tips and tricks in thoracic surgery. London: Springer-Verlag; 2018: 3-16. https//dx.doi.org/10.1007/978-1-4471-7355-7.
11. *Di Prima F.A., Bellia A., Inclimona G., Grasso F., Teresa M., Cassaro M.N.* Antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformations (CCAM): Research Review. J. Prenat. Med. 2012: 6(2): 22-30.
12. *Cavoretto P., Molina F., Poggi S., Davenport M., Nicolaides K.H.* Prenatal diagnosis and outcome of echogenic fetal lung lesions. al. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2008; 32(6): 769-83. https//dx.doi.org/10.1002/uog.6218.
13. *Дубова Е.А., Павлов К.А., Щеголев А.И., Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Курашвили Ю.Б.* Забрюшинная секвестрация легкого у новорожденного. Акушерство и гинекология. 2011; 7-2: 83-6. [Dubova E.A., Pavlov K.A., Schegolev A.I., Kucherov U.I., Zhirkova Y.V., Kurashvili Y.B. Retroperitoneal sequestration of the lung in the newborn. Obstetrics and Gynecology. 2011; 7(2): 83-6. (in Russian)].
14. *Дубова Е.А., Павлов К.А., Кучеров Ю.И., Жиркова Ю.В., Кулабухова Е.А., Щеголев А.И.* Внелегочная секвестрация легкого. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации. 2011; 2: 53-9. [Dubova E.A., Pavlov K.A., Kucherov U.I., Zhirkova Y.V., Kulabuhova E.A., Schegolev A.I. Extrapulmonary sequestration of the lung. Russian bulletin of pediatric surgery, anesthesiology and reanimation. 2011; 2: 53-9. (in Russian)].
15. *Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Зубков В.В., Пыков М.И., Филиппова Е.А., Кулабухова Е.А.* Редкие комбинации врожденных пороков развития легких у новорожденных: диагностика и хирургическое лечение. Доктор.Ру. 2017; 3(132): 26-30. [Dorofeeva E.I., Podurovskaya J.L., Zubkov V.V., Pykov M.I., Filippova E.A., Kulabukhova E.A. Rare combined

congenital lung anomaliesin newborns: diagnostics and surgical treatment. Doctor.ru. 2017; 3(132): 26-30. (in Russuan)].

16. *Туманова У.Н., Дорофеева Е.И., Подуровская Ю.Л., Щеголев А.И., Дегтярев Д.Н.* Секвестрация легкого: классификация, диагностика, лечение. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97(2): 163-71. [Tumanova U.N., Dorofeeva E.I., Podurovskaya J.L., Schegolev A.I., Degtyarev D.N. Lung sequestration: classification, diagnostics, treatment. Pediatrics. Journal named after G.N. Speranskyi. 2018; 97(2): 163-71. (in Russian)].
17. *Ehrenberg-Buchner S., Stapf A.M., Berman D.R., Drongowski R.A., Mychaliska G.B., Treadwell M.C., Kunisaki S.M.* Fetal lung lesions: can we start to breathe easier? Am. J. Obstet. Gynecol. 2013; 208(2): 151. e1-7. https//dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.11.012.
18. *Delacourt C., Bertille N., Salomon L.J., Benachi A., Henry E., Massardier J.* et al. Natural prenatal history of congenital pulmonary malformations: the MALFPULM population-based cohort study. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2019; 54(3): 381-8. https//dx.doi.org/10.1002/uog.20130.
19. *Durell J., Thakkar H., Gould S., Fowler D., Lakhoo K.* Pathology of asymptomatic, prenatally diagnosed cystic lung malformations. J. Pediatr. Surg. 2016: 51(2): 231-5. https//dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.10.061.
20. *Bellini C., Donarini G., Paladini D., Calevo M.G., Bellini T., Ramenghi L.A., Hennekam R.C.* Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. Am. J. Genet. A. 2015; 167A(5): 1082-8. https//dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.36988.
21. *Kumar M., Jha V., Singh A.* Nonimmune hydrops fetalis: Factors which predict outcome. J. Obstet. Gynaecol. India. 2018; 68(3): 197-203. https//dx.doi.org/10.1007/s13224-017-1011-6.
22. *Steurer M.A., Peyvandi Sh., Baer R.J., MacKenzie T., Li B.C., Norton M.E.* et al. Epidemiology of live born infants with nonimmune hydrops fetalis - insights from a population-based dataset. J. Pediatr. 2017; 187: 182-8. e3. https//dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.025.
23. *Macardle C.A., Ehrenberg-Buchner S., Smith E.A., Dillman J.R., Mychaliska G.B., Treadwell M.C., Kunisaki S.M.* Surveillance of fetal lung lesions using the congenital pulmonary airway malformation volume ratio: natural history and outcome. Prenat. Diagn. 2016; 36(3): 282-9. https//dx.doi.org/10.1002/pd.4761.
24. *Chon A.H., Korst L.M., Abdel-Sattar M., Llanes A., Ouzounian J.G., Chmait R.H.* Type II and III congenital pulmonary airway malformation with hydrops treated in utero with percutaneous sclerotherapy. Prenat. Diagn. 2018; 38(7): 493-8. https//dx.doi.org/10.1002/pd.5266.
25. *Ng C., Stanwell J., Burge D.M.* Conservative management of antenatally diagnosed cystic lung malformations. Arch. Dis. Child. 2014; 99(5): 432-7. https//dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304048.
26. *Kunisaki S. M., Powelson I.A., Haydar B., Bowshier B.C., Jarboe M.D., Mychaliska G.B.* et al. Thorascopic vs open lobectomy in infants and young children with congenital lung malformations. J. Am. Coll. Surg. 2014; 218(2): 261-70. https//dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.010.
27. *Style C.C., Cass D.L., Verla M.A.* Early vs late resection of asymptomatic congenital lung malformations. J. Pediatr. Surg. 2019: 54(1): 70-4. https//dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.10.035.
28. *Shamas A.G., Bohara K.* Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung (CCAM), a retrospective clinical audit and literature review in a tertiary centre in Scotland over a period of 14 years. J. Obstet. Gynaecol. 2017; 37(1): 19-24. https//dx.doi.org/10.1080/01443615.2016.1196480.

Поступила 08.04.2021
Принята в печать 30.04.2021
Received 08.04.2021
Accepted 30.04.2021

Сведения об авторах:

Машинец Наталья Валериевна, к.м.н., с.н.с. отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(906)795-66-47, natashamashinets@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Демидов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(910)451-25-68, demydow@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Гус Александр Иосифович, д.м.н., профессор, заведующий отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(985)231-97-44, aleksandr_gus@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Дорофеева Елена Игоревна, к.м.н., врач-детский хирург, заведующий по клинической работе отделения хирургии новорожденных, НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)114-21-18, dorofey_i@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Подуровская Юлия Леонидовна, к.м.н., руководитель отделения хирургии новорожденных, НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)107-13-88, podurovskaya@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Буров Артем Александрович, к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, заведующий по клинической работе отделения хирургии новорожденных, НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, burovmd@gmail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Филиппова Елена Александровна, к.м.н., заведующая отделом ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии, НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, fla77@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Козлова Алина Владимировна, врач отделения лучевой диагностики, НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, av_kozlova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Кулабухова Елена Анатольевна, к.м.н. врач отделения лучевой диагностики, НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)531-44-44, e_kulabuhova@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Natalya V. Mashinets, Ph.D., Senior Researcher at the Department of Functional Diagnostics, Department of Diagnostic Imaging, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(906)795-66-47, natashamashinets@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Vladimir N. Demidov, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Functional Diagnostics, Department of Diagnostic Imaging, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(910)451-25-68, demydow@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Alexander I. Gus, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Radiology Division, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(985)231-97-44, aleksandr_gus@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Elena I. Dorofeeva, Ph.D., Pediatric Surgeon, Clinical Care Supervisor at the Department of Neonatal Surgery, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(916)114-21-18, dorofey_i@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Yulia L. Podurovskaya, Ph.D., Department of Neonatal Surgery, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(916)107-13-88, podurovskaya@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Artem A. Burov, Ph.D., Head of clinical work, anesthesiologist-resuscitator of the Department of surgery, reanimation and intensive care of newborns, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, burovmd@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Elena A. Filippova, Ph.D., Head of the Department of Ultrasound Diagnostics in Neonatology and Pediatrics, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, fla77@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Alina V. Kozlova, Physician at the Department of Diagnostic Imaging, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, av_kozlova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Elena A. Kulabukhova, Ph.D., Physician at the Department of Diagnostic Imaging, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)531-44-44, e_kulabuhova@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

©Коллектив авторов, 2021

И.С. СИДОРОВА[1], Н.А. НИКИТИНА[1], М.Б. АГЕЕВ[1], А.А. КОКИН[2]

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра акушерства и гинекологии №1, Москва, Россия
[2]ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева Департамента здравоохранения города Москвы», филиал (родильный дом), отделение анестезиологии и реанимации, Москва, Россия

Цель: *Изучение патоморфологических и иммуногистохимических особенностей повреждений головного мозга при наиболее тяжелых формах преэклампсии и эклампсии, закончившихся летальным исходом.*
Материалы и методы: *Исследование аутопсийного материала 10 женщин, умерших от преэклампсии и эклампсии, а также 3 женщин, умерших от других причин, в качестве сравнения. Для иммуногистохимического исследования ткани головного мозга использовались маркеры зрелых нейронов (γ-NSE) и эндотелиоцитов (CD-34).*
Результаты: *Изучение аутопсийного материала пациенток, умерших от тяжелой преэклампсии и эклампсии, позволило выявить особенности патогенеза цереброваскулярных осложнений и танатогенеза: 1) резко выраженный вазогенный и цитотоксический отек головного мозга с множественными очагами ишемии, субарахноидальные и внутримозговые кровоизлияния; 2) признаки тяжелой ишемической энцефалопатии, гибель нейронов коры и глиальных клеток; 3) выраженное повреждение эндотелия капилляров мозга деструктивного характера с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера и выходом нейроспецифических белков в направлении мозг-кровь.*
Заключение: *Основными патофизиологическими механизмами цереброваскулярных осложнений преэклампсии и эклампсии являются срыв ауторегуляции мозгового кровотока, тяжелые повреждения эндотелия церебральных сосудов, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера и, возможно, нейровоспалительный процесс.*

Ключевые слова: *материнская смертность, преэклампсия, эклампсия, цереброваскулярные осложнения, PRES.*

Вклад авторов: Сидорова И.С., Никитина Н.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста; Никитина Н.А., Агеев М.Б., Кокин А.А. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Сидорова И.С. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Благодарность: Авторы выражают глубочайшую признательность и благодарность д.м.н., профессору Милованову А.П. за помощь в проведении исследования.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Сидорова И.С., Никитина Н.А., Агеев М.Б., Кокин А.А. Цереброваскулярные нарушения при тяжелой преэклампсии и эклампсии. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 81-92
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.81-92

©A group of authors, 2021

I.S. SIDOROVA[1], N.A. NIKITINA[1], M.B. AGEEV[1], A.A. KOKIN[2]

CEREBROVASCULAR DISORDERS ASSOCIATED WITH SEVERE PREECLAMPSIA AND ECLAMPSIA

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology №1, Moscow, Russia
[2]V.V. Veresaev City Clinical Hospital (Maternity Hospital), Moscow Healthcare Department, Anesthesiology and Intensive Care Unit, Moscow, Russia

Aim: *The aim of the research was to study the pathomorphological and immunohistochemical features of brain damage in cases of the most severe forms of preeclampsia and eclampsia that ended with death.*
Materials and methods: *Tissue samples taken from 10 women during autopsy, who died from from preeclampsia and eclampsia, were examined, as well as tissue samples for comparison from 3 women, who died from other reasons. The markers of mature neurons (γ-NSE) and endotheliocytes (CD-34) were used for immunohistochemistry of postmortem brain tissue.*

Results: *The study of autopsy material from patients, who died from severe preeclamsy and eclampsy detected some features of the pathogenesis of cerebrovascular complications associated with preeclampsia: 1) pronounced vasogenic and cytotoxic cerebral edema with multiple foci of ischemia, subarachnoid and intracerebral hemorrhages; 2) the signs of severe ischemic encephalopathy, death of cortical neurons and glial cells; 3) Brain capillary endothelium destructive damage with impaired blood-brain barrier (BBB) integrity and the release of neurospecific proteins from the brain tissue into the peripheral blood flow.*

Conclusion: *The major pathophysiological mechanisms of cerebrovascular complications of preeclampsia and eclampsia are disruption of cerebral blood flow autoregulation, destructive damage of brain capillary endothelium, impaired BBB integrity, and possibly neuroinflammation.*

Keywords: *maternal mortality, preeclampsia, eclampsia, cerebrovascular complications, PRES.*

Authors' contributions: Sidorova I.S., Nikitina N.A. – the concept and design of the study; writing the article; Nikitina N.A., Ageev M.B., Kokin A.A. – material collection and examination, statistical data processing; Sidorova I.S. – editing the text of the article.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.
Funding: The study was conducted without any sponsorship.
Gratitude: The authors express gratitude to Prof. Milovanov A.P, MD, Professor of Medicine, for his assistance in conduction of this study.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Sidorova I.S., Nikitina N.A., Ageev M.B., Kokin A.A. Cerebrovascular disorders associated with severe preeclampsia and eclampsia. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 81-92 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.81-92

Преэклампсия – специфическое осложнение второй половины беременности, которое изначально развивается как мультисистемное поражение и характеризуется генерализованной сосудистой дисфункцией.

Одним из органов-мишеней, которые поражаются при преэклампсии и эклампсии, является головной мозг. До недавнего времени считалось, что перенесенная эклампсия и тяжелая преэклампсия не оказывают долговременных последствий, и после родоразрешения все клинические симптомы исчезают. Однако множество последних опубликованных данных свидетельствуют об обратном. Описывается целая группа цереброваскулярных осложнений преэклампсии, в которую включают синдром задней обратимой энцефалопатии (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES), синдром обратимой церебральной вазоконстрикции (reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS), геморрагический и ишемический инсульт, поражение мелких сосудов головного мозга, вплоть до сосудистой деменции [1–4].

Сложность изучения церебральных нарушений при преэклампсии обусловлена многими факторами, к примеру, тем, что преэклампсия является уникальным осложнением беременности только у человека, часто отсутствует возможность провести методы нейровизуализации, ограничена применимость моделей *in vitro* в клинической практике и другими.

Острые цереброваскулярные нарушения, включая PRES, RCVS, ишемический и геморрагический инсульт, тромбоз венозного синуса головного мозга, представляют собой наиболее тяжелые осложнения преэклампсии, которые могут привести к инвалидности или даже смерти матери. Риск развития перечисленных осложнений у беременных с преэклампсией достигает 1 на 500 родов, в то время как общий риск подобных осложнений во время беременности составляет примерно 30 случаев на 100 000 родов [5].

Согласно опубликованным данным, доля ишемических инсультов в структуре причин материнской смертности составляет около 12% [6]. Частота инсультов во время беременности в 2–3 раза выше, чем в общей популяции (около 30 случаев на 100 000 родов) [7], особенно высок риск в III триместре и в первые 6–12 недель после родоразрешения [8]. У беременных с гипертензивными расстройствами риск развития инсульта возрастает еще в 4–5 раз по сравнению со здоровыми беременными [9].

Этиология и патофизиология церебральных осложнений преэклампсии и эклампсии не совсем понятна, но считается, что эти состояния – результат нарушения цереброваскулярной регуляции, приводящей в основном к вазогенному и, отчасти, к цитотоксическому отеку преимущественно в теменно-затылочных областях головного мозга. Возможный механизм – церебральная вазоконстрикция, нарушение ауторегуляции с форсированной дилатацией мозговых артерий и эндотелиальная дисфункция [10].

Неврологическая симптоматика тяжелой преэклампсии и эклампсии (головная боль, нарушения зрения, изменение сознания, судорожный синдром, реже – очаговые неврологические нарушения) по сути соответствует клиническим критериям PRES [11, 12]. Считается, что акушерский PRES вызван тяжелой гипертензией с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и развитием вазогенного (обычно симметричного) отека мозга в теменных и затылочных долях, который в большинстве случаев при адекватном лечении полностью регрессирует. Однако в некоторых случаях при проведении КТ и МРТ, помимо вазогенного отека, обнаруживаются инфаркты в субкортикальных зонах белого вещества и смежных с ними зонах коры мозга [13], что может способствовать прогрессированию PRES и поврежде-

нию паренхимы головного мозга с остаточным неврологическим дефицитом.

Первоначальная концепция причины PRES, концепция церебральной вазоконстрикции, предложенная еще в конце прошлого века, базировалась на результатах ангиографии, которая показала сужение диаметра мозговых артерий при эклампсии. Предполагалось, что вазоконстрикция церебральных артерий возникает в ответ на артериальную гипертензию с последующим включением компенсаторных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока. Эти изменения приводят к гипоксии, эндотелиальной дисфункции и далее к развитию вазогенного и цитотоксического отека мозга [14].

Однако в настоящее время научное сообщество больше придерживается другой концепции – потери (срыва) церебральной ауторегуляции и гиперперфузии мозга.

Современная теория, объясняющая потерю ауторегуляции мозгового кровотока, основана на паралитической дилатации мозговых сосудов со снижением церебрального сосудистого сопротивления в ответ на повышение системного артериального давления (АД). Дилатация мозговых артерий приводит к увеличению мозгового кровотока, повышению давления на стенку сосуда, что, в свою очередь, и вызывает вазогенный отек головного мозга [10, 15]. Однако этот процесс может происходить только тогда, когда достигнут верхний предел ауторегуляции мозгового кровотока (при АД ⩾170–180 мм рт. ст.), что не всегда наблюдается у женщин с эклампсией и преэклампсией [16]. Причина срыва ауторегуляции мозгового кровотока при тяжелой преэклампсии и эклампсии у беременных с АД в пределах нормального диапазона или с умеренной гипертензией, изучена плохо.

Одним из последствий нарушения ауторегуляции мозгового кровотока является повышенная проницаемость ГЭБ, которая может привести к отеку мозга [17].

Во время беременности в ГЭБ также происходя адаптационные изменения. Еще в 2012 г. Cipolla M.J. et al. обнаружили, что сыворотка крови беременных животных, нанесенная непосредственно на срез гиппокампа, вызывает повышенную возбудимость нейронов и судорожную активность, а также морфологические изменения в микроглии, характерные для ее активации [18]. Однако увеличения проницаемости ГЭБ в эксперименте авторами не выявлено. Сделан вывод о том, что ГЭБ играет важную роль в защите мозга от различных нейровоспалительных субстанций, циркулирующих в кровотоке у здоровых беременных.

При таких осложнениях как тяжелая преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, сопровождающихся неврологической симптоматикой, проницаемость ГЭБ нарушена, что имеет решающее значение в развитии отека мозга и судорог у беременных [19]. Повышение проницаемости ГЭБ у беременных с указанными осложнениями, по-видимому, обусловлено наличием в циркулирующей крови большого числа факторов повреждения эндотелия, в том числе эндотелиального компонента ГЭБ. Интересны результаты Amburgey O.A. et al., которые показали, что экспериментальное воздействие плазмой крови пациенток с преэклампсией на мозговые сосуды крыс мало влияет на реактивность церебральных артерий, но значительно увеличивает проницаемость ГЭБ (в 18 раз по сравнению с плазмой крови здоровых беременных) [20]. Немаловажен тот факт, что применение ингибитора сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) предотвращало это повышение проницаемости ГЭБ.

Молекулярные механизмы, которые приводят к судорожной активности и возникновению эклампсии, также до конца не изучены. Многими авторами немаловажное значение в развитии судорог придается активации микроглии головного мозга. Клетки микроглии по сути являются резидентными макрофагами, которые широко распределены в паренхиме головного мозга и первыми реагируют на патологические раздражители. Активация микроглии характеризуется рядом особенностей, включая морфологическую трансформацию и выработку провоспалительных цитокинов (к примеру, TNFα) [21], которые затем через ГАМК-рецепторы воздействуют на нейроны, изменяя их состояние возбудимости.

В связи с неоднозначным состоянием проблемы цереброваскулярных нарушений при тяжелой преэклампсии и эклампсии, целью нашего исследования явилось изучение особенностей повреждений головного мозга при указанных осложнениях беременности с использованием аутопсийного материала.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (в том числе, патологоанатомических протоколов), а также иммуногистохимическое исследование тканей головного мозга у 10 женщин, умерших от тяжелой преэклампсии (n=5) и эклампсии (n=5), которые составили основную группу. Из исследования исключены пациентки с указаниями на повреждения мозга, не связанные с преэклампсией (травматические, опухолевые, инфекционные, токсические, нейродегенеративные, лекарственные и др.).

К сожалению, мы не имели возможности сравнить изменения, описанные при патоморфологическом исследовании и прижизненной нейровизуализации, так как аутопсийный материал был предоставлен нам ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН (исследование проведено в лаборатории патологии женской репродуктивной системы под руководством д.м.н., профессора А.П. Милованова).

Основные клинические данные пациенток основной группы представлены в таблице.

Группу сравнения составили 3 умершие пациентки без преэклампсии. Причины смерти: разрыв матки с развитием геморрагического шока на 38-й неделе беременности (38 лет, 6-я беременность, 4-е роды); анафилактический шок на введение кетамина с остановкой сердца (33 года, 3-я беременность, 2-е роды); острый лимфобластный лейкоз

Таблица. Основные клинические данные пациенток основной группы

Пациентки	Эклампсия				
	1	2	3	4	5
Возраст, лет	25	34	40	32	39
Беременность/роды	5/3	8/2	4/2	1/1 (двойня)	10/5
Появление первых симптомов ПЭ	У врача не наблюдалась	С 32 недель	С 22 недель	С 34 недель	С 27 недель (наблюдалась у врача нерегулярно)
Развитие эклампсии	В 38 недель (дома)	В 36 недель	Через 16 часов после родоразрешения	В 38 недель	В 30–31 недель (дома)
АД, мм рт. ст.	180/100	140/93 на фоне массивной кровопотери	180/100	160/110	200/110
Протеинурия, г/л	5,1	3	0,98	1,6	2,6
Отеки	Умеренные на голенях	Выраженные	Выраженные	Умеренные	Анасарка
Срок родоразрешения	38 недель (кесарево сечение)	36 недель (кесарево сечение)	40 недель (кесарево сечение)	38 недель	30–31 неделя
Осложнения	Преждевременная отслойка плаценты, антенатальная смерть плода, ПОН, ОНМК	Преждевременная отслойка плаценты, антенатальная смерть плода, геморрагичес-кий шок, ПОН	HELLP-синдром, ишемический инсульт головного мозга	Гипотоническое маточное кровотечение, ПОН, ОНМК	Постэклamптическая кома, развернутый ДВС-синдром, ПОН, антенатальная смерть плода
Изменения в головном мозге (патоморфология)	Паренхиматозно-внутрижелудочковое кровоизлияния в затылочно-теменной области правого полушария мозга (2-е сутки после родоразрешения)	Диффузный отек головного мозга	Ишемический инсульт в правой затылочной доле и ишемический инсульт с геморрагическим компонентом в левой теменно-затылочной области (1-е сутки после родоразрешения)	Субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние с формированием внутримозговой гематомы левой височной, затылочной, теменной долей с прорывом крови в полость левого бокового желудочка, рассеянные очаги ишемии белого вещества головного мозга (теменные, височные доли полушарий, ствола головного мозга)	Отек головного мозга, очаги ишемических некрозов и мелкоочаговые кровоизлияния в ткани мозга
Время смерти	9-е сутки после родоразрешения	Через 21 час после родоразрешения	3-и сутки после родоразрешения	13-е сутки после родоразрешения	2-е сутки после родоразрешения
Причина смерти	Кровоизлияние в мозг	Отек и дислокация головного мозга с вклинением ствола мозга в большое затылочное отверстие	ПОН, отек мозга с дислокацией ствола	Отек и дислокация головного мозга с вклинением ствола мозга в большое затылочное отверстие	Отек и дислокация головного мозга с вклинением ствола мозга в большое затылочное отверстие

Продолжение таблицы

Тяжелая преэклампсия					
Пациентки	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Возраст, лет	35	32	34	23	32
Беременность/ роды	9/3	2/1	4/2	2/1	1/1 (двойня после ЭКО)
Появление первых симптомов ПЭ	35 недель	30 нед	У врача не наблюдалась	С 27 нед	С 34 нед
АД, мм рт.ст.	200/120	140/90–40/0 (на фоне отслойки плаценты)	160/100–190/100	190/100	160/110
Протеинурия, г/л	3	3,3	16,5–19,2	17	1,6
Отеки	Передней брюшной стенки, голеней и стоп	Выраженные на нижних конечностях	Умеренные голеней и передней брюшной стенки	Генерализованные	Умеренные
Срок родоразрешения	37 недель (кесарево сечение)	34 недели (кесарево сечение)	28 недель (кесарево сечение)	30 недель (кесарево сечение)	38 недель (кесарево сечение)
Осложнения	Преждевременная отслойка плаценты, ПОН, ОНМК	Преждевременная отслойка плаценты, антенатальная смерть плода, геморрагический шок, HELLP- синдром, ОНМК	Преждевременная отслойка плаценты, антенатальная смерть плода, ПОН, анурия, ОНМК	HELLP- синдром, ПОН, мозговая кома	Гипотоническое маточное кровотечение, ПОН, ОНМК
Изменения в головном мозге (патоморфология)	Паренхиматозно-субарахноидальное кровоизлияние в области ствола мозга (1-е сутки после родоразрешения)	ОНМК по геморрагическому типу в 1-е сутки после родоразрешения, внутримозговые кровоизлияния в обеих гемисферах головного мозга, субарахноидально-внутрижелудочковое кровоизлияние справа, отек головного мозга с дислокацией ствола	Множественные внутримозговые кровоизлияния (2-е сутки после родоразрешения), отек мозга	Тромбоз сосудов микроциркуляции с множественными диапедезными кровоизлияниями и вторичными гипоксически-ишемическими изменениями вещества мозга с субтотальным поражением обоих полушарий мозга и мозжечка, выраженный отек мозга	Субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние с формированием внутримозговой гематомы левой височной, затылочной, теменной долей с прорывом крови в полость левого бокового желудочка, очаги ишемии белого вещества (теменные, височные доли полушарий, ствола головного мозга)
Время смерти	17-е сутки после родоразрешения	8-е сутки после родоразрешения	5-е сутки после родоразрешения	4-е сутки после родоразрешения	13-е сутки после родоразрешения
Причина смерти	Отек головного мозга с аксиальной дислокацией на фоне ОНМК по геморрагическому типу, внутримозговой гематомы ствола мозга	ОНМК по геморрагическому типу с явлениями отека головного мозга с дислокацией его ствола	Множественные внутримозговые кровоизлияния	ПОН	Отек и дислокация головного мозга с вклинением ствола мозга в большое затылочное отверстие

ПЭ – преэклампсия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ПОН – полиорганная недостаточность.

с тяжелым геморрагическим синдромом на 32-й неделе беременности (39 лет, 2-я беременность, 2-е роды).

Аутопсийный материал фиксировался в нейтральном 10% формалине, проводился по обычной схеме, заливался в парафин. На микротоме готовили срезы толщиной 3–5 микрон и окрашивали их гематоксилином и эозином. После первого просмотра микропрепаратов отбирали те из них, которые были перспективны для иммуногистохимического исследования. После депарафинизации срезов их укладывали на предметные стекла, покрытые специальным полилизиновым покрытием. Использовали следующие антитела фирмы Novocastra (Германия), используемые для депарафинизированных срезов: 1) γ-NSE (γ-нейроспецифическая енолаза, клон 5E2) – маркер нейронов и нейроэндокринных клеток; 2) CD-34 (клон QBend/10) – маркер эндотелиоцитов сосудов. После депарафинирования срезов их инкубировали с вышеуказанными первичными антителами в течении 15 мин при температуре 25°C. Применена единая система детекции Kit (NCL-RTV) по стандартной технологии.

Результаты

Исследование ткани мозга в группе сравнения

При рутинном патоморфологическом исследовании выявлены отек и набухание в области коры головного мозга, в подкорковых центрах и в мозжечке, выраженный периваскулярный отек, множественные очаги ишемических повреждений (рис. 1а), что подтверждает роль шока в танатогенезе.

При иммуногистохимическом исследовании с применением маркера эндотелиоцитов CD34 в тканях коры головного мозга визуализировалась достаточно высокая плотность распределения капиллярной сети (рис. 1б). На рисунке 1б наглядно представлена церебральная артериола, которая выходит из мягкой мозговой оболочки и разветвляется на густую сеть капилляров.

Для более подробной оценки состояния нейронов проведено иммуногистохимическое исследование ткани мозга с применением нейроспецифической енолазы (NSE) – маркера зрелых дифференцированных нейронов. В группе сравнения NSE отчетливо визуализировалась в цитоплазме крупных нейронов, подчеркивая контуры сохранившихся ядер. NSE определялась также вокруг нейронов, в густой сети нейрональных отростков (дендритов и аксонов) (рис. 2). Однако изучение распределения NSE показало патологические изменения нейронов: краевая мембрана нечеткая, в цитоплазме отсутствует тигроидное вещество Ниссля – скопление цистерн гранулярной эндоплазматической сети (рис. 2), что свидетельствует о выраженном нарушении процессов синтеза различных нейробелков в этих клетках. Астроциты, олигодендроциты и другие клетки ненейронального (нейроэпителиального) происхождения были NSE-негативны.

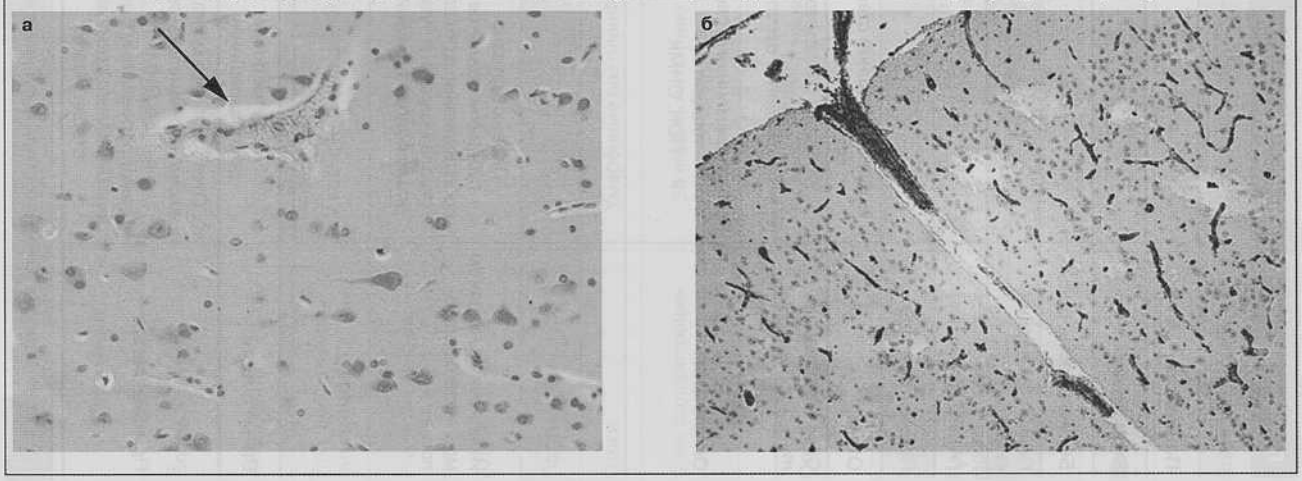
Таким образом, описанные изменения головного мозга в группе сравнения явно свидетельствуют о тяжелой прогрессирующей гипоксически-ишемической энцефалопатии на фоне шока. Несмотря на деструктивные изменения некоторых нейронов, их общее количество сохранено, сеть мозговых капилляров достаточно распространенная, что подтверждает сохранную васкуляризацию коры головного мозга вплоть до развития шокового состояния.

Представленные патологические нарушения в зоне коры головного мозга отражают механизмы танатогенеза в группе сравнения и не являются непосредственной причиной смерти этих пациенток.

Исследование ткани мозга при преэклампсии и эклампсии

Результаты патоморфологического исследования коры головного мозга женщин, умерших от преэклампсии и эклампсии, во многом пересекались с результатами в группе сравнения и свидетельствовали о тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии, однако были более выражены.

Рис. 1. Группа сравнения:
а) периваскулярный отек (стрелка) при относительной сохранности нейронов (гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином, х400);
б) достаточно сохранная васкуляризация коры: вверху – артериола, идущая перпендикулярно вглубь коры, разветвленная капиллярная сеть (иммуногистохимическая визуализация эндотелиальных клеток, маркер CD-34, х50)



Макроскопически в 100% изученных микропрепаратов обнаружен резко выраженный отек головного мозга, в 60% микропрепаратов – ишемические очаги разного размера, также в 60% микропрепаратов имели место субарахноидальные и внутримозговые кровоизлияния.

Рутинное микроскопическое исследование с окраской гематоксилином и эозином позволило выявить крупные зоны периваскулярного и перицеллюлярного отека с вакуольной дегенерацией нейронов. В отличие от группы сравнения, обнаружено уменьшение количества нейронов во всех зонах неокортекса (особенно в V слое), что свидетельствует о гибели довольно большого объема этих клеток вследствие ишемии (рис. 3). В 60% микропрепаратов выявлен тромбоз сосудов микроциркуляции с множественными ишемическими изменениями в окружающих тканях.

Изучение особенностей васкуляризации коры головного мозга женщин, умерших от преэклампсии/эклампсии, с использованием маркера CD34 показало существенные отличия с группой сравнения. Так, выявлено резкое уменьшение плотности распределения мозговых капилляров во всех слоях коры (особенно в I, II и III слоях) (рис. 4а). В некоторых исследуемых полях визуализировались только единичные мелкие капилляры.

По-видимому, данным фактом обусловлены обнаруженными нами особенности клеточного состава коры головного мозга. Так, с помощью маркера NSE выявлены еще более тяжелые ишемические повреждения моторных нейронов и других клеток практически во всех слоях коры. I слой коры головного мозга (поверхностный молекулярный) утолщен (рис. 4б – 1). Количество мелких пирамидных клеток во II (наружном зернистом) слое уменьшено (рис. 4б – 2), выявляются лишь безъядерные контуры пирамидных клеток с некоторым накоплением NSE в перикарионе. Во III и IV слоях, слое пирамидальных нейронов (рис. 4б – 3) и внутреннем зернистом (рис. 4б – 4), визуализируются единичные пирамидные и зернистые клетки со слабой иммуноэкспрессией NSE в виде мелкогранулярных скоплений. В V слое (внутреннем пирамидном,

Рис. 2. Группа сравнения: кора головного мозга – NSE в цитоплазме крупных нейронов (стрелка) и отсутствие в капиллярах мозга (две стрелки) (иммуногистохимическое исследование, маркер NSE, х400)



Рис. 3. Кора головного мозга пациентки с эклампсией: выраженный перицеллюлярный отек вокруг двигательных нейронов (стрелки), астроцитов и олигодендроцитов, очаги просветления матрикса (глии) (окраска гемотоксилином и эозином, х100)

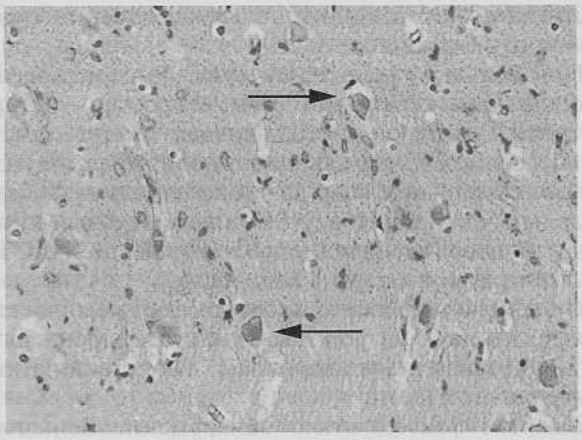


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование коры головного мозга в основной группе (эклампсия):
а) резкое уменьшение плотности распределения капилляров коры (стрелка) (маркер CD-34, х50);
б) существенная гибель нейронов по всем слоям коры, единичные клетки Беца (стрелки) в 5 слое, определение NSE в матриксе коры (маркер NSE, х100):
1 – молекулярный слой, 2 – наружный зернистый слой, 3 – слой пирамидальных нейронов, 4 – внутренний зернистый слой, 5 – ганглионарный слой;
в) тяжелые повреждения моторных нейронов в виде перицеллюлярного отека и отсутствия экспрессии этого маркера в гибнущих клетках (стрелки) (маркер NSE¬, х400)

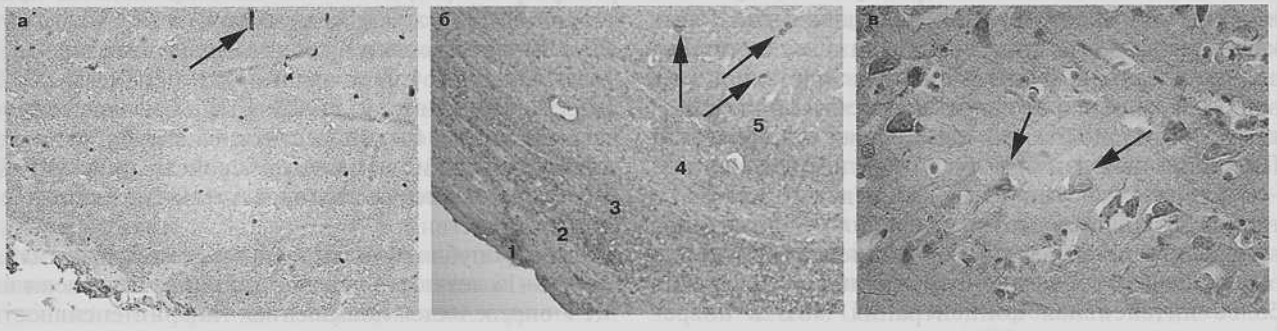
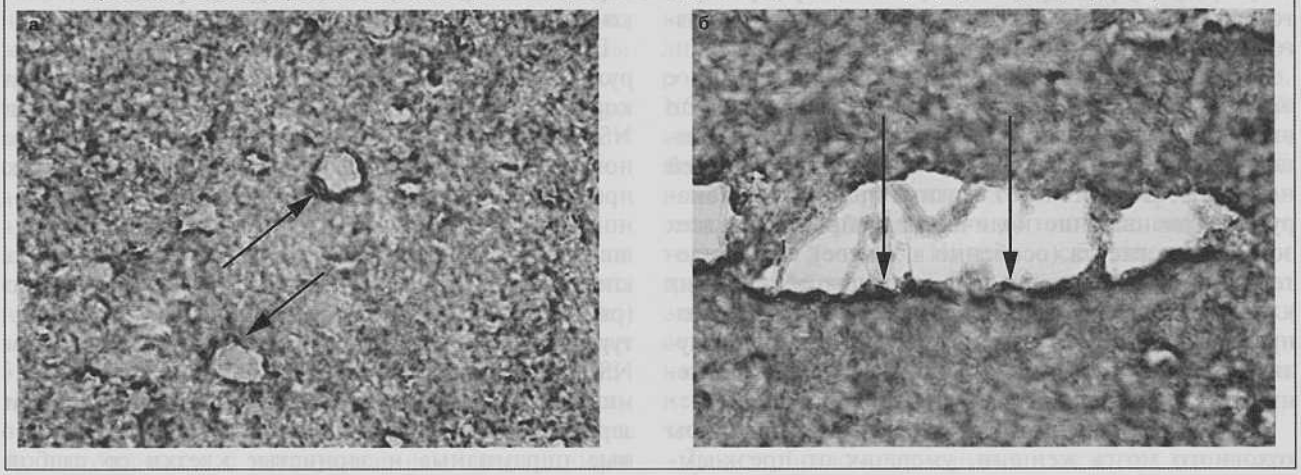


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование коры головного мозга в основной группе (преэклампсия). Морфологические маркеры прорыва ГЭБ:
а) концентрация NSE-положительного материала в расширенных базальных слоях капилляров мозга (стрелки), маркер NSE, х100;
б) высокая NSE-экспрессия в отечных и десквамированных эндотелиоцитах капилляра (стрелки), маркер NSE, х400



ганглионарном) (рис. 4б – 5) также определяются лишь единичные крупные нейроны (клетки Беца) с разветвленными аксонами. Учитывая, что аксоны клеток Беца дают коллатерали, посылающие тормозящие импульсы в кору, то столь резкое «обеднение» коры мозга двигательными нейронами может быть одним из механизмов возникновения судорожного синдрома.

При большом увеличении (рис. 4в) прослежены разные этапы гибели моторных нейронов – потеря четкости контуров клеток, разная интенсивность экспрессии NSE (от слабой до полного ее отсутствия), вакуолизация перикариона вплоть до гибели отдельных нейроцитов. NSE-положительный материал из поврежденных нейронов свободно определялся в матриксе коры в виде гранул.

Отмечались также выраженные ишемические повреждения в астроцитах и олигодендроцитах в виде просветления цитоплазмы, отсутствия четких контуров их ядер.

Важным фактом стало обнаружение большого числа NSE-положительных включений в дендритных массах и эндотелиоцитах мозговых капилляров в этой группе (рис. 2). При этом на фоне выраженного периваскулярного отека вокруг большинства капилляров и утолщения их базальной мембраны была отмечена избыточная концентрация NSE в десквамированном эндотелии (рис. 5а, б). При большом увеличении, помимо десквамации эндотелиоцитов от базальной мембраны, нами выявлены и другие признаки тяжелого эндотелиоза мозговых капилляров – набухание и вакуолизация эндотелиальных клеток, выбухание отечных эндотелиоцитов в просвет капилляров вплоть до их смыкания с клетками противоположной стенки сосудов (рис. 5б). Подобных изменений не было в группе сравнения.

Изучение особенностей распределения NSE в тканях головного мозга позволило констатировать факт «прорыва» ГЭБ у пациенток, умерших от тяжелой преэклампсии и эклампсии. Выявлена более интенсивная концентрация NSE в поврежденном эндотелии мозговых капилляров по сравнению с окружающими пирамидными нейронами (рис. 5б), что свидетельствует о повреждении базальной мембраны капилляров, которые являются важной составляющей ГЭБ. NSE в норме локализована только в нейронах. Определение данного маркера вне этих клеток возможно в случае некроза нейронов и выхода NSE из внутриклеточного компартмента нейронов коры в окружающий матрикс. Далее, NSE проходит через поврежденную базальную мембрану мозговых капилляров и накапливается в эндотелиоцитах.

Таким образом, при тяжелой преэклампсии и эклампсии имеет место «прорыв» ГЭБ с проникновением нейроспецифических белков из гибнущих нейронов в матрикс коры и накоплением их в тотально поврежденном эндотелии. В данной ситуации возможен дальнейший выход NSE в направлении мозг – кровь с последующей активацией иммунной системы матери в ответ на собственные мозговые белки, к которым отсутствует иммунологическая толерантность.

Обсуждение

Как свидетельствуют недавние клинические исследования, истинная частота церебральных нарушений при преэклампсии гораздо выше, чем мы привыкли предполагать. МРТ, выполненная у пациенток с преэклампсией в первые 48 ч после родоразрешения, позволила выявить наличие признаков PRES у каждой четвертой (в 26,6%) из них даже при отсутствии выраженных симптомов преэклампсии, в группе с эклампсией признаки PRES зарегистрированы у 86,7% [22]. Своевременное лечение могло бы привести к быстрому регрессу морфологических изменений, свойственных PRES, и уменьшить риск ее долговременных неврологических последствий.

Многие опубликованные данные показали, что даже через 5–15 лет после перенесенной преэклампсии на МРТ определяется повышенная гиперинтенсивность белого вещества головного мозга, которая является

маркером поражения мелких церебральных сосудов и прямо коррелирует с повышенным риском инсульта, когнитивных нарушений и деменции в более позднем возрасте [3, 23]. Кроме того, стало понятно, что PRES не всегда ограничивается задними областями головного мозга и может регистрироваться в теменных или лобных областях [24].

Повреждение головного мозга, обычно описываемое патоморфологами при эклампсии, включает массивный отек мозга и изменения белого вещества, характерные для синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии, а также обширные очаги некроза [25].

Считается, что морфологические признаки повреждения мозговой ткани не являются строго специфичными для преэклампсии. Сходные изменения описаны и при других патологических состояниях, протекающих с признаками генерализованного системного повреждения эндотелия сосудов (тромботической микроангиопатии, атипичном гемолитико-уремическом синдроме, антифосфолипидном синдроме и др.) [26].

Наше исследование показало, что в целом морфологическая картина головного мозга в группе женщин, умерших от преэклампсии/эклампсии, соответствует крайне тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатии (резко выраженный отек головного мозга, ишемические очаги, субарахноидальные и внутримозговые кровоизлияния).

Микроскопическое исследование позволило выявить большие зоны периваскулярного и перицеллюлярного отека как в белом, так и в сером веществе мозга, тромбоз сосудов микроциркуляции с множественными ишемическими изменениями. Выявлен значительно больший объем ишемического некроза нейронов, астроцитов и олигодендроцитов во всех слоях коры мозга по сравнению с пациентками группы сравнения. Отчасти это отражает патофизиологические механизмы нарушения ауторегуляции церебрального кровотока, отчасти – процесс танатогенеза. Гибель нейронов и других клеток коры головного мозга при тяжелой преэклампсии и эклампсии, резкое снижение плотности распределения мозговых капилляров может носить долгосрочный характер с изменением когнитивных функций в последующей жизни пациентки, вплоть до сосудистой деменции, описанной в литературе.

Недавние исследования других авторов косвенно подтверждают выявленные нами изменения клеточного состава коры головного мозга. Так, Raman M.R. et al. показали уменьшение объема серого вещества в задних отделах головного мозга у женщин с преэклампсией в анамнезе, названное ими кортикальной атрофией [27].

Применение специальных методов морфологического исследования с использованием специфических маркеров показало еще более глубокий характер поражения головного мозга в основной группе женщин.

Иммуногистохимическое исследование с маркером эндотелиоцитов (CD34) в группе сравнения выявило относительно сохранную васкуляризацию коры головного мозга с распространенной капиллярной сетью. В основной группе, напротив, выявлено резкое уменьшение плотности распределения капиллярной сети в I, II и III слоях коры, в отдельных полях визуализировались лишь единичные мелкие капилляры. Эти изменения, с одной стороны, обусловлены массивным отеком головного мозга, с другой, по-видимому, – длительным антиангиогенным состоянием, характерным для преэклампсии, на фоне повышенных уровней таких антиангиогенных факторов, как sFlt-1.

Отек мозга при преэклампсии и эклампсии, как показывают результаты нашего исследования, носит сочетанный характер – вазогенного и цитотоксического. Первый обусловлен повреждением ГЭБ и последующим выходом воды из мозговых сосудов в межклеточное пространство. Цитотоксический отек связан с увеличенным поступлением воды в клетки мозга через аквапориновые каналы, что приводит к отеку и набуханию клеток. Целостность ГЭБ в этом случае не нарушена.

Важным результатом нашего исследования стало обнаружение крайней степени деструктивного эндотелиоза сосудов мозга при преэклампсии и эклампсии: большинство мозговых капилляров окружены зоной периваскулярного отека, их базальные мембраны отечные, утолщены, отмечена десквамация эндотелиоцитов от базальной мембраны. При большом увеличении визуализируется выбухание отечных, вакуолизированных эндотелиоцитов в просвет капилляров, вплоть до полной окклюзии просвета сосудов.

Эндотелиальная дисфункция в современном понимании – это системное патологическое состояние эндотелия, характеризующееся потерей его физиологического ответа на вазодилататоры и вазоконстрикторы, как эндотелиального, так и неэндотелиального генеза [28].

Генерализованное повреждение эндотелия сосудов всех органов, включая мозг, является центральным звеном патогенеза преэклампсии. При этом эндотелиальные клетки мозговых сосудов – один из ключевых компонентов ГЭБ. Фенотип эндотелиоцитов ГЭБ отличается от фенотипа периферических эндотелиоцитов, поскольку они экспрессируют большое количество белков плотных контактов, трансмембранных переносчиков и метаболических ферментов. Образуя плотные межклеточные контакты (tight junction), они ограничивают проницаемость ГЭБ, поэтому их повреждение вполне объяснимо приводит к потере целостности ГЭБ, наблюдаемой при преэклампсии/эклампсии.

Обнаруженные нами особенности распределения маркера нейронов NSE с наиболее интенсивной иммуноэкспрессией в поврежденном эндотелии капилляров, а не в окружающих нейронах, свидетельствуют о повреждении базальной мембраны церебральных микрососудов в составе ГЭБ с проникновением NSE в периферических кровоток. Подобных изменений не визуализировалось в группе сравнения.

Эти результаты иммуногистохимического исследования позволили проследить цепочку событий патогенеза: тяжелое гипоксическое повреждение нейронов вплоть до их некроза – выход нейроспецифических белков (NSE) из нейронов в окружающие ткани – проникновение NSE через поврежденный

ГЭБ и накопление в эндотелии мозговых капилляров – определение NSE в периферическом кровотоке. Однако нейроспецифические белки в норме лоцируются только в мозговой ткани и отделены от иммунной системы ГЭБ с периода внутриутробного онтогенеза, в связи с чем к ним отсутствует физиологическая иммунная толерантность. Проникновение нейробелков в кровоток запускает иммунные реакции по элиминации чужеродных антигенов, усиливая провоспалительный дисбаланс при преэклампсии.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о «прорыве» ГЭБ у пациенток с тяжелой преэклампсией и эклампсией, что является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении исходов беременности при данном осложнении.

Недавние исследования других авторов согласуются с нашими данными о повышении проницаемости ГЭБ для мозговых белков при преэклампсии, причем эти изменения сохраняются до года после родоразрешения [29].

И все же истинная причина повышенной проницаемости ГЭБ при преэклампсии достоверно не изучена. Как полагают, источником факторов, повреждающих эндотелиоциты мозговых капилляров в составе ГЭБ, является ишемизированная плацента. В подтверждение этой гипотезы Warrington et al. [30] сообщили о повышении проницаемости сосудов головного мозга у беременных крыс с индуцированной ишемией плаценты. Авторы сделали вывод о том, что факторы, высвобождаемые из ишемической плаценты, могут повышать чувствительность сосудов головного мозга к изменениям АД и приводить к изменению проницаемости ГЭБ.

Возможный механизм повышенной проницаемости ГЭБ – повышенные уровни провоспалительных цитокинов при преэклампсии, описанные многими авторами [30–32], влияние некоторых ангиогенных и других факторов [33–36].

Последний факт позволяет нам предположить, что превентивный эффект сульфата магния в отношении эклампсии отчасти может быть связан со стабилизацией ГЭБ. В экспериментальной модели было показано, что сульфат магния действительно способствует снижению проницаемости ГЭБ, уменьшению нейровоспалительной реакции и модулирует активность возбуждающих ГАМК-рецепторов [37].

Повышенная проницаемость ГЭБ может приводить не только к выходу нейропептидов из мозговой ткани в периферический кровоток, но и к проникновению опасных компонентов крови (белки, цитокины, антитела, компоненты комплемента и др.) в паренхиму головного мозга с развитием нейровоспалительной реакции, судорожного синдрома и других тяжелых неврологических осложнений.

По-прежнему остается открытым вопрос о возможности развитии эклампсии при умеренной гипертензии или даже у нормотензивных пациенток [38]. Стоить отметить, что мы ни разу не наблюдали судорожного приступа на фоне нормального АД, однако в литературе имеются подобные сообщения. По-видимому, срыв ауторегуляции мозгового кровотока при более низком АД происходит на фоне нарушенного ремоделирования церебральных сосудов с первичным повреждением их эндотелия, в связи с неадекватной реакцией сосудов мозга на высокие или резкие подъемы АД, повышенной проницаемостью ГЭБ, возможным проникновением в мозговую ткань компонентов плазмы. Ишемическая энцефалопатия с тяжелыми повреждениями нейронов коры и глиальных клеток, несомненно, вносит свой вклад в регуляцию гомеостаза головного мозга.

Тяжелой васкулопатией (с деструктивным эндотелиозом) мозговых сосудов в совокупности с тромбоцитопенией и резкими изменениями АД во многом обусловлена и высокая частота внутримозговых кровоизлияний при тяжелой преэклампсии/эклампсии (по некоторым данным до 92% [1]).

Таким образом, срыв ауторегуляции мозгового кровотока, тяжелые повреждения эндотелия церебральных сосудов и нарушение целостности ГЭБ, а возможно, и нейровоспаление – тесно взаимосвязанные патофизиологические механизмы цереброваскулярных осложнений преэклампсии и эклампсии.

Заключение

Церебральные осложнения преэклампсии по-прежнему остаются значимой причиной материнской заболеваемости и смертности во всем мире. Для достижения 5-й цели ВОЗ, направленной на снижение материнской смертности, несомненно, существует необходимость междисциплинарного подхода по расширению знаний о сосудистых изменениях головного мозга при преэклампсии/эклампсии, требуются фундаментальных научные и клинические исследования в этой области.

Важное значение имеют изучение и разработка инструментов прогнозирования цереброваскулярных осложнений при преэклампсии, которые в настоящее время отсутствуют.

Накопленные данные, подтверждающие повышенный риск развития цереброваскулярных заболеваний в последующей жизни у женщин с преэклампсией/эклампсией в анамнезе, диктуют необходимость разработки стратегий их профилактики.

Литература/References

1. *Miller E.C.* Preeclampsia and cerebrovascular disease. Hypertension. 2019; 74(1): 5-13. https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11513.
2. *McDermott M., Miller E.C., Rundek T., Hurn P.D., Bushnell C.D.* Preeclampsia: Association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke. Stroke. 2018; 49(3): 524-30. https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018416.
3. *Siepmann T., Boardman H., Bilderbeck A., Griffanti L., Kenworthy Y., Zwager C.* et al. Long-term cerebral white and gray matter changes after preeclampsia. Neurology. 2017; 88(13): 1256-64. https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000003765.
4. *Basit S., Wohlfahrt J., Boyd H.A.* Pre-eclampsia and risk of dementia later in life: nationwide cohort study. BMJ. 2018; 363: k4109. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.k4109.
5. *Miller E.C., Gatollari H.J., Too G., Boehme A.K., Leffert L., Marshall R.S.* et al. Risk factors for pregnancy-associated stroke in women with preeclampsia. Stroke. 2017; 48(7): 1752-9. https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017374.

6. *James A.H., Bushnell C.D., Jamison M.G., Myers E.R.* Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. Obstet. Gynecol. 2005;106(3):509-16. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000172428.78411.b0.
7. *Grear K.E., Bushnell C.D.* Stroke and pregnancy: clinical presentation, evaluation, treatment, and epidemiology. Clin. Obstet. Gynecol. 2013; 56(2): 350-9. https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0b013e31828f25fa.
8. *Hovsepian D.A., Sriram N., Kamel H., Fink M.E., Navi B.B.* Acute cerebrovascular disease occurring after hospital discharge for labor and delivery. Stroke. 2014; 45(7): 1947-50. https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005129.
9. *Roth J., Deck G.* Neurovascular disorders in pregnancy: A review. Obstet. Med. 2019; 12(4): 164-7. https://dx.doi.org/10.1177/1753495X19825699.
10. *Bergman L., Torres-Vergara P., Penny J., Wikström J., Nelander M., Leon J.* et al. Investigating maternal brain alterations in preeclampsia: the need for a multidisciplinary efort. Curr. Hypertens. Rep. 2019;21(9):72. https://dx.doi.org/10.1007/s11906-019-0977-0.
11. *Dong X.Y., Bai C.B., Nao J.F.* Clinical and radiological features of posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with pre-eclampsia and eclampsia. Clin. Radiol. 2017; 72(10): 887-95. https://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2017.06.009.
12. *Sundin C.S., Johnson M.L.* Posterior reversible encephalopathy syndrome. MCN Am. J. Matern. Child Nurs. 2018; 43(2): 77-82. https://dx.doi.org/10.1097/NMC.0000000000000409.
13. *Kutlesič M.S., Kutlesič R.M., Koratevič G.P.* Posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic patients: neuroradiological manifestation, pathogenesis and management. Med. Pregl. 2015; 68(1-2): 53-8. https://dx.doi.org/10.2298/mpns1502053k.
14. *Trommer B.L., Homer D., Mikhael M.A.* Cerebral vasospasm and eclampsia. Stroke. 1988; 19(3):326-9. https://dx.doi.org/10.1161/01.str.19.3.326.
15. *Jones-Muhammad M., Warrington J.P.* Cerebral blood flow regulation in pregnancy, hypertension, and hypertensive disorders of pregnancy. Brain Sci. 2019; 9(9). pii: E224. https://dx.doi.org/10.3390/brainsci9090224.
16. *Zeeman G.G., Cipolla M.J., Cunningham F.G.* Cerebrovascular (patho)physiology in preeclampsia/eclampsia. In: Roberts J., Cunningham F., Lindheimer M., eds. Chesley's hypertensive disorders in pregnancy. 3rd ed. Academic Press; 2009: 227-47. https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-374213-1.00013-6.
17. *Hammer E.S., Cipolla M.J.* Cerebrovascular dysfunction in preeclamptic pregnancies. Curr. Hypertens. Rep. 2015; 17(8): 64. https://dx.doi.org/10.1007/s11906-015-0575-8.
18. *Cipolla M.J., Pusic A.D., Grinberg Y.Y., Chapman A.C., Poynter M.E., Kraig R.P.* Pregnant serum induces neuroinflammation and seizure activity via TNFα. Exp. Neurol. 2012; 234(2): 398-404. https://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.01.005.
19. *Cipolla M.J., Sweet J.G., Chan S.L.* Cerebral vascular adaptation to pregnancy and its role in the neurological complications of eclampsia. J. Appl. Physiol. 2011; 110: 329-39. https://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.01159.2010.
20. *Amburgey O.A., Chapman A.C., May V., Bernstein I.M., Cipolla M.J.* Plasma from preeclamptic women increases blood-brain barrier permeability: role of vascular endothelial growth factor signaling. Hypertension. 2010; 56(5): 1003-8. https://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158931.
21. *Hulse R.E., Swenson W.G., Kunkler P.E., White D.M., Kraig R.P.* Monomeric IgG is neuroprotective via enhancing microglial recycling endocytosis and TNF-alpha. J. Neurosci. 2008; 28(47): 12199-211. https://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3856-08.2008.
22. *Basavarajappa D.H., Saha P.K., Bagga R., Khandelwal N., Modi M.* Neuroradiological perspectives of severe preeclampsia and eclampsia spectrum – Correlation from posterior reversible encephalopathy syndrome. Pregnancy Hypertens. 2020; 20: 119-23. https://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2020.04.003.
23. *Ijomone O.K., Shallie P., Naicker T.* Changes in the structure and function of the brain years after pre-eclampsia. Ageing Res. Rev. 2018; 47: 49-54. https://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2018.06.006.
24. *Brewer J., Owens M.Y., Wallace K., Reeves A.A., Morris R., Khan M.* et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2013; 208(6): 468. e1-468. e4686. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.015.
25. *Schwartz R.B., Feske S.K., Polak J.F., DeGirolami U., Iaia A., Beckner K.M.* et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. Radiology. 2000; 217(2): 371-6. https://dx.doi.org/10.1148/radiology.217.2.r00nv44371.
26. *Hecht J.L., Ordi J., Carrilho C., Ismail M.R., Zsengeller Z.K., Karumanchi S.A., Rosen S.* The pathology of eclampsia: An autopsy series. Hypertens. Pregnancy. 2017; 36(3): 259-68. https://dx.doi.org/10.1080/10641955.2017.1329430.
27. *Raman M.R., Tosakulwong N., Zuk S.M., Senjem M.L., White W.M., Fields J.A.* et al. Influence of preeclampsia and late-life hypertension on MRI measures of cortical atrophy. J. Hypertens. 2017; 35(12): 2479-85. https://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000001492.
28. *Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J., Donald A., Ferrannini E., Halcox J.* et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. J. Hypertens. 2005; 23(2): 233-46. https://dx.doi.org/10.1097/00004872-200502000-00001.
29. *Bergman L., Zetterberg H., Kaihola H., Hagberg H., Blennow K., Åkerud H.* Blood-based cerebral biomarkers in preeclampsia: Plasma concentrations of NfL, tau, S100B and NSE during pregnancy in women who later develop preeclampsia – A nested case control study. PLoS One. 2018; 13(5): e0196025. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0196025
30. *Warrington J.P., Fan F., Murphy S.R., Roman R.J., Drummond H.A., Granger J.P.* et al. Placental ischemia in pregnant rats impairs cerebral blood flow autoregulation and increases blood-brain barrier permeability. Physiol. Rep. 2014; 2(8): e12134. https://dx.doi.org/10.14814/phy2.12134.
31. *LaMarca B.D., Ryan M.J., Gilbert J.S., Murphy S.R., Granger J.P.* Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. Curr. Hypertens. Rep. 2007; 9(6): 480-5. https://dx.doi.org/10.1007/s11906-007-0088-1.
32. *Warrington J.P., Drummond H.A., Granger J.P., Ryan M.J.* Placental ischemia-induced increases in brain water content and cerebrovascular permeability: role of TNF-α. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2015; 309(11): R1425-31. https://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00372.2015.
33. *Cindrova-Davies T., Sanders D.A., Burton G.J., Charnock-Jones D.S.* Soluble FLT1 sensitizes endothelial cells to inflammatory cytokines by antagonizing VEGF receptor-mediated signalling. Cardiovasc. Res. 2011; 89(3): 671-9. https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvq346.
34. *Griessenauer C.J., Chua M.H., Hanafy K.A., Baffour Y.T., Chen R., LeBlanc R.H.* et al. Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sFlt-1) and risk of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg. 2017; 108: 84-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.08.128.
35. *Cross S.N., Ratner E., Rutherford T.J., Schwartz P.E., Norwitz E.R.* Bevacizumab-mediated interference with VEGF signaling is sufficient to induce a preeclampsia-like syndrome in nonpregnant women. Rev. Obstet. Gynecol. 2012; 5(1): 2-8.
36. *Jiang S., Xia R., Jiang Y., Wang L., Gao F.* Vascular endothelial growth factors enhance the permeability of the mouse blood-brain barrier. PLoS One. 2014; 9(2): e86407. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0086407.
37. *Johnson A.C., Tremble S.M., Chan S.L., Moseley J., LaMarca B., Nagle K.J.* et al. Magnesium sulfate treatment reverses seizure susceptibility and decreases neuroinflammation in a rat model of severe preeclampsia. PLoS One. 2014; 9(11): e113670. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0113670.
38. *Martin J.N. Jr., Thigpen B.D., Moore R.C., Rose C.H., Cushman J., May W.* Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. Obstet. Gynecol. 2005; 105(2): 246-54. https://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000151116.84113.

Поступила 12.03.2021
Принята в печать 22.04.2021
Received 12.03.2021
Accepted 22.04.2021

Сведения об авторах:
Сидорова Ираида Степановна, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(910)438-90-87, sidorovais@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2209-8662, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Никитина Наталья Александровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(916)940-39-34, natnikitina@list.ru, https://orcid.org/ 0000-0001-8659-9963, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Агеев Михаил Борисович, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(916)510-90-27, mikhaageev@yandex.ru, https://orcid.org/ 0000-0002-6603-804X, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Кокин Альберт Александрович, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Городская клиническая больница им. В.В. Вересаева ДЗМ, филиал (родильный дом), +7(906)036-27-50, Alberkokin@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7615-4530, 127247, Россия, Москва, ул. 800-летия Москвы, д. 22.

Authors' information:
Iraida S. Sidorova, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the RAS, Merited Scholar of the Russian Federation, Department of Obstetrics and Gynecology № 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), sidorovais@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-2209-8662, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Natalya A. Nikitina, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), natnikitina@list.ru, https://orcid.org/ 0000-0001-8659-9963, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Mikhail B. Ageev, Ph.D., Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology №1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), mikhaageev@yandex.ru, https://orcid.org/ 0000-0002-6603-804X, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Albert A. Kokin, Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Maternity Hospital affiliated to the V.V. Veresaev Clinical Hospital, Moscow City Health Department, Alberkokin@yandex.ru, 127247, Russia, Moscow, 800th anniversary of Moscow str., 22.

©Коллектив авторов, 2021

О.Б. АЛТУХОВА[1], В.Е. РАДЗИНСКИЙ[2], С.С. СИРОТИНА[1], М.И. ЧУРНОСОВ[1]

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОГЕСТЕРОНА С РАЗВИТИЕМ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

[1]ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Цель: *Изучить связь между полиморфизмом генов рецепторов эстрогенов и прогестерона и генитальным эндометриозом.*

Материалы и методы: *В исследовании приняли участие 894 женщины: 105 женщин с генитальным эндометриозом и 789 женщин контрольной группы. Для исследования выбраны полиморфные локусы генов рецепторов эстрогенов и прогестерона: ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.1029T>C rs3798577, ESR1c.453-351A>G rs9340799, PGR c.38T>C rs484389, PGR c.1415-11113G>T rs1042838. Анализ выполняли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на термоциклере CFX-96 Real-Time System. Для расчета ассоциаций использовались отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).*

Результаты: *Выявлены ассоциации молекулярно-генетических маркеров ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.1029T>C rs3798577, ESR1c.453-351A>G rs9340799 с формированием генитального эндометриоза. Фактором риска развития генитального эндометриоза является комбинация аллелей A rs9340799 ESR1, T rs2234693 ESR1 и T rs3798577 ESR1 (ОШ=1,86, p=0,003), а протективное значение в формировании генитального эндометриоза имеет сочетание аллеля G rs9340799 ESR1 и генотипа CC rs3798577 ESR1 (ОШ=0,33, p=0,003). Ассоциации с полиморфными локусами PGR c.38T>C rs484389 и PGR c.1415-11113G>T rs1042838 с развитием генитального эндометриоза не выявлены.*

Заключение: *Полиморфные локусы генов ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.1029T>C rs3798577, ESR1c.453-351A>G rs9340799 ассоциированы с формированием генитального эндометриоза.*

Ключевые слова: *генитальный эндометриоз, полиморфизм, гены рецепторов эстрогенов, гены рецепторов прогестерона.*

Вклад авторов: Чурносов М.И., Алтухова О.Б., Радзинский В.Е. – концепция и дизайн исследования; Алтухова О.Б., Чурносов М.И. – сбор и обработка материала; Сиротина С.С. – написание текста; Чурносов М.И., Алтухова О.Б. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Сиротина С.С., Чурносов М.И. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов рецепторов эстрогенов и прогестерона с развитием генитального эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 93-99
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.93-99

©A group of authors, 2021

O.B. ALTUKHOVA[1], V.E. RADZINSKY[2], S.S. SIROTINA[1], M.I. CHURNOSOV[1]

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE POLYMORPHIC VARIANTS OF ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTOR GENES AND GENITAL ENDOMETRIOSIS

[1]Belgorod State National Research University, Belorod, Russia
[2]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Aim: *To study association between the genetic polymorphism in the estrogen and progesterone receptor genes and genital endometriosis.*

Materials and methods: *The study involved 894 women: 105 women with genital endometriosis and 789 women in the control group. The polymorphic loci of the estrogen and progesterone receptor genes were selected for the study: ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.1029T>C rs3798577, ESR1c.453-351A>G rs9340799, PGR c.38T>C rs484389, PGR c.1415-11113G>T rs1042838. CFX96 Touch Real-Time PCR System was used for analysis. To calculate the associations, the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) was used.*

Results: *The associations between molecular genetic markers ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.1029T>C rs3798577, ESR1c.453-351A>G rs9340799 and development of genital endometriosis were found. A combination*

of ESR1 A rs9340799, ESR1 T rs2234693 and ESR1 T rs3798577alleles (OR=1.86, p=0.003) were found to be a risk factor for the development of genital endometriosis, and a combination of ESR1 rs9340799 G alleles and ESR1 rs3798577 CC genotype (OR=0.33, p=0.003) appeared to prevent the development of the disease. No associations between polymorphic loci of PGR c.38T>C rs484389 and PGR c.1415-11113G>T rs1042838 and genital endometriosis were found.

Conclusion: *Polymorphic loci of ESR1 c.453-397T>C rs2234693, ESR1 c.1029T>C rs3798577, ESR1c.453-351A>G rs9340799 were associated with development of genital endometriosis.*

Keywords: *genital endometriosis, polymorphism, estrogen receptor genes, progesterone receptor genes.*

Authors' contributions: Churnosov M.I., Altukhova O.B., Radzinsky V.E. – the concept and design of the study; Altukhova O.B., Churnosov M.I. – material collection and processing; Sirotina S.S. – writing the article; Churnosov M.I., Altukhova O.B. – editing the text of the article.
Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest.
Funding: The study was carried out without any sponsorship.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Altukhova O.B., Radzinsky B.E., Sirotina S.S., Churnosov M.I. Analysis of the association between the polymorphic variants of estrogen and progesterone receptor genes and genital endometriosis. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 93-99 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.93-99

Генитальный эндометриоз представляет собой хроническое гормонозависимое генетически обусловленное заболевание с доброкачественными разрастаниями эндометриальной ткани за пределами тела матки [1, 2]. По данным разных авторов, генитальный эндометриоз диагностируется в популяции у 15–40% женщин репродуктивного возраста и является причиной первичного и вторичного бесплодия [3].

Согласно клиническим и экспериментальным данным, генитальный эндометриоз определяется как эстрогензависимое заболевание [4–6]. Эстрогены способствуют выживанию эндометриоидных клеток, воспалению и прогрессированию поражений, а прогестерон, в свою очередь, подавляя экспрессию рецепторов эстрогенов, может блокировать действие эстрогена [7, 8]. Рецепторы эстрогенов альфа и бета (ESR1 и ESR2) и рецептор прогестерона (PGR) являются ключевыми стероидными рецепторами, участвующими в патофизиологии генитального эндометриоза [9,10]. Так, в некоторых исследованиях показан более низкий уровень ESR1 в эндометриоидной ткани в связи с переходом от преобладания ESR1 к ESR2 [11]. Экспрессия РНК ESR2 в 40–140 раз выше в стромальных клетках, полученных из эндометрием яичников, по сравнению со здоровыми эутопическими стромальными клетками эндометрия [12]. Экспрессия ESR2 также выше в эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом по сравнению со здоровыми женщинами. Предполагается, что высокие уровни ESR2 в эндометрии увеличивают риск развития эндометриоза [13].

Несмотря на то что патогенез эндометриоза до конца не изучен, важная роль в формировании и прогрессировании заболевания отводится генетическим факторам [14]. Благодаря развитию молекулярной генетики, все больше накапливается данных о генетически обусловленных изменениях на уровне нуклеотидной замены, которые оказывают влияние на уровень экспрессии кодируемых белков или их функциональную активность, которые, в свою очередь, могут определять формирование и развитие генитального эндометриоза [15]. В связи с этим важен поиск молекулярно-генетических маркеров генитального эндометриоза, который может способствовать разработке новых методов прогнозирования и выявления патологического процесса на ранних стадиях развития заболевания, а также внедрению новых методов лечения и профилактики генитального эндометриоза.

Цель исследования: изучить связь между полиморфными вариантами генов рецепторов эстрогенов и прогестерона и генитальным эндометриозом.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 890 женщин: 102 женщины с генитальным эндометриозом и 788 женщин группы контроля. Все женщины были коренными уроженками Центрального Черноземья России [16], не имеющими родства между собой. Группа для исследования формировалась сплошным методом на базе гинекологического отделения ОГБУЗ БОКБ Святителя Иоасафа. Критерием включения в группу больных являлось наличие изолированного генитального эндометриоза, верифицированного эхографически, гистероскопически и морфологически. Критерии исключения: наличие ранее диагностированных злокачественных заболеваний тела матки, яичников, эндометрия, беременность.

Группа контроля отбиралась из числа здоровых женщин без пролиферативных заболеваний органов репродуктивной системы, которые обратились в клинико-диагностическое отделение Перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа для прохождения диспансеризации.

Средний возраст женщин с генитальным эндометриозом (41,45±6,34 года) и группы контроля (41,76±6,89 года) был сопоставим (по U-критерию Манна–Уитни $p>0,05$). Данное исследование

было одобрено Региональным комитетом по этике Белгородского государственного национального исследовательского университета (протокол №7 от 18 апреля 2013 г.). Все клинические, клинико-инструментальные, генетические исследования проводились с информированного согласия на использование материалов лечебно-диагностических мероприятий, связанных с заболеванием, для научно-исследовательских целей.

Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная методом фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической крови. Для анализа были выбраны следующие полиморфные локусы генов рецепторов прогестерона и эстрогенов: *ESR1 c453-397T>C rs2234693, ESR1 c.1029T>C rs3798577, ESR1c.453-351A>G rs9340799, PGR c.38T>C rs484389, PGR c.1415-11113G>T rs1042838.* Для выбора полиморфных локусов, включенных в исследование, нами использовались данные базы HaploReg (v.4.1.) (http://compbio.mit.edu/HaploReg), где описаны их регуляторный потенциал и влияние на уровень экспрессии генов [17,18].

Анализ молекулярно-генетических локусов генов рецепторов прогестерона и эстрогенов проведен методом Real-Time ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов (ООО «Синтол», Россия) (табл. 1).

Статистический анализ

Среди женщин с генитальным эндометриозом и в группе контроля проведена оценка распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов, включенных в исследование.

Распределение частот аллелей и генотипов генов рецепторов прогестерона и эстрогенов в группах больных генитальным эндометриозом и контроля оценивалось помощью таблиц сопряженности 2×2 с использованием критерия χ^2 с учетом поправки Йейтса на непрерывность. Для выявления ассоциаций полиморфных маркеров с формированием генитального эндометриоза использовали показатель отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ). С целью решения проблемы множественных сравнений, связанной с получением ложноположительных результатов (ошибка 1-го рода), вводили поправку Бонферрони (p_{Bonf}). За статистически значимый уровень принимали $p_{Bonf} \leqslant 0{,}05$.

Статистическую обработку данных производили в программе STATISTICA for Windows 10.0.

Оценку ассоциаций комбинаций аллелей и генотипов анализируемых генов с формированием генитального эндометриоза проводили с помощью программы APSampler (https://sourceforge.net/projects/apsampler/), использующей метод Монте-Карломарковских цепей и байесовскую непараметрическую статистику [19, 20]. Для валидации найденных ассоциаций использовался пермутационный анализ (p_{perm}). За статистически значимый уровень принимали $p_{perm} < 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов исследуемых генетических маркеров среди больных генитальным эндометриозом и в контрольной группе показан в таблицах 2 и 3.

Для всех изученных полиморфных локусов выявлено, что наблюдаемое распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга.

Выявлена низкая распространенность генотипа CC rs3798577ESR1 среди женщин с генитальным эндометриозом (17,65%) в сравнении с группой контроля (27,76%; χ^2=3,42; p=0,04; ОШ=0,55; 95%ДИ 0,31–0,97). Однако следует отметить, что при введении поправки Бонферрони, минимизирующей вероятность ошибок 1-го рода, связанных с получением ложноположительных результатов, различия между больными и контролем по

Таблица 1. Последовательность праймеров и зондов для генотипирования

Ген и его полиморфизм	Условия проведения ПЦР	Структура праймеров и зондов
ESR1 c453-351A>G (rs9340799)	95.0°C: 4.00 min 54.0°C: 1.00 min 95.0°C: 15 sec	F: 5' – TCCATCAGTTCATCTGAGTTCCAA – 3' R: 5' – TTCAGAACCATTAGAGACCAATGCT – 3' 5' – FAM – TGTCCCAGCTGTTTT -RTQ1 – 3' 5'– FAM – TGTCCCAGCTGTTTT -RTQ1 – 3' 5' – ROX – CCCAGCCGTTTTA – BHQ2 – 3'
*ESR1 c*1029T>C (rs3798577)*	95.0°C: 4.00 min 51.0°C: 1.00 min 95.0°C: 15 sec	F: 5' – GCCCTGGTGTTGCATTTAGC – 3' R: 5' – GCCCTACTTTCCCTCTTGTTCTCTA – 3' 5' – FAM – CCTGCACAAGTACTG -RTQ1 –3' 5' – ROX – CTGCACAGGTACTG – BHQ2 – 3'
ESR1 c.453-397T>C (rs2234693)	95.0°C: 4.00 min 52.0°C: 1.00 min 95.0°C: 15 sec	F: 5' – TCCATCAgTTCATCTgAgTTCCAA – 3' R: 5' – TTCAgAACCATTAgAgACCAATgCT – 3' 5' – FAM – TgTCCCAgCgTTTT -RTQ1 – 3' 5' – ROX – CCCAgCgTTTTA – BHQ2 – 3'
*PGR c*38T>C (rs484389)*	95.0°C: 4.00 min 55.0°C: 1.00 min 95.0°C: 15 sec	F: 5' – CTCAAGACCTCATAATCCTGACCAAA – 3' R: 5' – CCCCTTCTCTTTCATAAAAAGTGAATGTC – 3' 5' – FAM – AAAGACATACCACAAAAT – RTQ1 – 3' 5' – ROX – ACATGCCACAAAAT – BHQ2 – 3'
PGR c1415-11113G>T (rs1042838)	95.0°C: 4.00 min 58.0°C: 1.00 min 95.0°C: 15 sec	F: 5' – CAGAGTTGTGAGAGCACTGGAT – 3' R: 5' – AGGGCTTGGCTTTCATTTGGA – 3' 5' – FAM – ACAGCCATTGGGCGT -RTQ1 – 3' 5' – ROX – ACAGCCAGTGGGCGT – BHQ2 – 3'

распространенности генетического маркера CC rs3798577ESR1 не достигают статистически значимого уровня (p_{Bonf}>0,05). По другим исследуемым полиморфным локусам рецепторов эстрогенов и прогестерона в анализируемых группах достоверных различий не выявлено (p>0,05).

При анализе носительства сочетаний аллелей и генотипов исследуемых полиморфных вариантов

Таблица 2. Распространение аллелей полиморфных генов прогестерона и эстрогенов среди женщин с генитальным эндометриозом и контрольной группы

Полиморфизм	Аллель	Пациенты (*n*=102) абс. (%)	Контроль (*n*=788) абс. (%)	*p*
ESR1 c1029T>C rs3798577	*n*	204 (100%)	1576 (100%)	0,18
	T	110 (53,91%)	768 (48,73%)	
	C	94 (46,09%)	808 (51,27%)	
ESR1 c453-397T>C rs2234693	*n*	204 (100%)	1556 (100%)	0,91
	T	104 (50,96%)	783 (50,33%)	
	C	100 (49,04%)	773 (49,67%)	
ESR1 c453-351A>G rs9340799	*n*	198 (100%)	1556 (100%)	0,20
	A	129 (65,16%)	936 (60,14%)	
	G	69 (34,84%)	620 (39,86%)	
*PGR c*38T>C rs484389*	*n*	200 (100%)	1556 (100%)	0,74
	T	154 (77,00%)	1197 (75,98%)	
	C	46 (23,00%)	359 (24,02%)	
PGR c1415-11113G>T rs1042838	*n*	204 (100%)	1564 (100%)	0,94
	G	173 (84,79%)	1308 (83,65%)	
	T	31 (15,21%)	256 (16,35%)	

Таблица 3. Распространение генотипов молекулярно-генетических маркеров прогестерона и эстрогенов среди женщин с генитальным эндометриозом и контрольной группы

Полиморфизм	Генотипы	Пациенты (*n*=102) абс. (%)	Контроль (*n*=788) абс. (%)	*p*
*ESR1 c*1029T>C rs3798577*	*n*	102 (100%)	789 (100%)	
	TT	26 (25,49%)	199 (25,22%)	0,95
	TC	58 (56,86%)	371 (47,02%)	0,07
	CC	18 (17,65%)	219 (27,76%)	0,04
ESR1 c453-397T>C rs2234693	*n*	102 (100%)	778 (100%)	
	TT	27 (26,47%)	194 (24,93%)	0,83
	TC	50 (49,01%)	395 (50,77%)	0,82
	CC	25 (24,52%)	189 (24,30%)	0,94
ESR1 c453-351A>G rs9340799	*n*	99 (100%)	778 (100%)	
	AA	42 (42,42%)	289 (37,14%)	0,36
	AG	45 (45,45%)	358 (46,01%)	0,99
	GG	12 (12,13%)	131 (16,85%)	0,29
PGR c1415-11113G>T rs1042838	*n*	102 (100%)	782 (100%)	
	GG	74 (72,54%)	543 (69,43%)	0,41
	GT	25 (24,50%)	222 (28,38%)	0,73
	TT	3 (2,96%)	17 (2,19%)	0,24
*PGR c*38T>C rs484389*	*n*	100 (100%)	778 (100%)	
	TT	58 (58,00%)	452 (58,09%)	0,91
	TC	38 (38,00%)	278 (35,73%)	0,92
	CC	4 (4,00%)	48 (6,18%)	0,52

Таблица 4. Сочетание генов эстрогенов среди женщин с изолированным эндометриозом и в контрольной выборке

Сочетания (аллели/генотипы)	Больные (*n*=102)		Контрольная группа (*n*=788)		ОШ (95% ДИ)	*p* (p_{perm})
	N/n	%	*N/n*	%		
T rs3798577 ESR1 T rs2234693 ESR1 A rs9340799 ESR1	62/97	63,91	375/769	48,76	1,86 (1,20–2,88)	0,003 (0,012)
G rs9340799 ESR1 CC rs3798577 ESR1	6/98	6,12	127/778	16,32	0,33 (0,14–0,78)	0,003 (0,009)

Примечание: *N* – объем выборки с сочетанием генетических маркеров; *n* – общий объем выборки.

рецепторов прогестерона и эстрогенов установлены достоверные различия между женщинами с генитальным эндометриозом и контролем (табл. 4). Так, сочетание аллеля A rs9340799 ESR1 с аллелем T rs2234693 ESR1 и аллелем T rs3798577 ESR1 встречается в 1,31 раза чаще среди пациенток с генитальным эндометриозом, чем в группе контроля и является рисковым фактором формирования генитального эндометриоза (ОШ=1,86; p_{perm}=0,012).

Наряду с этим, сочетание аллеля G rs9340799 ESR1 и генотипа CC rs3798577 ESR1 встречается в 2,5 раза реже у женщин с генитальным эндометриозом, чем в контрольной группе, и является протективным фактором развития генитального эндометриоза (ОШ=0,33; p_{perm}=0,009).

При анализе оригинальных исследований мы не встретили работы, в которых рассматривается rs3798577 среди женщин с генитальным эндометриозом. В базе данных PubMed Central (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc) имеется более 40 публикаций, посвященных изучению ассоциаций rs3798577 с развитием преэклампсии, невынашивания беременности, опухолей женской репродуктивной системы, сердечно-сосудистых заболеваний и др. Так, например, в работе Головченко О.В. и др. (2020) установлено, что аллель T гена *ESR1 rs3798577* является рисковым фактором преэклампсии и синдрома задержки развития плода [21], а Laith N. AL-Eitan et al. (2019) установили, что аллель T гена *ESR1 rs3798577* служит фактором риска злокачественной трансформации в клетках молочной железы у женщин иорданско-арабской популяции, в то время как аллель C может служить фактором защиты при данной патологии [22].

Полученные нами результаты подтверждаются медико-биологическими эффектами эстрогенов, которые оказывают влияние на регуляцию клеточной пролиферации с помощью активации внутриклеточных и трансмембранных рецепторов эстрогенов [23]. Показано, что экспрессия ESR2 ассоциирована с секреторной функцией эндометрия, в то время как ESR1 связана с процессами пролиферации клеток [7]. В некоторых исследованиях показаны ассоциации полиморфного локуса ESR1 с заболеваниями женской репродуктивной системы, включая преэклампсию, рак молочной железы, миому матки, бесплодие, в разных популяциях [22, 24–26]. Некоторые исследования продемонстрировали связь полиморфизма ESR1 у женщин с бесплодием, связанным с эндометриозом и репродуктивным статусом. Так, Пономаренко И.В. и др. в своих работах установили связь генетического полиморфизма ESR1 как с индексом массы тела и ростом взрослых женщин, так и с гиперплазией эндометрия среди женщин русской национальности [27]. Lamp M. et al. выявили значимые ассоциации полиморфизма ESR1 c.453-397T>C (rs2234693) с эндометриозом [28], а Wang W. et al. показали связь между генетическим полиморфизмом ESR1 c.453-351A>G (rs9340799) и риском как эндометриоза, так и бесплодия в сочетании с эндометриозом в популяции женщин Китая [29].

Следует отметить, что в настоящее время в литературе описаны только ассоциации отдельных полиморфных вариантов гена рецепторов эстрогенов, а в нашей работе показаны значимые комбинации молекулярно-генетических маркеров в развитии генитального эндометриоза.

Заключение

В результате проведенного исследования установлена значимая роль молекулярно-генетических маркеров ESR1 c453-397T>C rs2234693, ESR1 c1029T>C rs3798577, ESR1c453-351A>G rs9340799 в развитии генитального эндометриоза. Протективным фактором формирования генитального эндометриоза является сочетание аллеля G rs9340799 ESR1 и генотипа CC rs3798577 ESR1 (ОШ=0,33; *p*=0,003), а фактором риска развития генитального эндометриоза следует считать комбинацию аллелей A rs9340799 ESR1, T rs2234693 ESR1 и T rs3798577 ESR1 (ОШ=1,86; *p*=0,003). Ассоциации с полиморфными локусами PGR c.38T>C rs484389 и PGR c.1415-11113 G>T rs1042838 с развитием генитального эндометриоза не выявлены.

Литература/References

1. *Адамян Л.В., Гарданова Ж.Р., Яроцкая Е.Л., Овакимян А.С., Козаченко И.Ф.* Особенности болевого синдрома, психоэмоционального состояния и качества жизни женщин с наружным генитальным эндометриозом. Проблемы репродукции. 2016; 22(3): 77-83. [Adamyan L.V., Gardanova Zh.R., Yarotskaya E.L., Ovakimyan A.S., Kozachenko I.F. Features of pain syndrome, psychoemotional state and quality of life of women with external genital endometriosis. Russian journal of human reproduction. 2016; 22(3): 77-83. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro201622377-83.
2. *Балан В.Е., Орлова С.А., Журавель А.С., Овчинникова В.В., Титченко Ю.П., Тихомирова Е.В., Злотникова Ю.П., Торшина З.В., Левкович Е.А., Ананьев В.А., Рижинашвили И.Д., Лазарева И.Н., Белая Ю.М.* От истории

изучения эндометриоза к современным методам лечения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016; 16(4): 102-6. [Balan V.E., Orlova S.A., Zhuravel A.S., Ovchinnikova V.V., Titchenko Yu.P., Tikhomirova E.V. et al. From the history of the study of endometriosis to modern methods of treatment. Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2016;16(4):102-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/rosakush2016164102-106.

3. *Самойлова А.В., Гунин А.Г., Сидоров А.Е., Денисова Т.Г., Чернышов В.В., Смирнова Т.Л.* Современные направления изучения этиологии и патогенеза эндометриоза (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2020; 26(5): 118-32. [Samoilova A.V., Gunin A.G., Sidorov A.E., Denisova T.G., Chernyshov V.V., Smirnova T.L. Modern trends in the study of the etiology and pathogenesis of endometriosis (literature review). Russian journal of human reproduction. 2020;26(5):118-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro202026051118.
4. *Адамян Л.В., Салимова Д.Ф., Кондратович Л.М.* Патогенетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Проблемы репродукции. 2015; 21(6): 9096. [Adamyan L.V., Salimova D.F., Kondratovich L.M. Pathogenetic aspects of endometriosis-associated infertility. Russian journal of human reproduction. 2015; 21(6): 9096. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17116/repro201521682-88.
5. *Jeon D.S., Kim T.H., Lee H.H., Byun D.W.* Endometriosis in a postmenopausal woman on hormonal replacement therapy. J. Menopausal Med. 2013; 19(3): 151-3. https://dx.doi.org/10.6118/jmm.2013.19.3.151.
6. *Артымук Н.В., Тачкова О.А., Данилова Л.Н.* Современные возможности медикаментозного контроля эндометриоза. Доктор.Ру. 2015; 11: 39-44. [Artymuk N.V., Tachkova O.A., Danilova L.N. Modern possibilities of drug control of endometriosis. Doctor.ru. 2015; 11:39-44. (in Russian)].
7. *Golovchenko O., Abramova M., Ponomarenko I., Reshetnikov E., Aristova I., PolonikovA., Dvornyk V., Churnosov M.* Functionally significant polymorphisms of ESR1and PGR and risk of intrauterine growth restriction in population of Central Russia. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020; 253: 52-7. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.045.
8. *Довжикова И.В., Андриевская И.А.* Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 2. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019; (73): 125-33. [Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A. Estrogen receptors (literature review). Part 2. Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2019;(73):125-33. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-125-133.
9. *Monsivais D., Dyson M.T., Yin P., Coon J.S., Navarro A., Feng G.* et al. ERβ- and prostaglandin E2-regulated pathways integrate cell proliferation via Ras-like and estrogen-regulated growth inhibitor in endometriosis. Mol. Endocrinol. 2014; 28(8): 1304-15. https://dx.doi.org/10.1210/me.2013-1421.
10. *Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И.* Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2019; 4: 66-72. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Association of rs4986938 polymorphism of the ESR2 gene with the development of endometrial hyperplasia. Obstetrics and gynecology. 2019; 4: 66-72. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72.
11. *Yilmaz B.D., Bulun S.E.* Endometriosis and nuclear receptors. Hum. Reprod. Update. 2019; 25(4): 473-85. https://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz005.
12. *Yang H., Kang K., Cheng C., Mamillapalli R., Taylor H.S.* Integrative analysis reveals regulatory programs in endometriosis. Reprod. Sci. 2015; 22(9): 1060-72. https://dx.doi.org/10.1177/1933719115592709.
13. *Monsivais D., Dyson M.T., Yin P., Navarro A., Coon JST., Pavone M.E., Bulun S.E.* Estrogen receptor beta regulates endometriotic cell survival through serum and glucocorticoid-regulated kinase activation. Fertil. Steril. 2016; 105(5): 1266-73. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.012.
14. *Пономаренко И.В., Полоников А.В., Верзилина И.Н., Чурносов М.И.* Молекулярно-генетические детерминанты развития эндометриоза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(1): 82-6. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Verzilina I.N., Churnosov M.I. Molecular genetic determinants of endometriosis development. Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2019;18(1):82-6. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2019-1-82-86.
15. *Matalliotakis M., Zervou M.I., Matalliotaki C., Rahmioglu N., Koumantakis G., Kalogiannidis I.* et al. The role of gene polymorphisms in endometriosis. Mol. Med. Rep. 2017; 16(5): 5881-6. https://dx.doi.org/10.3892/mmr.2017.7398.
16. *Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносов М.И.* Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 98-104. [Ponomarenko I.V., Reshetnikov E.A., Polonikov A.V., Churnosov M.I. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with menarche age in women of the Central Chernozem region of Russia. Obstetrics and gynecology. 2019; 2: 98-104. (in Russian)]. https://dx.doi.org/ 10.18565/aig.2019.2.98-104.
17. *Ward L.D., Kellis M.* HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. Nucleic Acids Res. 2016; 44(D1): D877-81. https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkv1340.
18. *Решетников Е.А.* Поиск ассоциаций генов-кандидатов, дифференциально экспрессирующихся в плаценте, с риском развития плацентарной недостаточности с синдромом задержки роста плода. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020; 6(3): 338-49. [Reshetnikov E.A. Study of associations of candidate genes differentially expressing in the placenta with the development of placental insufficiency with fetal growth restriction. Research Results in Biomedicine. 2020; 6(3): 338-49. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-5.
19. *Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A., Favorova O.O., Parmigiani M.F.* A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. Genetics. 2005; 171(4): 2113-21. https://dx.doi.org/10.1534/genetics.105.0480901.
20. *Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V.* A polygenic approach to the study of polygenic diseases. Acta Naturae. 2012; 4(3): 59-71.
21. *Головченко О.В., Абрамова М.Ю., Пономаренко И.В., Чурносов М.И.* Полиморфные локусы гена ESR1 ассоциированы с риском развития преэклампсии с задержкой роста плода. Акушерство, гинекология и репродукция. 2020; 14(6): 583-9. [Golovchenko O.V., Abramova M.Yu., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Polymorphic loci of the ESR1 gene are associated with the risk of developing preeclampsia with fetal growth retardation. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2020;14(6):583-91. (in Russian)]. https://dx.doi.org/110.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.187.
22. *Al-Eitan L.N., Rababa'h D.M., Alghamdi M.A., Khasawneh R.H.* Association between ESR1, ESR2, HER2, UGT1A4, and UGT2B7 polymorphisms and breast Cancer in Jordan: a case-control study. BMC Cancer. 2019; 19(1): 1257. https://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-6490-7.
23. *Wang H.S., Wu H.M., Cheng B.H., Yen Chih-Feng, Chang Pi-Yueh, Chao A.* et al. Functional analyses of endometriosis-related polymorphisms in the estrogen synthesis and metabolism-related genes. PLoS One. 2012; 7(11): e47374. https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0047374.
24. *Wetendorf M., DeMayo F.J.* The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network . Mol. Cell. Endocrinol. 2012; 357(1-2): 108-18. https://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.028.
25. *Zhao G., Cai Y., Liu J., Meng T.* Association between the estrogen receptor α gene polymorphisms rs2234693 and rs9340799 and severe and mild preeclampsia: a meta-analysis. Biosci. Rep. 2019; 39(2): BSR20181548. https://dx.doi.org/10.1042/BSR20181548.
26. *Xie J., Wang S., He B., Pan Y., Li Y., Zeng Q.* et al. Association of estrogen receptor α and interleukin-10 gene polymorphisms with endometriosis in a Chinese population. Fertil. Steril. 2009; 92(1): 54-60. https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.04.069.
27. *Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И.* Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2019; 3: 26-31. [Ponomarenko I.V., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Molecular

mechanisms and risk factors for endometriosis. Obstetrics and gynecology. 2019;3:26-31. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.3.26-31.

28. *Lamp M., Peters M., Reinmaa E., Haller-Kikkatalo K., Kaart T., Kadastik U.* et al. Polymorphisms in ESR1, ESR2 and HSD17B1 genes are associated with fertility status in endometriosis. Gynecol. Endocrinol. 2011; 27(6): 425-33. https://dx.doi.org/10.3109/09513590.2010.495434.
29. *Wang W., Li Y., Maitituoheti M., Yang R., Wu Z., Wang T.* et al. Association of an oestrogen receptor gene polymorphism in Chinese Han women with endometriosis and endometriosis-related infertility. Reprod. Biomed. Online. 2013; 26(1): 93-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.09.007.

Поступила 31.03.2021
Принята в печать 09.06.2021
Received 31.03.2021
Accepted 09.06.2021

Сведения об авторах:
Алтухова Оксана Борисовна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, kristalinka@yandex.ru, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.
Радзинский Виктор Евсеевич, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик Международной академии наук Высшей школы, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Медицинского факультета, Российский университет дружбы народов, +7(495)360-46-69, radzinskiy-ve@rudn.ru, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
Сиротина Светлана Сергеевна, к.б.н., доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, sirotina@bsu.edu.ru, https://orcid.org/0000-0002-4163-7863, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.
Чурносов Михаил Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, +7(4722)30-13-83, churnosov@bsu.edu.ru, https://orcid.org/ 0000-0003-1254-6134, 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85.
Автор, ответственный за переписку: Светлана Сергеевна Сиротина, sirotina@bsu.edu.ru

Authors' information:
Oksana B. Altukhova, MD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, kristalinka@yandex.ru, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.
Viktor E. Radzinsky, MD, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the International Academy of Sciences of the Higher School, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, +7(495)360-46-69, radzinskiy-ve@rudn.ru, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6.
Svetlana S. Sirotina, PhD (Bio), Associate Professor, Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, sirotina@bsu.edu.ru, https://orcid.org/0000-0002-4163-7863, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.
Mikhail I. Churnosov, MD, Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University, +7(4722)30-13-83, churnosov@bsu.edu.ru, https://orcid.org/0000-0003-1254-6134, 308015, Russia, Belgorod, Pobedy str., 85.
Corresponding author: Svetlana S. Sirotina, sirotina@bsu.edu.ru

©Коллектив авторов, 2021

М.В. МЕЛЬНИКОВ, Е.Г. ХИЛЬКЕВИЧ, В.Д. ЧУПРЫНИН, В.В. ЧУРСИН

ОСЛОЖНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

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

Цель: *Изучить частоту и структуру осложнений после хирургического лечения колоректального эндометриоза по данным хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.*

Материалы и методы: *Проведен анализ результатов обследования 692 женщин репродуктивного возраста с колоректальным эндометриозом, поступивших для планового хирургического лечения в отделение общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России в период с 2010 по 2020 гг. Включены все пациенты, оперированные опытными хирургами по стандартным показаниям к операции. Различные хирургические подходы были выполнены в соответствии с клиническими рекомендациями. В зависимости от наличия или отсутствия осложнений в послеоперационном периоде пациентки были разделены на две группы: основную – с осложнениями (n=78) и группу сравнения – без осложнений (n=614).*

Результаты: *Медиана возраста составила 33,1 года (Q1–Q3: 27,0–47,0 года). Несостоятельность анастомоза после низких и ультранизких резекций прямой кишки развилась в 29/692 (4,1%) наблюдениях и проявилась картиной абсцесса малого таза либо распространенного перитонита, симптомами эндогенной интоксикации. Осложнение всегда требовало повторного хирургического вмешательства, ушивания участка несостоятельности анастомоза или разобщения анастомоза и формирования протективной колостомы, дренирования брюшной полости, интенсивной терапии, комбинированного антибактериального лечения. Кровотечение из линии межкишечного анастомоза развилось у 17/692 (2,4%) пациентов и носило интенсивный характер общим объемом от 500 до 1500 мл. Во всех случаях кровотечение было остановлено эндоскопическим методом с применением аргоно-плазменной коагуляции и клипирования артерии (вены). Стриктура анастомоза диагностирована у 32/692 (4,6%) женщин. Эндоскопический способ лечения рубцовых стриктур толстокишечных анастомозов предпочтителен.*

Заключение: *Лечение осложнений, возникающих после операций при колоректальном эндометриозе, представляется трудной задачей, требующей участия специалистов хирургических центров экспертного уровня и мультидисциплинарного подхода.*

Ключевые слова: *колоректальная хирургия, эндометриоз, осложнения, несостоятельность анастомоза, стеноз толстой кишки, кровотечение.*

Вклад авторов: Чупрынин В.Д., Мельников М.В., Хилькевич Е.Г. – идея, дизайн исследования; Чупрынин В.Д., Мельников М.В., Чурсин В.В. – набор клинического материала; Хилькевич Е.Г. – написание и редактирование текста.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.
Благодарность: Авторы выражают благодарность врачам хирургического отделения НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова за предоставление клинического материала.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Мельников М.В., Хилькевич Е.Г., Чупрынин В.Д., Чурсин В.В. Осложнения хирургического лечения пациенток с колоректальным эндометриозом. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 100-106
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.100-106

© A group of authors, 2021

M.V. MELNIKOV, E.G. KHILKEVICH, V.D. CHUPRYNIN, V.V. CHURSIN

COMPLICATIONS IN THE SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH COLORECTAL ENDOMETRIOSIS

Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective: *To determine the prevalence and types of complications after surgical treatment of patients with colorectal endometriosis using the data of the Department of Surgery, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia.*

Materials and methods: *The results of the examination of 692 reproductive-aged women with colorectal endometriosis were analyzed. All patients attended the Department of General Surgery of the above-mentioned Centre for planned surgical treatment in the period from 2010 to 2020. The patients included in the study were operated on by experienced surgeons when there were standard indications for the operation. Various surgical approaches were performed according to clinical recommendations. Depending on the presence or absence of complications in the postoperative period, the patients were divided into two groups: the study group included the patients with complications (n=78) and the control group included the patients without complications (n=614).*

Results: *The median age was 33.1 years (Q1–Q3: 27.0–47.0 years). Anastomosis failure after low and ultra-low resections of the rectum developed in 29/692 (4.1%) cases and manifested as pelvic abscess, diffuse peritonitis, or symptoms of endogenous intoxication. The complication always required repeated surgical intervention, suturing of the site of anastomosis failure or dissociation of anastomosis and the formation of a protective colostomy, drainage of the abdominal cavity, intensive therapy, and combined antibacterial treatment. Enteroanastomosis bleeding developed in 17/692 (2.4%) patients and was intensive with a total volume of 500 to 1500 ml. In all cases, endoscopic method with the use of argon plasma coagulation and clipping of the artery (vein) was used to stop the bleeding. Anastomosis stricture was diagnosed in 32/692 (4.6%) women. The endoscopic method for treating cicatricial strictures of colonic anastomoses is preferable.*

Conclusion: *The treatment of complications which occur after surgery for colorectal endometriosis proves to be challenging and requires the involvement of experts from surgical centers and a multidisciplinary approach.*

Keywords: *colorectal surgery, endometriosis, complications, anastomosis failure, colon stenosis, bleeding.*

Authors' contributions: Chuprynin V.D., Melnikov M.V., Khilkevich E.G. – developing the idea and design of the study; Chuprynin V.D., Melnikov M.V., Chursin V.V. – collecting clinical material; Khilkevich E.G. – writing and editing the text.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Acknowledgment: The authors appreciate the support of the doctors of the Department of Surgery of the V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology for providing the clinical material.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data and associated images.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Melnikov M.V., Khilkevich E.G., Chuprynin V.D., Chursin V.V. Complications in the surgical treatment of patients with colorectal endometriosis. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology. 2021; 9: 100-106 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.100-106

Глубокий инфильтративный эндометриоз требует хирургического лечения. Как правило, объемы оперативных вмешательств значительны и включают не только иссечение эндометриоидных гетеропий, но и резекцию толстой кишки, мочевого пузыря, влагалища, уретеролиз и имплантацию мочеточника. И что особенно важно, мы наблюдаем высокую частоту повторных операций. Частично это связано с неоптимальным объемом первого хирургического вмешательства. Повторные операции приходится выполнять в сложных условиях грубых анатомических изменений органов малого таза и брюшной полости. Это значительно повышает риск ятрогении и возникновения осложнений.

Важное значение имеет психологическое состояние пациентки. Неоднократные операции и неэффективное лечение приводят к отчаянию и недоверию.

Таким образом, можно выделить основные черты, характеризующие эндометриоз в современных условиях. Это упущенное заболевание, требующее большой хирургии, часто повторных оперативных вмешательств в анатомической области повышенного риска.

Предложена классификация хирургических осложнений по Clavien–Dindo (2004) (таблица) [1].

После операций, сопровождающихся резекцией толстой кишки, могут иметь место любые осложнения, связанные с объемным оперативным вмешательством на органах брюшной полости. Но специфичными для этого типа операций являются патологические изменения в области анастомоза, в частности, несостоятельность толстокишечного анастомоза. Общая частота несостоятельности анастомоза в настоящее время составляет примерно 4% [2].

Цель исследования: изучить частоту и структуру осложнений после хирургического лечения колоректального эндометриоза по данным хирургического отделения НМИЦ АГП им В.И. Кулакова Минздрава России.

Материалы и методы

В отделении общей хирургии с 2010 по 2020 гг. прооперированы 1573 пациентки по поводу экстрагенитального эндометриоза.

Проведен анализ результатов обследования 692 женщин репродуктивного возраста с колоректальным эндометриозом, поступивших для планового хирургического лечения в отделение общей хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России в период с 2010 по 2020 гг. В наш анализ были включены все пациентки, оперированные опытными хирургами по стандартным показаниям к операции. Различные хирургические подходы были выполнены в соответствии с клиническими рекомендациями.

Включение пациенток в клиническое исследование проводили после получения информированного согласия и протоколировали по стандартам Этического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование одобрено экспертной комиссией ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по вопросам медицинской этики.

Проведено клинико-инструментальное исследование с дальнейшей лечебно-диагностической лапароскопией.

Критерии включения в исследование: информированное согласие на участие в исследование, гистологически верифицированный эндометриоз, репродуктивный возраст, исключение приема гормональных препаратов в течение последних 6 месяцев, отсутствие гиперпластических процессов эндометрия и онкологических заболеваний, отсутствие острых воспалительных заболеваний органов малого таза, ургентной гинекологической патологии.

Всем пациенткам проведено общеклиническое обследование, гинекологическое исследование, ректовагинальное исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, магнитно-резонансная томография малого таза, колоноскопия. Хирургическое лечение выполнено всем пациенткам лапароскопическим доступом.

Операции выполняли в условиях эндотрахеального наркоза по стандартной методике. Объем оперативного лечения у пациенток с колоректальным эндометриозом включал иссечение эндометриоидных очагов в пределах здоровых тканей с последующим патоморфологическим исследованием удаленного материала. При прорастании слизистой прямой кишки и наличии кишечных кровотечений, сужения просвета кишки на 2/3 и более, наличия инфильтрата на стенке кишки, десерозированного участка кишки 5 см и более мы выполняли сегментарную рецензию толстой кишки. Мы считаем эту клиническую ситуацию абсолютным показанием к резекции толстой кишки.

Показания к наложению колостомы:

1. одновременная резекция одного из органов: влагалища, или мочевого пузыря, или мочеточника, независимо от уровня наложения анастомоза;
2. при анастомозе, наложенном на расстоянии менее 8 см от ануса.

Следует подчеркнуть, что были проведены стандартная предоперационная подготовка и разработанное в отделении оптимальное периоперационное ведение, особенности которого мы представили в ранее опубликованной статье [3].

В частности, на 1-й день после операции инфузии минимизированы, пациенткам разрешали пить жидкости и принимать пероральные лекарства. Критерии выписки включали отсутствие симптомов, переносимость минимум трехразового питания и отхождение стула.

Кратковременное наблюдение проводилось через 5 и 30 дней после выписки. Все нежелательные явления, произошедшие в течение 90 дней после операции, относили к осложнениям.

Термин «несостоятельность анастомоза» определяет все состояния с клиническими или рентгенологическими признаками негерметичности анастомоза, с необходимостью хирургического вмешательства или без него.

Остановку кровотечения проводили эндоскопически (колоноскопия) с помощью аргоноплазменной коагуляции и/или клипирования сосудов. При необходимости выполняли релапароскопию и прошивание зоны кровотечения под внутрипросветным контролем.

Возникшие в послеоперационном периоде проблемы с частотой, постоянством и/или способностью контролировать дефекацию рассматривали как дисфункцию кишечника.

За указанное десятилетие выполнено 692 операции по поводу колоректального эндометриоза, включая 357 циркулярных (передняя) и 99 сегментарных (в ¾) резекций, 236 иссечений эндометриоидных инфильтратов («шейвинг») толстой кишки.

В зависимости от наличия или отсутствия осложнений в послеоперационном периоде пациентки были

Таблица. Классификация хирургических осложнений по Clavien–Dindo (2004) [1]

Степень	Определение
I	Любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения или хирургического, эндоскопического, радиологического вмешательства. Разрешается терапевтическое лечение: антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты, физиотерапия. Сюда же относится лечение раневой инфекции
II	Требуется лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания
III	Требуется хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство:
III a	вмешательство без общего обезболивания
III b	вмешательство под общим обезболиванием
IV	Жизнеугрожающие осложнения (включая осложнения со стороны центральной нервной системы), требующие интенсивной терапии, наблюдения в отделении реанимации, резекции органа:
IV a	недостаточность одного органа
IV b	полиорганная недостаточность
V	Смерть больного

разделены на две группы: основную – с осложнениями (n=78) и группу сравнения – без осложнений (n=614).

Результаты и обсуждение

Возраст пациенток варьировал от 27 до 47 лет. Медиана возраста составила 33,1 года (Q1–Q3: 27,0–47,0 года).

Провели сравнительный анализ длительности заболевания, количества сопутствующих заболеваний, наличия или отсутствия оперативных вмешательств по поводу эндометриоза, длительности операции, объема кровопотери, длительности пребывания в стационаре, послеоперационного койко-дня между пациентами с колоректальным эндометриозом, имевших и не имевших осложнения в послеоперационном периоде.

Длительность заболевания составила от 2 до 12 лет, в среднем – 6,7 (6,2–7,2) года. Сопутствующая соматическая патология была выявлена у 60/78 (76,9%) пациенток основной группы и у 442/614 (71,9%) пациенток группы сравнения. Статистически значимых различий в частоте встречаемости сопутствующей патологии в исследуемых группах выявлено не было (p=0,75). Однако следует отметить, что в основной группе чаще выявлены сахарный диабет и ожирение – у 17/78 (21,8%) и у 28/78 (35,9%) соответственно. В группе сравнения сахарный диабет встречался у 20/614 (3,25%), ожирение – у 35/614 (5,7%).

При анализе анамнестических данных обращало внимание то, что у пациенток основной группы в анамнезе было до 9 оперативных вмешательств по поводу эндометриоза, в то время как у пациенток группы сравнения этот показатель не превышал 3. При анализе средних показателей количества операций в анамнезе у пациенток исследуемых групп была выявлена закономерность – у пациенток основной группы медиана оперативных вмешательств составила 3 (Q1–Q3: 1–3), в то время как в группе сравнения медиана составила 1 (Q1–Q3: 0–2); данные различия были статистически значимы (p<0,001).

При анализе структуры перенесенных оперативных вмешательств по поводу эндометриоза в основной группе выявлено, что в большинстве случаев – 67/78 (86,7%) оперативные вмешательства были выполнены лапароскопическим доступом в плановом порядке. Чаще всего при оперативном вмешательстве были выполнены резекция одного яичника в связи с эндометриоидной кистой (32/78 (41%)), коагуляция очагов эндометриоза (12/78 (15,4%)), адгезиолизис (11/78 (14,1%)) и иссечение очагов эндометриоза (9/78 (11,5%)). Примечательным является то, что у 3/78 (3,8%) пациентов в анамнезе уже была резекция толстой кишки в связи с колоректальным эндометриозом.

Средний послеоперационный койко-день у пациенток в группе сравнения составил 3,9 (3,0;5,8), в основной группе – 8,8 (6,0;10,0). Средняя длительность операции была наименьшей в группе сравнения и составила 59 минут, наибольшей – в основной группе (197 минут). Аналогичным образом средняя интраоперационная кровопотеря была наименьшей у пациенток группы сравнения (300 мл) и наибольшей – в основной группе (500 мл).

Продолжительность операций: в 2010–2015 гг. – 3,5–4,5 ч, в 2016–2020 гг. – 1,5–2,5 ч. Это связано с повышением квалификации хирургической бригады, в состав которой входят общий хирург и гинеколог.

Несостоятельность анастомоза после низких и ультранизких резекций прямой кишки развилась в 29/692 (4,1%) наблюдениях и проявилась картиной абсцесса малого таза либо распространенного перитонита, симптомами эндогенной интоксикации (видеопрезентация по ссылке https://aig-journal.ru/archive).

Осложнение всегда требовало повторного хирургического вмешательства, ушивания участка несостоятельности анастомоза или разобщения анастомоза и формирования протективной колостомы, дренирования брюшной полости, интенсивной терапии, комбинированного антибактериального лечения.

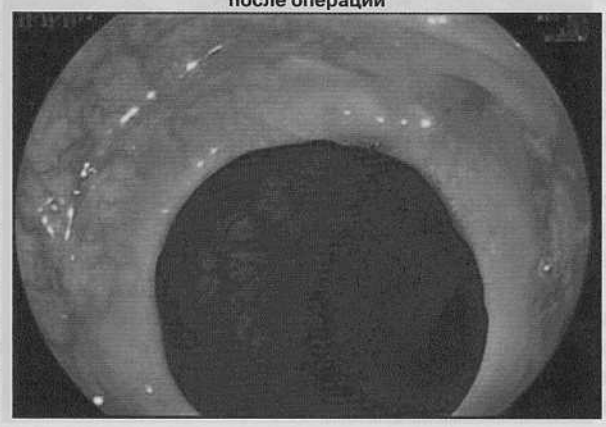
Причиной формирования стриктуры анастомоза при операциях по поводу колоректального эндометриоза служат неадекватное кровоснабжение из-за деваскуляризации при мобилизации и выделении кишки из инфильтрата и его распространение на мезоректальную клетчатку.

Данные литературных источников свидетельствуют о том, что при аппаратном способе наложения анастомоза на толстой кишке рубцовые сужения возникают в 5–17% случаев [4]. Нормальный вид анастомоза представлен на рисунке 1.

Стриктура анастомоза проявляется нарушением эвакуаторной функции толстой кишки, а в крайних случаях – острой обтурационной кишечной непроходимостью.

По нашим данным, стриктура анастомоза диагностирована у 32/692 (4,6%) женщин (рис. 2). Технические сложности повторной реконструктивной хирургической операции, высокий риск развития осложнений делают эндоскопический способ лечения рубцовых стриктур толстокишечных анастомозов предпочтительным. Видеоколоноскопом Fuginon EC-590 WI с использованием хирургического блока KLS MARTIN, торцевым и/или канюляционным папиллотомом (в зависимости от типа

Рис. 1. Нормальный вид анастомоза через 1 год после операции



анастомоза: конец-в конец, конец-в-бок) в смешанном режиме (резание – 40–50 Ватт и коагуляция – 50–60 Ватт) производится рассечение соединительнотканной мембраны; края анастомоза с целью предотвращения рецидива стриктуры обрабатывают аргоноплазменной коагуляцией в режиме спрей.

Кровотечение из линии межкишечного анастомоза развилось у 17/692 (2,4%) пациентов и носило интенсивный характер общим объемом от 500 до 1500 мл с признаками постгеморрагической анемии. В одном случае это осложнение было диагностировано и устранено во время операции, в большинстве случаев – в раннем (первые часы) послеоперационном периоде.

Во всех случаях кровотечение было остановлено эндоскопическим методом с применением аргоноплазменной коагуляции и клипирования артерии (вены) (рис. 3).

Обсуждение

Ряд авторов предлагают классифицировать факторы риска развития осложнений при колоректальной хирургии и профилактические меры по их устранению/снижению с учетом состояния пациентки, условий проведения операции и хирургической техники. Рекомендации включают такие факторы риска, как наложение аппаратного анастомоза или сшивание вручную; внутриоперационный тест на утечку воздуха для проверки целостности анастомоза; систематическое использование тазового и трансанального дренажа; применение протективной илеостомии при низких резекциях прямой кишки; закрытие влагалища перед резекцией кишечника; прием пероральных антибиотиков за день до операции и выполнение частичной мезоректальной резекции стенки кишечника. По данным этих авторов, формирование отводящих стом может снизить заболеваемость и клинические последствия несостоятельности анастомоза более 65% резекций прямой кишки, но вызвать серьезные побочные эффекты [5].

Мы согласны с авторами статьи [5], что проверка герметичности анастомоза позволяет минимизировать число защитных стом в хирургии эндометриоза. В нашем исследовании мы применяли только аппаратный анастомоз, с обязательной проверкой герметичности анастомоза, формирование сигмостомы при низких резекциях кишки, неиспользование одновременной резекции влагалища и кишки и антибиотикопрофилактику или терапию. Оперативное вмешатель-

Рис. 2. Стриктура толстокишечного анастомоза

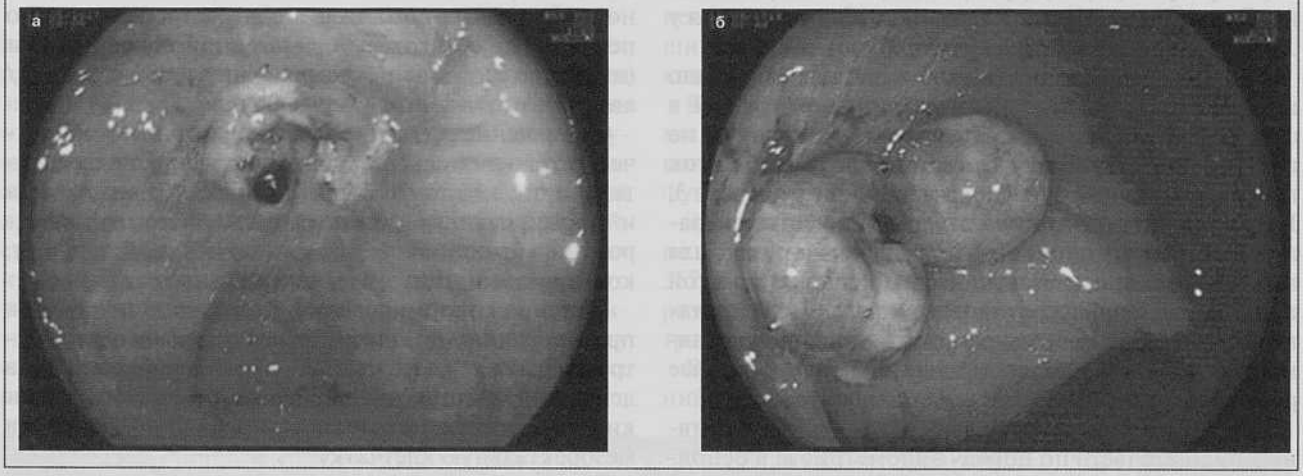
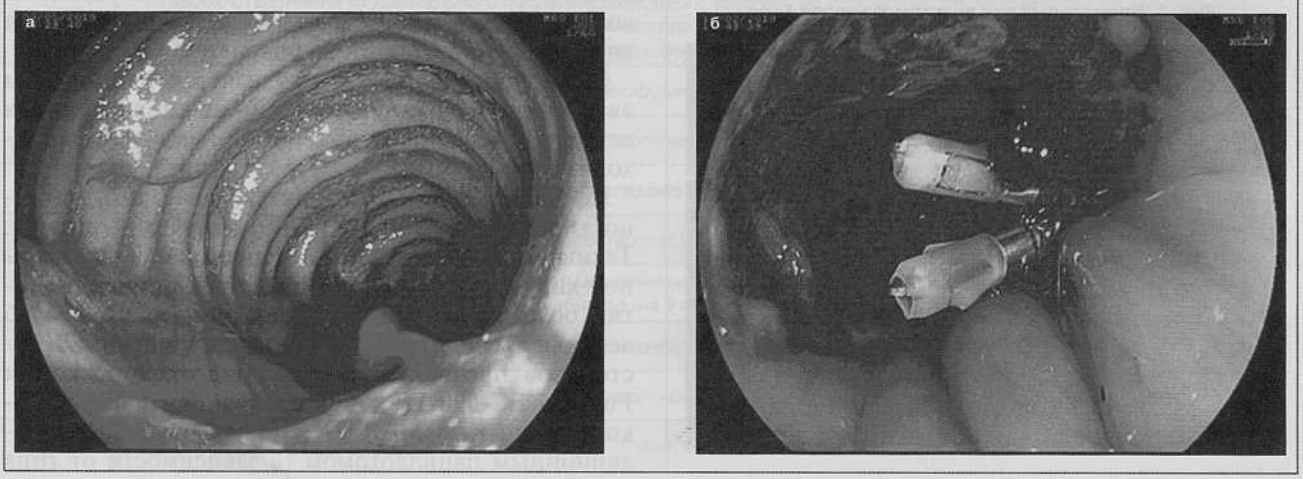


Рис. 3. а – кровотечение из анастомоза; б – клипирование сосудов анастомоза



ство выполняли опытные хирурги по разработанным клиническим протоколам.

По данным отдельных авторов [2], наиболее частыми хирургическими осложнениями являются ректовагинальные свищи, несостоятельность анастомоза и абсцессы. Послеоперационное кровотечение случается редко, но также сообщалось, что это требует переливания крови без хирургического вмешательства. Отбор пациентов для операции требует мультидисциплинарного подхода и полного предоперационного визуализационного обследования опытным врачом. Хирургическая процедура является сложной, включая резекцию всех экстраректальных поражений глубокого инфильтративного эндометриоза; возникает часто у пациентов, которые уже перенесли операции. Принимая во внимание основные возможные осложнения, можно выделить три часто наблюдаемых фактора риска. Во-первых, это открытие влагалища во время хирургической операции на кишечнике. Тем не менее это предмет дискуссий, и эксперты обычно открывают влагалище во время процедуры по мере необходимости, не увеличивая частоту осложнений. Во-вторых, чрезмерное использование электрокоагуляции, которое увеличивает риск возникновения ректовагинальных свищей и абсцессов из-за риска некроза задней части влагалищной манжеты. В-третьих, резекция прямой кишки при наличии эндометриоидного инфильтрата на расстоянии 5–8 см от анального края увеличивает риск несостоятельности анастомоза. Для предотвращения и лечения таких осложнений необходимы дальнейшие исследования [2].

Мы разделяем мнение этих исследователей [2] в отношении частоты и структуры послеоперационных осложнений колоректального эндометриоза. А также разделяем их убеждение в том, что нецелесообразно выполнять одновременную резекцию кишки и влагалища в связи с высоким риском развития несостоятельности анастомоза; в случае крайней необходимости – формировать колостому. Мы поддерживаем авторов статьи в том, что низкие резекции толстой кишки также увеличивают риск несостоятельности анастомоза.

Что касается функциональных нарушений желудочно-кишечного и генитального тракта, то мы считаем их важными. Их влияние на качество жизни женщины значительно. Это необходимо учитывать при выборе периоперационного ведения подобных больных.

Известны работы ряда исследователей по оценке безопасности дисковидной и сегментарной резекции толстой кишки при колоректальном эндометриозе. Авторы приходят к заключению, что дисковидная резекция, вероятно, является лучшим вариантом при небольших поражениях из-за возможности ее выполнения и низкой частоты осложнений [6].

Отдельные авторы провели сравнительную оценку осложнений и рецидивов после трех видов оперативного лечения колоректального эндометриоза, а именно: сегментарной резекции, дисковидной резекции и «шейвинга». В результате проведенного исследования авторы пришли к заключению: сегментарная резекция связана с высокой частотой послеоперационных осложнений и низкой частотой рецидивов и должна преимущественно выполняться у молодых женщин. Дисковидная резекция и «шейвинг» выявили более высокую частоту рецидивов и могут быть более подходящими для женщин, приближающихся к менопаузе, из-за более низкой вероятности рецидива [7]. Однако мы не согласны с последним положением в отношении женщин пременопаузального возраста, т.к. именно в этом возрасте возрастает риск онкологической патологии, в частности эндометриальной саркомы.

Мы придерживаемся тактики разумного радикализма и считаем оправданным выполнение резекции толстой кишки при прорастании слизистой прямой кишки и наличии кишечных кровотечений, сужения просвета кишки на 2/3 и более, наличия инфильтрата на стенке кишки, во время отделения которого десерозирована часть кишки на протяжении 5 см и более.

Интересные данные получены авторами статьи [8], которые провели оценку частоты, факторов риска и лечения стеноза колоректального анастомоза у пациентов, перенесших ректосигмоидную резекцию по поводу колоректального эндометриоза. Выполнена лапароскопическая ректосигмоидная резекция 1643 пациентам. Среди них 104 (6,3%) пациента имели симптоматический стеноз анастомоза, из них 90 (86,5%) подверглись трижды эндоскопической дилатации. В заключение коллеги делают вывод: стриктура анастомоза является признанным осложнением у пациентов после резекции кишечника по поводу глубокого инфильтративного эндометриоза, а защитная илеостомия является единственным изменяемым фактором, связанным со стенозом анастомоза. Эндоскопическая дилатация – хороший вариант лечения этого осложнения.

Мы не можем не согласиться с выводами авторов, когда речь идет о симптоматическом стенозе. Однако в нашей работе мы рассматривали стриктуры анастомоза, которые требовали хирургического вмешательства.

В научной литературе встречаются работы [4] по анализу осложнений при формировании стом в колоректальной хирургии. Согласно этим данным, осложнения носят неспецифический характер. Большинство осложнений по классификации Clavien–Dindo II были раневыми или мочевыми инфекциями после закрытия стомы. Осложнения Clavien–Dindo III возникли у 14 пациентов (8,6%) и были связаны с подтеканием, гемоперитонеумом, грыжей брюшной стенки, подкожным абсцессом и синдромом непроходимости кишечника. Авторы предлагают учитывать риск этих осложнений и предоставлять полную предоперационную информацию пациентам и их семьям.

Следует подчеркнуть, что в данной статье мы не анализировали осложнения I–II по классификации Clavien–Dindo.

По данным отдельных авторов [9], колоректальная хирургия эндометриоза оказывает значительное влияние на функцию мочевыводящих путей, независимо от техники. Однако «шейвинг» вызывает меньшую послеоперационную дисфункцию мочеиспускания, чем дисковидная или сегментарная резекция. К сожалению, мы в своем исследовании не проводили подобный анализ, но считаем эту информацию полезной для дальнейшей работы.

Заключение

Поздняя диагностика и увеличение числа паллиативных вмешательств при распространенном эндометриозе приводят к увеличению числа сложных, травматичных, потенциально ятрогенно опасных операций.

Лечение осложнений, возникающих после операций при колоректальном эндометриозе, представляется трудной задачей, требующей участия специалистов хирургических центров экспертного уровня и мультидисциплинарного подхода.

Сложность клинических ситуаций, сопровождающая описанные случаи, с одной стороны, требует системной подготовки хирургов, способных выполнять операции при распространенных формах глубокого инфильтративного эндометриоза и готовых к лечению осложнений, а с другой – она не должна становиться причиной отказа от проведения радикальных и органосберегающих операций.

Литература/References

1. *Dindo D., Demartines N., Clavien P.-A.* Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann. Surg. 2004; 240(2): 205-13. https://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
2. *Bouaziz J., Soriano D.* Complications of colorectal resection for endometriosis. Rev. Minerva Ginecol. 2017; 69(5): 477-87. https://dx.doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04052-7.
3. *Лисовская Е.В., Хилькевич Е.Г., Чупрынин В.Д., Мельников М.В., Яроцкая Е.Л.* Оценка качества жизни пациенток после хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза в раннем послеоперационном периоде. Акушерство и гинекология. 2019; 11: 197-200. [Lisovskaya E.V., Khilkevich E.G., Chuprynin V.D., Melnikov M.V., Yarotskaya E.L. Assessment of the quality of life of patients after surgical treatment of deep infiltrative endometriosis in the early postoperative period. Obstetrics and gynecology. 2019; 11:197-200. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.197-200.
4. *Bonin E., Bridoux V., Chati R., Kermiche S., Coget J., Tuech J.J., Roman H.* Diverting stoma-related complications following colorectal endometriosis surgery: a 163-patient cohort. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2019; 232: 46-53. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.11.008.
5. *Smith A.V., Sumak R., Cabrera R., Kondo W., Ferreira H.* Bowel anastomosis leakage following endometriosis surgery: an evidence based analysis of risk factors and prevention techniques. Facts Views Vis Obgynv. 2020; 12(3): 207-25.
6. *Jayot A., Bendifallah S., Abo C., Arfi A., Owen C., Darai E.* Feasibility, complications, and recurrence after discoid resection for colorectal endometriosis: A Series of 93 cases. J. Minim. Invasive Gynecol. 2020; 27(1): 212-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2019.07.011.
7. *Gutiérrez A.H., Spagnolo E., Zapardiel I., Seivane R.G.-A., Carrasco A.L., Bolívar P.S., Miguelañez I.P.* Post-operative complications and recurrence rate after treatment of bowel endometriosis: Comparison of three techniques. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. X. 2019; 4: 100083. https://dx.doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100083.
8. *Bertocchi E., Barugola G., Benini M., Bocus P., Rossini R., Ceccaroni M., Ruffo G.* Colorectal anastomotic stenosis: lessons learned after 1643 colorectal resections for deep infiltrating endometriosis. J. Minim. Invasive Gynecol. 2019; 26(1): 100-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2018.03.033.
9. *Vesale E., Roman H., Moawad G., Benoit L., Touboul C., Darai E., Bendifallah S.* Voiding dysfunction after colorectal surgery for endometriosis: A systematic review and meta-analysis. J. Minim. Invasive Gynecol. 2020; 27(7): 1490-502.e3. https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2020.07.019.

Поступила 28.04.2021
Принята в печать 17.06.2021
Received 28.04.2021
Accepted 17.06.2021

Сведения об авторах:
Мельников Михаил Викторович, к.м.н., заведующий по клинической работе хирургического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-78-33, m_melnikov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Хилькевич Елена Григорьевна, д.м.н., врач акушер-гинеколог хирургического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(495)438-77-83, e_khilkevich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8826-8439, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(495)438-35-75, v_chuprynin@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Чурсин Вячеслав Владимирович, хирург отделения общей хирургии, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(495)438-78-33, v_chursen@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Mikhail V. Melnikov, PhD, Head in Clinical Work, Department of Surgery, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-78-33, m_melnikov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Elena G. Khilkevich, MD, obstetrician-gynecologist of the Surgery Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-77-83, e_khilkevich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8826-8439, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Vladimir D. Chuprynin, PhD, Head of the Surgery Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-35-75, v_chuprynin@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Vyacheslav V. Chursin, doctor surgeon of General Surgery, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-78-33, v_chursen@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2021

М.В. ЮРОВА[1,2], В.В. ЧАГОВЕЦ[1], В.Е. ФРАНКЕВИЧ[1],
Н.Л. СТАРОДУБЦЕВА[1], Г.Н. ХАБАС[1], С.В. ПАВЛОВИЧ[1,2]

ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ СЕРОЗНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ НА ОСНОВАНИИ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Актуальность: *В связи с отсутствием эффективных мер и методов своевременного выявления рак яичников (РЯ) занимает первое место по числу смертей среди новообразований женских репродуктивных органов.*

Цель: *Провести дифференциальную диагностику злокачественных и пограничных серозных новообразований яичников и изучить изменения липидома сыворотки крови после лечения при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС).*

Материалы и методы: *В исследование включены 53 пациента с серозным раком яичников высокой степени злокачественности (РЯ ВСЗ) и серозными пограничными опухолями (ПОЯ), получившие хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, и 10 наблюдаемых группы контроля. С помощью модифицированного метода Фолча из сыворотки экстрагировали липиды, которые затем анализировали с помощью ВЭЖХ-МС. Статистическая обработка данных произведена методом многофакторного анализа OPLS. Для выявления различий между выборками применялся непараметрический метод Манна–Уитни с поправкой Бенджамини–Хохберга.*

Результаты: *На основании статистически значимых различий липидного профиля сыворотки крови (фосфатидилхолины, глицеролипиды и др.) построены дифференциально-диагностические модели, кластеризирующие образцы пациентов с ранними и распространенными стадиями РЯ ВСЗ, ПОЯ и группы контроля (параметры модели: R2⩾0,5, Q2⩾0,4). Системного изменения липидома после нерадикальных операций не обнаружено. После неоадъювантной химиотерапии выявлены изменения липидного профиля. Повышение в сыворотке крови производных лизофосфатидилхолинов [OxLPC(22:2(OO))] и глицерофосфолипидов [PEtOH(20:1_20:1)-H] пропорционально вероятности рецидива или прогрессирования РЯ ВСЗ в течение года после комбинированного лечения заболевания.*

Заключение: *В представленном исследовании посредством метода ВЭЖХ-МС был проведен многокомпонентный анализ изменений липидома при различных клинических ситуациях, сопряженных с наличием серозных опухолей яичников. Данные могут быть использованы для усовершенствования предоперационных методов диагностики. Дифференциально-диагностическая и предиктивная значимость ряда липидов требуют дальнейшего изучения.*

Ключевые слова: *лизофосфолипиды, липидом, масс-спектрометрия, омиксные технологии, онколипиды, серозный рак яичников.*

Вклад авторов: Юрова М.В. – взятие материала, создание и ведение базы данных, статистическая обработка и интерпретация клинических данных, разработка дизайна представленного исследования, анализ данных доступной литературы, написание текста, редактирование, подготовка документации; Чаговец В.В. – разработка дизайна представленного исследования, редактирование, масс-спектрометрический анализ образцов, построение OPLS-DA-модели, статистический анализ, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; Франкевич В.Е. – разработка дизайна представленного исследования, статистический и биоинформационный анализ, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; Стародубцева Н.Л. – разработка дизайна представленного исследования, подготовка экстракта липидов сыворотки/плазмы крови модифицированным методом Фолча, масс-спектрометрический анализ образцов, подготовка документации, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; Хабас Г.Н. – оперативное лечение пациентов с онкологической патологией, клиническая интерпретация полученных данных, критический пересмотр написанного текста, внесение правок и дополнений, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; Павлович С.В. – разработка дизайна представленного исследования, редактирование, клиническая интерпретация полученных данных, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи, подготовка документации.

Конфликт интересов: Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ, название проекта «Разработка метода дифференциальной диагностики образований яичников методом масс-спектрометрии высокого разрешения», № 20-65-46014.

Благодарность: Все материалы, использованные для проведения представленного исследования, подверглись обработке и хранились в биобанке ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Юрова М.В., Чаговец В.В., Франкевич В.Е., Стародубцева Н.Л., Хабас Г.Н., Павлович С.В. Дифференциация серозных новообразований яичников на основании масс-спектрометрического анализа липидного профиля сыворотки крови: пилотное исследование.
Акушерство и гинекология. 2021; 9: 107-119
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.107-119

©A group of authors, 2021

M.V. IUROVA[1,2], V.V. CHAGOVETS[1], V.E. FRANKEVICH[1],
N.L. STARODUBTSEVA[1], G.N. KHABAS[1], S.V. PAVLOVICH[1,2]

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SEROUS OVARIAN TUMORS USING MASS SPECTROMETRY-BASED SERUM LIPID PROFILING: A PILOT STUDY

[1]V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Background: *Due to lacking effective methods for early diagnosis, ovarian cancer (OC) is the leading cause of death from gynecologic malignancies.*
Aim: *To make a differential diagnosis of ovarian serous malignant and borderline tumors and investigate changes in serum lipidome after treatment using high-performance liquid chromatography with mass spectrometry (HPLC-MS).*
Materials and methods: *The study included 53 patients with high-grade serous ovarian carcinoma (HGSOC) and serous borderline tumors (SBT) who underwent surgery at the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia and 10 patients in control groups. Lipids were extracted from the serum using a modified Folch method and analyzed by HPLC-MS. Statistical analysis was performed by the OPLS multivariate analysis. The statistical significance of between-group differences was tested with a nonparametric Mann-Whitney test with Benjamini–Hochberg correction.*
Results: *Based on statistically significant differences in serum lipid profiles (phosphatidylcholines, glycerolipids, etc.), differential diagnostic models were developed clustering patients with early and advanced stages of HGSOC, SBT, and control groups (model parameters: R2⩾0.5, Q2⩾0.4). No systemic changes in the lipidome were found after non-radical surgery. Changes in the lipid profiles were observed after NACT. An increase in serum lysophosphatidylcholine derivatives [OxLPC(22:2(OO))] and glycerophospholipids [PEtOH(20:1_20:1)-H] was proportional to the likelihood of HGSOC recurrence or progression within a year after combined treatment.*
Conclusion: *The study findings suggest that mass spectrometry-based serum lipid profiling can improve serous ovarian tumors' identification and differential diagnosis in various clinical situations.*

Keywords: *lysophospholipids, lipid, mass spectrometry, omics technologies, oncolipids, serous ovarian cancer.*

Authors' contributions: Iurova M.V. – material collection, creating and maintaining of database, statistical analysis and interpretation of clinical data, design of the study, literature analysis, manuscript drafting and editing, preparing documentation; Chagovets V.V. – design of the study, manuscript editing, mass spectrometric analysis, construction of the OPLS-model, statistical analysis; Frankevich V.E. – design of the study, statistical and bioinformatic analysis; Starodubtseva N.L. – design of the study, preparation of the serum/plasma lipid extract by the modified Folch method, mass spectrometric analysis of samples, preparation of documentation; Khabas G.N. – surgical treatment of patients with oncological pathology, clinical interpretation of the obtained data, manuscript drafting and editing; Pavlovich S.V. – design of the study, manuscript editing, clinical interpretation of the obtained data, preparation of documentation.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: The study was supported by the Russian Science Foundation (RSF) grant «Development of a method for differential diagnosis of ovarian masses by high resolution mass spectrometry», № 20-65-46014.
Acknowledgement: All the materials used in the present study were processed and stored in the biobank of the V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Iurova M.V., Chagovets V.V., Frankevich V.E., Starodubtseva N.L., Khabas G.N., Pavlovich S.V. Differential diagnosis of serous ovarian tumors using mass spectrometry-based serum lipid profiling: a pilot study.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 107-119 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.107-119

Рак яичников занимает лидирующие позиции по уровню летальности от онкогинекологических заболеваний (20,9:100 000 населения) [1]. До 70% в структуре новообразований яичников составляет серозный гистотип высокой степени злокачественности (high grade) [2]. Активное выявление рака яичников возросло за 10 лет с 9,2 до 19,1 на 100 000 населения [3, 4], однако в 2018 г. лишь 37,4% пациентов подлежали радикальному хирургическому, 62,5% – комбинированному методам лечения [3]. По разным данным, в возрастной структуре пациентов с диагностированным злокачественным новообразованием яичника от 3 до 14% составляют женщины репродуктивного периода, причем более чем у 80% из них – распространенная стадия заболевания [5, 6]. В то время как популяционный скрининг экономически нецелесообразен, выявление более ранних стадий (I–II стадии по международной классификации Международной федерации гинекологов и акушеров – FIGO) заболевания ассоциировано с улучшением исходов, однако сопряжено с существенными сложностями в связи с асимптомным или малосимптомным течением, в связи с чем рак яичников диагностируется на поздних стадиях, выживаемость при которых не превышает 44%, что практически в 2 раза ниже по сравнению с 90% пятилетней выживаемостью после радикального лечения заболевания, выявленного на ранней стадии [1, 7, 8]. К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют адекватные способы высокоточной ранней и предоперационной дифференциальной диагностики рака яичников, поэтому очевидна необходимость разработки новых и усовершенствования имеющихся неинвазивных методов объективной диагностики.

Современные методы анализа, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС), позволяют получать детальную информацию о молекулярном составе биологических образцов, что может быть использовано для выявления опухоли и оценки степени ее злокачественности уже в предоперационном периоде.

Процессы, сопряженные с канцерогенезом эпителиальных новообразований яичников, приводят к изменениям метаболома, в том числе липидного профиля сыворотки крови [1, 9]. К наиболее изученным относятся лизофосфолипиды (лизофосфатидилэтаноламин, лизофосфатидилинозитол) [1].

Рядом авторов была показана взаимосвязь молекулярных механизмов канцерогенеза и изменений липидома, которая может быть изучена с позиций как диагностики, так и предикции течения и исходов рака яичников высокой степени злокачественности. Более 95% случаев high-grade серозного рака яичника обусловлено мутацией гена-супрессора опухолевого роста *p56* [10]. Белок, закодированный геном *p53*, взаимодействует с белками, связывающими стерол-регуляторные элементы, а также гуанидиноацетат-N-метилтрансферазой, что приводит к повышению экспрессии ферментов биосинтеза жирных кислот и холестерола и ингибированию окисления жирных кислот, что потенцирует анаболизм жирных кислот, рецидивирование и прогрессирование опухолевого процесса [11, 12].

ВЭЖХ-МС-анализ липидома плазмы крови пригоден не только для диагностики заболеваний [13], но и позволяет осуществлять мониторинг эффективности проводимого лечения [9], а также на предоперационном этапе прогнозировать риски рецидива заболевания, поскольку 25% всех случаев сопровождается резистентностью к лечению препаратами платины, отмечается высокий риск рецидивирования и прогрессирования [14].

Цель исследования: провести дифференциальную диагностику злокачественных и пограничных серозных новообразований яичников, а также исследовать наличие изменений липидома сыворотки крови после различных этапов лечения при помощи метода ВЭЖХ-МС.

Материалы и методы

В исследование включены 53 пациента с серозным раком яичников высокой степени злокачественности (РЯ ВСЗ) и серозными пограничными опухолями (ПОЯ), получившие хирургическое лечение в отделении инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, и 10 наблюдаемых группы контроля. Группу диагностики составили пациенты, у которых ранее не было оперативных вмешательств на органах малого таза (n=33), группы мониторинга – пациенты после трех курсов неоадъювантной химиотерапии (НАХТ, n=7) по схеме «паклитаксел + карбоплатин», а также после нерадикального хирургического лечения (биопсия или резекция яичника, органосохраняющий объем оперативного вмешательства при устойчивом желании женщины реализовать репродуктивную функцию при отсутствии верификации злокачественного процесса, при несогласии на удаление единственного яичника), которые обратились для выполнения повторного оперативного вмешательства в связи с данными планового гистологического исследования (n=13) (рис. 1).

Критерии невключения: первично-множественный опухолевый процесс, эндометриоидная, серозные опухоли яичников, отличающиеся от пограничных и от опухолей high grade (светлоклеточная, герминогенная, гепатоидная, муцинозная и доброкачественная опухоли, опухоли низкой степени злокачественности – low grade), рак маточной трубы или первичный рак брюшины, наличие BRCA-мутации, сопутствующая патология (сахарный диабет, острый или хронический инфекционно-воспалительный процесс), беременность на момент взятия крови.

В группу контроля вошли женщины сопоставимого возраста, по данным скрининго-лабораторных методов диагностики, у которых не было получено данных о сопутствующей патологии.

Исследование было одобрено локальными этическими комитетами ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Перед включением в исследование пациенты подписывали информированное добровольное согласие.

Рис. 1. Дизайн исследования



С помощью модифицированного метода Фолча [15] из сыворотки экстрагировали липиды. Молекулярный состав образцов определяли с помощью ВЭЖХ-МС на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, Германия), соединенном с масс-анализатором Maxis Impact qTOF (Bruker Daltonics, Германия). Разделение осуществлялось методом обращенно-фазовой хроматографии на колонке Zorbax C18 (150×2,1 мм, 5 мкм, Agilent, США). Использовали линейный градиент от 30 до 90% элюента B (раствор ацетонитрил/изопропанол/вода, 90/8/2 об./об./об., с добавлением 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония) за 20 минут. В качестве элюента A использовали раствор ацетонитрил/вода (60/40, об./об.) с добавлением 0,1% муравьиной кислоты и 10 ммоль/л формиата аммония. Скорость потока элюирования была 35 мкл/мин, для анализа вводили 3 мкл образца. Масс-спектры получали в режиме положительных ионов в диапазоне m/z 100–1700 со следующими установками: напряжение на капилляре 4,1 кВ, давление распыляющего газа 0,7 бар, скорость потока осушающего газа 6 л/мин, температура осушающего газа 200°C. Для идентификации липидов выполняли тандемную масс-спектрометрию в режиме зависимого сканирования с шириной окна 5 Да.

Исходные файлы, полученные в результате ВЭЖХ-МС-анализа, конвертировали с помощью программы msConvert из пакета Proteowizard 3.0.9987 [16] в открытый формат MzXml, содержащий информацию о масс-спектре в любой момент времени, и в формат ms2, содержащий информацию о тандемных масс-спектрах в заданный момент времени. Также использовали программу MzMine [17] для выделения пиков, нормирования на полный ионный ток и создания таблицы, содержащей информацию о массе иона, площади его хроматографического пика и времени выхода. Идентификация липидов производилась средствами скриптов LipidMatch [18]. Номенклатура липидов соответствует LipidMaps [19].

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов использовали скрипты, написанные на языке R версии 3.3.3 [20], и программу RStudio 1.383 [21].

Обработку многомерных масс-спектрометрических данных выполняли с помощью многофакторного анализа OPLS-DA (дискриминантный анализ с помощью ортогональных проекций на скрытые структуры) [22]. Анализ OPLS-DA реализован с использованием библиотеки «ropls» [23]. OPLS-DA является модификацией метода главных компонент, разработанной для создания моделей с обучением. С помощью OPLS-DA были созданы модели для классификации образцов по принадлежности к той или иной группе. В качестве независимых переменных в моделях рассматривали идентифицированные липиды. В качестве зависимой переменной выступала принадлежность пациентки к одной из исследуемых групп. Качество разработанных моделей определяли путем построения ROC-кривой, определения площади под ROC-кривой и расчета чувствительности и специфичности. Качество OPLS-DA-моделей также оценивали по их способности описывать дисперсию анализируемых данных (R2) и прогнозировать возможные новые данные (Q2). Параметр Q2 рассчитывали путем 7-кратной кросс-валидации. При $Q2 \geqslant 0{,}4$ модель может быть использована для отнесения анализируемых образцов к той или иной клинической подгруппе. Кроме того, OPLS-DA использовали для выявления липидов, которые являются наиболее значимыми для классификации. Это делается путем анализа влияния переменной на проекцию (variable influence on projection, VIP). К потенциальным липидам-маркерам были отнесены липиды, у которых VIP>1 [24]. Статистическую значимость отличия уровней липидов между исследуемыми группами проводили с помощью теста Манна–Уитни с поправкой Бенджамини–Хохберга. Для описания количественных данных использовали медиану (Me) и квартили Q1 и Q3 в формате Me (Q1;Q3). Величину порогового уровня значимости p принимали равной 0,05.

Визуализацию результатов анализа осуществляли с помощью графиков рассеяния для большого массива данных (вулканная диаграмма), которые позволяют наглядно представить статистическую значимость и величины различия уровней липидов в группах, а также с помощью графика счетов для представления качества OPLS-DA-моделей и их способности группировать образцы по анализируемым клиническим

признакам. Точки на графиках рассеяния соответствуют отдельным липидам, по оси ординат откладывают значение отрицательного десятичного логарифма *p*-value с поправкой Бенджамини–Хохберга, а по оси абсцисс – значение логарифма по основанию 2 от кратности изменения уровня соответствующего липида между группами (log_2 FC).

Результаты

Для исследования были отобраны образцы сыворотки крови 63 пациентов, в которых суммарно было идентифицировано 345 липидов.

I. Злокачественные и пограничные серозные опухоли яичников.

При проведении попарного межгруппового сравнения липидного профиля сыворотки крови пациентов, у которых не было оперативного вмешательства и химиотерапевтического лечения в анамнезе, при ранних (I–II, *n*=5) и распространенных (III–IV, *n*=23) стадиях рака яичников и пограничных опухолях (*n*=4), а также пациентов группы контроля (*n*=13) обнаружены статистически значимые различия (табл. 1–3) и разработаны дискриминантные OPLS-модели (табл. 4).

Уровни 103 липидов образцов сыворотки пациентов при ранних стадиях статистически значимо снижены в 2–4 раза по сравнению с уровнем липидов сыворотки крови пациентов группы контроля (рис. 2).

В результате OPLS-анализа масс-спектрометрических данных, полученных в режиме положительных ионов, наиболее существенными были 108 из 345 идентифицированных липидов, что также позволило кластеризировать анализируемые клинические группы (характеристики модели: R2=0,97, Q2=0,86).

При OPLS-анализе липидома сыворотки крови пациентов с распространенными стадиями заболе-

Таблица 1. Липиды, уровни которых статистически значимо отличаются в сыворотке крови пациентов группы контроля и РЯ I–II стадии

Липид	Контроль	РЯ I–II стадии	*p*-value	p_{adj}*
LPC(17:0)	0,01681 (0,01383;0,01898)	0,00563 (0,00495;0,00573)	<0,001	<0,001
LPC(18:0)	0,01688 (0,01447;0,0187)	0,00591 (0,00515;0,00704)	<0,001	<0,001
LPC(20:0)	0,01511 (0,01301;0,01722)	0,00737 (0,00584;0,00826)	<0,001	<0,001
LPC(20:2)	0,01808 (0,01479;0,01899)	0,00604 (0,00509;0,00773)	<0,001	<0,001
Plasmenyl-PE(P-18:0/18:2)	0,01893 (0,01646;0,02324)	0,0041 (0,00393;0,00719)	<0,001	<0,001
Plasmenyl-PE(P-18:0/20:4)	0,01481 (0,0139;0,02115)	0,00584 (0,00447;0,00726)	<0,001	<0,001
Plasmenyl-PE(P-18:0/18:1)	0,01577 (0,01535;0,02083)	0,00694 (0,00618;0,00857)	<0,001	<0,001
Plasmenyl-PE(P-18:0/20:4)	0,01671 (0,01508;0,02091)	0,00647 (0,00578;0,00654)	<0,001	<0,001
Plasmenyl-PE(P-18:0/20:3)	0,01664 (0,01319;0,01704)	0,00773 (0,0077;0,00788)	<0,001	<0,001
Plasmenyl-PE(P-18:1/22:6)	0,01662 (0,01376;0,02333)	0,00553 (0,004;0,00623)	<0,001	0,001
Plasmenyl-PC(P-16:0/18:2)	0,01522 (0,01334;0,01899)	0,00929 (0,00813;0,01086)	<0,001	0,001
PEtOH(20:1_22:2)-H	0,01547 (0,01331;0,01665)	0,01046 (0,01037;0,0107)	<0,001	0,002
PG(18:1_18:2)	0,01636 (0,01294;0,02373)	0,00429 (0,00401;0,00566)	<0,001	0,002
Plasmanyl-LPC(O-16:0)	0,01639 (0,01419;0,01789)	0,00474 (0,00471;0,0049)	<0,001	0,002
Plasmanyl-PC(O-18:0/18:3)	0,0152 (0,01268;0,01588)	0,00873 (0,00802;0,01061)	<0,001	0,002
Plasmenyl-PC(P-16:1/18:0)	0,01601 (0,01378;0,02007)	0,00811 (0,00739;0,00822)	<0,001	0,002
SM(d20:0/18:4)	0,01666 (0,01412;0,02167)	0,00698 (0,00512;0,00869)	<0,001	0,002
PS(37:5)	0,01554 (0,01271;0,02226)	0,00669 (0,00615;0,0073)	<0,001	0,002
LPC(14:0)	0,00263 (0,00155;0,00304)	0,00059 (0,00045;0,00091)	<0,001	0,003
PG(13:0_22:5)	0,0161 (0,01311;0,02701)	0,00503 (0,00435;0,00663)	<0,001	0,003
Cer-NS(d18:1/24:0)	0,01203 (0,0106;0,01402)	0,00401 (0,00308;0,00491)	<0,001	0,004
LPC(15:0)	0,01489 (0,01123;0,01944)	0,00551 (0,00306;0,00638)	<0,001	0,004
Plasmenyl-PE(P-16:1/22:6)	0,01669 (0,01348;0,02276)	0,00553 (0,00499;0,00594)	<0,001	0,004
Plasmenyl-PC(P-16:0/18:1)	0,01452 (0,01226;0,01554)	0,00901 (0,00835;0,01029)	<0,001	0,005
PC(14:0_18:2)	0,01928 (0,01307;0,02437)	0,00735 (0,00473;0,0088)	<0,001	0,006

* p_{adj} (*p*-value adjusted) – скорректированное значение критерия *p* (*p*-value).

вания и пациентов группы контроля также выявлены статистически значимые различия и получена кластеризация данных групп (характеристики модели: R2=0,87, Q2=0,8).

При этом распределение характерных липидов было следующим: из 148 статистически значимо измененных липидов сыворотки крови 40 были повышены (примерно в 2,0–2,25 раза) и 108 снижены (примерно в 2,0–77,4 раза) у пациентов с наличием распространенных стадий заболевания.

При сравнении липидных профилей крови здоровых добровольцев и пациентов с пограничными опухолями яичников, которые впервые подверглись хирургическому лечению по поводу имеющегося у них новообразования яичников (n=4), было выявлено 109 специфичных липидов, 25 из которых оказались значимыми при построении моделей. При этом 23 из 25 были статистически значимо повышены примерно в 32,5–64 раза, 2 из 25 – снижены (рис. 3).

Несмотря на различия между группами, выявленные с помощью теста Манна–Уитни, параметры OPLS-модели не достигли классификационной значимости (R2=0,91, Q2=0,36), что может быть обусловлено малой выборкой пациентов, составивших данную группу.

Профиль крови пациентов с пограничными опухолями отличим от такового при наличии серозного рака яичника high grade как ранних, так и распространенных стадий.

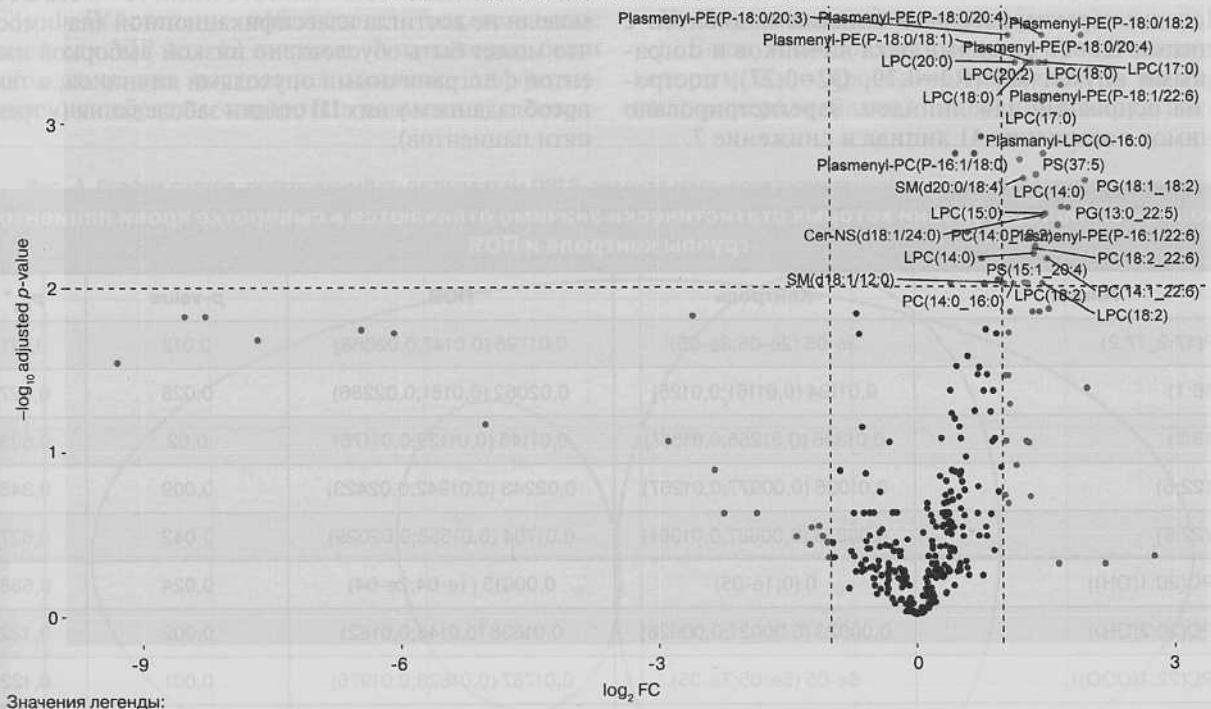
При попарном сопоставлении липидного профиля клинических групп пациентов I–II стадий рака яичников и профиля пациентов с пограничными опухолями получены данные о точности построенной модели (R2=0,88, Q2=0,66; рис. 4). Наибольший вклад в создание модели внесли 111 липидов. При

Таблица 2. Липиды, уровни которых статистически значимо отличаются в сыворотке крови пациентов группы контроля и РЯ III–IV стадии

Липид	Контроль	РЯ III–IV стадии	p-value	p_{adj}*
BMP(17:2_17:2)	3e-05 (2e-05;3e-05)	0,01109 (0,00755;0,01718)	<0,001	<0,001
LPC(18:0)	0,01688 (0,01447;0,0187)	0,01016 (0,00887;0,0116)	<0,001	<0,001
LPC(18:2)	0,01745 (0,01322;0,01832)	0,01027 (0,0084;0,01165)	<0,001	<0,001
OxLPC(20:1(OH))	0 (0;1e-05)	0,00012 (7e-05;0,00016)	<0,001	<0,001
OxLPC(22:1(OOO))	6e-05 (5e-05;7e-05)	0,01455 (0,0138;0,01574)	<0,001	<0,001
OxLPC(22:2(OO))	0,00018 (0,00017;2e-04)	0,01381 (0,01251;0,01633)	<0,001	<0,001
OxLPC(24:1(OOOO))	5e-05 (3e-05;5e-05)	0,01479 (0,01379;0,0156)	<0,001	<0,001
PC(16:1_18:3)	0,01852 (0,01563;0,02321)	0,00683 (0,00447;0,01022)	<0,001	<0,001
PC(18:0_20:5)	0,0148 (0,0137;0,0162)	0,01138 (0,00983;0,01254)	<0,001	<0,001
PC(18:0_20:2)	0,01521 (0,01234;0,01646)	0,00892 (0,00808;0,01072)	<0,001	<0,001
PC(18:2_22:6)	0,01627 (0,01422;0,01827)	0,00924 (0,00715;0,01085)	<0,001	<0,001
PE(14:0_14:0)	6e-05 (6e-05;7e-05)	0,00036 (0,00025;0,00054)	<0,001	<0,001
PEtOH(16:3_18:3)-H	1e-04 (7e-05;0,00011)	0,01464 (0,0129;0,01651)	<0,001	<0,001
PEtOH(20:1_22:2)-H	0,01547 (0,01331;0,01665)	0,01152 (0,00949;0,01228)	<0,001	<0,001
Plasmanyl-LPC(O-16:0)	0,01639 (0,01419;0,01789)	0,01009 (0,00694;0,01288)	<0,001	<0,001
Plasmenyl-PE(P-18:0/18:2)	0,01893 (0,01646;0,02324)	0,00803 (0,00514;0,00904)	<0,001	<0,001
Plasmenyl-PE(P-18:0/18:1)	0,01577 (0,01535;0,02083)	0,00848 (0,00644;0,01168)	<0,001	<0,001
Plasmenyl-PE(P-18:0/20:4)	0,01671 (0,01508;0,02091)	0,00797 (0,00617;0,01185)	<0,001	<0,001
SM(d18:1/18:0)	0,00887 (0,00839;0,01022)	0,01372 (0,01093;0,01577)	<0,001	<0,001
SM(d18:1/20:3)	0,00956 (0,00901;0,01064)	0,01338 (0,0111;0,01492)	<0,001	<0,001
SM(d18:1/18:1)	0,01116 (0,01047;0,01171)	0,01395 (0,01225;0,01638)	<0,001	<0,001
SM(d18:2/14:0)	0,0146 (0,01364;0,01591)	0,00974 (0,00637;0,01193)	<0,001	<0,001
PEtOH(46:10)	0,00234 (0,00116;0,0041)	0,01074 (0,00881;0,01411)	<0,001	<0,001
PI(36:4)	0,01484 (0,01442;0,01608)	0,01097 (0,00951;0,01286)	<0,001	<0,001
CerP(d18:0/24:0)	0,01004 (0,00881;0,01065)	0,01337 (0,01125;0,01537)	<0,001	0,001

* p_{adj} (p-value adjusted) – скорректированное значение критерия p (p-value).

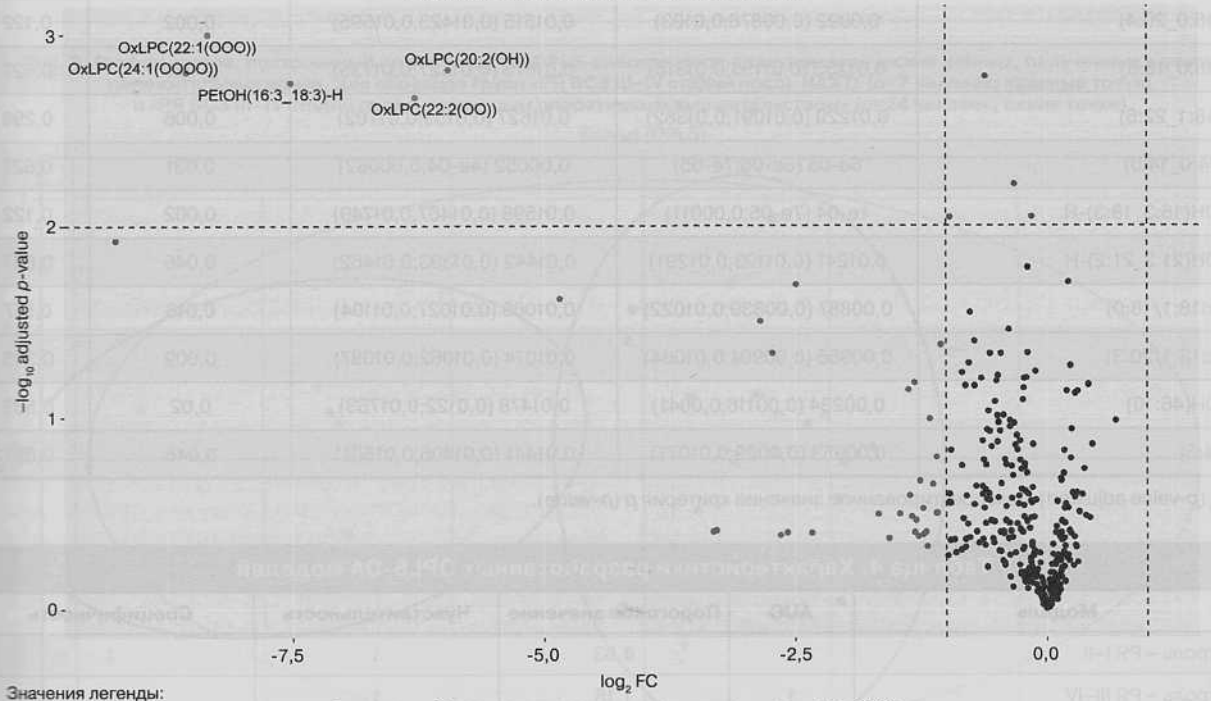
Рис. 2. График рассеяния, построенный по результатам сравнения содержания липидов в образцах крови пациентов с РЯ I–II стадии и наблюдаемых группы контроля



Значения легенды:
- липиды, уровни которых отличаются более чем в 2 раза между исследуемыми группами, а p-value < 0,01;
- липиды, уровни которых отличаются менее чем в 2 раза между исследуемыми группами, а p-value < 0,01;
- липиды, уровни которых отличаются более чем в 2 раза между исследуемыми группами, p-value > 0,01;
- липиды, уровни которых отличаются менее чем в 2 раза между исследуемыми группами и p-value > 0,01.

Отрицательные значения абсциссы соответствуют повышенному уровню липидов в группе с пограничной опухолью по сравнению с группой контроля, положительные значения – наоборот.

Рис. 3. График рассеяния, построенный по результатам сравнения уровней липидов в образцах крови пациентов с пограничной опухолью и обследуемых группы контроля



Значения легенды:
- липиды, уровни которых отличаются более чем в 2 раза между исследуемыми группами, а p-value < 0,01;
- липиды, уровни которых отличаются менее чем в 2 раза между исследуемыми группами, а p-value < 0,01;
- липиды, уровни которых отличаются более чем в 2 раза между исследуемыми группами, p-value > 0,01;
- липиды, уровни которых отличаются менее чем в 2 раза между исследуемыми группами и p-value > 0,01.

Отрицательные значения абсциссы соответствуют повышенному уровню липидов в группе с пограничной опухолью по сравнению с группой контроля, положительные значения – наоборот.

пограничных опухолях отмечено значимое повышение 52 липидов.

Модель, характеризующая отличия пациентов с поздними III–IV стадиями рака яичников и пограничными опухолями (R2=0,79, Q2=0,27), построена на основании 114 липидов. Зарегистрировано значимое повышение 41 липида и снижение 7.

Несмотря на различия между группами, выявленные с помощью теста Манна–Уитни, точность OPLS-модели не достигла классификационной значимости, что может быть обусловлено низкой выборкой пациентов с пограничными опухолями яичников, а также преобладанием у них III стадии заболевания (у трех из пяти пациентов).

Таблица 3. Липиды, уровни которых статистически значимо отличаются в сыворотке крови пациентов группы контроля и ПОЯ

Липид	Контроль	ПОЯ	*p*-value	p_{adj}*
BMP(17:2_17:2)	3e-05 (2e-05;3e-05)	0,01798 (0,0147;0,02068)	0,012	0,411
CE(16:1)	0,01194 (0,01161;0,0125)	0,02062 (0,0181;0,02286)	0,028	0,627
CE(18:2)	0,01336 (0,01255;0,01517)	0,01145 (0,01125;0,01176)	0,02	0,533
LPC(22:5)	0,01036 (0,00977;0,01267)	0,02243 (0,01942;0,02423)	0,009	0,345
LPC(22:6)	0,00878 (0,00687;0,01061)	0,01704 (0,01558;0,02029)	0,042	0,627
OxLPC(20:1(OH))	0 (0;1e-05)	0,00015 (1e-04;2e-04)	0,024	0,588
OxLPC(20:2(OH))	0,00023 (0,00021;0,00026)	0,01638 (0,0145;0,0182)	0,002	0,122
OxLPC(22:1(OOO))	6e-05 (5e-05;7e-05)	0,01787 (0,01628;0,01976)	0,001	0,122
OxLPC(22:2(OO))	0,00018 (0,00017;2e-04)	0,01561 (0,01371;0,01782)	0,002	0,122
OxLPC(24:1(OOOO))	5e-05 (3e-05;5e-05)	0,01698 (0,01531;0,01944)	0,002	0,122
PC(10:0_10:0)	1e-05 (1e-05;1e-05)	7e-05 (4e-05;9e-05)	0,046	0,627
PC(16:0_18:0)	0,01073 (0,0099;0,01256)	0,01546 (0,01324;0,0177)	0,046	0,627
PC(16:0_16:1)	0,00925 (0,00866;0,01539)	0,02142 (0,01921;0,02258)	0,04	0,627
PC(16:0_20:4)	0,0092 (0,00878;0,0103)	0,01515 (0,01423;0,01595)	0,002	0,122
PC(16:0_18:0)	0,01233 (0,01153;0,01316)	0,01673 (0,01527;0,01735)	0,035	0,627
PC(18:1_22:6)	0,01229 (0,01091;0,01382)	0,01627 (0,0153;0,01702)	0,006	0,298
PE(14:0_14:0)	6e-05 (6e-05;7e-05)	0,00052 (4e-04;0,00062)	0,031	0,627
PEtOH(16:3_18:3)-H	1e-04 (7e-05;0,00011)	0,01598 (0,01467;0,01749)	0,002	0,122
PEtOH(21:2_21:2)-H	0,01241 (0,01193;0,01291)	0,01442 (0,01393;0,01462)	0,046	0,627
SM(d18:1/18:0)	0,00887 (0,00839;0,01022)	0,01068 (0,01027;0,01104)	0,016	0,517
SM(d18:1/20:3)	0,00956 (0,00901;0,01064)	0,01074 (0,01062;0,01087)	0,009	0,345
PEtOH(46:10)	0,00234 (0,00116;0,0041)	0,01478 (0,0122;0,01763)	0,02	0,533
PI(34:3)	0,00953 (0,0089;0,01071)	0,01441 (0,01406;0,01601)	0,046	0,627

* p_{adj} (*p*-value adjusted) – скорректированное значение критерия *p* (*p*-value).

Таблица 4. Характеристики разработанных OPLS-DA моделей

Модель	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Контроль – РЯ I–II	1	0,53	1	1
Контроль – РЯ III–IV	1	1,16	1	1
Контроль – ПОЯ	1	1,18	1	1
РЯ I–II – ПОЯ	1	1,93	1	1
РЯ III–IV – ПОЯ	1	2,26	1	1

В крови пациентов с серозными опухолями яичников высокой степени злокачественности (РЯ ВСЗ) I–IV степени наблюдались максимальные показатели VIP для 12 липидов, 7 из которых были необходимы для построения моделей, дифференцирующих образцы сыворотки пациентов с пограничными опухолями (ПОЯ) от группы контроля (табл. 5).

II. Изменение липидома в процессе лечения.

1. Были исследованы образцы крови пациентов, которым было проведено первичное и повторное (после нерадикальной операции) хирургическое

Рис. 4. График счетов, построенный по результатам OPLS-анализа масс-спектрометрических данных, полученных в режиме положительных ионов, для образцов крови пациентов с I–II стадиями РЯ (красные точки) и пограничной опухолью (желтые точки)

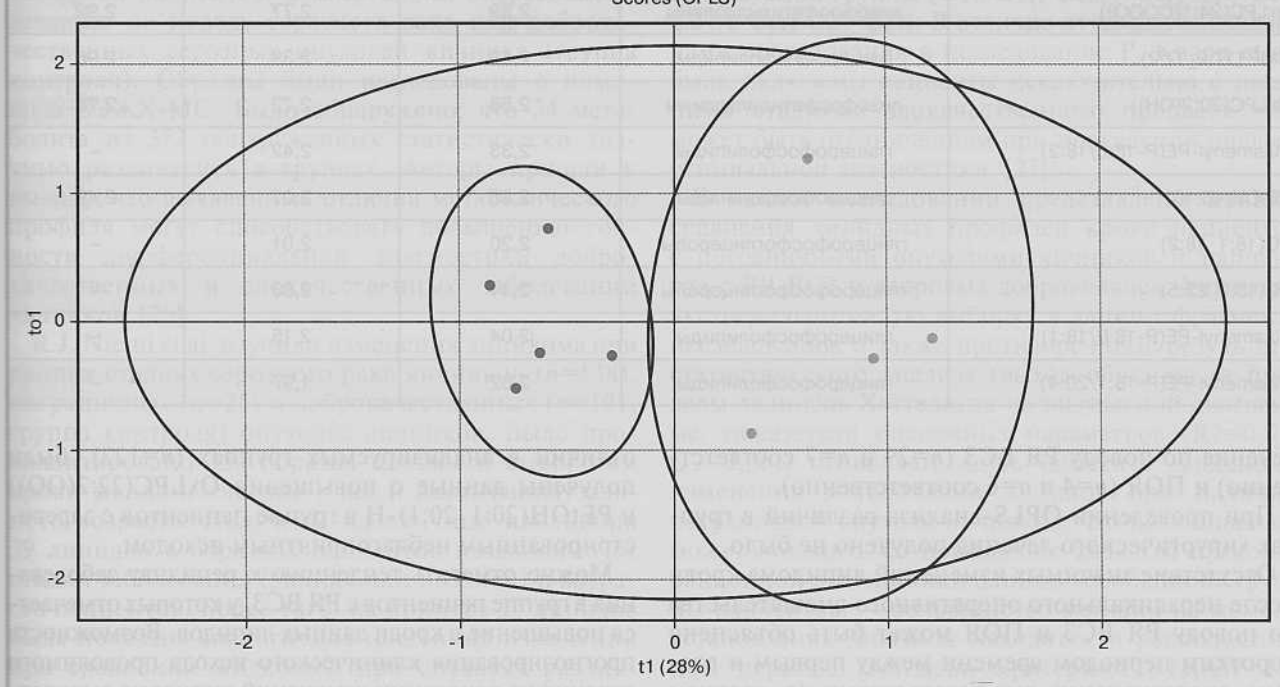


Рис. 5. График счетов, построенный по результатам OPLS-анализа масс-спектрометрических данных, полученных в режиме положительных ионов, для образцов групп «РЯ ВСЗ III–IV стадий после НАХТ» (*n*=7 человек; красные точки) и «РЯ ВСЗ III–IV стадий перед первичным оперативным вмешательством» (*n*=24 человек; синие точки)

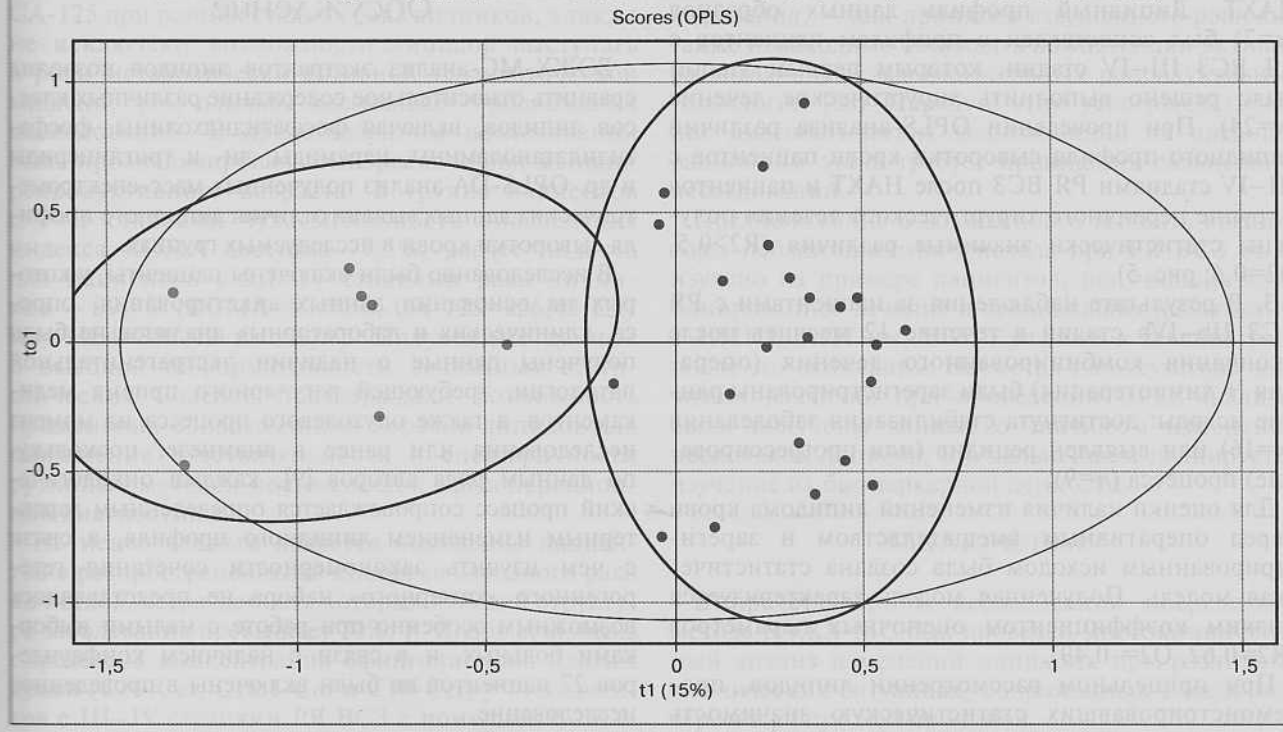


Таблица 5. Липиды, наиболее значимые для построения дифференциально-диагностических моделей

Липиды	Класс липидов	РЯ ВСЗ, VIP		ПОЯ, VIP
		I–II стадии	III–IV стадии	
PEtOH(16:3_18:3)-H	глицерофосфолипиды	2,62	2,71	2,69
OxLPC(22:2(OO))	лизофосфатидилхолины	2,60	2,72	2,74
OxLPC(22:1(OOO))	лизофосфатидилхолины	2,59	2,75	2,93
OxLPC(24:1(OOOO))	лизофосфатидилхолины	2,59	2,77	2,92
BMP (17:2_17:2)	глицерофосфолипиды	2,59	2,39	2,96
OxLPC(20:2(OH))	лизофосфатидилхолины	2,58	2,72	2,76
Plasmenyl-PE(P-18:0/18:2)	глицерофосфолипиды	2,33	2,42	–
PEtOH(46:10)	глицерофосфолипиды	2,25	2,07	2,49
PG(18:1_18:2)	глицерофосфоглицеролы	2,20	2,01	–
PG(13:0_22:5)	глицерофосфоглицеролы	2,14	2,03	–
Plasmenyl-PE(P-18:0/18:1)	глицерофосфолипиды	2,04	2,15	–
Plasmenyl-PE(P-18:1/20:4)	глицерофосфолипиды	2,02	1,97	–

лечение по поводу РЯ ВСЗ (n=29 и n=7 соответственно) и ПОЯ (n=4 и n=6 соответственно).

При проведении OPLS-анализа различий в группах хирургического лечения получено не было.

Отсутствие значимых изменений липидома крови после нерадикального оперативного вмешательства по поводу РЯ ВСЗ и ПОЯ может быть объяснено коротким периодом времени между первым и вторым оперативными вмешательствами (в среднем менее 3 месяцев).

2. Были исследованы образцы крови пациентов с РЯ ВСЗ III–IV стадии, которым перед оперативным вмешательством было проведено 3 курса НАХТ. Липидный профиль данных образцов (n=7) был сопоставлен с профилем пациентов с РЯ ВСЗ III–IV стадии, которым первым этапом было решено выполнить хирургическое лечение (n=24). При проведении OPLS-анализа различий липидного профиля сыворотки крови пациентов с III–IV стадиями РЯ ВСЗ после НАХТ и пациентов в группе первичного хирургического лечения получены статистически значимые различия (R2>0,5, Q2=0,4; рис. 5).

3. В результате наблюдения за пациентами с РЯ ВСЗ IIb–IVb стадий в течение 12 месяцев после окончания комбинированного лечения (операция + химиотерапия) были зарегистрированы ранние исходы: достигнута стабилизация заболевания (n=16) или выявлен рецидив (или прогрессирование) процесса (n=9).

Для оценки наличия изменений липидома крови перед оперативным вмешательством и зарегистрированным исходом была создана статистическая модель. Полученная модель характеризуется низким коэффициентом оценочных параметров (R2=0,62, Q2=-0,49).

При прицельном рассмотрении липидов, продемонстрировавших статистическую значимость отличий в анализируемых группах (n=122), были получены данные о повышении OxLPC(22:2(OO)) и PEtOH(20:1_20:1)-H в группе пациентов с зарегистрированным неблагоприятным исходом.

Можно отметить тенденцию к рецидиву заболевания в группе пациентов с РЯ ВСЗ, у которых отмечается повышение в крови данных липидов. Возможность прогнозирования клинического исхода проводимого лечения на основании изменений липидома сыворотки крови, обнаруженного до начала лечения, является перспективной задачей и требует проведения дополнительных исследований в будущем.

Обсуждение

ВЭЖХ-МС-анализ экстрактов липидов позволил сравнить относительное содержание различных классов липидов, включая фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, церамиды, ди- и триглицериды и др. OPLS-DA анализ полученных масс-спектрометрических данных выявил отличия липидного профиля сыворотки крови в исследуемых группах.

В исследование были включены пациенты, у которых на основании данных анкетирования, опроса, клинических и лабораторных анализов не были получены данные о наличии экстрагенитальной патологии, требующей регулярного приема медикаментов, а также опухолевого процесса на момент исследования или ранее в анамнезе, поскольку, по данным ряда авторов [9], каждый онкологический процесс сопровождается определенным характерным изменением липидного профиля, в связи с чем изучить закономерности сочетания гетерогенного «химерного» набора не представлялось возможным особенно при работе с малыми выборками больных, и в связи с наличием конфаундеров 27 пациентов не были включены в проведенное исследование.

Первой выдвинутой гипотезой в данном исследовании было предположение наличия различий липидного профиля сыворотки крови здоровых добровольцев и пациентов с пограничными опухолями и различными стадиями РЯ ВСЗ. Данное утверждение нашло подтверждение в ряде проведенных исследований. M.F. Buas et al. провели исследование «случай–контроль», в процессе которого проанализировали по 50 образцов плазмы крови пациентов, подвергшихся оперативному лечению по поводу серозного рака или доброкачественных серозных опухолей яичника (группа контроля). Образцы были исследованы с помощью ВЭЖХ-МС. Было обнаружено, что 34 метаболита из 372 обнаруженных статистически значимо различались в группах. Авторы пришли к выводу, что выявленные отличия метаболического профиля могут способствовать повышению точности дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных заболеваний яичников [25].

R.J. Niemi et al. изучили изменения липидома при ранних стадиях серозного рака яичников (n=138), пограничных (n=25) и доброкачественных (n=191, группа контроля) опухолях яичников. Было проанализировано 354 образца плазмы и сыворотки крови женщин как пре-, так и постменопаузального возраста. Получены идентичные изменения 39 липидов в образцах пациентов независимо от стадии заболевания (ранняя или поздняя) и возраста пациентов. Более того, на примере 23 липидов была показана аналогичная тенденция изменений при сравнении жидкостей при опухолях различных локализаций и гистологических типов [26]. Полученные ими данные свидетельствуют о некоторой однотипности изменений, но в то же время авторы говорят о том, что анализ липидома повышает диагностическую ценность исследования CA-125 при ранних стадиях рака яичников, а также не исключают возможности липидов выступать в роли метаболически-активной терапевтической мишени, что, однако, заслуживает продолжения исследований. В представленном исследовании была проанализирована сыворотка крови женщин репродуктивного возраста. В группе пациентов с I–II стадиями чувствительность определения индекса ROMA достигла 77,5%, расчет индекса для пациентов с III–IV стадиями рака яичников – 99,9% (ROMA=83,36%; CA-125=856,43 ЕД/мл, HE4=398,42 пмоль/л). Полученные данные о высокой информативности созданных статистических моделей подтверждают возможность применения обнаруженного перечня липидов для повышения чувствительности и специфичности рутинных методов неинвазивной предоперационной диагностики.

Не менее важным является выявление пациентов с распространенными стадиями серозного рака яичников, встречаемость которых в общей структуре заболевания превышает 70%. P. Knapp et al. была определена концентрация сфинголипидов плазмы крови (C16-Cer, C18:1-Cer и C18-Cer) у 74 пациентов с III–IV стадиями РЯ ВСЗ с помощью ВЭЖХ-МС. Причем при превышении установленных пороговых значений вероятность злокачественного типа опухоли была выше (C16-Cer>311,88 нг/100 мкл (AUC: 0,76, p=0,0261); C18:1-Cer>4,75 нг/100 мкл (AUC: 0,77, p=0,0160) и C18-Cer>100,76 нг/100 мкл (AUC: 0,77, p=0,0136)), чем у пациентов группы контроля. Аналогичная тенденция была отмечена при исследовании образцов опухолевой ткани: 5 липидов были значимо повышены в образцах исследуемой группы (C16-Cer, C18:1-Cer, C18-Cer, C24:1-Cer, C24-Cer). В отличие от представленного нами исследования в исследование P. Knapp et al. были включены пациенты исключительно с поздними стадиями злокачественного процесса, что может быть ограничением при проведении дифференциальной диагностики [27].

В нашем исследовании представлены данные сравнения липидных профилей крови пациентов с пограничными опухолями яичников и пациентов с РЯ ВСЗ и здоровых добровольцев. Учитывая экстремально малую выборку в данном фрагменте исследования, а также противоречивые результаты статистического анализа (выход образцов за пределы эллипсов Хоттелинга на визуальной диаграмме, показатели оценочных параметров (R2=0,91, Q2=0,36)) позволяют лишь наметить тенденции изменения метаболизма липидов при наличии пограничной опухоли яичников, что потенциально может повлиять на повышение качества предоперационной диагностики данной «особенной» группы пациентов, – большинство женщин на момент установления диагноза находится в репродуктивном периоде (согласно критериям STRAW+10) и заинтересованы в сохранении фертильности. Соответственно в каждом случае тактика и возможность выполнения оперативного вмешательства в органосберегающем объеме должна быть согласована с пациентом на этапе предоперационного планирования, – для принятия взвешенного решения также необходимо обсуждать компетенции активно развивающихся вспомогательных репродуктивных технологий [28]. Наряду с этим усовершенствование диагностических возможностей на предоперационном этапе требует проведения дальнейших исследований.

Предположение о возможности выявить предикторы неблагоприятного исхода при РЯ ВСЗ было изучено на примере пациентов, получивших комбинированное лечение и проходивших наблюдение в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова в течение года после его окончания. Несмотря на отсутствие значимых различий при проведении OPLS-анализа, были получены данные о значимом изменении нескольких липидов, и в дальнейшем планируется изучение их биомаркерной ценности.

Заключение

В представленном исследовании посредством метода ВЭЖХ-МС был проведен многокомпонентный анализ изменений липидома при различных клинических ситуациях, сопряженных с наличием серозных опухолей яичников.

Выявлены статистически значимые отличия липидного профиля сыворотки крови пациентов с ранними и распространенными стадиями рака яичников от липидома крови пациентов с пограничными опухолями, а также наблюдаемыми группы контроля. Наибольшая значимость при построении дифференциально-диагностических моделей, кластеризирующих пациентов с различными стадиями РЯ ВСЗ и ПОЯ, была отмечена для фосфатидилхолинов и глицеролипидов. Данные могут быть использованы для усовершенствования предоперационных методов дифференциальной диагностики серозных опухолей яичников данных двух типов.

При изучении системного изменения липидома после проведенной нерадикальной операции по поводу опухолей яичников (РЯ ВСЗ и ПОЯ) статистически значимых различий от липидома крови ранее не оперированных пациентов выявлено не было, что может быть обусловлено кратким периодом времени между двумя оперативными вмешательствами или истинным отсутствием влияния.

При сравнении пациентов с распространенными стадиями РЯ ВСЗ после НАХТ и пациентов, которым первым этапом была выполнена циторедуктивная операция, были получены различия липидных профилей, указывающие на влияние проводимой химиотерапии на изменение липидома крови. В дальнейшем планируется проведение аналогичного исследования на связанных выборках пациентов.

При изучении наличия прогностической значимости изменений липидного профиля были проанализированы исходы пациентов в течение одного года после окончания комбинированного лечения. Повышение в сыворотке крови производных лизофосфатидилхолинов [OxLPC(22:2(OO))] и глицерофосфолипидов [PEtOH(20:1_20:1)-H] пропорционально вероятности развития неблагоприятных ранних онкологических исходов (рецидив или прогрессирование заболевания).

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о клинической и научной ценности проведения исследований липидома для усовершенствования диагностики и ведения пациентов со злокачественными новообразованиями яичников.

Ограничения

В ряде случаев при малой выборке пациентов были получены данные о наличии различий между исследуемыми группами на основании непараметрического Т-критерия знаковых рангов Уилкоксона, при которых оценочные параметры многофакторного анализа OPLS не достигли пороговых значений. В данных случаях необходимо проведения исследований на выборках, включающих большее число пациентов.

Литература/References

1. *Gaul D.A., Mezencev R., Long T.Q., Jones C.M., Benigno B.B., Gray A.* et al. Highly-accurate metabolomic detection of early-stage ovarian cancer. Sci. Rep. 2015; 5: 16351. https://dx.doi.org/10.1038/srep16351.
2. *Amoroso M.R., Matassa D.S., Agliarulo I., Avolio R., Maddalena F., Condelli V.* et al. Stress-adaptive response in ovarian cancer drug resistance: Role of TRAP1 in oxidative metabolism-driven inflammation. Adv. Protein Chem. Struct. Biol. 2017; 108: 163-98. https://dx.doi.org/10.1016/bs.apcsb.2017.01.004.
3. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О.*, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O., ed. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. M.; 2020. 239 p. (in Russian)].
4. *Ueland F.R., Li A.J.* Serum biomarkers for evaluation of an adnexal mass for epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. URL: http://www.uptodate.com/contents/serum-biomarkers-for-evaluation-of-an-adnexal-mass-for-epithelial-carcinoma-of-the-ovary-fallopian-tube-or-peritoneum.
5. *Tomao F., Di Pinto A., Sassu C.M., Bardhi E., Di Donato V., Muzii L.* et al. Fertility preservation in ovarian tumours. Ecancermedicalscience. 2018; 12: 885. https://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2018.885.
6. *Ashraf M.A., Dasari P.* Outcome of fertility-preserving surgery for ovarian malignancy in young women. Case Rep. 2018; 1(1): 51-4.
7. *Bekelman D.B., Hooker S., Nowels C.T., Main D.S., Meek P., McBryde C.* et al. Feasibility and acceptability of a collaborative care intervention to improve symptoms and quality of life in chronic heart failure: mixed methods pilot trial. J. Palliat. Med. 2014; 17(2): 145-51.
8. *Warren L.A., Shih A., Renteira S.M., Seckin T., Blau B., Simpfendorfer K.* et al. Analysis of menstrual effluent: Diagnostic potential for endometriosis. Mol. Med. 2018; 24(1): 1-12.
9. *Ghahremanfard F., Mirmohammadkhani M., Shahnazari B., Gholami G., Mehdizadeh J.* The valuable role of measuring serum lipid profile in cancer progression. Oman Med. J. 2015; 30(5): 353-7 https://dx.doi.org/10.5001/omj.2015.71.
10. *Havrilesky L., Darcy K.M., Hamdan H., Priore R.L., Leon J., Bell J.* et al. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. J. Clin. Oncol. 2003; 21(20): 3814-25. https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.11.052.
11. *Cha Y.J., Koo J.S.* Roles of omental and bone marrow adipocytes in tumor biology. Adipocyte. 2019; 8(1): 304-17.
12. *Hu J., Liu Z., Wang X.* Does TP53 mutation promote ovarian cancer metastasis to omentum by regulating lipid metabolism? Med. Hypotheses. 2013; 81(4): 515-20. https://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2013.06.009.
13. *Jelonek K., Roś M., Pietrowska M., Widlak P.* Cancer biomarkers and mass spectrometry-based analyses of phospholipids in body fluids. Clin. Lipidol. 2013; 8(1): 137-50. https://dx.doi.org/10.2217/clp.12.79.
14. *Li J., Xie H., Li A., Cheng J., Yang K., Wang J.* et al. Distinct plasma lipids profiles of recurrent ovarian cancer by liquid chromatography-mass spectrometry. Oncotarget. 2017; 8(29): 46834-45. https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.11603.
15. *Folch J., Lees M., Sloane Stanley G.H.* A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. J. Biol. Chem. 1957; 226(1): 497-509.
16. *Chambers M.C., Maclean B., Burke R., Amodei D., Ruderman D.L., Neumann S.* et al. A cross-platform toolkit for mass spectrometry and proteomics. Nat. Biotechnol. 2012; 30(10): 918-20. https://dx.doi.org/10.1038/nbt.2377.
17. *Pluskal T., Castillo S., Villar-Briones A., Oresic M.* MZmine 2: Modular framework for processing, visualizing, and analyzing mass spectrometry-based molecular profile data. BMC Bioinformatics. 2010; 11: 395. https://dx.doi.org/10.1186/1471-2105-11-395.
18. *Koelmel J.P., Kroeger N.M., Ulmer C.Z., Bowden J.A., Patterson R.E., Cochran J.A.* et al. LipidMatch: An automated workflow for rule-based lipid identification using untargeted high-resolution tandem mass spectrometry data. BMC Bioinformatics. 2017; 18(1): 331. https://dx.doi.org/10.1186/s12859-017-1744-3.
19. *Sud M., Fahy E., Cotter D., Brown A., Dennis E.A., Glass C.K.* et al. LMSD: LIPID MAPS structure database. Nucleic Acids Res. 2007; 35(Database issue): D527-32. https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkl838.

20. *R* : A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2018.
21. R team. R Studio: Integrated Development for R. Boston, MA: RStudio, Inc.; 2016.
22. *Trygg J., Wold S.* Orthogonal projections to latent structures (O-PLS). J. Chemom. 2002; 16(3): 119-28.
23. *Thevenot E.A., Roux A., Xu Y., Ezan E., Junot C.* Analysis of the human adult urinary metabolome variations with age, body mass index, and gender by implementing a comprehensive workflow for univariate and OPLS statistical analyses. J. Proteome Res. 2015; 14(8): 3322-35. https://dx.doi.org/10.1021/acs.jproteome.5b00354.
24. Wold S., Sjöström M., Eriksson L. PLS-regression: a basic tool of chemometrics. Chemom. Intell. Lab. Syst. 2001; 58(2): 109-30.
25. *Buas M.F., Gu H., Djukovic D., Zhu J., Drescher C.W., Urban N.* et al. Identification of novel candidate plasma metabolite biomarkers for distinguishing serous ovarian carcinoma and benign serous ovarian tumors. Gynecol. Oncol. 2016; 140(1): 138-44. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.10.021.
26. *Niemi R.J., Braicu E.I., Kulbe H,. Koistinen K.M., Sehouli J., Puistola U.* et al. Ovarian tumours of different histologic type and clinical stage induce similar changes in lipid metabolism. Br. J. Cancer. 2018; 119(7): 847-54. https://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0270-z.
27. *Knapp P., Bodnar L., Błachnio-Zabielska A., Świderska M., Chabowski A.* Plasma and ovarian tissue sphingolipids profiling in patients with advanced ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 2017; 147(1): 139-44. https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.143.
28. *Kedem A., Yerushalmi G.M., Brengauz M., Raanani H., Orvieto R., Hourvitz A., Meirow D.* Outcome of immature oocytes collection of 119 cancer patients during ovarian tissue harvesting for fertility preservation. J. Assist. Reprod. Genet. 2018; 35(5): 851-6. https://dx.doi.org/10.1007/s10815-018-1153-1.

Поступила 19.02.2021
Принята в печать 29.07.2021
Received 19.02.2021
Accepted 29.07.2021

Сведения об авторах:
Юрова Мария Владимировна, специалист, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивного здоровья ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)609-14-00, m_yurova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-0179-7635, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Чаговец Виталий Викторович, к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека отдела системной биологии в репродукции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)562-65-90, vvchagovets@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5120-376X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Франкевич Владимир Евгеньевич, к.ф-м.н., руководитель отдела системной биологии в репродукции, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-07-88, доб. 2198, v_frankevich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9780-4579, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Стародубцева Наталия Леонидовна, к.б.н., заведующая лабораторией протеомики репродукции человека, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(916)463-98-67, n_starodubtseva@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Хабас Григорий Николаевич, к.м.н., руководитель отделения инновационной онкологии и гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-78-33, g_khabas@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., ученый секретарь, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)438-20-88, s_pavlovich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Mariia V. Iurova, Specialist, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; Ph.D. Student at the Chair of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, the Faculty of Postgraduate Professional Training of Physicians, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(495)609-14-00, m_yurova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-0179-7635, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina, 4.
Vitaliy V. Chagovets, Ph.D., Senior Researcher at the Laboratory of Proteomics and Metabolomics in Human Reproduction, Department of Systems Biology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(926)562-65-90, vvchagovets@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5120-376X, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina, 4.
Vladimir E. Frankevich, Ph.D., Head of Department of Systems Biology in Reproduction, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-07-88 ex. 2198, v_frankevich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-9780-4579, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina, 4.
Nataliia L. Starodubtseva, Ph.D., Head of Laboratory of Proteomics and Metabolomics of Human Reproduction, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(916)463-98-67, n_starodubtseva@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina, 4.
Grigory N. Khabas, Ph.D., surgeon, oncologist, obstetrician-gynecologist, Head of the Department of Innovative Oncology and Gynecology, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-78-33, g_khabas@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina, 4.
Stanislav V. Pavlovich, Ph.D., Academic Secretary, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Faculty of Postgraduate Professional Training of Physicians, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), +7(495)438-20-88, s_pavlovich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1313-7079. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina, 4.

©Коллектив авторов, 2021

С.А. ЛЕВАКОВ[1], Е.А. ОБУХОВА[1], Н.А. ШЕШУКОВА[1], О.В. БОЛЬШАКОВА[2], М.И. ШАХПАРОНОВ[3], Н.В. АНТИПОВА[3]

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РАЗВИТИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЦЕРВИКАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра акушерства и гинекологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Москва, Россия
[2]ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия (ФНКЦ ФМБА России)
[3]ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», Москва, Россия

Цель: *Изучить уровень экспрессии длинных некодирующих РНК linc-ROR и MALAT1 в неизмененном эпителии шейки матки и при цервикальной интраэпителиальной неоплазии и определить изменение их уровня в зависимости от выраженности диспластических изменений шейки матки.*

Материалы и методы: *В исследование включены 89 пациентов репродуктивного возраста с LSIL и HSIL по результатам гистологического исследования и наличием ВПЧ высокого онкогенного риска. В группу сравнения включены 40 пациентов с отсутствием заболеваний шейки матки по результатам цитологического исследования и отрицательным тестом на ВПЧ-инфекцию. Проведен анализ уровня экспрессии длинных некодирующих РНК linc-ROR и MALAT1 методом Real-Time PCR с использованием праймеров, специфичных для данных генов.*

Результаты: *Результаты молекулярно-генетического исследования продемонстрировали статистически значимо повышенную экспрессию MALAT1 при дисплазии шейки матки относительно группы контроля: при LSIL – 2,6±0,42 у 62,5%, при HSIL – 4,9±2,65 у 79,8% пациентов ($p<0,001$, критерий Краскела–Уоллиса). При анализе уровня экспрессии linc-ROR не удалось выявить статистически значимых отличий между группами: при LSIL – 2,07±0,34, при HSIL – 1,91±0,86, в группе сравнения – 1,0±0,4 ($p=0,368$) (критерий Краскела–Уоллиса), что свидетельствует об отсутствии прогностической значимости linc-ROR в диагностике предраковых заболеваний шейки матки.*

Заключение: *Поиск ранних диагностических маркеров злокачественной трансформации цервикального эпителия является приоритетным научным направлением и позволит снизить заболеваемость раком шейки матки. Результаты проведенного исследования продемонстрировали повышение уровня экспрессии MALAT1 при LSIL у 62,5%, при HSIL – у 79,8% пациентов по сравнению с нормальным эпителием шейки матки, что свидетельствует о высокой пролиферативной активности клеток, деградации продукта гена p53 – супрессора опухолевого роста и блокировании апоптоза. Таким образом, MALAT1 может стать перспективным биомаркером прогрессирования дисплазии шейки матки.*

Ключевые слова: *длинные некодирующие РНК, днРНК, linc-ROR, MALAT1, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, дисплазия шейки матки, LSIL, HSIL, рак шейки матки.*

Вклад авторов: Леваков С.А. – руководитель исследования; Обухова Е.А. – отбор пациентов для исследования, сбор материала для исследования; Шешукова Н.А. – редактирование текста; Большакова О.В. – ведение базы данных пациентов, статистическая обработка результатов; Шахпаронов М.И. – идея исследования, разработка дизайна исследования; Антипова Н.В. – проведение ПЦР-исследования, написание текста статьи.
Конфликт интересов: Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.
Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Леваков С.А., Обухова Е.А., Шешукова Н.А., Большакова О.В., Шахпаронов М.И., Антипова Н.В. Возможность использования длинных некодирующих РНК в прогнозировании развития злокачественной трансформации цервикального эпителия. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 120-126
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.120-126

©A group of authors, 2021

S.A. LEVAKOV[1], E.A. OBUKHOVA[1], N.A. SHESHUKOVA[1], O.V. BOLSHAKOVA[2], M.I. SHAKHPARONOV[3], N.V. ANTIPOVA[3]

FEASIBILITY OF USING LONG NONCODING RNAS FOR PREDICTING MALIGNANT TRANSFORMATION OF CERVICAL EPITHELIUM

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia
[2]Federal Research and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation
[3]M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russian Federation

Objective: *To investigate expression levels of long noncoding RNAs linc-ROR and MALAT1 in the normal cervical epithelium and cervical intraepithelial neoplasia and evaluate the change in their expression depending on the severity of cervical dysplasia.*

Materials and methods: *The study included 89 reproductive age patients with histologically confirmed LSIL and HSIL and high-risk type of HPV. The comparison group included 40 patients with cytologically excluded cervical disease and test negative for HPV. The expression levels of long noncoding RNAs linc-ROR and MALAT1were analyzed by Real-Time PCR using primers specific for these genes.*

Results: *The expression level of MALAT1 in cervical dysplasia was statistically significantly higher than in the control group, with 62.5% of patients having LSIL of 2.6±0.42 and 79.8% having HSIL of 4.9 ± 2.65 ($p<0.001$, Kruskal–Wallis test). No statistically significant differences between the groups were found in linc-ROR expression (LSIL 2.07±0.34, HSIL 1.91±0.86 in the study group, and 1.0±0.4 in the comparison group ($p = 0.368$) (Kruskal – Wallis test), which indicates no predictive value of linc-ROR for the diagnosis of precancerous lesions of the cervix.*

Conclusion: *The search for early diagnostic markers of malignant transformation of the cervical epithelium is a priority research area aimed to reduce the incidence of cervical cancer. This study demonstrated an increase in the level of MALAT1 expression in LSIL in 62.5% and HSIL in 79.8% of patients compared with normal cervical epithelium, which indicates a high proliferative activity of cells, degradation of the gene p53 suppressing tumor growth, and blockage of apoptosis. Therefore, MALAT1 may become a promising biomarker for the progression of cervical dysplasia.*

Keywords: *long noncoding RNA, lncRNA, linc-ROR, MALAT1, cervical intraepithelial neoplasia, cervical dysplasia, LSIL, HSIL, cervical cancer.*

Authors' contributions: Levakov S.A. – research leader; Obukhova E.A. – patient selection, material collection; Sheshukova N.A. – manuscript editing; Bolshakova O.V. – maintaining patient database, statistical analysis; Shakhparonov M.I. – concept and design of the study; Antipova N.V. – PCR study, manuscript preparation.
Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Funding: There was no funding for this study.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Levakov S.A., Obukhova E.A., Sheshukova N.A., Bolshakova O.V., Shakhparonov M.I., Antipova N.V. Feasibility of using long noncoding RNAs for predicting malignant transformation of cervical epithelium. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 120-126 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.120-126

За последние 20 лет был достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении дисплазии шейки матки. Несмотря на общее снижение заболеваемости раком шейки матки в развитых странах после введения эффективных программ скрининга и вакцинации, отмечен рост заболеваемости и смертности среди женщин репродуктивного возраста, особенно в странах Латинской Америки и Африки [1–5]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, на данный момент рак шейки матки занимает второе место среди причин смерти от злокачественных заболеваний у женщин, ежегодно унося более 275 100 жизней [1]. Многие современные исследования подтвердили достоверную взаимосвязь развития дисплазии и рака шейки матки и длительной персистенции вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ-ВКР) в шеечном эпителии [1–5]. ВПЧ-ВКР содержат два клинически значимых онкогена: Е6 и Е7, играющих важное значение в патогенезе рака шейки матки, подавляя белки-супрессоры опухолевого роста p53 и Rb, что приводит к торможению клеточной дифференцировки и повышению клеточной пролиферации [6]. Несмотря на то что патогенез рака шейки матки достаточно хорошо изучен, молекулярные механизмы озлокачествления дисплазии шейки матки окончательно не раскрыты [6]. Разработка новых прогностических маркеров, позволяющих диагностировать вероятность злокачественной трансформации цервикального

эпителия, по-прежнему является актуальной задачей современной гинекологии.

Длинные некодирующие РНК (днРНК) представляют собой некодирующие транскрипты длиной более 200 нуклеотидов, которые являются регуляторами как физиологических внутриклеточных процессов и межклеточного взаимодействия, так и туморогенеза [7]. Доказано, что днРНК играют критическую роль в транскрипции, импринтинге и метилировании ДНК, трансляции, модификации хроматина и регуляции клеточного цикла [7,8]. Кроме того, поскольку ncRNA могут быть упакованы во внеклеточные везикулы, включая экзосомы, они обеспечивают механизм межклеточной коммуникации посредством передачи miRNA и ncRNA к реципиентным клеткам как локально, так и системно [9]. LncRNA играют важную роль в патофизиологии заболеваний человека, особенно в развитии и прогрессировании опухолей через сигнальные пути Wnt, Hedgehog, Notch и PI3K/AKT/mTOR [6]. Нарушение регуляции нескольких lncRNA было обнаружено при различных типах рака, таких как рак груди, яичников, шейки матки и простаты, что предполагает использование днРНК в качестве маркеров для обнаружения и прогноза рака, а также терапевтических целей для лечения рака.

Последние исследования доказали, что lncRNA могут играть важную роль в патогенезе рака шейки матки [9]. Linc-ROR (Long Intergenic Non-Protein Coding RNA, Regulator of Reprogramming) – межгенная небелковая кодирующая РНК, которая является ключевым регуляторным фактором, влияющим на возникновение и развитие опухолей человека, включая рак груди, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, гепатоцеллюлярную карциному и др. [10]. Linc-ROR представляет собой новую и важную канцерогенную linc-RNA размером 2,6 kb, расположенную в 18 хромосоме, которая первоначально была идентифицирована как высокоэкспрессируемый транскрипт плюрипотентных и эмбриональных стволовых клеток [7, 8]. Linc-ROR регулирует перепрограммирование плюрипотентных стволовых клеток [1] Эта РНК подавляет индукцию белка-онкосупрессора p53 после повреждения ДНК [7]. Эта РНК также может играть внеклеточную роль в модулировании ответа на гипоксию в клетках опухолей [11]. Многие исследования, касающиеся linc-ROR и туморогенеза в последние годы, показали, что сверхрегуляция linc-ROR положительно коррелирует с клинико-патологическими характеристиками и прогрессией опухолей [11]. Рост и метастазирование опухолей стимулируются linc-ROR посредством активации эпителиально-мезенхимальной трансформации [8]. Кроме того, исследования показали, что уровень экспрессии linc-ROR был существенно повышен в образцах клеточных линий папиллярных карцином щитовидной железы, а также в образцах метастатических РТС и клеточных линиях РТС [11]. Поскольку linc-ROR может регулировать пролиферацию, апоптоз, миграцию и инвазию клеток, он может использоваться в качестве потенциального биомаркера для пациентов с опухолями и имеет потенциальное клиническое значение в качестве терапевтической мишени.

Другим перспективным биомаркером прогрессирования дисплазии шейки матки является ncRNA MALAT1 (Metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1) – многофункциональная РНК, которая формирует молекулярные каркасы для рибонуклеопротеидных комплексов, регулирующих пролиферацию и миграцию клеток [12, 13]. MALAT1 может действовать как регулятор транскрипции для множества генов, участвующих в метастазировании рака и миграции клеток, а также в регуляции клеточного цикла [12]. Повышенная экспрессия MALAT1 детектировалась при раке молочной железы, яичников, шейки матки и эндометрия [14]. В 2015 г. группа китайских исследователей во главе с L. Yang выявили повышенную экспрессию MALAT1 при раке шейки матки по сравнению с нормальным эпителием, при этом экспрессия MALAT1 зависела от размера опухоли, стадии FIGO, наличия сосудистой инвазии и метастазов в лимфатические узлы. Когда эндогенный MALAT1 был подавлен, раковые клетки значительно снизили пролиферацию и инвазию и увеличили апоптоз [12]. Таким образом, linc-ROR и MALAT1 могут играть потенциальную роль в патогенезе рака шейки матки.

Цель настоящего исследования: на основании молекулярно-генетического исследования изучить уровень экспрессии генов, кодирующих linc-ROR и MALAT1 в неизмененном эпителии шейки матки и при цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а также определить изменение их уровня в зависимости от выраженности диспластических изменений шейки матки.

Материалы и методы

В исследование включены 89 пациентов репродуктивного возраста (от 18 до 40 лет) с дисплазией шейки матки (LSIL и HSIL) по результатам гистологического исследования и наличием ВПЧ-ВКР: I группа – 43 пациента с цитологическим заключением «LSIL» + ВПЧ-ВКР, II группа – 46 пациентов с заключением «HSIL» + ВПЧ-ВКР. В группу сравнения включены 40 пациентов с отсутствием ВПЧ инфекции по результатам ПЦР-исследования и интраэпителиальной клеточной атипии по результатам цитологического заключения. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, получили о нем полную информацию и подписали информированное добровольное согласие.

Критерии включения в исследование.

Группы I, II.

1. Женщины репродуктивного возраста от 18 до 40 лет.

2. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

3. Проведенная радиоволновая эксцизия шейки матки по поводу LSIL и HSIL и наличие гистологического заключения: LSIL (CINI) и HSIL (CIN II–III).

4. Регулярный менструальный цикл.

5. Наличие ВПЧ высокого канцерогенного риска: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 и 68 типов.

Группа сравнения.

1. Женщины репродуктивного возраста от 18 до 40 лет.
2. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.
3. Отсутствие ВПЧ-инфекции.
4. Регулярный менструальный цикл.
4. Цитологическое заключение: NILM.

Критерии исключения из исследования.

1. Острые воспалительные заболевания органов малого таза.
2. Беременность, послеродовый период и лактация.
3. Наличие онкологических и аутоиммунных заболеваний.
4. Экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации.
5. Прием гормональных препаратов.
6. Отказ пациента от участия в исследовании.
7. Нарушение протокола исследования.

Проведен анализ уровня экспрессии длинных некодирующих РНК linc-ROR и MALAT1 методом Real-Time PCR с использованием праймеров, специфичных для данных генов. Взятие биоматериала для молекулярно-генетического исследования проводилось эндоцервикальной щеткой типа D2 с зоны трансформации цервикального эпителия при гинекологическом осмотре. Цитощетку отламывали и помещали в микроцентрифужную пробирку (Эппендорфа) 1,5 мл с 1 мл реагента Trizol с целью ингибирования РНКаз и выделения суммарной мРНК. В течение 2 ч после взятия биологического материала, образцы гомогенизировали и замораживали при температуре -80°С. Выделение тотальной мРНК проводилось по протоколу Invitrogen. С помощью набора для обратной транскрипции MMLV («Евроген», Россия) проводился синтез первых цепей кДНК со специфическими праймерами, комплементарными высококонсервативным участкам локусов генов linc-ROR и MALAT1 (таблица).

Таблица. Последовательность нуклеотидов, использованных в исследовании специфических праймеров

Ген	Праймеры
18S	18S_for: GGC CCT GTA ATT GGA ATG AGT C 18S_rev: CCA AGA TCC AAC TAC GAG CTT
linc-ROR	LNCROR_for: CCG TGA GAA AGA TCC ACC TAC A LNCROR_rev: CAA GAA GAT CTG GGA AGG AGT CA
MALAT1	MALAT_for: AGA CTG GAG AAG ATA GGC ATT TGA G MALAT_rev: GCC AAG TCT GTT ATG TTC ACC TG

Уровень экспрессии генов *linc-ROR* и *MALAT1* определяли методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в реальном времени (qRT-PCR) с помощью амплификатора LightCycler 96 Real-Time PCR System (Roche). ПЦР проводили при следующих условиях: предварительная инкубация – 150 с при 95°С; 3-шаговая амплификация: 20 с при 95°С, 20 с при 60°С, 20 с при 72°С – 45 циклов; детекция температуры – плавление продуктов реакции. Нормирование образцов кДНК проводилось по контрольному гену рибосомальной 18S РНК. Относительные уровни экспрессии генов *linc-ROR* и *MALAT1* рассчитывали методом $2^{-\Delta\Delta CT}$. Отсутствие побочных продуктов ПЦР определяли по кривой плавления. Для каждой пары праймеров во всех образцах наблюдали одинаковые пики плавления ПЦР каждого образца в трех повторах. Полученные значения Ct (cycle threshold) для каждого образца не превышали 35.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Excel и StatTech v. 1.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Данные описательной статистики представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений M (SD). В качестве меры центральной тенденции всех количественных показателей использовали медиану (Me), в качестве интервальной оценки – нижний Q1 (0,25) и верхний Q3 (0,75) квартили. Для качественных данных определяли показатели частоты (%).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Значимость различий оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия между сравниваемыми величинами считали статистически значимыми при $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты

При анализе клинико-анамнестических данных не было выявлено статистически значимых отличий между группами по возрасту, антропометрическим данным, менструальной функции, хроническим заболеваниям. В исследуемых группах наиболее часто встречались ВПЧ 16 – 50/89 (56,18%), 18 – 12/89 (13,48%), 31 – 8/89 (8,9%), 52 – 7/89 (7,8%) типов. ВПГ-2 выявлялся у 11/43 (25,58%) пациентов с LSIL, у 10/46 (21,73%) пациентов с HSIL, 2/40 (5%) – в группе сравнения. Бактериальные инфекции (*Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis*) выявлялись у 35/89 (39,32%) пациентов с дисплазией шейки матки. Количество половых партнеров у пациентов с ВПЧ инфекцией выше по сравнению с группой сравнения: I группа – 3,1 (1,9), II группа – 4,6 (1,8), группа сравнения – 1,2 (0,7). Наибольшее количество половых партнеров наблюдалось у пациентов с дисплазией шейки матки тяжелой степени: в среднем у пациенток с HSIL было более 4 половых партнеров. По результатам расширенной кольпоскопии изменения эпителия шейки матки статистически чаще наблюдались в группах с дисплазией шейки матки и ВПЧ-инфекцией по сравнению с группой контроля ($p<0{,}05$). Наиболее выраженные кольпоскопические изменения наблюдались при дисплазии шейки матки тяжелой степени: плотный ацетобелый эпителий у пациентов с HSIL выявлял-

ся у 29/46 (63%) женщин, грубая мозаика – у 13/46 (28,2%), грубая пунктация – у 9/46 (19,5%).

Результаты молекулярно-генетического исследования продемонстрировали повышенную экспрессию MALAT1 при дисплазии шейки матки относительно группы контроля: при LSIL – 2,6 (0,42) у 27/43 (62,8%), при HSIL – 4,97 (2,65) у 36/46 (78,26%) пациентов (p<0,001, U-критерий Манна–Уитни, рис. 1).

Экспрессия MALAT1 повышается в 62,8% при LSIL и в 78,26% при HSIL и увеличивается по мере прогрессирования дисплазии шейки матки, что свидетельствует о повышении пролиферативной активности и блокировании апоптоза.

При анализе уровня экспрессии linc-ROR не удалось выявить статистически значимых отличий между группами: при LSIL – 2,07 (0,34), при HSIL – 1,91 (0,86), в группе сравнения – 1 (0,4) (p=0,368) (U-критерий Манна–Уитни), что демонстрирует отсутствие признаков инвазивного роста в исследованных образцах (рис. 2).

Обсуждение

В ходе исследования изучен уровень экспрессии длинных некодирующих РНК linc-ROR и MALAT1 в неизмененном эпителии шейки матки и при наличии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений. Выявлена зависимость изменения экспрессии linc-ROR и MALAT1 от выраженности диспластических изменений шейки матки.

По результатам исследования повышенная экспрессия MALAT1 детектировалась в 62,8% при LSIL и в 78,26% при HSIL, а уровень повышения зависел от степени дисплазии шейки матки, что отражает нарушение процессов клеточной пролиферации и апоптоза в цервикальном эпителии, которые становятся более выраженными по мере прогрессирования дисплазии (HSIL). Таким образом, на уровень экспрессии MALAT1 является важным прогностическим фактором неопластической трансформации цервикального эпителия.

Роль MALAT1 в патогенезе раке шейки матки в настоящее время активно изучается [12–14]. Проведены исследования, подтверждающие взаимосвязь наличия ВПЧ-инфекции и повышения уровня экспрессии MALAT1 [8]. Высокий уровень MALAT1 у больных раком шейки матки ассоциировался с плохим прогнозом выживаемости [8, 9].

Получены данные, что подавление экспрессии MALAT1 с помощью shRNA в клетках рака шейки матки приводило к снижению инвазии и метастазирования *in vitro* и *in vivo* [12]. Протеомный анализ клеточных линий с нокдауном MALAT1 выявил активацию эпителиальных маркеров Е-кадгерина и ZO1 (Zonula Occludens-1 Protein) и подавление мезенхимальных маркеров β-катенина и виментина [12]. Фактор транскрипции Snail, модулирующий механизм эпителиально-мезенхимального перехода (EMT), также подавлялся как на уровне транскрипта, так и на уровне белка за счет подавления экспрессии MALAT1 [12]. Данные результаты позволяют нам предположить, что повышение экспрессии MALAT1 способствует инвазии и метастазированию рака шейки матки посредством индукции эпителиально-мезенхимального перехода и может стать мишенью для профилактики и лечения рака шейки матки.

Нами установлено, что экспрессия linc-ROR значимо не изменяется при развитии дисплазии шейки матки, что подтверждает отсутствие признаков стромальной инвазии в исследованных образцах. В настоящее время до конца не раскрыты сигнальные пути и молекулярные механизмы, в которые вовлечена linc-ROR. Многие исследования убедительно указывают на ее канцерогенную роль [7–11]. Было показано, что как опухолевая прогрессия и метастазирование вызываются linc-ROR посредством активации эпителиально-мезенхимального перехода при различных формах рака [11, 15]. Активация экспрессии linc-ROR способствовала инвазивному росту и метастазированию гепатоцеллюлярной карциномы [15]. Высокий уровень экспрессии linc-ROR был связан с резистентностью к химиотерапии при раке поджелудочной железы и раке молочной железы, а также резистентностью клеток колоректального рака к лучевой терапии [11]. Linc-ROR может функционировать в качестве конкурирующей эндогенной РНК (цеРНК), оказывая влияние на посттранскрипционные механизмы опухолевой прогрессии, стимулируя миграцию и инвазию клеток, неоангиогенез, метастазирование и формирование стволовых клеток опухоли [16]. Роль linc-ROR в патогенезе рака шейки матки остается не

Рис. 1. Анализ уровня экспрессии MALAT1 в зависимости от показателя «SIL»

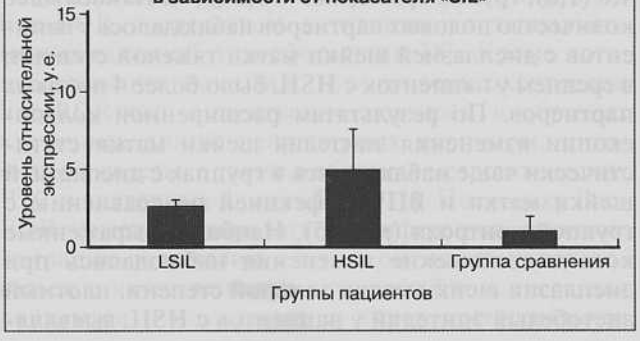
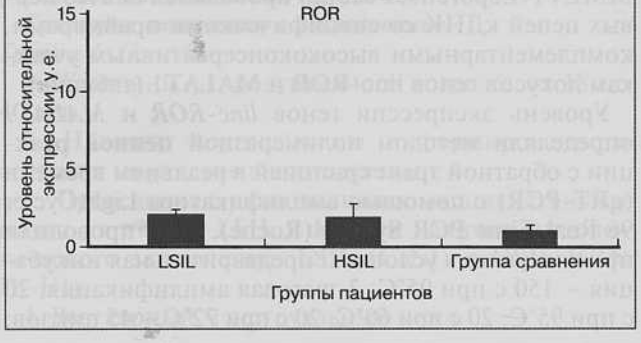


Рис. 2. Анализ уровня экспрессии linc-ROR в зависимости от показателя «SIL»



изученной, что требует проведения дальнейших исследований.

Заключение

Рак шейки матки остается одной из лидирующих причин смертей от онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Результаты проведенного исследования продемонстрировали повышение уровня экспрессии MALAT1 при LSIL у 62,5%, при HSIL – у 79,8% пациентов по сравнению с нормальным эпителием шейки матки, что свидетельствует о высокой пролиферативной активности клеток, опосредованной деградацией продукта гена *p53* – супрессора опухолевого роста и блокированием апоптоза. Таким образом, MALAT1 может стать перспективным биомаркером прогрессирования дисплазии шейки матки. Разработка новых диагностических и прогностических маркеров перехода дисплазии шейки матки в рак позволит внедрить эффективные методы и снизить частоту развития рака шейки матки.

Литература/References

1. *Пак Р.В.* Эпидемиологические особенности рака шейки матки в мире. Вестник КазНМУ. 2019; 1: 675-7. [Pak R.V. Epidemiological features of cervical cancer in the world. Bulletin of KazNMU. 2019; 1: 675-7. (in Russian)].
2. *Шахтахтинская Ф.Ч., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Новикова Д.А., Ткаченко Н.Е.* Вирус папилломы человека. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Педиатрическая фармакология. 2015; 12(1): 74-8. [Shakhtakhtinskaya F.Ch., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Novikova D.A., Tkachenko N.E. Human Papilloma Virus. Prevention of HPV-Associated Diseases. Pediatricheskaya farmakologiya/ Pediatric pharmacology. 2015; 1(12): 74-8. (in Russian)].
3. *Arbyn M., Gultekin M., Morice P., Nieminen P.* et al. The European response to the WHO call to eliminate cervical cancer as a public health problem. Int J Cancer. 2021; 148: 277-84. https://doi.org/10.1002/ijc.33189.
4. *Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., Серова О.Ф., Узденова З.Х., Герфанова Е.В.* Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в Российской Федерации. Доктор.ру. 2019; 11(166): 50-4. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Kuznetsov I.N., Serova O.F., Uzdenova Z.Kh., Gerfanova E.V. Cervical Cancer: Issues with Prevention and Screening in the Russian Federation. Doctor.Ru. 2019; 11(166): 50-4. (in Russian)]. https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-166-11-50-54.
5. *Bedell S.L., Goldstein L.S., Goldstein A.R., Goldstein A.T.* Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. Sex Med Rev. 2020; 8: 28-37. https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005.
6. *Рябая О.О., Прокофьева А.А.* Взаимодействие аутофагии и эпителиально-мезенхимального перехода в развитии опухолевой прогрессии. Успехи молекулярной онкологии. 2020; 7(2): 8-19. [Ryabaya O.O., Prokofieva A.A. The interplay of autophagy and epithelial-to-mesenchymal transition in cancer progression. Advances in Molecular Oncology. 2020; 7(2): 8-19. https://doi.org/10.17650/2313-805X-2020-7-2-8-19.
7. *Pan Y., Zhang K., Li C., Chen J.* et al. The Emerging Roles of Long Noncoding RNA ROR (lincRNA-ROR) and its Possible Mechanisms in Human Cancers. Cellular Physiology and Biochemistry. 2016; 40(1-2): 219-29. https://doi.org/10.1159/000452539.
8. *Xu X.Y., Zhang J., Qi Y.-H., Kong M., Liu S.-A., Hu J.-J.* Linc-ROR promotes endometrial cell proliferation by activating the PI3K-Akt pathway. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018; 22(8): 2218-25. https://doi.org/10.26355/eurrev_201804_14807.
9. *Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Павлов В.Н., Shiguang Z., Xin C., Кудряшов В.В.* Экзосомальные длинные некодирующие РНК как биомаркеры и терапевтические мишени при раке. Креативная хирургия и онкология. 2019; 9(4): 297-304. [Beylerli O.A., Gareev I.F., Pavlov V.N., Shiguang Z., Xin C., Kudriashov V.V. Exosomal Long NonCoding Rnas as Cancer Biomarkers and Therapeutic Targets. Creative surgery and oncology. 2019; 9(4): 297-304. (in Russian)]. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-297-304.
10. *Архангельская П.А., Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Самсонов Р.Б., Иванов М.К., Малек А.В.* Микро-РНК, ВПЧ-инфекция и цервикальный канцерогенез: молекулярные аспекты и перспективы клинического использования. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15(4): 88-97. [Arkhangelskaya P.A., Bakhidze E.V., Berlev I.V., Samsonov R.B., Ivanov M.K., Malek A.V. MicroRNA, HPV and Cervical Carcinogenesis: Molecular Aspects and Prospects of Clinical Application. Siberian journal of oncology. 2016; 15(4): 88-97. (in Russian)]. https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-4-88-97.
11. *Chen W., Yang J., Fang H., Li L., Sun J.* Relevance Function of Linc-ROR in the Pathogenesis of Cancer. Front Cell Dev Biol. 2020; 8: 696. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00696.
12. *Yang L., Bai H.-S., Deng Y., Fan L.* High MALAT1 expression predicts a poor prognosis of cervical cancer and promotes cancer cell growth and invasion. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19(17): 3187-93.
13. *Shen F., Zheng H., Zhou L., Li W., Xu X.* Overexpression of MALAT1 contributes to cervical cancer progression by acting as a sponge of miR-429. J Cell Physiol. 2019; 234(7): 11219-26. https://doi.org/10.1002/jcp.27772.
14. *Бейлерли О.А., Гареев И.Ф.* Роль длинных некодирующих РНК в биологии опухолей. Бюллетень сибирской медицины. 2020; 19(1): 125-33. [Beylerli O.A., Gareev I.F. The role of long, non-coding RNA in the biology of tumors. Bulletin of Siberian Medicine. 2020; 19(1): 125-33. (in Russian)]. https://doi.org: 10.20538/1682-0363-2020-1-125-133.
15. *Li C., Lu L., Feng B., Zhang K., Han S., Hou D.-R., Chen L.-B., Chu X., Wang R.* The lincRNA-ROR/miR-145 axis promotes invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma via induction of epithelial-mesenchymal transition by targeting ZEB2. Scientific Reports. 2017; 7(1): 4637. https://doi.org/10.1038/s41598-017-04113-w.
16. *Zhou Q., Guo J., Huang W., Yu X., Xu C., Long X.* Linc-ROR promotes the progression of breast cancer and decreases the sensitivity to rapamycin through miR-194-3p targeting MECP2. Mol Oncol. 2020; 14(9): 2231-50. https://doi.org/10.1002/1878-0261.12700.

Поступила 08.06.2021
Принята в печать 07.09.2021
Received 08.06.2021
Accepted 07.09.2021

Сведения об авторах:
Леваков Сергей Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), levakoff@yandex.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Обухова Елизавета Александровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), liza_obukhova@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Шешукова Наталия Алексеевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), dr.sheshukova@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Большакова Олеся Викторовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования, ФНКЦ ФМБА России, 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

Шахпаронов Михаил Иванович, д.х.н., руководитель лаборатории мембранных и биоэнергетических систем, ИБХ РАН, shakhparonov@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10.
Антипова Надежда Викторовна, к.б.н., с.н.с. лаборатории мембранных и биоэнергетических систем, ИБХ РАН; доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, РУДН, Nadine.antipova@gmail.com, 117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10.

Authors' information:
Sergey A. Levakov, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, N.V. Sklifosovsky ICM, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), levakoff@yandex.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Elizaveta A. Obukhova, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, N.V. Sklifosovsky ICM, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), liza_obukhova@mail.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Natalia A. Sheshukova, Dr. Med. Sci., Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, N.V. Sklifosovsky ICM, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), dr.sheshukova@mail.ru, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
Olesya V. Bolshakova, Ph.D., Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Academy of Postgraduate Education, FNCC FMBA of Russia, 125371, Russia, Moscow, Volokolamsk highway, 91.
Mikhail I. Shakhparonov, Dr. Sci. (Chemistry), Head of the Laboratory of Membrane and Bioenergetic Systems, Institute of Bioorganic Chemistry, shakhparonov@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 16/10.
Nadezhda V. Antipova, Ph.D. (Bio), Senior Researcher at the Laboratory of Membrane and Bioenergetic Systems, Institute of Bioorganic Chemistry; Associate Professor at the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, RUDN University, Nadine.antipova@gmail.com, 117997, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 16/10.

ОБМЕН ОПЫТОМ

©Коллектив авторов, 2021

А.В. ЖАРОВ[1,2], Е.В. КОЛЕСНИКОВА[1], Г.А. ПЕНЖОЯН[1]

РЕДКИЕ ОПУХОЛИ ВУЛЬВЫ С АГРЕССИВНЫМ ХАРАКТЕРОМ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

[1]ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия
[2]ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

Цель: *Улучшение клинической диагностики у больных с редкими агрессивными опухолями вульвы на основании собственных наблюдений и литературных данных.*

Материалы и методы: *В исследование были включены 9 больных с редкими агрессивными опухолями вульвы. Из них 6 пациенток с раком Педжета, 2 — с десмоидной фибромой и 1 — с агрессивной ангиомиксомой. Опираясь на международный опыт, представленный в литературе, в работе критически анализируются свои материалы и представляются наиболее важные моменты клинических наблюдений.*

Результаты: *Описаны жалобы пациенток, вид первичного очага и рецидивов заболевания, особенности клинического течения. Дана оценка запоздалой диагностики и большой частоте местных рецидивов заболевания. Акцентируется внимание на недочетах при планировании хирургического лечения, которые нередко и являются причиной местных рецидивов заболевания. Авторы приходят к выводу, что лечение больных должно выполняться в клиниках, где владеют техникой комбинированных, реконструктивно-пластических и расширенных операций.*

Заключение: *Во всем мире отмечается увеличение больных с редкими опухолями, в том числе с локализацией в области вульвы. Агрессивный характер опухолей заключается в разрушении рядом расположенных органов и тканей, но метастазы бывают крайне редко. Для оптимизации диагностики и лечения необходимо дальнейшее накопление клинического опыта с изучением иммуногистохимических характеристик и молекулярно-генетических особенностей опухолей.*

Ключевые слова: *рак Педжета, десмоидная фиброма, агрессивная ангиомиксома, вульва, опухоль.*

Вклад авторов: Жаров А.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Колесникова Е.В. — сбор и обработка материала; Пенжоян Г.А. — редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Жаров А.В., Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А. Редкие опухоли вульвы с агрессивным характером клинического течения. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 127-133
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.127-133

©A group of authors, 2021

A.V. ZHAROV[1,2], E.V. KOLESNIKOVA[1], G.A. PENZHOYAN[1]

RARE VULVAR TUMORS WITH THEIR AGGRESSIVE CLINICAL COURSE

[1]Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia
[2]Territorial Clinical Hospital Two, Ministry of Health of the Krasnodar Territory, Krasnodar, Russia

Objective: *To improve clinical diagnosis in patients with rare aggressive vulvar tumors on the basis of the authors' observations and literature data.*

Materials and methods: *The investigation enrolled 9 patients with rare aggressive vulvar tumors. Among them, there were 6 patients with Paget's cancer, 2 with desmoid fibroma, and 1 with aggressive angiomyxoma. Based on the international experience presented in the literature, the authors critically analyze their materials and present the most important points of clinical observations.*

Results: *Patient complaints, the type of a primary lesion, and disease recurrences, the focus and relapses of the disease, and the features of a clinical course are described. The delayed diagnosis and high frequency of local relapses of the disease are given. Attention is focused on the shortcomings of surgical treatment planning, which often cause local relapses of the disease. The authors come to the conclusion that the patients should be treated in the clinics where the technique of combined, reconstructive-and-plastic, and expansion surgery are mastered.*

Conclusion: *All over the world, there is an increase in the number of patients with rare tumors, including those localized in the vulvar area. The aggressive nature of tumors consists in the destruction of nearby organs and tissues, but metastases are extremely rare. To optimize the diagnosis and treatment, it is necessary to further accumulate clinical experience and to investigate the immunohistochemical characteristics and molecular genetic features of tumors.*

Keywords: *Paget's cancer, desmoid fibroma, aggressive angiomyxoma, vulva, tumor.*

Authors' contributions: Zharov A.V. – concept and design of the investigation; writing the text; Kolesnikova E.V. – material collection and processing; Penzhoyan G.A. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: None of the authors has a financial interest in the materials or methods presented.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data and associated images.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Zharov A.V., Kolesnikova E.V., Penzhoyan G.A. Rare vulvar tumors with their aggressive clinical course. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 127-133 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.127-133

Одной из особенностей клинической медицины, изучающей опухолевую патологию, является увеличение редких опухолей. В настоящий момент в своей клинической практике врач все чаще может встретиться с патологией, которая ранее считалась редкой и даже описывалась в литературе как казуистическое наблюдение. Это послужило поводом для проведения в Москве с 28 февраля по 2 марта 2019 г. Первого международного конгресса по редким опухолям «Редкие опухоли. Фундаментальные и клинические достижения». Российские и зарубежные эксперты представили особенности диагностики и результаты лечения отдельных нозологических форм [1].

Не составляют исключения и редкие новообразования, локализующиеся в области вульвы, описание которых все чаще можно встретить в современной литературе [2, 3]. Редкость патологии ведет к трудностям в диагностике, а интервал от момента появления опухоли до постановки диагноза может длиться несколько месяцев, когда опухоль из локализованной формы переходит в местнораспространенную. Ошибки при морфологическом заключении служат поводом для неправильного планирования лечения. В частности, при хирургическом вмешательстве необоснованное сокращение объема операции приводит к быстрому рецидиву заболевания и нередко к серьезному ухудшению его прогноза. В то же время завышение объема операции ведет к увеличению ранних и поздних послеоперационных осложнений, худшим функциональным и косметическим результатам лечения, а нередко и к инвалидизации пациентки [4, 5].

Целью исследования явилось улучшение клинической диагностики у больных с редкими агрессивными опухолями вульвы на основании собственных наблюдений и литературных данных.

Материалы и методы

С 1998 г. мы наблюдали и проводили лечение 9 больным с редкими агрессивными опухолями вульвы. Из них 6 пациенток – с раком Педжета, 2 – с десмоидной фибромой и 1 – с агрессивной ангиомиксомой. В таблице показана частота поздней диагностики, ошибочных морфологических диагнозов и неадекватного хирургического лечения в зависимости от варианта опухоли.

Запоздалый диагноз через год и более, после первичного обращения за медицинской помощью, был у 4 больных раком Педжета. Изначально этим больным устанавливался диагноз крауроз и лейкоплакия вульвы и назначалось консервативное лечение без морфологической верификации диагноза. У 2 пациенток после биопсии опухоли вульвы установлен плоскоклеточный рак, а уже после хирургического вмешательства изменен на рак Педжета. У каждой второй больной отмечено неадекватное иссечение первичного очага, что привело к возникновению местного рецидива заболевания.

При десмоидной фиброме больным изначально было спланировано иссечение образования вульвы, учитывая небольшой опухолевый узел. После морфологического исследования препарата установлен диагноз десмоидной фибромы, но недостаточные границы иссечения опухоли привели к быстрому рецидиву у обеих пациенток.

У больной с агрессивной ангиомиксомой вульвы сразу выполнено широкое иссечение опухоли

Таблица. Ошибки диагностики и лечения у больных с агрессивными опухолями вульвы (*n*=9)

Название опухоли	Диагноз установлен через 1 год и более после обращения	Морфологическая ошибка	Неадекватное хирургическое лечение
Рак Педжета (*n*=6)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	3 (50,0%)
Десмоидная фиброма (*n*=2)	0	0	2 (100%)
Агрессивная ангиомиксома (*n*=1)	0	0	0

в пределах фасциальных футляров. Окончательный диагноз установлен только после морфологического исследования опухоли.

В подавляющем большинстве публикаций имеются лишь единичные наблюдения данной патологии. В немногочисленных на данный момент обзорах обсуждается еще большое количество спорных вопросов. Многие авторы указывают на необходимость дальнейшего накопления материала и освещения его в литературе.

Опираясь на международный опыт, представленный в литературе, мы критически анализируем свои материалы и представляем, на наш взгляд, наиболее важные моменты клинических наблюдений.

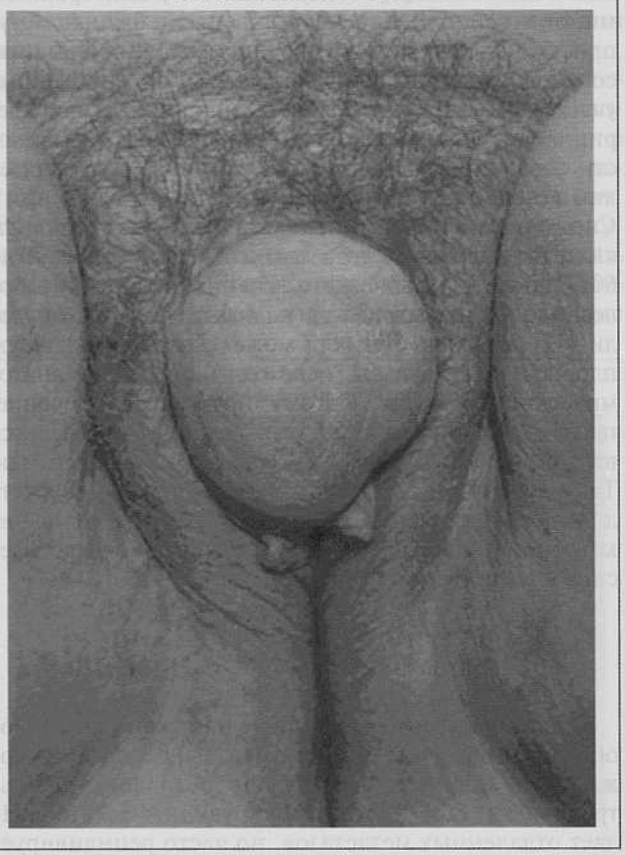
Рак Педжета вульвы

Относится к экстрамаммарной локализации рака. Считается, что экстрамаммарный рак Педжета возникает из эпидермальных структур, содержащих апокринные железы [6]. Помимо кожи соска молочной железы и вульвы, описаны и другие локализации: в области кожи ягодиц, нижних конечностей, пупка, слухового канала, века, кожи головы. У мужчин описываются поражения мошонки и головки полового члена [2, 6].

Изначально рак Педжета характеризовался как медленно прогрессирующая внутриэпителиальная опухоль, для которой характерно наличие специфических вакуолизированных клеток Педжета. Более чем столетний мировой опыт лечения и наблюдения за такими больными показал, что рак Педжета может распространяться на регионарные лимфатические узлы и давать отдаленные метастазы в висцеральные органы [7]. Кроме того, рак Педжета вульвы может сочетаться с раком прямой кишки, анального канала, мочевого пузыря, уретры, матки. В одном из обзоров было показано, что в 32% случаев рак Педжета был связан с лежащей в основе внутренней злокачественной опухолью, диагностированной до или после диагноза рака Педжета [8]. При раке Педжета вульвы описаны и случаи сопутствующей болезни Педжета соска, а также рака молочной железы [4]. Wilkinson E.J., Brown H.M. (2002) подразделили рак Педжета на 2 группы: 1) первичный рак Педжета, исходящий из кожи; 2) вторичный рак Педжета, сопутствующий раку внутренних органов [9].

Из 6 наших больных раком Педжета вульвы две изначально поступили с IV стадией опухолевого процесса. Опухоли имели большую площадь поражения на вульве, но без перехода на соседние анатомические структуры, определялись двусторонние метастазы в регионарных лимфатических узлах. Больные получили комбинированное лечение, включая расширенные операции. Обе погибли на втором году от начала лечения от множественных метастазов в висцеральные органы и кости. Одна пациентка поступила с опухолью, занимающей всю левую половину вульвы. Была выполнена комбинированная вульвэктомия с резекцией уретры и влагалища. Гистологическое исследование показало внутриэпителиальный рак Педжета без опухолевого роста по границам резекции. В течение 9 лет рецидива не было. Последние три пациентки поступили с местными рецидивами заболевания после проведенного лечения в других лечебных учреждениях. На рисунке 1 представлен наиболее интересный случай у больной с третьим рецидивом болезни Педжета, протекающим по типу внутриэпителиального рака вульвы. В анамнезе у больной оперативное лечение в объеме вульвэктомии, лучевая терапия по поводу рецидива заболевания и дважды проведенная фотодинамическая терапия. Рецидивная опухоль имеет большие размеры, по коже стелется до уретры и влагалища, переходит на кожу лобка бедер, ягодиц, перианальной области с переходом на анус. Впервые больной установлен диагноз в 42 года. В 45 лет поступила к нам с третьим рецидивом. Выполнено широкое местное иссечение рецидивной опухоли с резекцией кожи лобка, бедер, ягодиц, перианальной области до зубчатой линии прямой кишки, нижней трети уретры и влагалища с пластикой перемещенными кожно-фасциальными лоскутами на ножке с задней поверхности бедер. В 47 лет выявлен четвертый местный рецидив заболевания в виде небольшой опухоли рядом с влагалищем слева. Рецидив иссечен, диагноз подтвержден морфологически. В 49 лет у больной отмечен быстрый рост фибромиомы матки до 20 недель и появление гиперполименореи. В проекции задней спайки выявлен небольшой рецидив опухоли. Выполнены иссечение рецидива и экстирпация матки с придатками. При морфологическом исследовании подтверждены рецидив рака Педжета и фибромиома тела матки. Неожиданной находкой оказался рак Педжета шейки матки.

Рис. 1. Третий рецидив рака Педжета. Широкое местное распространение опухоли



Анализируя литературные и собственные данные, можно отметить, что чаще всего больные обращаются в лечебное учреждение спустя от 1 до 3 лет от появления первых признаков заболевания. Жалобы на зуд вульвы от незначительного до интенсивного. При присоединении инфекции – дискомфорт, боли, рези, усиливающиеся при мочеиспускании. Нередко больные занимаются самолечением, расценивая состояние как воспаление. В свою очередь, дерматологи и гинекологи, без морфологической верификации диагноза, часто назначают консервативное лечение по поводу контактного дерматита, грибковой инфекции, псориаза, склеротического лишая [10, 11]. Так, в одном из представленных в литературе наблюдений больной в течение 5 лет не был поставлен диагноз, хотя ее наблюдали дерматологи, гинекологи и консультировал онколог [4]. Пациентке назначалось разнообразное консервативное лечение, и на пятом году наблюдения проведена биопсия и получен ответ: внутриэпителиальный рак. После чего выполнена вульвэктомия и необоснованная пахово-бедренная лимфаденэктомия. У больной не было данных за поражение лимфатических узлов, а внутриэпителиальный рак не метастазирует, что и подтвердило гистологическое исследование удаленных лимфатических узлов. В свою очередь, последствия пахово-бедренной лимфаденэктомии весьма негативны и ведут к существенному ухудшению качества жизни и инвалидизации.

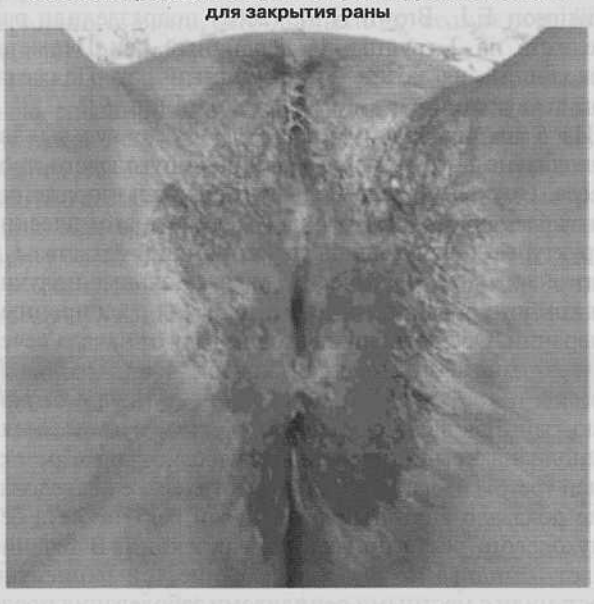
Первичный и рецидивный рак Педжета во всех 6 случаях нашего наблюдения выглядел однотипно, отличаясь лишь площадью поражения (рис. 1). Образование представляло собой стелющуюся опухоль в виде бляшки, с относительно четкими границами, от красного до бордового цвета. На бляшке могут присутствовать участки гиперпигментации. При присоединении воспаления появляются эрозированные участки и возникает болевой синдром. По периферии видны бляшки-островки или сливные поверхности в виде очагов лейкоплакии (отслоенный эпителий вследствие распространения опухоли под ним). Следствием распространения опухоли под эпителием является высокая частота местных рецидивов, от 20 до 60%, после хирургического лечения, поскольку заболевание часто выходит за видимые границы опухоли [12]. Опухоль Педжета может занимать большую площадь кожи вульвы, переходя на соседние анатомические структуры, поэтому хирургическое лечение, проводимое без резекции этих образований, является второй причиной местных рецидивов заболевания. Таким образом, лечение больных раком Педжета должно выполняться в клиниках, где владеют техникой комбинированных, реконструктивно-пластических и расширенных операций.

Десмоидная фиброма (агрессивный фиброматоз)

Является редким соединительнотканным новообразованием, развивающимся из фасций, сухожилий и апоневроза. Опухоль обладает инфильтративным, местным деструирующим ростом. Не дает отдаленных метастазов, но часто рецидивирует после хирургического лечения. Частота рецидивов колеблется от 25–50% [13, 14]. Сегодня известно, что большинство десмоидных опухолей возникают спорадически, в любой области организма, где присутствует соединительная ткань, в два раза чаще у женщин [3]. Наиболее частой локализацией является передняя брюшная стенка, чуть реже спина и плечевой пояс, затем грудная клетка и конечности [15]. Крайне редко опухоль возникает на вульве. В литературе описан один случай десмоидной фибромы вульвы, исходящей из бартолиниевой железы [3].

В своей практике мы столкнулись с двумя случаями агрессивного фиброматоза вульвы с интервалом в 10 лет. Парадоксальность ситуации в том, что анамнез, клиническая картина и объективные данные у обеих женщин были идентичны. Разница состояла лишь в том, что у одной пациентки процесс локализовался справа, а у другой – слева. Обе женщины изначально обратились к гинекологу с жалобами на наличие медленно растущего, безболезненного образования около 1 см в диаметре на большой половой губе. Опухоли были иссечены, но в течение полугода начался продолженный рост в послеоперационном рубце. Рецидив также был иссечен. После иссечения был установлен диагноз десмоидная фиброма вульвы. В течение года у обеих женщин в проекции послеоперационного рубца появились опухолевые образования, после чего они были направлены к онкологу. На рисунке 2 представлен вид рецидивной опухоли у одной из пациенток. Вдоль рубца, от задней половины вульвы к передней, тянутся узлы розового цвета, с гладкой поверхностью, тестоватой консистенции, безболезненные. В задней половине вульвы узлы более крупные, там находился первичный очаг. Далее – более мелкие узлы, которые появились позже и распространяются вдоль латерального края большой

Рис. 2. Второй рецидив агрессивного фиброматоза. Опухолевые узлы распространяются вдоль послеоперационного рубца. Показаны контуры иссечения рецидива и границы формируемого лоскута для закрытия раны



половой губы в передней половине вульвы. Можно предположить, что опухоль образовалась из дубликатуры широкой фасции бедра и поверхностной фасции промежности. Дубликатура расположена вдоль генитофеморальной складки. На рисунке 2 показаны границы иссечения рецидива и контуры формируемого лоскута для закрытия послеоперационной раны. Выполнена гемивульвэктомия с пластикой перемещенным кожно-фасциальным лоскутом на ножке с задней поверхности бедра. Иссечение проводилось с соблюдением принципов зональности и футлярности до мышц бедра и промежности с удалением под иссекаемым блоком части широкой фасции бедра и поверхностной фасции промежности. У пациенток после операции прошло соответственно 18 и 8 лет, рецидивов заболевания у них не отмечено.

Агрессивная ангиомиксома

Впервые агрессивная ангиомиксома вульвы, как самостоятельная нозологическая единица, идентифицирована в 1983 г. [16]. Иммуногистохимические исследования подтвердили, что опухолевые клетки могут происходить из мезенхимальных клеток с характеристиками фибробластов и миофибробластов. [17]. Агрессивная ангиомиксома является редкой опухолью, может появиться на вульве, промежности, влагалище, ягодицах, бедрах, в полости малого таза. Женщины болеют значительно чаще, уровень заболеваемости мужчин и женщин составляет примерно 1:6 [17–19]. Агрессивный характер опухоли обусловлен ее потенциалом к инфильтративному росту и высоким риском послеоперационного рецидива [20]. Частота рецидивов агрессивной ангиомиксомы колеблется от 25 до 72% [21–23]. Метастазы встречаются редко, описаны единичные случаи поражения лимфатических узлов и паренхиматозных органов [24–26]. Точный клинический диагноз до операции поставить трудно в виду того, что клинические симптомы схожи с другой патологии вульвы: кисты вульвы, абсцессы, липомы, киста бартолиниевой железы, грыжи тазового дна и другие мезодермальные опухоли [27, 28]. Решающим в постановке окончательного диагноза является морфологическое исследование.

В мировой литературе описано менее 50 случаев агрессивных ангиомиксом вульвы. В своей практике мы столкнулись с данной патологией лишь у одной пациентки. Женщина 53 лет обратилась с опухолью в области вульвы. Жалоб, кроме наличия образования в области вульвы, не было. В течение года пациентка заметила небольшую опухоль вульвы, постепенно увеличивающуюся в размерах. На рисунке 3 представлена опухоль на момент обращения больной. В проекции клитора имеется округлое образование 6,0 на 6,5 см, мягко-эластической консистенции, уходит в глубокие ткани вульвы, границы четко не определяются, смещаемое, безболезненное. Кожа над опухолью истончена, напоминает слизистую влагалища при выпадении матки. При удалении опухоли оказалось, что видимый на фотографии узел – это всего лишь один из трех узлов, из которых состояла опухоль. Два других узла уходили в подлежащие ткани, распространяясь до симфиза и надкостницы лобковых костей, не инфильтрируя их. Дальнейшая мобилизация опухоли показала, что она исходит из клитора. После удаления установлено – опухоль состоит из 3 узлов, связанных между собой, 10×7 см, капсула отсутствует, но граница между опухолевой тканью и жировой клетчаткой довольно четкая. На разрезе опухолевая ткань серого цвета с незначительным желтым оттенком, мягкая на ощупь. Дополнительные методы лечения не проводились. В течение 2 лет после хирургического вмешательства рецидива заболевания нет.

Заключение

К редким опухолям с агрессивным течением относятся: болезнь Педжета, агрессивная ангиомиксома, десмоидная фиброма. Расположение этих опухолей в области вульвы являются еще более редкими наблюдениями. Агрессивный характер опухолей заключается в разрушении рядом расположенных органов и тканей, но метастазы бывают крайне редко.

Интересно, что у больных раком Педжета стали чаще наблюдаться формы с очень агрессивным течением, с разрушением базальной мембраны и быстрым возникновением множественных метастазов в регионарных лимфатических узлах, с последующим гематогенным метастазированием. В нашем наблюдении у каждой третьей пациентки наблюдали именно такое течение. У 66,7% опухоль была внутриэпителиальной многие месяцы, и рецидивы после операции носили внутриэпителиальный характер. Визуальные проявления первичного очага при обоих вариантах были идентичными. Видимо, наличие в этих клетках определенных мутаций в одном случае может вести к опухоли с длительным течением по типу внутриэпителиального рака, в другой ситуации приводит к агрессивному инфильтративному росту с быстрым метастазированием. Возраст у восьми пациенток с агрессивными опухолями вульвы колебался от 40 до 60 лет, и лишь одной больной раком Педжета было 72 года. У 55,5% поступивших к нам больных был местный рецидив

Рис. 3. Агрессивная ангиомиксома вульвы



заболевания после лечения в других лечебных учреждениях. Причины всех рецидивов – неадекватные границы иссечения первичного новообразования.

Таким образом, для ранней диагностики и оптимизации лечения больных редкими опухолям вульвы необходимо дальнейшее накопление клинического опыта. Значительно улучшило бы ситуацию сотрудничество нескольких клиник для концентрации материала и объективного анализа полученных данных.

Литература/References

1. *Сулейманова А.М., Качанов Д.Ю.* Отчет о проведении Первого междуна-родного конгресса по редким опухолям «Редкие опухоли. Фундаментальные и клинические достижения». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019; 3(6): 103-4. [Suleymanova A.M., Kachanov D.Yu. Report on the First International Congress on Rare Tumors "Rare Tumors. Fundamental and clinical achievements". Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2019; 3(6): 103-4. (in Russian)].
2. *Padrnos L., Karlin N., Halfdanarson T.R.* Mayo clinic cancer center experience of metastatic extramammary Paget disease 1998-2012. Rare Tumors. 2016; 8(4): 6804. https://dx.doi.org/10.4081/rt.2016.6804.
3. *Hakimi I., Kassidi F., Chahdi H., Benabdjlil Y., Kouach J., Moussaoui D., Dehayni M.* Desmoid tumor of the Bartholin gland: about a case. Pan. Afr. Med. J. 2015; 22: 49. https://dx.doi.org/10.11604/pamj.2015.22.49. 5259.
4. *Смирнова И.О., Петунова Я.Г., Белоусова И.Э., Константинова А.М., Шелехова К.В., Оганесян М.В.* Трудности диагностики экстрамаммарной болезни Педжета. Клиническая дерматология и венерология. 2018; 17(3): 36-41. [Smirnova I.O., Petunova Ya.G., Belousova I.E. et al. Difficulties in diagnosing Paget's extramammary disease. Clinical dermatology and venereology. 2018; 17(3): 36-41. (in Russian)].
5. *Жаров А.В., Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А.* Проблемы диагностики и лечения больных с фоновыми процессами и опухолевой патологией вульвы. Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(6): 78-82. [Zharov A.V., Kolesnikova E.V., Penzhoyan G.A. Problems of diagnosis and treatment of patients with background processes and tumor pathology of the vulva. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018; 25(6): 78-82. (in Russian)].
6. *Lam C., Funaro D.* Extramammary Paget's disease: summary of current knowledge. Dermatol. Clin. 2010; 28(4): 807-26. https://dx.doi.org/10.1016/j.det.2010.08.002.
7. *Asel M., LeBoeuf N.R.* Extramammary Paget's disease. Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2019; 33(1): 73-85. https://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2018.09.003.
8. *Siesling S., Elferink M.A., van Dijck A., Pierie J.P., Blokx W.A.* Epidemiology and treatment of extramammary Paget disease in the Netherlands. Eur. J. Surg. Oncol. 2007; 33(8): 951-5. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2006.11.028.
9. *Wilkinson E.J., Brown H.M.* Vulvar Paget's disease of urothelial origin: A report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget's disease. Hum. Pathol. 2002; 33(5): 549-54. https://dx.doi.org/10.1053/hupa.2002.124788.
10. *Кауфман Р.Х.* Дисплазия вульвы и влагалища. В кн.: Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища. Пер. с англ. М.: БИНОМ; 2009: 170-210. [Kaufman R.Kh. Dysplasia of the vulva and vagina. In: Kaufman R., Faro S., Brown D. Benign diseases of the vulva and vagina. Trans. from English. M.: BINOM; 2009: 170-210. (in Russian)].
11. *Hatta N., Yamada M., Hirano T., Fujimoto A., Morita R.* Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients. Br. J. Dermatol. 2008; 158(2): 313-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08314.x.
12. *O'Connor E.A., Hettinger P.C., Neuburg M., Dzwierzynski W.W.* Extramammary Paget's disease: a novel approach to treatment using a modication of peripheral mohs micrographic surgery. Ann. Plast. Surg. 2012; 68(6): 616-20. https://dx.doi.org/10.1097/SAP.0b013e31821b6c7b.
13. *Böhm P., Kröber S., Grescniok A., Laniado M., Kaiserling E.* Dermoplastic fibroma of the bone. Cancer. 1996; 78(5): 1011-23. https://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960901)78:5<1011::AID-CNCR11>3.0.CO;2-5.
14. *Baliski C.R., Temple W.J., Arthur K., Schachar N.S.* Desmoid tumors: a novel approach for local control. J. Surg. Oncol. 2002; 80(2): 96-9. https://dx.doi.org/10.1002/jso.10104.
15. *Sakorafas G.H., Nissotakis C., Peros G.* Abdominal desmoid tumors. Surg. Oncol. 2007; 16(2): 131-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2007.07.009.
16. *Steeper T.A., Rosai J.* Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum. Report of nine cases of a distinctive type of gynecologic soft-tissue neoplasm. Am. J. Surg. Pathol. 1983; 7(5): 463-75. https://dx.doi.org/10.1097/00000478-198307000-00009.
17. *McCluggage W.G., Connolly L., Mcbride H.A.* HMGA2 is a sensitive but not specific immunohistochemical marker of vulvovaginal aggressive angiomyxoma. Am. J. Surg. Pathol. 2010; 34(7): 1037-42. https://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181e32a11.
18. *Giraudmaillet T., Mokrane F.Z., Delchier-Bellec M.C., Motton S., Cron C., Rousseau H.* Aggressive angiomyxoma of the pelvis with inferior vena cava involvement: MR imaging features. Diagn. Interv. Imaging. 2015; 96(1): 111-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2014.03.006.
19. *Han-Geurts I.J, van Geel A.N, van Doorn L., den Bakker M., Eggermont A.M., Verhoef C.* Aggressive angiomyxoma: multimodality treatments can avoid mutilating surgery. Eur. J. Surg. Oncol. 2006; 32(10): 1217-21. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2006.06.008.
20. *Sereda D., Sauthier P., Hadjeres R., Funaro D.* Aggressive angiomyxoma vulva: a case report and review of the literature. J. Low. Genit. Tract Dis. 2009; 13(1): 46-50. https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e318180436f.
21. *Mathieson A., Chandrakanth S., Yousef G., Wadden P.* Aggressive angiomyxoma of the pelvis: a case report. Can. J. Surg. 2007; 50(3): 228-9.
22. *Chan I.K., Hon E., Ngai S.W., Ng T.Y., Wong L.C.* Aggressive angiomyxoma in females: is radical resection the only option? Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2000; 79(3): 216-20.
23. *Kiran G., Yancar S., Sayar H., Kiran H., Coskun A., Arikan D.C.* Late recurrence of aggressive angiomyxoma of the vulva. J. Low. Genit. Tract Dis. 2013; 17(1): 85-7. https://dx.doi.org/10.1097/LGT.0b013e3182545d2f.
24. *Siassi R.M., Papadopoulos T., Matzel K.E.* Metastasizing aggressive angiomyxoma. N. Engl. J. Med. 1999; 341(23): 1772. https://dx.doi.org/10.1056/nejm199912023412315.
25. *Blandamura S., Cruz J., Faure Vergara L., Machado Puerto I., Ninfo V.* Aggressive angiomyxoma: a second case of metastasis with patient's death. Hum. Pathol. 2003; 34(10): 1072-4. https://dx.doi.org/10.1053/s0046-8177(03)00419-2.
26. *Geng J., Cao B., Wang L.* Aggressive angiomyxoma: an unusual presenta-tion. Korean J. Radiol. 2012; 13(1): 90-3. https://dx.doi.org/10.3348/kjr.2012.13.1.90.
27. *Chen H., Zhao H., Xie Y., Jin M.* Clinicopathological features and differential diagnosis of aggressive angiomyxoma of the female pelvis. Medicine (Baltimore). 2017; 96(20): e6820. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000006820.
28. *Sutton B.J., Laudadio J.* Aggressive angiomyxoma. Arch. Pathol. Lab. Med. 2012; 136(2): 217-21. https://dx.doi.org/10.5858/arpa.2011-0056-RS.

Поступила 02.04.2021
Принята в печать 28.05.2021
Received 02.04.2021
Accepted 28.05.2021

Сведения об авторах:
Жаров Александр Владимирович, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ; Краевая клиническая больница №2 (Краснодар), zharov.1966@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5460-5959, 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2.

Колесникова Екатерина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, jokagyno@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-6537-2572, 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2.
Пенжоян Григорий Артемович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, pga05@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8600-0532, 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2.
Автор, ответственный за переписку: Екатерина Викторовна Колесникова, jokagyno@rambler.ru

Authors' information:
Alexandr V. Zharov, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the FPC and PPP, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; Regional Clinic Hospital № 2, Krasnodar, Russia, zharov.1966@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5460-5959, 350012, Russia, Krasnodar, Krasnykh partisans str., 6/2.
Ekaterina V. Kolesnikova, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the FPC and PPP, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, jokagyno@rambler.ru, https://orcid.org/0000-0002-6537-2572, 350012, Russia, Krasnodar, Krasnykh partisans str., 6/2.
Grigory A. Penzhoyan, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the FPC and PPP, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, pga05@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8600-0532, 350012, Russia, Krasnodar, Krasnykh partisans str., 6/2.
Corresponding author: Ekaterina V. Kolesnikova, jokagyno@rambler.ru

©Коллектив авторов, 2021

М.В. ГАВРИЛОВ[1], Г.А. ПУЧКИНА[2], Н.С. ЕРМОЛЕНКО[1], С.А. СИМАЧЕВА[2], А.Н. СУЛИМА[2]

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НАТУРАЛЬНОГО НЕГОРМОНАЛЬНОГО СРЕДСТВА «СЕРЕЛИС» В ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН В ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗЕ

[1]АО «Медицина» (Клиника академика Ройтберга), Москва, Россия
[2]Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Цель: *Оценить динамику частоты и выраженности симптомов климактерического синдрома (КС), психоэмоциональных нарушений и частоту нежелательных явлений через 12 недель по окончании приема натурального негормонального средства (ННС) «Серелис».*

Материалы и методы: *В исследовании приняли участие 90 пациенток в хирургической менопаузе с КС (45 в группе Серелиса и 45 в группе плацебо). Продолжительность исследования 36 недель. Оценивали динамику частоты и выраженности симптомов КС, в частности психоэмоциональных нарушений, качества жизни, частоту нежелательных явлений.*

Результаты: *Через 12 недель лечения снижение степени тяжести КС в группе Серелиса отмечалось у 40/45 (88,9%) пациенток против 9/45 (20%) в группе плацебо (ОШ 1,12; 95% ДИ 0,90–4,02; p=0,048). Снижение выраженности нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов по шкале модифицированного менопаузального индекса (ММИ) в группе Серелиса было статистически значимым (p=0,018 и p=0,017 соответственно), в группе плацебо изменения были статистически незначимыми. Медиана среднего итогового балла по ММИ в группе Серелиса составила 33,2 балла (p=0,034), в группе плацебо – 50,1 балла (p=0,046). Различия между группами по суммарному баллу по шкале HADS были статистически значимыми (p=0,048). В группе Серелиса снижение среднего суммарного балла по опроснику WHQ достигло 33,3%, а в группе плацебо – 5,3% (p<0,001). Применение Серелиса в фазе последующего наблюдения показало долгосрочное позитивное влияние.*

Заключение: *Результаты нашего исследования показали, что прием ННС «Серелис» позволяет достичь значительного снижения выраженности нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов, нивелировать расстройства тревожно-депрессивного спектра и значительно улучшить качество жизни.*

Ключевые слова: *хирургическая менопауза, климактерический синдром, психоэмоциональные расстройства, качество жизни, экстракт цитоплазмы пыльцы растений, Серелис.*

Вклад авторов: Гаврилов М.В., Сулима А.Н. – разработка дизайна исследования; Гаврилов М.В., Пучкина Г.А., Ермоленко Н.С., Симачева С.А. – сбор данных, анализ полученных данных, написание статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Статья публикуется без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Гаврилов М.В., Пучкина Г.А., Ермоленко Н.С., Симачева С.А., Сулима А.Н. Опыт применения натурального негормонального средства «Серелис» в терапии климактерического синдрома у женщин в хирургической менопаузе. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 134-144
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.134-144

©A group of authors, 2021

M.V. GAVRILOV[1], G.A. PUCHKINA[2], N.S. ERMOLENKO[1], S.A. SIMACHEVA[2], A.N. SULIMA[2]

EXPERIENCE WITH THE NATURAL NON-HORMONAL DRUG SERELIS IN THE THERAPY OF MENOPAUSAL SYNDROME IN SURGICAL MENOPAUSAL WOMEN

[1]JSC "Meditsina" (Medicine) (Academician Roitberg Clinic), Moscow, Russia
[2]S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Objective: *To estimate changes in the frequency and severity of menopausal syndrome (MS) symptoms and psychoemotional disorders and the frequency of adverse events 12 weeks after the end of taking the natural non-hormonal drug (NHD) Serelis.*

Materials and methods: *The investigation enrolled 90 surgical menopausal patients with MS (45 in the Serelis group and 45 in the placebo group). The investigation lasted 36 weeks. Changes were estimated in the frequency and severity of MS symptoms, in particular psychoemotional disorders, quality of life, and the frequency of adverse events.*

Results: *After 12 weeks of treatment, there was a decrease in the severity of MS in 40/45 (88.9%) patients in the Serelis group versus 9/45(20%) in the placebo group (OR 1.12; 95% CI 0.90–4.02, p=0.048). The Serelis group showed a statistically significant decrease in the severity of neurosplanchnic and psychoemotional symptoms on the MMI scale (p=0.018 and p=0.017, respectively), the changes in the placebo group were statistically insignificant. The median total MMI score was 33.2 in the Serelis group (p=0.034) and 50.1 in the placebo group (p=0.046). There were no statistically significant differences in the total HADS scores between the groups (p=0.048). According to the WHQ questionnaire, the decrease in the mean total score amounted to as much as 33.3% in the Serelis group and 5.3% in the placebo group (p<0.001). Serelis use in the follow-up period had a long-lasting positive impact.*

Conclusion: *The results of our study have shown that the use of the NHD Serelis allows one to achieve a significant reduction in the severity of neurosplanchnic and psychoemotional symptoms, to level off anxiety-depressive spectrum disorders, and to significantly improve quality of life.*

Keywords: *surgical menopause, menopausal syndrome, psychoemotional disorders, quality of life, cytoplasmic pollen extract, Serelis.*

Authors' contributions: Gavrilov M.V., Sulima A.N. – concept and design of the study; Gavrilov M.V., Puchkina G.A., Ermolenko N.S., Simacheva S.A. – data collection and analysis, writing of the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The article is published without sponsorship.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Gavrilov M.V., Puchkina G.A., Ermolenko N.S., Simacheva S.A., Sulima A.N. Experience with the natural non-hormonal drug Serelis in the therapy of menopausal syndrome in surgical menopausal women. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 134-144 (in Russian).
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.134-144

Патологический климактерий является одной из значимых медико-социальных проблем современности. Частота развития климактерического синдрома (КС) у женщин в хирургической менопаузе достигает 70–90% [1] и не имеет отчетливой тенденции к снижению. При этом у 26% женщин наблюдается умеренное и у 60% тяжелое течение КС, появляются соматические и психические заболевания, что существенно ухудшает качество жизни (КЖ) пациенток [1] и в 25% случаев приводит к стойкому нарушению трудоспособности [2]. Гормональная менопаузальная терапия (ГМТ) – золотой стандарт лечения симптомов КС [3]. Однако имеется ряд абсолютных и относительных противопоказаний, ограничивающих назначение ГМТ [4, 5]. Приверженность к ГМТ часто неудовлетворительна [6]. В связи с этим поиск альтернативных средств коррекции КС, не задействованных в механизмах активации ядерного эстрогенового сигналинга, остается актуальным. Одним из перспективных растительных средств представляется Серелис – биологически активная пищевая добавка, содержащая стандартизированный высокоочищенный экстракт цитоплазмы пыльцы растений в сочетании с витамином-антиоксидантом D-альфа-токоферола ацетатом (витамин Е). Спектр фармакологических эффектов Серелиса достаточно широк, в частности нейропротекторный, вегетонормализующий, антиоксидантный, противотревожный и антидепрессивный. Нейротропный эффект Серелиса связан с регулированием синтеза и метаболизма серотонина и дофамина [7]. Его эффективность продемонстрирована во многих клинических исследованиях как в отношении редукции вазомоторных, так и психосоматических симптомов у женщин менопаузального периода [7–10]. Эффекты Серелиса сопоставимы с действием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). При этом Серелис не влияет, в отличие от СИОЗС, на активность CYP2D6 и, следовательно, может без ограничений применяться у женщин, получающих тамоксифен в качестве терапии рака молочной железы [11]. Антиоксидантное действие Серелиса связано с усилением активности фермента NADR-оксидоредуктазы (NQO1) [6]. При этом важны и его дополнительные анксиолитический и антидепрессивный эффекты, так как у 83% женщин в менопаузе регистрируются коморбидные тревожно-депрессивные расстройства [12]. Препарат обладает также стресспротективной активностью.

В экспериментальных [13] и клинических [14] исследованиях представлены научно обоснованные указания на высокий профиль переносимости и безопасности Серелиса.

Однако, несмотря на наличие результатов исследований, свидетельствующих о высокой клинической эффективности Серелиса в лечении КС у женщин в естественной менопаузе, в доступной нам литературе мы не встретили работ о влиянии данного средства на клинические проявления КС у женщин в хирургической менопаузе.

Цель исследования: изучение эффективности препарата «Серелис» при лечении КС у женщин в хирургической менопаузе.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное слепое плацебо-контролируемое, с одинаковым соотношением распределения в параллельных группах клиническое исследование. Исследование одобрено ответственным этическим комитетом, спланировано и прове-

дено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Методом сплошной выборки обследовано 129 женщин в возрасте от 45 до 58 лет, находившихся в хирургической менопаузе (>12 месяцев от момента последней менструации) с проявлениями КС, обратившихся к врачу-гинекологу в рамках специализированного приема по проблемам климактерия АО «Медицина» и ФГБУ МФК Минфина России, Москва. Из общей выборки были отобраны 92 пациентки с КС (средний возраст – 53,2 (49,1–57,3) года), удовлетворяющих критериям включения/невключения, которые составили группу рандомизации.

Критерии включения пациенток в исследование: возраст от 45 до 58 лет лет; хирургическая менопауза; симптомы КС легкой, средней или тяжелой степени (значение модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Куппермана–Уваровой >11 баллов); наличие противопоказаний к приему гормональных средств или отказ от их приема; письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациенток: естественная или медикаментозная менопауза; наличие клинически значимых изменений при гинекологическом осмотре и инструментально-лабораторном обследовании на этапе скрининга; индекс массы тела >30 кг/м^2; тяжелые или декомпенсированные сопутствующие соматические заболевания; гематологические и онкологические заболевания; двигательные и поведенческие расстройства; наличие в анамнезе психической патологии и/или данных о приеме антипсихотических средств; прием гормономодулирующих или альтернативных препаратов для коррекции КС в предшествующие 8 недель до начала исследования; наличие противопоказаний к назначению Серелиса; отказ пациентки от участия в исследовании.

Рандомизация в две группы (с равным соотношением) выполнялась независимым статистиком с использованием программного обеспечения для рандомизации. В 1-ю группу вошли 45 пациенток, получавших ННС «Серелис» (Natumin Pharma AB, Швеция/Serelys Pharma S.A.M., Монако, регистрационное удостоверение Минздрава России № RU.77.99.32.003.E.003755.08.16 от 25.08.2016 г.) по 1 таблетке 2 раза в день (рекомендованная производителем суточная доза). В данной группе исследование завершили все 45 пациенток. Во 2-ю группу вошли 47 пациенток, которые получали идентичные по размеру, цвету и вкусу таблетки плацебо, по 1 таблетке 2 раза в день. В данной группе исследование завершили 45 пациенток; выбыли вследствие нарушения протокола – 2 пациентки. Длительность приема ННС «Серелис» и плацебо составила 12 недель.

Общая продолжительность исследования составила 36 недель. Контрольными точками оценки результатов лечения были: стартовый визит – 0-й день, в фазе лечения – 12-я неделя, в фазе последующего наблюдения – 36-я неделя.

Критериями эффективности лечения являлись динамика числа пациенток с изменением степени тяжести КС по данным шкалы ММИ [15]; динамика частоты и выраженности симптомов КС по данным шкалы ММИ; динамика выраженности тревожно-депрессивных расстройств по данным шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [16]; динамика оценки КЖ по данным опросника WHQ (Womens Health Questionnaire) [17].

Критериями оценки переносимости лечения являлись регистрация и подсчет частоты нежелательных явлений, зафиксированных в фазе лечения и последующего наблюдения.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft.Inc., USA). Оценка нормальности распределения проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха в случае непараметрического распределения и в виде среднего и стандартного отклонения в случае нормального распределения. Сравнение количественных признаков между группами было проведено с использованием критерия Манна–Уитни при непараметрическом распределении и при помощи теста Стьюдента при нормальном распределении. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных (в %) показателей. Значимость различий между группами по качественным признакам оценивалась на основании критерия χ^2. Различия считали значимыми при значениях $p<0,05$.

Результаты

Группы пациенток были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям (табл. 1). В обеих группах всем пациенткам выполнена гистерэктомия матки с придатками, преобладали пациентки с длительностью постменопаузы более 1,5 года, преимущественно с умеренной степенью тяжести КС. При этом имели место высокая распространенность тревожно-депрессивных расстройств и значительное снижение уровня КЖ.

Первичным показателем эффективности являлось число пациенток, отреагировавших на лечение Серелисом, что проявлялось в изменении степени тяжести симптомов КС по шкале ММИ. Динамика распределения пациенток по степени тяжести КС при лечении Серелисом и плацебо в фазе лечения представлена в таблице 2. К моменту окончания лечения число пациенток, у которых отмечалось снижение степени тяжести симптомов КС в группе лечения Серелисом, составило 40/45 (88,9%), в группе плацебо – лишь 9/45 (20%) Различия между группами оказались статистически значимыми (ОШ 32,0; 95% ДИ 9,8–104,3; $p<0,001$).В группе Серелиса снижение среднего значения по подшкале нейровегетативных симптомов шкалы ММИ превысило 12 баллов, психоэмоциональных симптомов – 8 баллов и было статистически значимым ($p=0,018$ и $p=0,017$ соответственно), в то время как в группе плацебо изменения были минимальными и статистически незначимыми (рис. 1, 2).

К моменту окончания лечения в группе Серелиса имело место статистически значимое снижение частоты таких симптомов КС, как приступы сердцебиения, зябкость и ознобы, ночная потливость, повышенная возбудимость и сонливость, нарушения сна, приливы жара, снижение работоспособности, раздражительность и плаксивость, расстройства аппетита, депрессивное настрое-

Таблица 1. Клинико-социальная характеристика пациенток

Характеристики	Серелис *n*=45	Плацебо *n*=45
Общие характеристики		
Средний возраст, годы, M±SD	52,7±6,1	52,0±5,4
Индекс массы тела, кг/м², M±SD	24,2±4,6	24,7±4,8
САД, мм рт.ст., M±SD	126,3±16,6	126,9±15,3
ДАД, мм рт.ст., M±SD	78,5±10,7	78,8±8,6
Артериальная гипертензия, *n* (%)	17 (38,2)	15 (34,1)
Бронхиальная астма, *n* (%)	4 (8,9)	2 (4,4)
Сахарный диабет II типа, *n* (%)	5 (11,8)	7 (16,2)
Гипотиреоз, *n* (%)	8 (17,8)	6 (13,3)
Гинекологические характеристики		
Доброкачественные новообразования яичников, *n* (%)	16 (35,5)	19 (42,2)
Миома матки, *n* (%)	20 (44,4)	15 (33,4)
Эндометриоз матки, *n* (%)	9 (20,1)	11(24,4)
Гистерэктомия матки с придатками (гистеросальпингоовариэктомия), *n* (%)	45 (100,0)	45 (100,0)
Менопаузальные характеристики		
Возраст наступления менопаузы, лет, M±SD	47,5±1,6	48,2±2,2
Длительность постменопаузы, лет, M±SD	3,4±1,4	3,1±1,6
Легкий КС по шкале ММИ, *n* (%)	11 (14,3)	11 (12,9)
Умеренный КС по шкале ММИ, *n* (%)	25 (56,5)	26 (58,6)
Тяжелый КС по шкале ММИ, *n* (%)	9 (19,2)	8 (17,8)
СИП по шкале ММИ, баллы, медиана [25%;75%]	52,6 [48,4;55,2]	53,1 [47,8;54,6]
Тревога по шкале HADS, *n* (%)	25 (55,3)	22 (48,9)
Депрессия по шкале HADS, *n* (%)	14 (32,1)	17 (37,8)
Средний суммарный показатель по шкале HADS, баллы, медиана [25%;75%]	11,1 [9,4;14,2]	11,5 [9,0;14,1]
Итоговый показатель КЖ по опроснику WHQ, баллы, M±SD	0,57±0,03	0,57±0,03

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СИП – средний итоговый показатель. Значения представлены в виде абсолютного числа и доли, среднего значения и стандартного отклонения или медианы (межквартильный размах), статистически значимые различия между группами отсутствуют ($p>0,05$).

Таблица 2. Динамика распределения пациенток по степени тяжести климактерического синдрома при лечении Серелисом и плацебо в фазе лечения

Тяжесть КС	Серелис, *n*=45		Плацебо, *n*=45		Между группами
	исходно	12 недель	исходно	12 недель	
КС отсутствует, *n* (%)	0	10 (22,2)	0	2 (4,4)	ОШ 4,77; 95% ДИ 0,98–23,07; p=0,5
Легкий КС, *n* (%)	11 (14,3)	21 (46,7)	11 (12,9)	12 (26,7)	ОШ 2,40; 95% ДИ 0,99–5,81; p=0,398
Умеренный КС, *n* (%)	25 (56,5)	10 (22,2)	26 (58,6)	23 (51,1)	ОШ 0,27; 95% ДИ 0,11–0,68; p=0,047
Тяжелый КС, *n* (%)	9 (19,2)	4 (8,9)	8 (17,8)	8 (17,8)	ОШ 0,45; 95% ДИ 0,12–1,62; p=0,015

ние, навязчивые мысли, нарушения полового влечения (табл. 3).

Средние баллы по подшкале обменно-эндокринных симптомов шкалы ММИ снизились незначимо в обеих группах (рис. 3).

На рисунке 4 представлена динамика средних итоговых баллов по шкале ММИ в обеих группах пациенток в фазе лечения и последующего наблюдения.

К моменту окончания лечения в группе Серелиса медиана среднего итогового балла по ММИ снизилась с 52,6 до 33,2 балла (p=0,034), т.е. с умеренной до легкой степени тяжести КС. В группе плацебо отмечалось снижение среднего итогового балла по ММИ, но различия оказались статистически незначимыми (p=0,543). К моменту окончания лечения различия между группами достигали уровня статистической значимости (p=0,046).

Рис. 1. Динамика средних баллов по подшкале нейровегетативных симптомов шкалы ММИ в группе лечения Серелисом и плацебо в фазе лечения и последующего наблюдения

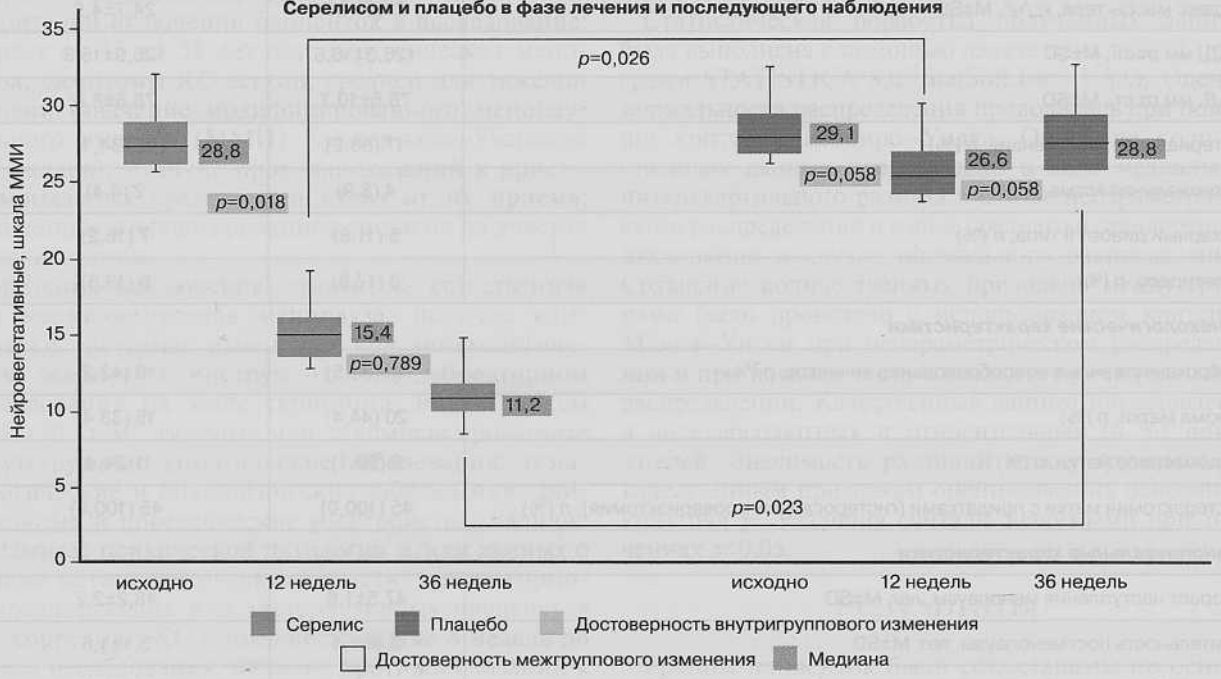
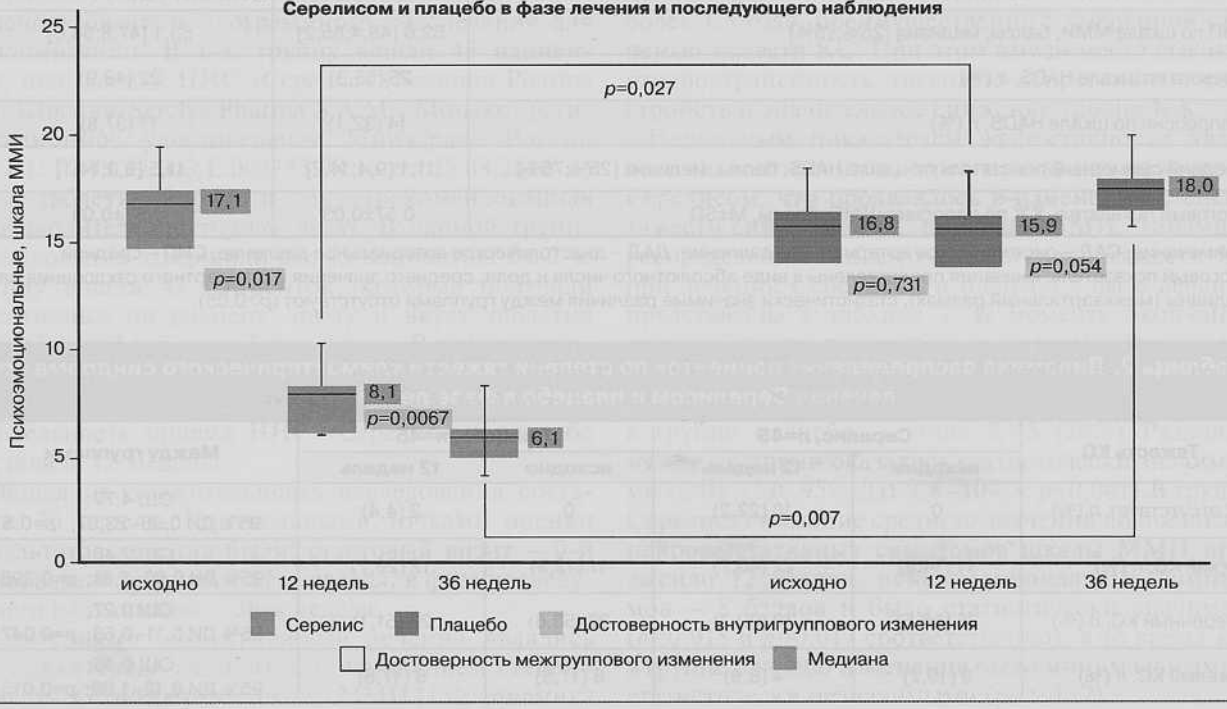


Рис. 2. Динамика средних баллов по подшкале психоэмоциональных симптомов шкалы ММИ в группе лечения Серелисом и плацебо в фазе лечения и последующего наблюдения



В фазе последующего наблюдения в течение 12 недель в группе Серелиса отмечалось дальнейшее заметное, хотя и не достигавшее статистической значимости снижение среднего балла по подшкале нейровегетативных симптомов шкалы ММИ более чем на 4 балла и статистически значимое снижение среднего значения по подшкале психоэмоциональных симптомов шкалы ММИ более чем на 2 балла относительно значений, зафиксированных непосредственно после завершения лечения (p=0,789 и p=0,007 соответственно). В группе плацебо изменения были статистически незначимыми. Медиана среднего итогового балла по ММИ в группе Серелиса снизилась до 22,4 балла (p=0,021) и была значимо ниже по сравнению с группой плацебо (p=0,027).

Далее была проанализирована динамика психоэмоционального статуса в группах пациенток по шкале HADS в фазе лечения и в фазе последующего наблюдения (рис. 5).

К моменту окончания лечения в группе Серелиса средний суммарный балл по шкале HADS статистически значимо снизился с 15,6 [12,4;18,2] до 10,2 [6,4;11,2] балла (p=0,049). В группе плацебо

Таблица 3. Динамика клинических проявлений климактерического синдрома при лечении Серелисом и плацебо в фазе лечения

Проявления КС	Серелис, n=45 абс. (%)		Плацебо, n=45 абс. (%)		ОШ (95% ДИ), p между группами через 12 недель
Повышение АД, мм рт.ст.	27 (60,0)	16 (35,5)	25 (55,6)	21 (47,3)	0,63 (0,27–1,47), p=0,083
Понижение АД, мм рт.ст.	11 (24,6)	7 (15,5)	12 (26,2)	11 (24,4)	0,57 (0,20–1,63), p=0,56
Головная боль	35 (77,2)	12 (26,7)	35 (76,8)	31 (69,1)	0,16 (0,06–0,40), p=0,048
Приступы сердцебиения в покое	42 (94,4)	16 (35,5)	42 (94,4)	38 (84,4)	0,10 (0,03–0,27), p=0,044
Плохая переносимость высокой температуры	35 (78,5)	24 (53,3)	36 (79,4)	32 (71,2)	0,46 (0,19–1,10), p=0,145
Зябкость, ознобы	44 (97,4)	12 (26,6)	44 (98,1)	41 (91,1)	0,03 (0,01–0,12), p=0,034
Парестезии	31 (67,8)	18 (40,0)	31 (69,1)	31 (67,8)	0,30 (0,12–0,71), p=0,098
Сухость кожи	39 (87,2)	23 (51,1)	39 (85,6)	38 (84,4)	0,19 (0,07–0,52), p=0,095
Потливость	45 (100,0)	14 (31,4)	45 (100,0)	42 (94,4)	0,03 (0,01–0,12), p=0,042
Склонность к отекам	37 (81,9)	25 (55,5)	38 (83,4)	38 (84,4)	0,23 (0,08–0,62), p=0,073
Повышенная возбудимость	40 (88,4)	14 (31,4)	39 (86,2)	36 (80,0)	0,10 (0,04–0,28), p=0,041
Повышенная сонливость	20 (44,5)	8 (17,8)	21 (47,3)	21 (47,3)	0,24 (0,09–0,64), p=0,042
Нарушения сна	45 (100,0)	18 (40,0)	45 (100.0)	42 (93,3)	0,05 (0,01–0,18), p=0,044
Приливы жара	45 (100,0)	17 (37,7)	45 (100.0)	43 (95,5)	0,03 (0,01–0,13), p=0,031
Симпато-адреналовые кризы	24 (53,3)	14 (31,4)	25 (54,5)	24 (53,3)	0,39 (0,17–0,93), p=0,064
Боли в мышцах, суставах	39 (86,2)	22 (48,9)	38 (84,2)	33 (72,6)	0,35 (0,14–0,84), p=0,205
Жажда	14 (31,4)	8 (17,8)	15 (33,1)	12 (26,7)	0,60 (0,22–1,63), p=0,233
Атрофия слизистой влагалища	33 (72,6)	28 (62,2)	32 (70,9)	32 (71,2)	0,72 (0,30–1,72), p=0,208
Снижение работоспособности	45 (100,0)	15 (33,3)	45 (100,0)	41 (91,1)	0,05 (0,01–0,16), p=0,032
Ослабление памяти	40 (88,7)	21 (47,3)	39 (86,3)	38 (84,4)	0,16 (0,06–0,44), p=0,129
Раздражительность, плаксивость	32 (71,2)	11 (24,4)	33 (72,6)	32 (71,2)	0,13 (0,05–0,33), p=0,038
Расстройство аппетита	35 (77,9)	7 (15,5)	36 (79,3)	32 (71,2)	0,07 (0,03–0,21), p=0,002
Депрессия	38 (84,4)	10 (22,2)	31 (69,1)	29 (64,4)	0,16 (0,06–0,40), p=0,002
Навязчивые мысли	26 (57,1)	15 (33,1)	25 (55,6)	25 (55,5)	0,40 (0,17–0,94), p=0,046
Нарушение полового влечения	40 (88,8)	25 (55,5)	39 (85,7)	37 (82,2)	0,27 (0,10–0,71), p=0,048

изменение среднего суммарного балла по шкале HADS в точках оценки эффективности лечения были статистически незначимы: 0-я неделя – 15,9 [13,0;17,7]; 12-я неделя – 15,7 [13,2;17,5] балла (p=0,912). Различия между группами были статистически значимыми (p=0,048). В фазе последующего наблюдения в группе Серелиса было отмечено дальнейшее статистически значимое снижение среднего суммарного балла по шкале HADS по сравнению с показателем, зафиксированным через 12 недель лечения (p=0,032). В группе плацебо наблюдалось ухудшение психоэмоционального статуса: снижение среднего суммарного балла по шкале HADS превысило 2 балла (p=0,032). Различия между груп-

Рис. 3. Динамика средних баллов по подшкале обменно-эндокринных симптомов шкалы ММИ в группе лечения Серелисом и плацебо в фазе лечения и последующего наблюдения

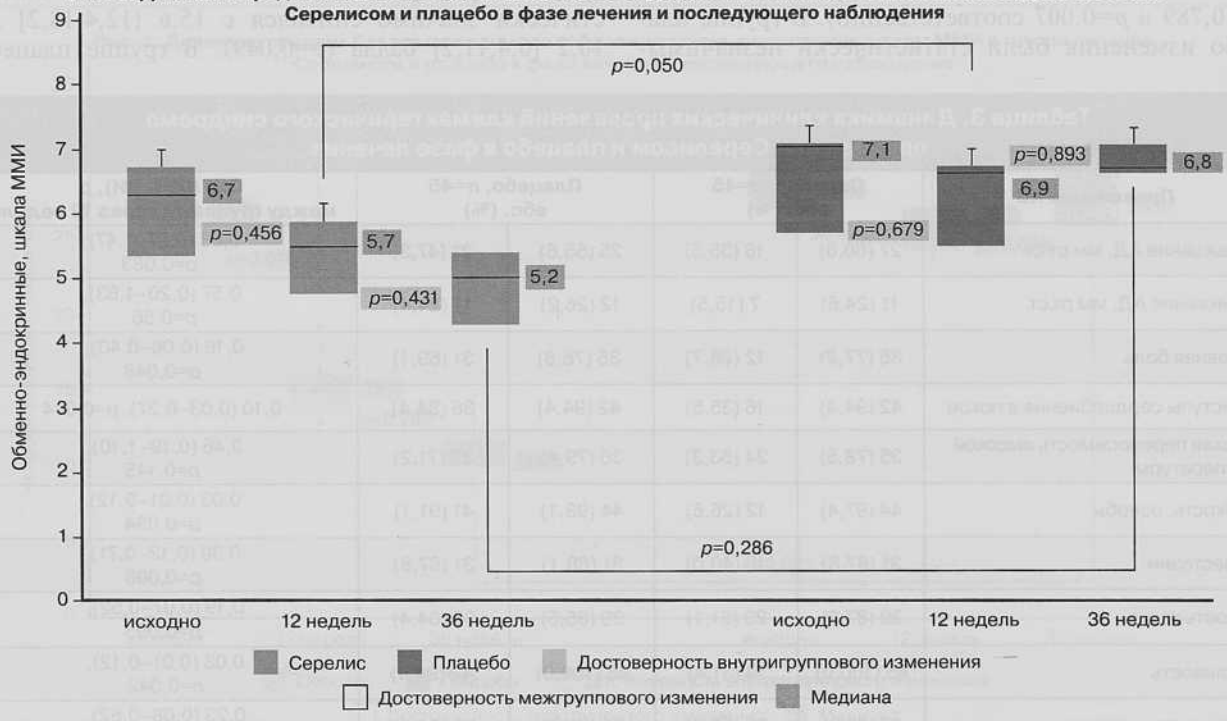
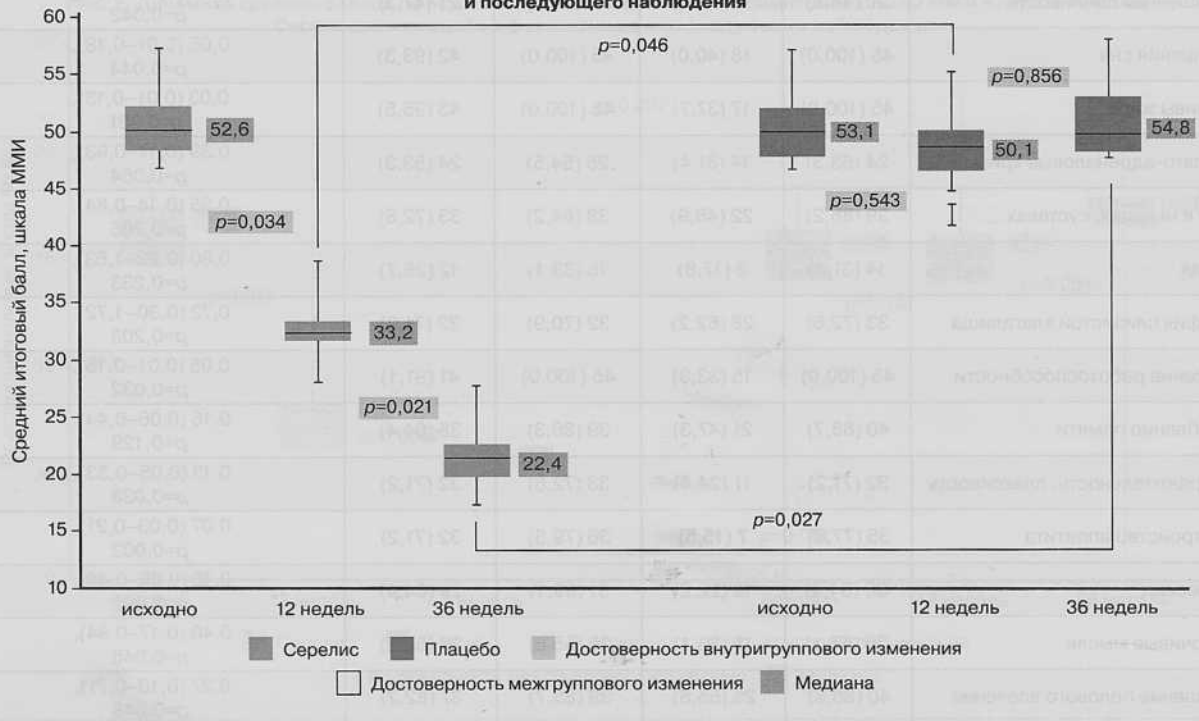


Рис. 4. Динамика средних итоговых баллов по шкале ММИ в группе лечения Серелисом и плацебо в фазе лечения и последующего наблюдения



пами достигали уровня статистической значимости (p=0,047).

В таблице 4 представлена динамика средних баллов по опроснику WHQ в обеих группах пациенток в фазе лечения и последующего наблюдения. Как показано в таблице 4, к моменту окончания лечения в группе Серелиса имело место существенное улучшение КЖ – баллы по всем шкалам опросника WHQ были статистически значимо (p<0,05) ниже по сравнению с группой плацебо. Снижение среднего суммарного балла по опроснику WHQ достигло 33,3%, а в группе плацебо – лишь 5,3% (p<0,001). В фазе последующего наблюдения в группе Серелиса отмечалось дальнейшее статистически значимое снижение средних баллов по шкалам «депрессивные расстройства» (p<0,001), «соматические симптомы» (p<0,001), «вазомоторные симптомы» (p<0,001) и «тревога/страх» (p<0,001) относительно значений, зафиксированных через 12 недель лечения. Средний итоговый показатель по опроснику WHQ составил 0,29±0,03 балла против 0,59±0,04 балла в группе плацебо (p<0,001).

За время лечения и последующего наблюдения в течение 36 недель в группе Серелиса не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления.

Обсуждение

Известно, что остро возникшее эстрогендефицитное состояние при хирургической менопаузе провоцирует нарушение многообразных нейроэндокринных взаимосвязей в системе «гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников–щитовидная железа» [18], что обусловливает срыв механизмов адаптации и возникновение комплекса вазомоторных, психосоматических и поведенческих симптомов. При этом в возникновении КС ключевую роль среди компонентов нейрональной (или нейроэндокринной) регуляции отводят серотонинергической, гамма-аминомасляной/(ГАМК)-ергической, дофаминергической, норадренергической, холинергической системам [19]. Серелис характеризуется мощным нейротропным эффектом и антиоксидантной активностью. В частности, благодаря присутствию в экстракте цитоплазмы пыльцы триптофана – предшественника серотонина (около 0,09 мг/таблетка) [20], Серелис ингибирует обратный захват серотонина, увеличивая доступность серотонина в серотонинергических нейронах гипоталамуса, тем самым способствуя нормализации терморегуляции, сна и настроения [7]. Повышая экспрессию дофаминовых рецепторов D2 (DRD2) [7], Серелис блокирует метаболические пути разрушения дофамина. В результате происходят ослабление выраженности недостаточности дофаминергической нейротрансмиссии и, как следствие, модуляция нейроэндокринного сигналинга. Серелис также индуцирует активность NQO1 [6], который, как известно, поглощая супероксид, защищает от окислительного стресса, вызванного различными цитотоксическими веществами. Наличие в экстракте пыльцы фермента супероксиддисмутазы, обладающего выраженными антиоксидантными свойствами, способствует инактивации радикалов кислорода.

Рис. 5. Динамика средних суммарных баллов по шкале HADS в группе лечения Серелисом и плацебо в фазе лечения и последующего наблюдения

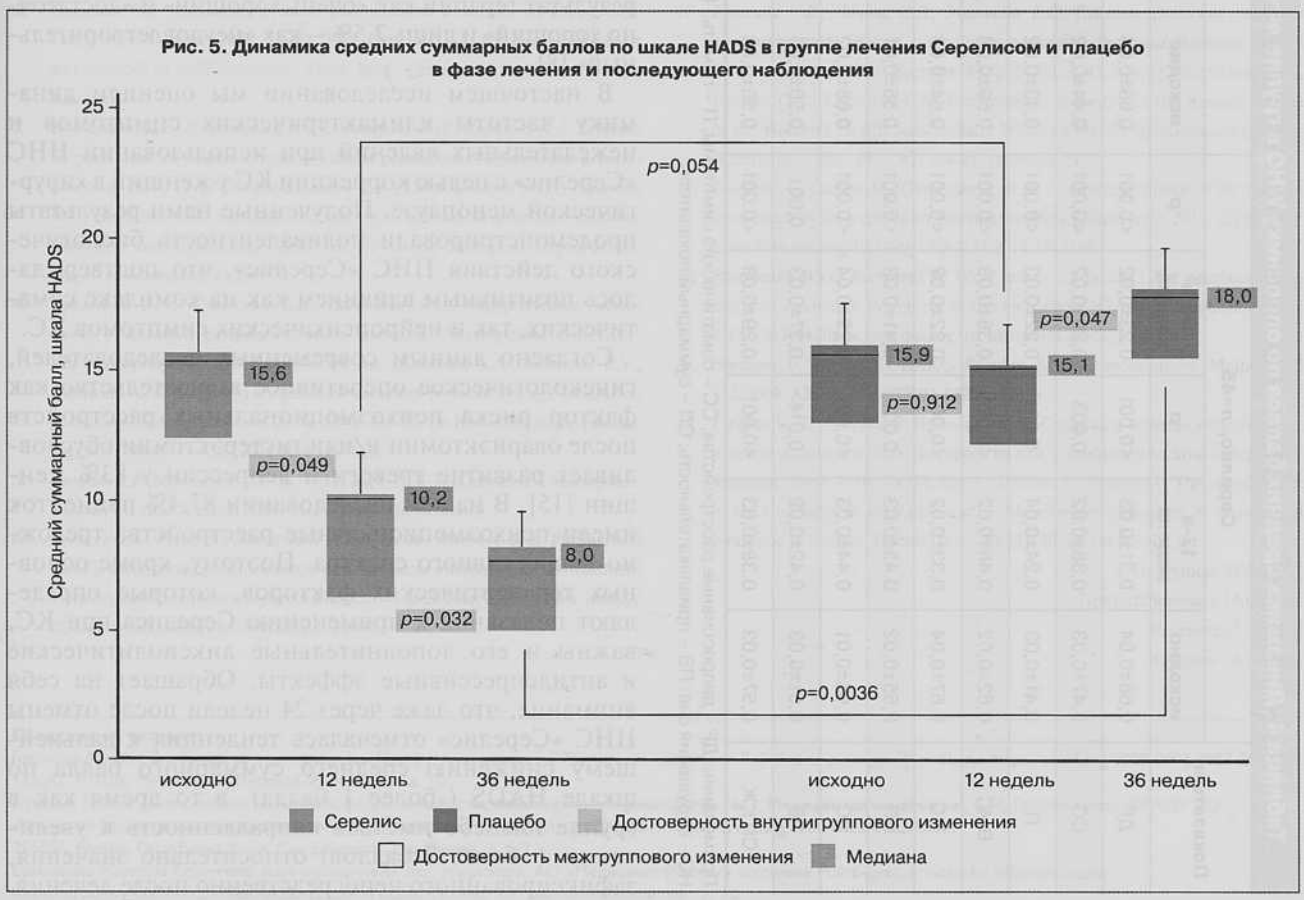


Таблица 4. Динамика средних баллов по опроснику WHQ в группе лечения Серелисом и плацебо в фазе лечения и последующего наблюдения

Показатель	Серелис, *n*=45				Плацебо, *n*=45				*p* между группами С/П 12 недель	*p* между группами С/П 36 недель
	исходно	12-я неделя	*p*	36-я неделя	*p*	исходно	12-я неделя	*p*	36-я неделя	*p*		
ДР	0,68±0,04	0,31±0,03	<0,001	0,23±0,02	<0,001	0,69±0,04	0,65±0,05	0,533	0,71±0,04	0,724	<0,001	<0,001
СС	0,47±0,03	0,36±0,02	0,003	0,29±0,02	<0,001	0,44±0,02	0,42±0,02	0,481	0,47±0,04	0,504	0,036	<0,001
П	0,41±0,03	0,24±0,04	0,001	0,22±0,03	<0,001	0,43±0,02	0,40±0,01	0,183	0,41±0,03	0,580	<0,001	<0,001
ВМС	0,62±0,02	0,46±0,02	<0,001	0,38±0,03	<0,001	0,59±0,03	0,55±0,04	0,425	0,65±0,04	0,233	0,047	<0,001
Т/С	0,67±0,04	0,33±0,02	<0,001	0,22±0,02	<0,001	0,64±0,03	0,59±0,04	0,320	0,68±0,03	0,348	<0,001	<0,001
СП	0,55±0,02	0,43±0,03	0,001	0,41±0,02	<0,001	0,56±0,01	0,52±0,03	0,209	0,56±0,02	0,270	0,037	<0,001
НС	0,66±0,01	0,44±0,03	<0,001	0,29±0,04	<0,001	0,68±0,02	0,61±0,04	0,121	0,70±0,04	0,655	0,001	<0,001
ПВ	0,51±0,03	0,42±0,02	0,014	0,37±0,03	0,001	0,50±0,03	0,48±0,02	0,580	0,55±0,03	0,241	0,036	<0,001
СП КЖ	0,57±0,03	0,38±0,03	<0,001	0,29±0,03	<0,001	0,56±0,03	0,53±0,03	0,481	0,59±0,04	0,550	<0,001	<0,001

Примечание: ДР – депрессивные расстройства; СС – соматические симптомы; П – память; ВМС – вазомоторные симптомы; Т/С – тревога/страх; СП – сексуальное поведение; НС – нарушения сна; ПВ – привлекательность; СП – суммарный показатель.

Эффективность Серелиса при лечении КС у женщин в естественной менопаузе продемонстрирована в ряде клинических исследований. В открытом проспективном исследовании Elia D. et al. [8] с участием 417 женщин в менопаузальном периоде, принимавших Серелис на протяжении 12 недель, установлено снижение частоты приливов жара на 65% (интенсивности – на 64%), потливости – на 66% (интенсивности – на 67%), раздражительности – на 54% и усталости – на 51% [9]. В проспективном обсервационном исследовании Fait T. et al. [9] показано, что у женщин в менопаузе применение Серелиса в течение 12 недель способствовало снижению выраженности приливов жара на 48,5%, нарушений сна – на 50,1%, раздражительности – на 47,9% и утомляемости – на 47,8%. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 64 женщины в менопаузе, принимавшие Серелис [9]. Через 12 недель лечения были выявлены значимые различия в отношении частоты и выраженности приливов жара, головной боли, головокружения, усталости, настроения, либидо, у женщин на фоне приема Серелиса по сравнению с плацебо. Позитивная динамика указанных параметров позволила повысить КЖ у 71,9% пациенток более чем на 53%. В ходе открытого многоцентрового исследования, выполненного Elia D. et al. [8], с участием 417 женщин в менопаузе, принимавших Серелис на протяжении 12 недель, установлено, что после завершения терапии снижение частоты и интенсивности приливов жара наблюдалось у 85,6% пациенток. Наряду с этим 93% пациенток оценили результат терапии как «очень хороший» и «достаточно хороший» и лишь 2,5% – как «неудовлетворительный» [8].

В настоящем исследовании мы оценили динамику частоты климактерических симптомов и нежелательных явлений при использовании ННС «Серелис» с целью коррекции КС у женщин в хирургической менопаузе. Полученные нами результаты продемонстрировали поливалентность биологического действия ННС «Серелис», что подтверждалось позитивным влиянием как на комплекс соматических, так и нейропсихических симптомов КС.

Согласно данным современных исследователей, гинекологическое оперативное вмешательство как фактор риска психоэмоциональных расстройств после овариэктомии и/или гистерэктомии обусловливает развитие тревоги и депрессии у 83% женщин [15]. В нашем исследовании 87,4% пациенток имели психоэмоциональные расстройства тревожно-депрессивного спектра. Поэтому, кроме основных терапевтических факторов, которые определяют показания к применению Серелиса при КС, важны и его дополнительные анксиолитические и антидепрессивные эффекты. Обращает на себя внимание, что даже через 24 недели после отмены ННС «Серелис» отмечалась тенденция к дальнейшему снижению среднего суммарного балла по шкале HADS (-более 1 балла), в то время как в группе плацебо имелась направленность к увеличению (+более 2 баллов) относительно значения, зафиксированного непосредственно после лечения.

Учитывая значимую роль тревожно-депрессивных расстройств в усугублении течения КС, развитии различной сердечно-сосудистой патологии и ухудшении КЖ пациенток [21], выявленное положительное влияние ННС «Серелис» на психоэмоциональный статус пациенток в хирургической менопаузе является значимым результатом.

Основная задача лечения КС – достижение оптимального уровня КЖ пациенток. Поэтому одним из существенных результатов настоящего исследования является подтверждение выраженного положительного влияния ННС «Серелис» на КЖ по сравнению с плацебо. Мы не выявили нежелательных явлений при приеме Серелиса, что свидетельствует о хорошей его переносимости.

Заключение

Таким образом, наши результаты показали, что прием ННС «Серелис» позволяет достичь значительного снижения выраженности нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов, нивелировать расстройства тревожно-депрессивного спектра и значительно улучшить качество жизни.

Литература/References

1. *Овсянникова Т.В., Левакова С.А., Куликов И.А.* Монотерапия эстрогенами у женщин с хирургической менопаузой. Гинекология. 2014; 16(6): 22-4. [Ovsyannikova T.V., Levakov S.A., Kulikov I.A. Estrogen monotherapy in women with surgical menopause. Gynecology. 2014; 16(6): 22-4. (in Russian)].
2. *Сметник В.Л.* Климактерические расстройства и методы их коррекции. Cons. Med. Ucraine. 2008; 2 (12): 32-8. [Smetnik V.L. Climacteric disorders and methods of their correction. Cons. Med. Ukraine. 2008; 2(12): 32-8. (in Russian)].
3. *Бондаренко К.Р., Доброхотова Ю.Э., Насырова Н.И., Шадрова П.А.* Терапия эстрогенами: от науки к практическим решениям. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 67-75. [Bondarenko K.R., Dobrokhotova Yu.E., Nasyrova N.I., Shadrova P.A. Estrogen therapy: from science to practical solutions. Obstetrics and Gynecology. 2020; 12: 67-75. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12.67-75.
4. *Кулавский В.А., Кулавский Е.В., Зиганшин А.М.* Хирургическая менопауза у женщин репродуктивного возраста. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 10(4): 105-13. [Kulavskii V.A., Kulavskii E.V., Ziganshin A.M. Surgical menopause in women of reproductive age. Obstetrics, gynecology and reproduction. 2016; 10(4): 105-13. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.4.105-113.
5. *Древаль А.В.* Менопауза. РМЖ. 2018; 26(1-1): 3-7. [Dreval A.V. Menopause. Russian Medical Journal. 2018; 26(1-1): 3-7. (in Russian)].
6. *Genazzani A., Panay N., Simoncini T., Depypere H., Mueck A.* et al. Purified and specific cytoplasmic pollen extract: a non-hormonal alternative for the treatment of menopausal symptoms. Gynecol Endocrinol. 2020 Mar; 36(3): 190-6. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2020.1722994.
7. *Appel K., Veit J., Diaz P., Palacios S.* Purified and specific cytoplasmic pollen extract, PureCyTonin®, a non-hormonal treatment for hot flushes, inhibits serotonin reuptake. Gynecol Reprod Endocrinol Metabol. 2020; 1(1): 64-8.
8. *Elia D., Mares P.* Evaluation de la tolérance et de l'efficacité d'un complément alimentaire Sérélys® (Femal®) chez les femmes en période de ménopause. Génésis. 2008; 135: 12-5.
9. *Fait T., Sailer M., Regidor P.A.* Prospective observational study to evaluate the efficacy and safety of the pollen extract Sérélys® in the management of women with menopausal symptoms. Gynecol Endocrinol. 2019; 35(4): 1-4. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2018.1538347
10. *Lareva N.V., Govorin A.V.* Psychosomatic relationships in postmenopausal women. Ter Arkh. 2013; 85(3): 86-9.
11. *Winther K., Rein E., Hedman C.* Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. Climateric. 2005; 8(2): 162-70. https://dx.doi.org/10.1080/13697130500117987.
12. *Goldstein S.R., Espié M., Druckmann R.* Does purified Swedish pollen extract, a nonhormonal treatment for vasomotor symptoms, inhibit the CYP2D6 enzyme system? Menopause. 2015; 22(11): 1212-4. https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000535.
13. *Hellström A.C., Muntzing J.* The pollen extract femal – a non-estrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. Menopause. 2012;19(7):825-9. https://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e31824017bc.
14. *Druckmann R., Lachowsky M., Elia D.* Evaluation de la qualité de vie, de l'efficacité et de la tolérance de Sérélys chez les femmes en période de péri-ménopause et ménopause. Genesis. 2015; 183: 10-3.
15. *Вихляева Е.М.*, ред. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Мед. информ. агентство; 1998. 765 с. [Vikhlyaeva E.M., ed. Guide to endocrine gynecology. M.: Med. inform. agency; 1998. 765 p. (in Russian)].
16. *Zigmond A.S., Snaith R.P.* The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand. 1983; 67(6): 361-70. https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
17. *Брюхина Е.В., Ивнова О.В., Усольцева Е.Н.* Психометрические свойства русскоязычной версии опросника женского здоровья Womens Health Questionnaire (WHQ). Вестник ЮУрГУ. 2012; 42: 134-42. [Bryukhina E.V., Ivanova O.V., Usoltseva E.N. Psychometric properties of the Russian version of the Women's Health questionnaire Women's Health Questionnaire (WHQ). Bulletin of SUSU. 2012; 42: 134-42. (in Russian)].
18. *Giannini A., Caretto M., Genazzani A.* et al. Optimizing quality of life through sex steroids by their effects on neurotransmitters. Climacteric. 2019; 22(1): 55-9. https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2018.1543265.
19. *Rossmanith W.G., Ruebberdt W.* What causes hot flushes? The neuroendocrine origin of vasomotor symptoms in the menopause. Gynecol Endocrinol. 2009; 25(5): 303-14. https://dx.doi.org/10.1080/09513590802632514.
20. *Svensson U.* Report EUDAKG Eurofins Steins Laboratorium. Method EU 152/2009. AR-16-LW-035803-012016; 2009
21. *Стариков П., Федоров В.* Использование Селанка в лечении вегетативных и психоэмоциональных расстройств при климактерическом синдроме у женщин. Врач. 2019; 30(12): 48-53. [Starikov P., Fedorov V. The use of Selank in the treatment of vegetative and psychoemotional disorders in menopausal syndrome in women. Doctor. 2019; 30(12): 48-53. (in Russian)].

Поступила 31.08.2021
Принята в печать 14.09.2021
Received 31.08.2021
Accepted 14.09.2021

Сведения об авторах:
Гаврилов Михаил Владимирович, руководитель Центра гинекологии и ЭКО Клиники академика Ройтберга, centr.gyn@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3957-2087, 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10.
Пучкина Галина Анатольевна, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», puchkina.g.a@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8882-8317, 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7.
Ермоленко Нианила Сергеевна, врач акушер-гинеколог стационара, АО «Медицина» (Клиника академика Ройтберга), ermolenko.n@medicina.ru, https://orcid.org/0000-0002-7986-5626, 125047, Россия, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., д. 10.

Симачева Светлана Анатольевна, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», simacheva_svetla@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2868-4462, 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7.
Сулима Анна Николаевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», https://orcid.org/0000-0002-2671-6985, 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7.
Автор, ответственный за переписку: Михаил Владимирович Гаврилов, centr.gyn@yandex.ru

Authors' information:
Mikhail V. Gavrilov, Head of the Center of Gynecology and IVF Clinic of Academician Roitberg, centr.gyn@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3957-2087, 125047, Russia, Moscow, 2nd Tverskaya-Yamskaya Lane, 10.
Galina A. Puchkina, Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, puchkina.g.a@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-8882-8317, 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin str., 5/7.
Nianila S. Ermolenko, obstetrician-gynecologist of the hospital, Academician Roitberg Clinic, ermolenko.n@medicina.ru, https://orcid.org/0000-0002-7986-5626, 125047, Russia, Moscow, 2nd Tverskaya-Yamskaya Lane, 10.
Svetlana A. Simacheva, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, simacheva_svetla@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2868-4462, 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin str., 5/7.
Anna N. Sulima, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology No. 1, S.I. Georgievsky Medical Academy of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University, https://orcid.org/0000-0002-2671-6985, 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin str., 5/7.

СЕРЕЛИС®

НАТУРАЛЬНОЕ НЕГОРМОНАЛЬНОЕ СРЕДСТВО ПРИ КЛИМАКСЕ БЕЗ ФИТОЭСТРОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ, СОЗДАННОЕ НА ОСНОВЕ УНИКАЛЬНОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ*

- СЕРЕЛИС® в 2 раза снижает проявления симптомов климакса: приливы, нарушения сна, депрессию, раздражительность, боль в суставах, головную боль, усталость[1,2]
- 9 из 10 врачей считают СЕРЕЛИС® эффективным[1,3]
- 10 из 10 женщин отмечают хорошую переносимость СЕРЕЛИС®[3]
- СЕРЕЛИС® имеет 20-летний опыт применения в Европе, его эффективность доказана в международных исследованиях





НАТУРАЛЬНЫЙ 100% НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ

Произведен в Швеции

Принимать по 1 таблетке 2 раза в день

СЕРЕЛИС® – альтернатива для женщин, которым нежелательна или противопоказана гормональная терапия, т.к. не стимулирует рост опухолевых клеток[4]

* Инновационная технология экстракции цитоплазмы пыльцы растений, которая позволяет удалить клеточную оболочку, содержащую потенциальные аллергены, и снизить риск аллергических реакций. Полученный в результате растительный комплекс — Пьюситонин (PureCyTonin®) — является действующим веществом СЕРЕЛИС®. Каждая таблетка СЕРЕЛИС® содержит PureCyTonin® PI 82 и PureCyTonin® GC FEM комплекс с витамином Е, а один из основных компонентов — триптофан, предшественник серотонина, «гормона счастья».

[1] T. Fait, M. Sailer and P.-A. Regidor, Prospective observational study to evaluate the efficacy and safety of the pollen extract Serelys in the management of women with menopausal symptoms, Gynecological Endocrinology, Published online 6 February 2019, https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1538347 [2] H. Kimura et al, Perimenopausal symptoms such as hot flashes and mood swings are reduces by a standardysed pollen and pistil extracts, Climacteric, 2002, 5 (suppl. 1): 85 (abstract) [3] Elia. D., Mares P., Assessment of the tolerance and effectiveness of a food supplement Sérélys® (Femal®) for menopausal women, Genisis – No 135, November 2008 [4] Seeger H., Ruan X., Neubauer H., Brucker S., Mueck A., Membrane-initiated effects of Serelys® on proliferation and apoptosis of human breast cancer cells, Gynecological Endocrinology, 2017, https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1407751

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

SRL/RU/082021/01

реклама

©Коллектив авторов, 2021

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА[1], Е.И. БОРОВКОВА[1], В.В. РОМАНОВСКАЯ[1], З.С. ЗАЙДИЕВА[2], И.В. СТЕПАНЯНЦ[2]

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ САНАЦИИ ВЛАГАЛИЩА ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ БИОПСИИ ШЕЙКИ МАТКИ

[1]ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва, Россия
[2]Родильный дом, обособленное подразделение ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Цель: *Уточнить целесообразность профилактического местного применения комбинированного препарата с глюкокортикостероидами перед проведением биопсии шейки матки.*

Материалы и методы: *Проведено наблюдательное проспективное интервенционное клиническое исследование с участием 37 пациенток. Сформированы основная группа (n=21) и группа сравнения (n=16) пациенток с патологией шейки матки (ASCUS, LSIL, аномальная кольпоскопическая картина I степени), в основной группе перед биопсией шейки матки проводилось профилактическое местное лечение препаратом «Тержинан» в течение 6 дней. В группе сравнения препараты не использовались. Методы исследования включали общеклинические, бактериологические, полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени, иммуноферментный анализ (для определения IFN-γ, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12p70, TNF-α).*

Результаты: *У всех пациенток был выявлен вирус папилломы человека (ВПЧ) группы высокого онкогенного риска. Преобладали типы ВПЧ группы А7 (у 57 и 50% пациенток) и группы А9 (у 38 и 50% пациенток). Полная эпителизация шейки матки произошла у 90,5% (19/21; p<0,001) пациенток основной группы. В группе сравнения полная эпителизация отмечена у 43,7% (7/16; p<0,001) пациенток. Уровень провоспалительных цитокинов после курса терапии значимо снижался (p<0,001) по всем показателям и оставался в этих же пределах через 3 недели после биопсии (p<0,001). В основной группе значения IFN-γ, IL-12p70, IL-13, IL-4, IL-5, IL-6 и TNF-α снизились после лечения (p<0,001 для каждого показателя) и сохранялись на достигнутых уровнях в течение 3 недель. В группе сравнения статистически значимых изменений содержания цитокинов не было.*

Заключение: *Проведение профилактического лечения до манипуляции на шейке матки приводит к снижению уровня тканевых провоспалительных цитокинов и улучшает процессы регенерации.*

Ключевые слова: *патология шейки матки, биопсия шейки матки, вирус папилломы человека, провоспалительные цитокины, тержинан, интерферон-гамма, интерлейкины, фактор некроза опухоли.*

Вклад авторов: Доброхотова Ю.Э. – разработка дизайна исследования; Боровкова Е.И., Романовская В.В., Зайдиева З.С., Степанянц И.В. – сбор данных, анализ полученных данных, написание статьи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Романовская В.В., Зайдиева З.С., Степанянц И.В. Целесообразность профилактической санации влагалища перед проведением биопсии шейки матки.
Акушерство и гинекология. 2020; 9: 146-155
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.146-155

©A group of authors, 2021

YU.E. DOBROKHOTOVA[1], E.I. BOROVKOVA[1], V.V. ROMANOVSKAYA[1], Z.S. ZAIDIEVA[2], I.V. STEPANYANTS[2]

THE EXPEDIENCY OF PREVENTIVE VAGINAL SANITATION BEFORE A CERVICAL BIOPSY

[1]Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Maternity Hospital, Separate Subdivision, City Clinical Hospital No. 40, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Objective. *To clarify the feasibility of preventive topical application of a combination drug with glucocorticosteroids before a cervical biopsy.*

Materials and methods: *An observational prospective interventional clinical study was conducted, which enrolled 37 patients. A study group (n=21) and a comparison group (n=16) of patients with cervical diseases (atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS), low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), and*

grade I abnormal colposcopy) were formed; in the study group, preventive local treatment with Tergynan was performed for 6 days before a cervical biopsy. No drugs were used in the comparison group. The study included general clinical, bacteriological, real-time PCR, and ELISA (determinations of IFN-γ, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12p70, and TNF-α).

Results: *All the patients were found to have high-risk HPV. There was a predominance of HPV group A7 (in 57 and 50%) and group A9 (in 38 and 50%). Complete epithelialization of the cervix uteri occurred in 90.5% (19/21; p<0.001) of the study group patients. In the comparison group complete epithelialization was observed in 43.7% (7/16; p<0.001) of the patients. The level of proinflammatory cytokines after a therapy cycle decreased significantly (p<0.001) for all indicators and remained over the same range at 3 weeks after biopsy (p<0.001). In the study group, the values of IFN-γ, IL-12p70, IL-13, IL-4, IL-5, IL-6, and TNF-α reduced after treatment (p<0.001 for each indicator) and remained at the achieved levels for 3 weeks. There were no statistically significant changes in the cytokine levels in the comparison group.*

Conclusion: *Preventive treatment before cervical manipulation results in a decrease in the level of tissue pro-inflammatory cytokines and improves the regeneration processes.*

Keywords: *cervical diseases, cervical biopsy, human papillomavirus, pro-inflammatory cytokines, tergynan, interferon-gamma, interleukins, tumor necrosis factor.*

Authors' contributions: Dobrokhotova Yu.E. – development of the design of the investigation; Borovkova E.I., Romanovskaya V.V., Zaidieva Z.S., Stepanyants I.V. – data collection, analysis of the findings, writing the article.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Romanovskaya V.V., Zaidieva Z.S., Stepanyants I.V. The expediency of preventive vaginal sanitation before a cervical biopsy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 146-155 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.146-155

Регенерация – это процесс непрерывного обновления структурных элементов организма и восстановления их количества после повреждения. Великий французский физиолог К. Бернар писал об этом: «Созидание и разрушение совершаются одновременно во всяком живом существе в неразрывном сцеплении». Регенерация, начинающаяся в ответ на повреждение ткани, называется репаративной. В зависимости от индивидуальных особенностей организма, его реактивности, характеристик патогенного фактора и ряда других условий может формироваться замедление или избыточность регенерации. В этих случаях образуются длительно не заживающие раны, рубцы и келлоид (неполная регенерация или субституция) [1].

Регенеративный процесс охватывает все уровни организации и выражается во внутриклеточной регенерации (молекулярной (увеличение числа генов, политенизация хромосом, увеличение числа рецепторов клетки), внутриорганоидной (обновление и репарация структуры отдельных органоидов и их частей), органоидной (размножение ультраструктур клетки)) и в клеточной (тканевой) регенерации, заключающейся в митотическом делении клеток. То есть регенерация происходит только на базе сохранившихся ДНК и органелл клетки, а не *de novo*. Таким образом, утверждение «omnis cellula ex cellula», что означает «каждая клетка из клетки», введенное Рудольфом Вирховым в XIX в., сохраняет свою актуальность и в настоящее время, распространяясь на все структуры клетки. В связи с этим исходное состояние клетки, ее органелл и экстрацеллюлярного матрикса оказывает влияние на эффективность репаративных процессов. Только при благоприятных условиях окружающей среды возможно полноценное деление клетки и переход ее из G0 в G1 фазу митоза. В случае воспаления и избыточной продукции провоспалительных цитокинов процесс регенерации ткани замедляется и приобретает черты патологического [1–3].

Своеобразными дирижерами межклеточных коммуникаций являются цитокины. Цитокины – это эндогенные полипептидные медиаторы межклеточного взаимодействия. Термин «цитокины» (от греч. «kuttaro» – клетка + «kinisi» – движение) обозначает молекулы, участвующие в регуляции движения или взаимодействия между различными клетками [2, 4].

Доказана роль цитокинов в формировании и регуляции защитных реакций против патогенов и восстановлении ткани после травм. При этом цитокины, будучи главными медиаторами иммунной системы, участвуют в патогенезе всех без исключения аутоиммунных, воспалительных и аллергических заболеваний. Характер действия провоспалительных цитокинов в организме зависит от их количества. В случае превышения физиологических концентраций цитокины могут оказывать патологическое действие, индуцируя цитокиновый шторм и повреждение ткани [2, 4–6].

Заживление раны – это сложный физиологический процесс, включающий все фазы воспаления, образования грануляционной ткани, реорганизации внеклеточного матрикса и реэпителизации. В норме эти процессы протекают синхронно и приводят к достаточно быстрому заживлению ран с участием клеток соединительной ткани, эпителия и мигрировавших из крови лейкоцитов, фак-

торов роста и цитокинов. Цитокины стимулируют пролиферацию клеток эпителия, фибробластов и метаболизм соединительной ткани, продукцию простагландинов и ростовых факторов. При этом клетки соединительной ткани увеличивают синтез одновременно коллагена и коллагеназы, а также других ферментов, включая нейтральные протеазы и металлопротеиназы [6–8].

Локальная продукция цитокинов резко возрастает в первые минуты после повреждения. Среди клеточных элементов одними из первых в раневом очаге активируются тромбоциты, синтезирующие тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, TNF, IL-1, IL-6 и другие цитокины. Эти цитокины привлекают в рану нейтрофилы периферической крови, которые фагоцитируют попавшие в очаг бактерии, тканевой дебрис, продуцируют различные протеиназы и активные формы кислорода. При регуляции заживления ран важнейшее значение приобретают свойства цитокинов усиливать рост и метаболизм фибробластов для увеличения ими продукции компонентов внеклеточного матрикса. Хроническая инфекция или длительное воздействие повреждающего фактора служат факторами поддержания вялотекущего тканевого воспаления, синтеза провоспалительных цитокинов и постоянной стимуляции фибробластов, которые приводят к повышенному фиброзированию [2, 7, 8].

Воспалительная реакция – основа тканевого ответа на внедрение патогенов и воздействие многих повреждающих факторов, включая механические нарушения целостности ткани. Ключевым по значимости событием во всем комплексе защитных реакций является синтез комплекса провоспалительных цитокинов из семейства IL-1, IL-6, TNF и хемокинов, стимулирующих большинство дальнейших событий в развитии воспалительных реакций и обеспечивающих активацию различных типов клеток, участвующих в поддержании и регуляции воспаления, включая все типы лейкоцитов, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, NK-клетки, эндотелиальные и эпителиальные клетки, фибробласты и др. [4, 5, 8].

Важнейшей функцией цитокинов после завершения воспалительной реакции является восстановление целостности тканей, поврежденных при травме. В случае индуцибельной экспрессии цитокины синтезируются короткий промежуток времени, и по механизму ауторегуляции их локальная продукция снижается после восстановления ткани [2, 7].

Для изучения выраженности тканевой реакции при ее механическом повреждении, а также уточнения целесообразности проведения местного противовоспалительного лечения было проведено наблюдательное проспективное интервенционное клиническое исследование, включившее 37 пациенток.

Цель работы: уточнение целесообразности профилактического местного применения комбинированного препарата с глюкокортикостероидами перед проведением биопсии шейки матки.

Материалы и методы

Исследование было построено в соответствии с международными стандартами качественной клинической практики и соответствовало принципам Хельсинкской декларации. Набор пациенток проводился на базе консультативно-диагностического отделения родильного дома при ГКБ № 40 ДЗМ в 2021 г.

Были сформированы основная группа (n=21) и группа сравнения (n=16). Пациенткам основной группы перед манипуляцией проводилась профилактическая местная терапия препаратом «Тержинан» (тернидазол 200 мг, неомицина сульфат 100 мг, нистатин 100 000 ЕД и преднизолон 3 мг) в течение 6 дней. В группе сравнения накануне манипуляции никакие препараты не использовались.

Критерии включения в группы.

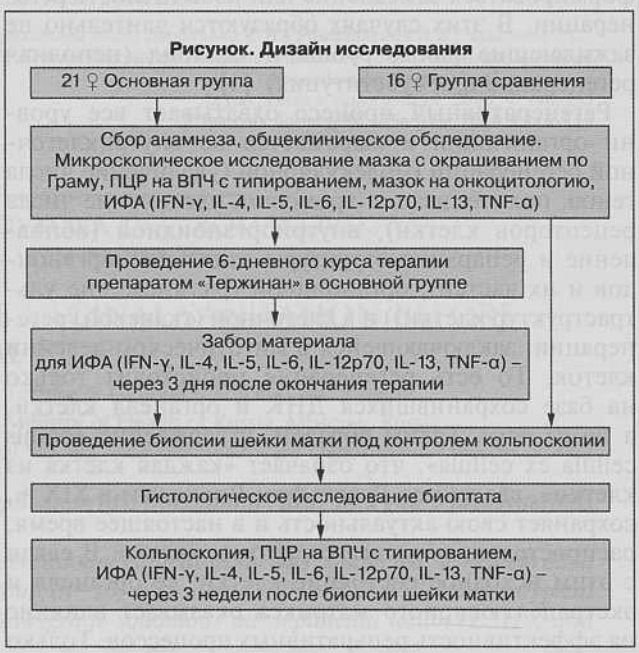
1. Наличие показаний для проведения диагностической биопсии шейки матки (ASCUS, LSIL, аномальная кольпоскопическая картина I степени) согласно клиническому протоколу «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака от 2 ноября 2017 г. №15-4/10/2-7676».
2. Отсутствие специфического и неспецифического вагинита.
3. Возраст 30–45 лет.
4. Отсутствие значимой соматической и аутоиммунной патологии (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, ожирение, некомпенсированный гипотиреоз, системные аутоиммунные заболевания).

Пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании, использование биологического материала и обработку персональных данных.

На рисунке представлен дизайн проведенного исследования.

Средний возраст пациенток основной группы составил 32,8 (1,9) года, в группе сравнения – 33,7 (1,4) года. Среди экстрагенитальных заболеваний у всех женщин преобладала патология органов желудочно-кишечного тракта (23,8 и 18,8%

Рисунок. Дизайн исследования



соответственно), преимущественно представленная хроническим гастродуоденитом. Варикозное расширение вен нижних конечностей значимо чаще диагностировалось у пациенток основной группы (p=0,04). Суммарно заболевания органов мочевыделительной (14,3 и 12,5%) и дыхательной систем (9,5 и 12,5%) выявлялись примерно с равной частотой в обеих группах ($p \geqslant 0,05$).

Средний возраст менархе у женщин основной группы был 12,4 (1,7) года, у 1 (4,7%) пациентки отмечен нерегулярный характер менструаций с задержками до 45 дней. В остальных случаях средняя продолжительность цикла была 28,4 (2,5) дня. У пациенток группы сравнения возраст менархе составил 11,7 (1,2) года, менструальный цикл имел продолжительность 29,1 (1,2) дня и был регулярным.

В анамнезе наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями были эктопия шейки матки (85,7 и 87,5%), кандидозный вагинит (57,1 и 56,2%), бактериальный вагиноз (23,8 и 25%), дисменорея (9,5 и 6,3%), миома матки (14,3 и 12,5%) и эндометриоз (9,5 и 6,5%). Распространенность гинекологической патологии не имела статистических различий между группами ($p \geqslant 0,05$).

Объем обследования перед выполнением манипуляции включал ***микроскопическое исследование*** отделяемого из влагалища с окрашиванием по Граму, исключение инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. В случае обнаружения воспалительного типа мазка или выявления специфических возбудителей пациентки исключались из исследования.

На этапе включения в исследование у пациенток сформированных групп производился забор материала для ***цитологического исследования***. Всего выполнено 37 исследований методом жидкостной цитологии NovaPrep. Забор материала с экто- и эндоцервикса проводился с использованием урогенитального зонда типа f (цервикс браш) согласно клиническому протоколу «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака» (2017). За 48 ч до обследования пациентки исключали любые влагалищные манипуляции (влагалищный душ, тампоны, половая жизнь, гинекологический осмотр).

До мануального исследования, после введения зеркал Куско и удаления слизи с поверхности шейки матки в цервикальный канал вводился цитобраш и производилось 3 поворота по часовой стрелке до достижения эффекта «кровавой росы». Далее цитобраш помещался в специальную пробирку NovaPrep, содержащую стабилизирующий раствор, и направлялся в клиническую лабораторию. Оценка полученных результатов проводилась согласно унифицированной гистопатологической номенклатуре системы Bethesda [9, 10].

Качественное определение ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) группы высокого онкогенного риска (типы 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68) проводилось методом ПЦР в режиме реального времени в коммерческой лаборатории «Геномед». Забор материала из цервикального канала проводился до мануального исследования, кольпоскопии и цитологического исследования, при помощи специального цитобраша, с последующим помещением его в пробирки с транспортной средой. За 2 ч до проведения исследования рекомендовалось воздержаться от мочеиспускания, за 48 ч – исключить любые влагалищные манипуляции (половой контакт, использование тампонов, спринцевания, свечей).

Иммуноферментный анализ (ИФА) для определения в клеточном супернатанте IFN-γ, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12p70, TNF-α выполнялся в основной группе 3 раза (до и через 3 дня после окончания терапии и через 3 недели после биопсии), в контрольной группе – 2 раза (до процедуры и через 3 недели после биопсии). Были использованы мультиплексные панели для количественного определения человеческих биомаркеров (EPX060 10009-901, ProcartaPlex Essential Human Th1/Th2 6 plex 96 образцов, на проточном анализаторе Bio-Plex 200). Иммуноанализ ProcartaPlex основан на принципах сэндвич-ИФА (ELISA) с использованием двух высокоспецифичных антител, связывающихся с различными эпитопами одного белка, для количественного определения всех белковых мишеней одновременно с помощью прибора Luminex. Забор материала с эктоцервикса проводился до кольпоскопии и цитологического исследования, с использованием цитобраша, который помещался в пустую пробирку и замораживался при температуре -20°С. Для мультиплексных анализов требовалось 50 мкл супернатанта клеточного материала. За 2 ч до проведения исследования рекомендовалось воздержаться от мочеиспускания, за 48 ч – исключить любые влагалищные манипуляции (половой контакт, использование тампонов, спринцевания, свечей).

Гистологическое исследование проводилось на базе отделения патоморфологии ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗМ. В условиях малой операционной шейка матки обнажалась при помощи зеркал Куско, производилась обработка раствором мирамистина с последующей местной анестезией шейки матки 2% раствором лидокаина гидрохлорида (2 мл). Под кольпоскопическим контролем при помощи петлевого электрода радиохирургическим методом (аппарат «Сургитрон» фирмы ELLMAN International, диапазон высокочастотных радиоволн 3,8–4,0 МГц) производилась биопсия шейки матки с наиболее измененных участков эктоцервикса, размер биоптата составлял в диаметре от 6 до 9 мм. Производилась радиоволновая коагуляция ложа биоптата при помощи шарикового электрода (аппарат «Сургитрон», диапазон радиоволн 3,8 МГц).

Образец полученной ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина и доставляли в патоморфологическую лабораторию. Гистологические срезы толщиной 3 мкм нарезались после спиртовой дегидратации и заливки материала в парафиновые блоки. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Интерпретация полученных данных проводилась согласно унифицированной гистопатологической номенклатуре Bethesda [11, 12].

Расширенная кольпоскопия проводилась на бинокулярном микроскопе (KN-2200 series) с использованием 3% раствора уксусной кислоты и раствора Люголя. Интерпретация полученных результатов проводилась согласно Международной кольпоскопической классификации 2011 г. [13]. Клиническую оценку эпителизации после биопсии проводили по балльной шкале, где 1 – полная эпителизация, 0 – частичная эпителизация.

Статистический анализ

Статистическая обработка выполнялась с использованием пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели и их значимость оценивались с использованием теста Манна–Уитни. Связь между количественными показателями оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия данных и корреляция между данными при $p<0,05$.

Результаты

Протокол исследования включал 3 визита. На визите 1 после оценки жалоб, уточнения анамнеза были отобраны 37 женщин, соответствующих критериям включения. Случайным образом пациентки были разделены на 2 группы, выполнен запланированный объем обследования и назначена местная профилактическая терапия в основной группе. На визите 2 (через 3 дня после окончания терапии в основной группе и в любой день у пациенток группы сравнения) проводились повторное обследование и кольпоскопическая биопсия шейки матки. На визите 3 (через 3 недели после манипуляции на шейке матки) осуществлялись забор материала для ИФА, ПЦР в режиме реального времени и кольпоскопия с целью оценки полноты эпителизации ткани.

Результаты клинического и лабораторного обследования пациенток представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты клинического и лабораторного обследования пациенток сформированных групп

Показатель	Основная группа (n=21)		p_1	Группа сравнения (n=16)		p_2	p_3	p_4
	До биопсии	После биопсии		До биопсии	После биопсии			
Жалобы								
Обильные бели, n (%)	2 (9,5)	0	–	1 (6,3)	3 (18,7)	0,03	0,43	–
Контактная кровоточивость, n (%)	3 (14,3)	0	–	3 (18,7)	4 (25)	0,05	0,02	–
Данные объективного осмотра и кольпоскопии								
Признаки цервицита, n (%)	1 (4,7)	0	–	1 (6,2)	4 (25)	0,03	0,05	–
Аномальная кольпоскопическая картина I степени, n (%)	11 (52,4)	2 (9,5)	<0,001	8 (50)	2 (12,5)	<0,001	0,94	0,08
Нормальная кольпоскопическая картина, n (%)	10 (47,6)	19 (90,5)	<0,001	7(43,7)	14 (87,5)	0,05	0,67	0,53
Эпителизация после биопсии, n (%)	полная – 19 (90,5) неполная – 2 (9,5)			полная – 7 (43,7) неполная – 9 (56,3)		–	–	<0,001 <0,001
Цитологическое исследование								
NILM, n (%)	9 (42,8)	–	–	6 (37,5)	–	–	0,49	–
ASCUS, n (%)	7 (33,3)	–	–	7 (43,7)	–	–	0,45	–
LSIL, n (%)	5 (23,8)	–	–	3 (18,7)	–	–	0,38	–
ПЦР-исследование на вирус папилломы человека								
ВПЧ группы А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы), n (%)	8 (38,0)	7 (33,3)	0,89	8 (50,0)	7 (43,7)	0,78	0,06	0,07
ВПЧ группы А5/А6 (51 и 56 типы), n (%)	1 (4,7)	0	–	–	–	–	–	–
ВПЧ группы А7 (18, 39, 45, 59, 68 типы), n (%)	12 (57,1)	10 (47,6)	0,32	8 (50,0)	8 (50,0)	1,0	0,77	0,77
Результаты гистологического исследования								
	абс.	%		абс.	%		p_4	
Реактивные изменения клеток	2	9,5		3	18,7		0,19	
Койлоцитоз	5	23,8		3	18,7		0,31	
CIN I	2	9,5		1	6,2		0,40	

Примечание: p_1 – различия между показателями в основной группе до и после лечения; p_2 – различия между показателями в группе сравнения до и после биопсии; p_3 – различия между группами до биопсии; p_4 – различия между группами после биопсии.

Критерием включения в исследование были цитологические и кольпоскопические изменения шейки матки, являющиеся показанием для проведения биопсии. Пациентки сформированных групп были сопоставимы по результатам цитологического и молекулярно-генетического методов. Не было выявлено значимых различий в частоте выявления аномальных цитологических (57,1 и 63,4%), гистологических и кольпоскопических находок (52,4 и 50% соответственно) ($p \geqslant 0,05$).

Малые цитологические изменения (ASCUS, LSIL) выявлялись у 57% (12/21) и 62,5% (10/16) пациенток соответственно группам ($p=0,51$). Аномальная кольпоскопическая картина I степени была у 11 (52,4%) и 8 (50%) пациенток ($p>0,05$). При проведении расширенной кольпоскопии оценивались локализация и площадь очага поражения, выраженность признаков атипии и степень восстановления ткани после лечения (табл. 2).

У всех пациенток был выявлен ВПЧ группы высокого онкогенного риска. Преобладали типы ВПЧ группы А7 (18, 39, 45, 59, 68 типы), которые выявлялись у 57% пациенток в основной группе и у 50% – в группе сравнения, и группы А9 (16, 31, 33, 35, 52, 58 типы) – у 38 и 50% женщин соответственно. После проведенной биопсии шейки матки, при повторной оценке наличия вирусов были выявлены значимые изменения. У пациенток основной группы ВПЧ стал отрицательным у 19% (4/21) женщин, а в группе сравнения – у 6,3% (1/16) ($p=0,06$).

Проведенное профилактическое лечение оказало выраженный положительный клинический эффект. Полная эпителизация шейки матки произошла у 90,5% (19/21; $p<0,01$) пациенток основной группы. В группе сравнения полная эпителизация отмечена у 43,7% (7/16; $p<0,001$) пациенток, различия между группами были статистически значимы ($p=0,02$).

На этапе включения в исследование 14,3% (3/21) и 18,7% (3/16) пациенток соответственно группам отмечали наличие контактной кровоточивости. После проведенного курса местной терапии и биопсии шейки матки в основной группе контактных кровотечений отмечено не было. В то же время каждая 4-я женщина из группы сравнения жаловалась на сохранение или появление сукровичных выделений, что косвенно отражает снижение скорости эпителизации шейки матки после манипуляции. При кольпоскопии неполная эпителизация у пациенток группы сравнения встречалась в 6 раз чаще, чем у пациенток основной группы ($p<0,02$).

Результаты исследования содержания цитокинов у пациенток основной группы и группы сравнения представлены в таблицах 3 и 4.

В обеих группах до лечения и биопсии шейки матки уровень всех исследуемых цитокинов был сопоставим и не имел значимых различий ($p>0,05$). При сравнении показателей в основной группе было выявлено, что уровень провоспалительных цитокинов после 6-дневного курса терапии сни-

Таблица 2. Результаты кольпоскопического исследования у пациенток сформированных групп

Кольпоскопические признаки		Основная группа ($n=21$)		p_1	Группа сравнения ($n=16$)		p_2	p_3	p_4
		До лечения и биопсии	После лечения и биопсии		До биопсии	После биопсии			
		абс. (%)	абс.(%)		абс.(%)	абс.(%)			
Ацето-белый эпителий	тонкий	6 (28,6)	1 (4,8)	0,02	5 (31,2)	2 (12,5)	0,05	0,45	0,05
	плотный	–	–	–	–	–	–	–	–
Пунктация	нежная	3 (14,3)	0	–	2 (12,5)	0	–	0,49	–
	грубая	–	–	–	–	–	–	–	–
Мозаика	нежная	3 (14,3)	0	–	2 (12,5)	0	–	0,49	–
	грубая	–	–	–	–	–	–	–	–
Открытые железы	без грубого ободка	21 (100)	21 (100)	1,0	16 (100)	16 (100)	1,0	1,0	1,0
	с грубым ободком	–	–	–	–	–	–	–	–
Ретенционные кисты		5 (23,8)	4 (19,0)	0,04	3 (18,7)	1 (6,2)	0,05	0,04	0,06
Атипические сосуды		–	–	–	–	–	–	–	–
Эктопия		15 (71,4)	11 (52,4)	0,05	12 (75)	9 (56,2)	0,03	0,31	0,38
Эктропион		3 (14,3)	3 (14,3)	1,0	2 (12,5)	2 (12,5)	1,0	0,72	0,72
Проба Шиллера	слабое неравномерное прокрашивание	6 (28,6)	2 (9,5)		7 (43,7)	2 (12,5)			
	йоднегативная зона резко контрастная	2 (9,5)	0		2 (12,5)	0			

Примечание: p_1 – различия между показателями в основной группе до и после лечения; p_2 – различия между показателями в группе сравнения до и после биопсии; p_3 – различия между группами до биопсии; p_4 – различия между группами после биопсии.

жался (p<0,01) по всем показателям и оставался в этих же пределах через 3 недели после биопсии. По сравнению с группой сравнения выявлено значимое снижение концентрации провоспалительных цитокинов в ткани шейки матки по всем исследуемым показателям (p<0,01) (табл. 5).

В группе сравнения продукция цитокинов сохранялась на высоком уровне как до, так и после биопсии. Изменения были отмечены только для IL-6, уровень которого снизился в 3 раза через 3 недели (p=0,04).

В основной группе значения IFN-γ, IL-12p70, IL-13, IL-4, IL-5, IL-6 и TNF-α снизились после

Таблица 3. Содержание цитокинов у пациенток основной группы

Исследуемый показатель, пг/мл	Среднее значение	95% доверительный интервал	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Станд. отклонение
IFN-γ исходно	104,0	87,37–120,7	95,2	81,5	106,4	36,6
IFN-γ после лечения	55,8	47–64,59	49,6	42,5	60,5	19,3
IFN-γ после биопсии	40,2	35,83–44,61	39,7	37,8	42,7	9,6
IL12p70 исходно	22,7	19–26,32	20,8	18,5	22,9	8,0
IL12p70 после лечения	15,3	13,68–16,89	13,6	13,2	16,2	3,5
IL12p70 после биопсии	12,7	11,42–13,9	12,2	10,7	15,4	2,7
IL-13 исходно	16,9	13,29–20,45	16,5	12,1	19,8	7,9
IL-13 после лечения	9,9	7,719–12,17	9,61	6,5	12,5	4,9
IL-13 после биопсии	6,4	4,814–8,035	6,49	4,2	7,6	3,5
IL-4 исходно	53,6	42,26–64,87	46,4	39,5	54,3	24,8
IL-4 после лечения	38,5	33,44–43,65	37,4	30,5	49,1	11,2
IL-4 после биопсии	29,9	24,19–35,52	27,5	22,4	39,2	12,4
IL-5 исходно	93,8	78,58–109	94,8	59,0	117,2	33,4
IL-5 после лечения	66,7	57,85–75,5	65,1	57,0	79,6	19,4
IL-5 после биопсии	52,6	45,31–59,95	57,4	39,6	59,7	16,1
IL-6 исходно	4151,2	2942–5360	3709	1655,7	6705,3	2655,6
IL-6 после лечения	1598,3	1252–1945	1494	993,8	2083,7	761,1
IL-6 после биопсии	701,3	524,4–878,2	868	310,8	948,1	388,6
TNF-α исходно	169,0	84,84–253,1	102	65,5	178,1	184,8
TNF-α после лечения	123,8	53,43–194,1	79,7	50,0	99,7	154,6
TNF-α после биопсии	72,1	46,24–98,06	58,3	42,0	78,1	56,9

Таблица 4. Содержание цитокинов у пациенток группы сравнения

Исследуемый показатель, пг/мл	Среднее значение	95% доверительный интервал	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Станд. отклонение
IFN-γ исходно	95,5	83,62–107,3	91,2	80,0	106,1	22,2
IFN-γ после биопсии	93,1	76,09–110,1	92	72,6	99,7	31,9
IL12p70 исходно	24,0	18,89–29,18	20,6	18,1	27,6	9,7
IL12p70 после биопсии	26,0	22,56–29,48	24,7	21,8	28,8	6,5
IL-13 исходно	18,8	14,93–22,66	17,2	13,6	21,6	7,3
IL-13 после биопсии	22,8	18,87–26,8	20,9	18,2	27,5	7,4
IL-4 исходно	60,6	40,57–80,72	51,9	33,2	75,8	37,7
IL-4 после биопсии	59,9	43,53–76,3	52,6	37,7	73,6	30,7
IL-5 исходно	95,2	76,11–114,3	96,2	62,0	122,9	35,8
IL-5 после биопсии	98,9	78,64–119,1	95,6	64,3	124,1	38,0
IL-6 исходно	4004,2	2672–5336	3925	1908,9	5754,4	2499,2
IL-6 после биопсии	1844,6	1205–2484	1339	1024,9	2250,1	1200,5
TNF-α исходно	153,8	92,37–215,3	124	76,7	165,8	115,4
TNF-α после биопсии	151,5	93,74–209,2	129	76,6	157,6	108,4

Таблица 5. Сравнительные показатели продукции цитокинов в исследуемых группах

Показатель, пг/мл	Основная группа	Группа сравнения	*p* (критерий Стьюдента)
	Среднее	Среднее	
IFN-γ исходно	104,01	95,46	0,4149
IFN-γ после биопсии	40,22	93,11	0,0000
IL12p70 исходно	22,66	24,04	0,6404
IL12p70 после биопсии	12,66	26,02	0,0000
IL-13 исходно	16,87	18,79	0,4518
IL-13 после биопсии	6,42	22,84	0,0000
IL-4 исходно	53,56	60,65	0,4955
IL-4 после биопсии	29,85	59,91	0,0002
IL-5 исходно	93,79	95,20	0,9026
IL-5 после биопсии	52,63	98,87	0,0000
IL-6 исходно	4151,18	4004,18	0,8652
IL-6 после биопсии	701,28	1844,61	0,0002
TNF-α исходно	168,97	153,84	0,7758
TNF-α после биопсии	72,15	151,48	0,0067

лечения ($p<0,01$ для каждого показателя) и сохранялись на достигнутых уровнях в течение 3 недель. В группе сравнения статистически значимых изменений содержания цитокинов по сравнению с показателями до биопсии не произошло.

Выявлена ассоциация продукции цитокинов между собой, что доказывает их единый провоспалительный механизм действия. Проведение анализа показало, что при наличии изменений в ткани происходит единовременное и однонаправленное повышение уровня продукции цитокинов и фактора некроза опухоли. При этом большая связь обнаружена между IL-6 и фактором некроза опухоли альфа ($r=0,65$), а также IL-5 и IL-6 ($r=0,54$).

При сопоставлении данных у пациенток группы сравнения прямые корреляционные зависимости были выявлены для продукции IL-4 и IL-13 ($r=0,55$) и для IL-6 и TNF ($r=0,68$), обратные зависимости обнаружены между уровнем продукции IL-6 и IL-12p70 ($r=-0,17$).

Обсуждение

Целью исследования было уточнение целесообразности проведения профилактической местной санации влагалища перед манипуляциями на шейке матки.

Первоначальная гипотеза гласила, что проведение местной профилактической терапии с использованием поликомпонентного препарата, содержащего антибиотик, антимикотик и кортикостероид, до биопсии шейки матки позволяет улучшить состояние ткани и повысить ее регенеративные свойства. В качестве объективного критерия эффективности был избран уровень локальной продукции цитокинов. Известно, что цитокины плейотропны по биологическим функциям, каждая молекула имеет несколько активностей, проявляющихся в отношении различных типов клеток, участвующих в иммунологических реакциях. Биологические эффекты цитокинов распространяются далеко за пределы иммунной системы и охватывают разнообразные клетки и ткани. Являясь универсальной системой регуляции, цитокины способны проявлять биологическую активность как дистанционно после секреции клеткой-продуцентом (местно и системно), так и при межклеточном контакте [1, 3].

Важнейшими являются IL-6 и TNF, усиливающие пролиферацию и выживаемость многих типов клеток. Механизм действия TNF связан со стимуляцией пролиферации и снижением апоптоза клеток, а также подавлением их некротической гибели [1, 4].

Биологическое действие TNF как провоспалительного цитокина во многом зависит от его концентрации в ткани. В низких дозах он является важным физиологическим регулятором воспаления и нужен для нормального протекания защитных реакций при внедрении патогенов. При развитии местного воспаления он активирует лейкоциты, фибробласты, клетки эндотелия, усиливает фагоцитоз и синтез цитокинов макрофагами. В высоких концентрациях TNF выступает в роли медиатора патологического воспаления, развития системной воспалительной реакции, повреждения органов и септического шока [1]. В проведенном нами исследовании выявленные высокие исходные уровни продукции TNF и цитокинов свидетельствуют о напряженном состоянии местного иммунитета, вероятнее всего, связанном с наличием ВПЧ.

IFN-γ обладает выраженной противовирусной активностью, оказывая антипролиферативное и иммуномодулирующее действия. Действие его видоспецифично и направлено на стимуляцию экспрессии антигенов гистосовместимости II класса, активацию макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток [1, 5, 14]. Повышенная продукция интер-

ферона, наиболее вероятно, связана с первичным контактом с вирусным геномом или с периодом активной репликации вируса. Снижение выработки интерферона после проведенной местной терапии препаратом «Тержинан» и выполненной электрохирургической манипуляции может свидетельствовать о стихании напряженности факторов местного иммунитета.

IL-5 необходим для стимуляции пролиферации и дифференцировки различных типов клеток-предшественников в костном мозге, активации мононуклеарного воспаления, клеточного и гуморального иммунитета. IL-6 оказывает провоспалительное и иммунорегуляторное действия, модулируя взаимодействие между Т- и В-лимфоцитами. Это типичный индуцибельный цитокин, вырабатывающийся в ответ на инфекционный и повреждающий фактор. Он активирует пролиферацию В-лимфоцитов и синтез ими антител, активирует Т-лимфоциты, повышает продукцию IL-2, активирует естественные лимфоциты-киллеры, является главным активатором синтеза большинства острофазовых белков [1, 15, 16].

В результате исследования было выявлено, что, несмотря на отсутствие ИППП, признаков вагинита и цервицита, локальная экспрессия провоспалительных цитокинов в ткани шейки матки у пациенток сформированных групп была достаточно высокой. Это можно объяснить наличием у них ВПЧ и различных цитологических изменений. Проведение биопсии шейки матки на фоне такого состояния сопровождается снижением темпов эпителизации в 6 раз (в группе сравнения). В проведенных ранее исследованиях Радзинский В.Е. и соавт. также продемонстрировали положительное влияние применения местных препаратов на темпы эпителизации ткани после радиоволновой эксцизии [16].

В основной группе продукция провоспалительных цитокинов значимо снижалась после окончания курса лечения и сохранялась практически неизменной в течение последующих 3 недель. Наибольшие изменения были выявлены в экспрессии IFN-γ, TNF-α и IL-13 (уровень снижался в 2,3 раза), а также IL-6, продукция которого снижалась в 5,6 раза. Другие провоспалительные цитокины также вырабатывались в значимо меньшем количестве, их уровень снизился в среднем в 1,7 раза для IL-4, IL-5 и IL-12p70.

Биологический эффект провоспалительных цитокинов зависит от концентрации, и при избыточной их продукции нарушаются процессы межклеточного взаимодействия, репарации и апоптоза [15, 17].

Клинически было показано, что полная эпителизация ткани после биопсии шейки матки, выполненной после профилактического местного применения поликомпонентного препарата «Тержинан», содержащего тернидазол 200 мг, неомицина сульфат 100 мг, нистатин 100 000 ЕД и преднизолон 3 мг, происходит в 90,5% случаев. Полная эпителизация шейки матки, выполненная без профилактической санации, происходит в 43,7% случаев.

Заключение

Таким образом, проведение местной профилактической терапии позволяет снизить локальную экспрессию цитокинов и способствовать эпителизации ткани. Профилактическое лечение с использованием комбинированного противомикробного и антимикотического препарата широкого спектра действия, содержащего противовоспалительный компонент – преднизолон, является эффективной стратегией и позволяет значительно улучшить цитокиновый баланс и регенеративные способности ткани.

Литература/References

1. *Симбирцев А.С.* Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: Фолиант; 2018. 512с. [Simbirtsev A.S. Cytokines in the pathogenesis and treatment of human diseases. St. Petersburg: Foliant. 2018. 512p. (in Russian)].
2. *Черешнев В.А., Черешнева М.В.* Иммунологические механизмы локального воспаления. Медицинская иммунология. 2011; 13(6): 557-68. [Chereshnev V.A., Chereshneva M.V. Immunological mechanisms of local inflammation. Medical immunology. 2011; 13(6): 557-68. (in Russian)].
3. *Mestecky J., Russell M.W.* Induction of mucosal immune responses in the human genital tract. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2000; 27(4): 351-5. https://dx.doi.org/10.1111/j.1574-695X.2000.tb01449.x.
4. *Yudin M.H., Landers D.V., Meyn L., Hillier S.L.* Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. Obstet. Gynecol. 2003; 102(3): 527-34. 10.1016/s0029-7844(03)00566-0.
5. *Абакарова П.А., Прилепская В.Н.* ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. Гинекология. 2017; 19(5): 4-9. [Abakarova P.A., Prilepskaya V.N. HPV-associated diseases of the cervix. The possibilities of complex therapy. Gynecology. 2017; 19(5): 4-9. (in Russian)].
6. *Прилепская В.Н., Назарова Н.М., Новикова Е.П.* Иммунологические и молекулярно-биологические маркеры, ассоциированные с хроническим цервицитом (обзор литературы). Гинекология. 2013; 15(3): 46-51. [Prilepskaya V.N., Nazarova N.M., Novikova E.P. Immunological and molecular biological markers associated with chronic cervicitis (literature review). Gynecology. 2013; 15(3): 46-51. (in Russian)].
7. *Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С., Донников А.Е., Дуринян Э.Р., Бирюкова А.М.* Профиль экспрессии мРНК генов цитокинов в вагинальных мазках женщин репродуктивного возраста при неспецифическом вагините и бактериальном вагинозе. Акушерство и гинекология. 2011; 7-2: 33-8. [Sukhikh G.T., Trofimov D.Yu., Burmenskaya O.V., Baimarova G.R., Nepsha O.S., Donnikov A.E., Durinyan E.R., Biryukova A.M. Cytokine mRNA gene expression profile in the vaginal smears of reproductive- age women with nonspecific vaginitis and bacterial vaginosis. Obstetrics and Gynecology. 2011; 7-2: 33-8. (in Russian)].
8. *Tavares-Murta B.M., De Resende A.D., Cunha F.Q.* Local profile of cytokines and nitric oxide in patients with bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008; 138(1): 93-9. 10.1016/j.ejogrb.2007.06.015.
9. *Nayar R., Wildur D.*, eds. The Bethesda system for reporting cervical cytology. Definitions, criteria, and explanatory notes. 3rd ed. Springer; 2015.
10. *Kocjan G., Priollet B., Desair M., Koutselini H., Mahovlic V., Oliveira M.H.* et al. BSCC, Bethesda or other? Terminology in cervical cytology European panel discussion. Cytopathology. 2005; 16(3): 113-9. 10.1111/j.1365-2303.2005.00256.x.
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных) «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака». 2017. [Clinical recommendations (protocols of

diagnosis and management of patients) "Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspective of cancer prevention". 2017; 55 p. (in Russian)].

12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». 2020. [Clinical recommendations "Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix". 2020; 53 p. (in Russian)].
13. Обновленная международная классификация кольпоскопических терминов. 2011. Доступно по: http://gynendo.ru/wpcontent/uploads [Updated international classification of colposcopic terms. 2011. Access mode: http://gynendo.ru/wpcontent/uploa (in Russian)].
14. *Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейрер М., Лобзин Ю.В.* Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа. Журнал инфектологии. 2015; 7(4): 10-22. [Lutsky A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Meirer M., Lobzin Yu.V. Interferon-γ: biological function and significance for the diagnosis of cellular immune response. Journal of Infectology. 2015; 7(4): 10-22. (in Russian)].
15. *Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Гришин И.И.* Эффективность комплексного подхода к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования вирусом папилломы человека. Фарматека. 2015; 3: 44-7. [Dobrokhotova, Yu.E., Venediktova M.G., Grishin I.I. The effectiveness of an integrated approach to the treatment of moderate and severe cervical epithelial dysplasia against the background of human papillomavirus infection. Pharmateca. 2015; 3: 44-7. (in Russian)].
16. *Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Лебедева М.А.* Эффективность препарата локального действия для эпителизации шейки матки после радиоволновой эксцизии. Акушерство и гинекология. 2010; 3: 58-60. [Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Lebedeva M.A. The effectiveness of a local drug for cervical epithelialization after radio wave excision. Obstetrics and gynecology. 2010; 3: 58-60. (in Russian)].
17. *Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Долгушина В.Ф.* Иммунологические критерии прогноза течения цервикальной патологии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015; 3: 8-13. [Abramovskikh O.S., Telesheva L.F., Dolgushina V.F. Immunological criteria for the prognosis of the course of cervical pathology associated with papillomavirus infection. Immunopathology, allergology, infectology. 2015; 3: 8-13. (in Russian)].

Поступила 09.08.2021
Принята в печать 07.09.2021
Received 09.08.2021
Accepted 07.09.2021

Сведения об авторах:
Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(495)722-63-99, pr.dobrohotova@mail.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Боровкова Екатерина Игоревна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, +7(495)722-63-99, Katyanikitina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7140-262X, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Романовская Валентина Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, +7(495)722-63-99, valentinaromano2005@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0413-5431, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
Зайдиева Зуля Семеновна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим отделением, родильный дом при ГКБ № 40 ДЗМ, +7(903)788-39-95, dr.zaydieva@mail.ru, 129301, Россия, Москва, ул. Таймырская, д. 6.
Степанянц Ирина Викторовна, врач акушер-гинеколог консультативно-диагностического отделения, родильный дом при ГКБ № 40 ДЗМ, +7(495)683-15-70, apoplexia@rambler.ru, 129301, Россия, Москва, ул. Таймырская, д. 6.

Authors' information:
Yulia E. Dobrokhotova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)722-63-99, pr.dobrohotova@mail.ru, 117997, Russia, Moscow, Ostrovitianov str., 1.
Ekaterina I. Borovkova, Dr. Med. Sci., Professor, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)722-63-99, katyanikitina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7140-262X, 117997, Russia, Moscow, Ostrovitianov str., 1.
Valentina V. Romanovskaya, PhD, assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(495)722-63-99, valentinaromano2005@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-0413-5431, 117997, Russia, Moscow, Ostrovitianov str., 1.
Zulja S. Zaidieva, PhD, Head of the Consultative and Diagnostic Department, Maternity Hospital, City Clinical Hospital No. 40, Moscow Healthcare Department, +7(903)788-39-95, dr.zaydieva@mail.ru, 129301, Russia, Moscow, Taimyrskaya str., 6.
Irina V. Stepanyants, obstetrician-gynecologist of the Consultative and Diagnostic Department, Maternity Hospital, City Clinical Hospital No. 40, Moscow Healthcare Department, +7(495)683-15-70, apoplexia@rambler.ru, 129301, Russia, Moscow, Taimyrskaya str., 6.

©Коллектив авторов, 2021

А.В. АНИКИЕВ[1], Д.Н. БРОВИН[1], Е.А. ВОЛОДЬКО[2], А.Б. ОКУЛОВ[2], Е.Н. АНДРЕЕВА[1]

СПОСОБ ФЕМИНИЗИРУЮЩЕЙ ПЛАСТИКИ ПРИ ВЫСОКОМ УРЕТРО-ВАГИНАЛЬНОМ СЛИЯНИИ И ДЛИННОМ ОБЩЕМ МОЧЕПОЛОВОМ КАНАЛЕ У ДЕВОЧЕК ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Цель: *Улучшить результаты феминизирующих пластик у девочек с нарушением формирования пола.*
Материалы и методы: *Предложен способ разобщающей феминизирующей пластики, с помощью которой с 2018 по 2019 гг. прооперированы четыре девочки в хронологическом и клинико-гормональном терапевтически индуцированном пубертатном периоде с вирилизацией наружных половых органов, высоким уретро-вагинальном слиянием (УВС) и длинным общим мочеполовым каналом (ОМК).*
Результаты: *На основе описанной Ринком в 2006 г. частичной урогенитальной мобилизации разработан новый способ феминизирующей пластики для пациенток пубертатного возраста с высоким УВС и длинным ОМК. Способ отличается подготовкой слизистого лоскута ОМК, укладкой его W-образным путем для создания передней и боковых стенок искусственного входа во влагалище (ИВВ) и подготовкой задней стенки влагалища для создания задней стенки ИВВ. Представлен расчет минимальной длины ОМК, требуемый для успешного выполнения операции. У всех больных получен хороший результат.*
Заключение: *Предложенный способ позволяет сформировать женский тип наружных половых органов с раздельно открывающимися уретрой и влагалищем, с влажным слизистым входом, с возможностью адекватной половой жизни в будущем, без риска возникновения стеноза влагалища и нарушения мочеиспускания.*

Ключевые слова: *высокое уретро-вагинальное слияние, урогенитальная мобилизация, нарушение формирования пола.*

Вклад авторов: Андреева Е.Н., Окулов А.Б. – концепция и дизайн исследования; Аникиев А.В., Бровин Д.Н. – сбор и обработка материала; Аникиев А.В., Володько Е.Н. – написание текста; Андреева Е.Н., Бровин Д.Н. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Источник финансирования: Финансирование проведения данной работы какими-либо организациями не проводилось.
Согласие пациентов на публикацию: Матери пациенток подписали информированное согласие на публикацию данных и изображений.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Аникиев А.В., Бровин Д.Н., Володько Е.А., Окулов А.Б., Андреева Е.Н. Способ феминизирующей пластики при высоком уретро-вагинальном слиянии и длинном общем мочеполовом канале у девочек пубертатного возраста с нарушением формирования пола. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 156-162
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.156-162

©A group of authors, 2021

A.V. ANIKIEV[1], D.N. BROVIN[1], E.A. VOLODKO[2], A.B. OKULOV[2], E.N. ANDREEVA[1]

A FEMINIZATION PLASTIC SURGICAL PROCEDURE FOR A HIGH URETHROVAGINAL CONFLUENCE AND A LONG GENITOURINARY COMMON CHANNEL IN PUBERTY GIRLS WITH A DISORDER OF SEXUAL DEVELOPMENT

[1]National Medical Research Center for Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Objective: *To improve the results of feminization plastic surgeries in girls with a disorder of sexual development.*
Materials and methods: *A procedure was proposed for dissociative feminization plastic surgery, which was used in 2018 to 2019 to operate on four girls in the chronological and clinico-hormonal therapy-induced puberty period with virilization of the external genitalia, a high urethrovaginal confluence (UVC), and a long genitourinary common channel (GUCC).*
Results: *Based on the partial urogenital mobilization described by R.C. Rink in 2006, the authors developed a new procedure of feminization plastic surgery for puberty patients with a high UVC and a long GUCC. The*

procedure is characterized by the preparation of a mucosal flap of the GUCC, by laying it in a W-shaped way to create the anterior and lateral walls of the artificial vaginal orifice (AVO) and preparing the posterior wall of the vagina to create the posterior wall of the AVO. The calculation of the minimum GUCC length, which is required for successful surgery, is presented. Good results were obtained in all the patients.

Conclusion: *The proposed procedure makes it possible to form the female external genitalia with the separately opening urethra and vagina, with the moist mucous orifice, with the possibility of adequate sexual life in the future, without the risk of vaginal stenosis and urinary disorders.*

Keywords: *high urethrovaginal confluence, urogenital mobilization, disorder of sexual development.*

Authors' contributions: Andreeva E.N., Okulov A.B. – concept and design of the investigation; Anikiev A.V., Brovin D.N. – material collection and processing; Anikiev A.V., Volodko E.A. – writing the text; Andreeva E.N., Volodko E.A. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: No funding for this investigation has been provided by any organizations.
Patient Consent for Publication. Mothers of patients provided informed consent for the publication of data and associated images.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Anikiev A.V., Brovin D.N., Volodko E.A., Okulov A.B., Andreeva E.N. A feminization plastic surgical procedure for a high urethrovaginal confluence and a long genitourinary common channel in puberty girls with a disorder of sexual development. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 156-162 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.156-162

Уретро-вагинальное слияние (УВС) – это патологическое сообщение уретры с влагалищем, расположенное в глубине малого таза, которое образует общий мочеполовой канал (ОМК), открывающийся на промежности единым отверстием. УВС является характерным клиническим симптомом нарушения формирования пола у девочек с 3, 4 и 5-й степенями вирилизации по Prader [1]. Различают несколько вариантов УВС в зависимости от его расположения относительно уровня тазовой диафрагмы. Наиболее редким и сложным для хирургического лечения является высокое УВС, располагающееся над тазовой диафрагмой. Среди всех форм УВС, по данным литературы, эта форма занимает от 5 до 10% [2]. Несмотря на большое количество методов хирургической коррекции высокого УВС, результаты их не удовлетворяют хирургов. Отдаленные осложнения в виде уретро-вагинальных свищей и стенозов влагалища достигают 70% [3, 4]. Большая часть пациенток с осложнениями (77%) требует повторных вмешательств [5]. Учитывая большой процент осложнений и повторных вмешательств, разработка надежного способа хирургического лечения высокого УВС является важной медико-социальной задачей реабилитации девочек с вариантами нарушения формирования пола.

Целью данного исследования явилось улучшение результатов феминизирующих пластик у девочек с нарушением формирования пола.

Материалы и методы

За период с 2018 по 2019 гг. в детском хирургическом отделении НМИЦ эндокринологии Минздрава России предложенным способом нами прооперированы 4 девочки пубертатного возраста с вирилизацией наружных половых органов, высоким УВС и длинным ОМК. Среди них 3 – с врожденной дисфункцией коры надпочечников, 1 – с дисгенезией гонад. Результаты оценивались в ближайший (перед выпиской из стационара) и отдаленный (от 6 до 18 месяцев после операции) периоды по следующим критериям: сформированные по женскому типу половые органы с открывающимися отдельно и соответствующими возрастным размерам уретрой и влагалищем; мочеиспускание широкой струей без затекания мочи во влагалище; удержание мочи; отсутствие обострения хронической мочевой инфекции; удовлетворение эстетическим и функциональным результатом; отрицательная проба О'Доннел–Хиршхорна [6].

Результаты

На основе описанной Rink R.C. в 2006 г. урогенитальной мобилизации [7], нами разработан новый способ феминизирующей пластики для пациенток пубертатного возраста с высоким УВС и длинным ОМК, расчет которой представлен отдельно. Способ отличался тем, что искусственный вход во влагалище (ИВВ) формировали при помощи промежностного омега-образного кожного лоскута и двух продольных слизистых лоскутов, полученных из ОМК и уложенных в виде буквы W. Для этого заднюю стенку ИВВ на протяжении 5–7 ч условного циферблата (рис. 1) формировали путем сопоставления омега-образного кожного лоскута промежности с задней стенкой разобщенного с ОМК влагалища, предварительно рассеченного продольно Y-образным разрезом. Переднюю и боковую стенки ИВВ формировали из слизистых лоскутов ОМК. Для этого ОМК продольно рассекали на 12 и 6 ч условного циферблата. Полученные лентообразные лоскуты слизистой укладывали в форме средней части буквы W так, чтобы охватить канал влагалища от 12 ч воображаемого циферблата до контакта с каждой стороны, на 5 и на 7 ч с фиксированным узловыми швами кожным лоскутом. При этом точка А, являющаяся вершиной разреза ОМК на 6 ч, должна была примыкать к точке А1, обозначающей канал влагалища на 12 ч (рис. 1). Затем каждый лоскут слизистой разворачивали в обратную сторону и укладывали в виде боковых сторон буквы W вплотную к первоначально пришитым

участкам лентообразных лоскутов, одна лента от 5 ч до 3 ч, а другая – от 7 ч до 9 ч. Оставшиеся концы лентообразных лоскутов укладывали по направлению к уретре, как показано пунктиром на рис. 1.

Предложенный способ феминизирующей пластики и разобщения мочевых и половых путей у девочек пубертатного возраста с вирилизацией наружных половых органов выполняли при высоком УВС и длине ОМК, равной или большей 54 мм. Длина ОМК рассчитана с помощью формулы:

$$LOMK > LKP\ (12\ ч).$$

При этом:

$$LKP\ (12\ ч) = П + LKP\ (6\ ч);$$

$$LKP\ (6\ ч) = (7/12)\pi\ ДВЛ,$$

где LOMK – фактическая длина ОМК; LKP (12 ч) – длина продольного разреза, мобилизованного ОМК на 12 ч; П – длина участка слизистой между задним краем формируемого наружного отверстия уретры на 6 ч и передним краем канала влагалища на 12 ч (рис. 1).

Соблюдение расстояния П между наружным отверстием уретры и влагалищем необходимо с целью предотвращения гипермобильности уретры. Последнее проявляется смещением наружного отверстия уретры во влагалище при половом акте и является причиной посткоитального цистита. В исследовании, посвященном хирургическому лечению гипермобильности уретры у более чем 100 пациенток, минимальное расстояние между наружным отверстием уретры и входом во влагалище соответствовало 1,0 см [8].

LKP (6 ч) – длина продольного разреза, мобилизованного ОМК на 6 ч.

Коэффициент 7/12 – относительная величина, показывающая, какую долю окружности канала влагалища должна занимать длина продольного разреза ОМК на 6 ч. Так как каждый лентообразный лоскут слизистой необходимо уложить вокруг влагалища от 12 до 5 ч, с одной стороны, и от 12 до 7 ч – с другой стороны, то в угловой мере для каждого лоскута эта длина укладки составляет 5 ч. После разворота каждой ленты на 180° и укладки их в обратном направлении: одной ленты на длину от 5 до 3 ч, а другой – от 7 до 9 ч – это занимает 2 угловых часа для каждого лоскута. Итого на укладывание каждой ленты слизистой требуется необходимый угловой размер 7 ч кругового сечения влагалища, то есть 7/12 окружности канала.

Число π=3,141.

ДВЛ – диаметр кругового сечения канала влагалища, сформированного в процессе операции.

Собственно канал влагалища в патологическом состоянии обычно срощен с ОМК в месте УВС. После отсечения влагалища от места слияния хирург имеет возможность только скорректировать патологически развитую входную часть канала влагалища до указанного необходимого значения диаметра (ДВЛ). В исследованиях, посвященных феминизирующим пластикам девочек пубертатного возраста, в том числе посвященных созданию ИВВ хирургическим путем, указанный диаметр ДВЛ не превышал 24 мм и был достаточным для адекватной функции влагалища и половой жизни [9].

Подставляя в формулу вышеуказанные значения, получаем фактическую длину ОМК (LOMK), равную 54 мм:

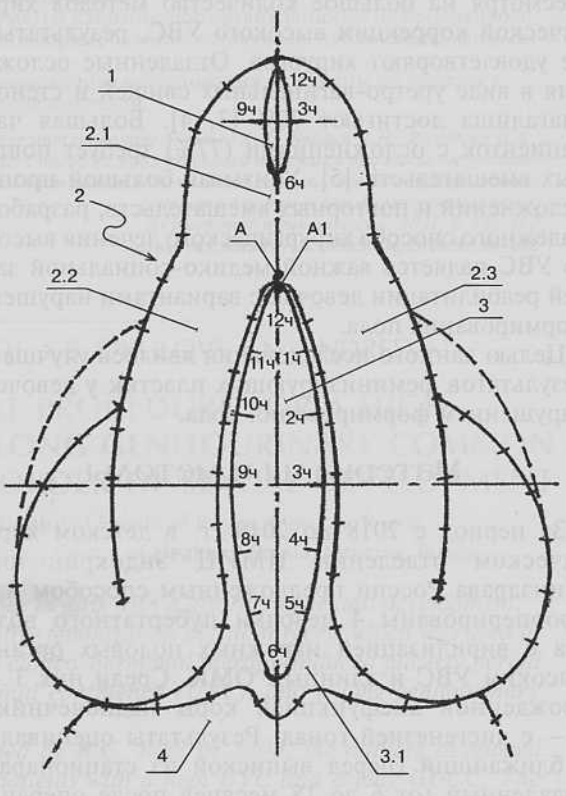
$$LKP\ (6\ ч) = 0{,}583 \times 3{,}141 \times 24\ (мм) = 44\ мм.$$

$$LKP\ (12\ ч) = 10\ (мм) + 44\ (мм) = 54\ мм.$$

$$LOMK > 54\ мм.$$

Предлагаемый способ осуществляли следующим образом. Пациентка находилась в литотомическом положении на спине. Непосредственно перед операцией под общим комбинированным наркозом проводили синусоцистоуретровагиноскопию, которая позволяла определить локализацию УВС, его уровень по отношению к тазовой диафрагме и длину ОМК. Предложенный способ выполняли при длине ОМК, равной или большей 54 мм. Устанавливали баллонированные катетеры в мочевой пузырь и во влагалище под контролем эндоскопии. В литотомическом положении пациентки на операционном столе на промежности выкраивали и отсепаровывали омега-образный кожный лоскут с вершиной в

Рис. 1. Схематическое изображение размещения поверхности слизистой, полученной путем разрезов ОМК при формировании ИВВ: А – условная точка на вершине продольного разреза на 6 часах мобилизованного канала ОМК А1 – условная точка на 12 часах передней части входной зоны влагалища, 1 – вновь формируемое выходное отверстие уретры; 2 – развертка слизистой, полученной после продольных разрезов мобилизованного канала ОМК, 2.1 – участок слизистой от уретры до точки А продольного разреза ОМК на 6 часах, 2.2, 2.3 – пара лентообразных участков слизистой, укладываемых и пришиваемых вокруг передней и боковых частей по сторонам до 5 и до 7 часов входной зоны канала влагалища соответственно; 3 – формируемая входная зона канала влагалища, 3.1 – участок слизистой задней части входной зоны влагалища, сформированный с использованием Y-образного разреза; 4 – участок омега-образного кожного лоскута промежности, подшиваемого к задней части формируемой входной зоны влагалища.



области отверстия ОМК и основанием в проекции УВС (рис. 2А). Общий мочеполовой канал циркулярно мобилизовали до пубо-уретральной связки (рис. 2Б), которая определялась как плотный тяж, фиксирующий промежностный участок уретры к лону. Продолжая мобилизовать заднюю и боковые стенки влагалища, УВС, изначально высоко расположенное, перемещали к промежности за катетер, установленный во влагалище, о чем свидетельствовал пальпируемый в суженной дистальной части влагалища баллон катетера. В проекции УВС, пальпаторно ориентируясь на раздутый баллон катетера, влагалище отсекали от ОМК по границе слияния, а дефект уретры ушивали в поперечном направлении внутренним узловым швом (рис. 2В, 2Г). Мобилизованную заднюю стенку влагалища рассе-

Рис. 2. Этапы операции. Объяснение в тексте

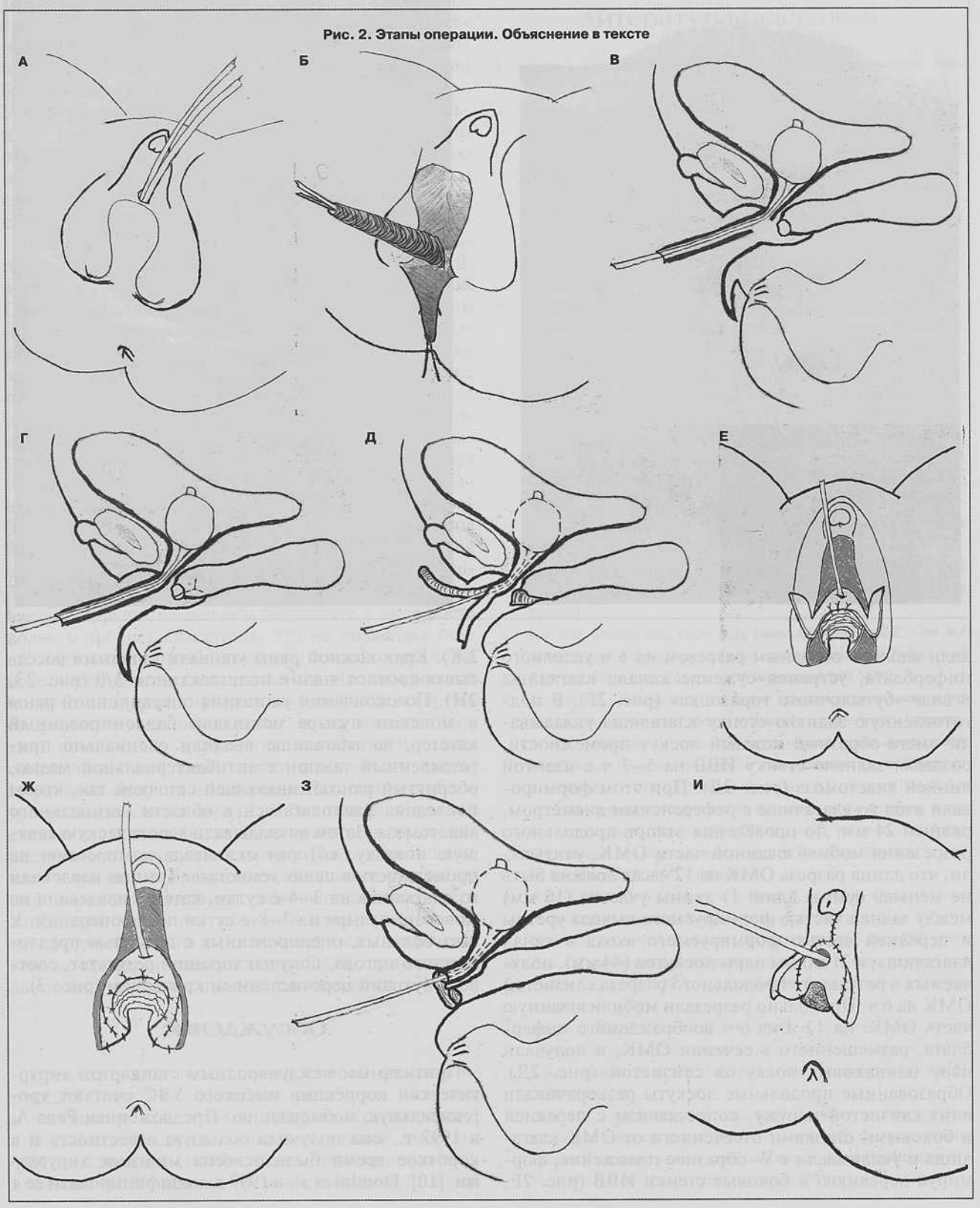
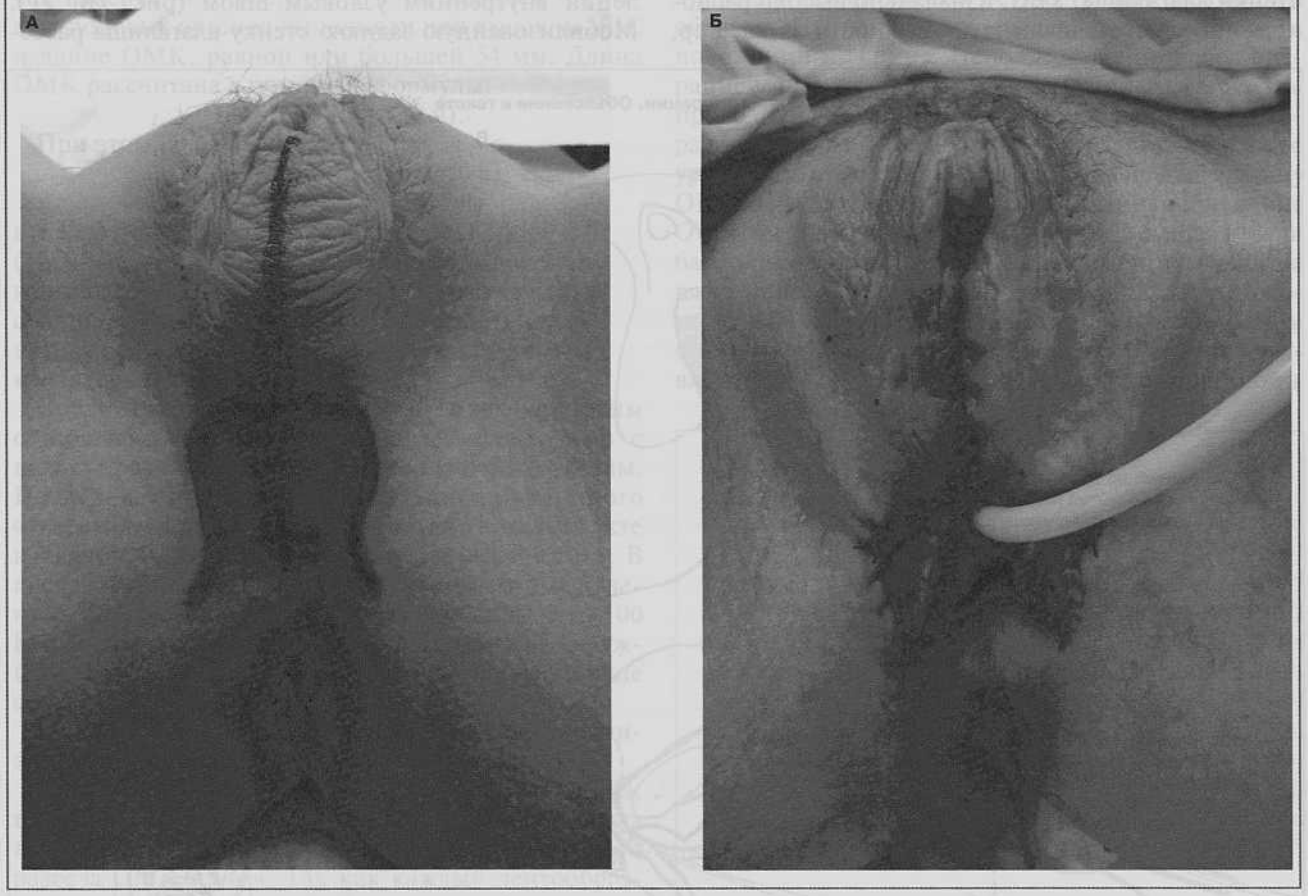


Рис. 3. Пациентка 17 лет с врожденной дисфункцией коры надпочечников, дефицитом 21-гидроксилазы, сольтеряющей формой
В 2007 г. проведен первый этап феминизирующей пластики в объеме пластики гипертрофированного клитора. А. До операции наружные половые органы развиты неправильно (состояние после клитеролабиопластики в возрасте 4 лет). На фоне хорошей эстрогенизации вход в ОМК открывается отверстием (Ch16) над мошонкообразными большими половыми губами, непосредственно под предполагаемой передней спайкой и частично сохраненной головкой клитора, гименальное кольцо и наружное отверстие уретры не визуализируются, Таннер 4 (B 3, P 4), Me с 14 лет регулярные. Б. Непосредственно после операции наружные половые органы сформированы по женскому типу, уретра и влагалища открываются отдельно, ИВВ влажный, слизистый.



кали вдоль Y-образным разрезом на 6 ч условного циферблата, устраняя сужение канала влагалища в виде «бутылочного горлышка» (рис. 2Г). В подготовленную заднюю стенку влагалища укладывали омега-образный кожный лоскут промежности, создавая заднюю стенку ИВВ на 5–7 ч с извитой линией анастомоза (рис. 2Д). При этом формировали вход во влагалище с референсным диаметром, равным 24 мм. До проведения этапов продольного разрезания мобилизованной части ОМК, учитывали, что длина разреза ОМК на 12 часах должна быть не меньше суммы длин: 1) длины участка (10 мм) между задней частью формируемого выхода уретры и передней частью формируемого входа в канал влагалища; и 2) длины пары лоскутов (44 мм), получаемых в результате продольного разреза слизистой ОМК на 6 ч. Продольно разрезали мобилизованную часть ОМК: на 12 и на 6 ч воображаемого циферблата, размещенного в сечении ОМК, и получали пару одинаковых лоскутов слизистой (рис. 2Д). Образованные продольные лоскуты разворачивали вниз слизистой наружу, сопоставляли с передней и боковыми стенками отсеченного от ОМК влагалища и укладывали в W-образное положение, формируя переднюю и боковые стенки ИВВ (рис. 2Е, 2Ж). Края кожной раны ушивали узловыми рассасывающимися швами полиглактином 3/0 (рис. 2З, 2И). По окончании ушивания операционной раны в мочевом пузыре оставляли баллонированный катетер, во влагалище вводили специально приготовленный тампон с антибактериальной мазью, обернутый ранозаживляющей сеточкой так, чтобы последняя располагалась в области вагинального анастомоза. Затем накладывали асептическую давящую повязку, которая оказывала компрессию на промежность в целях гемостаза. Тампон извлекали из влагалища на 3–4-е сутки, катетер извлекали из мочевого пузыря на 7–8-е сутки после операции. У всех больных, оперированных с помощью предложенного метода, получен хороший результат, соответствующий перечисленным критериям (рис. 3).

Обсуждение

Признанным международным стандартом хирургической коррекции высокого УВС считают урогенитальную мобилизацию. Предложенная Pena A. в 1997 г., она получила большую известность и в короткое время была освоена многими хирургами [10]. Domini et al. в 1997 г. модифицировали ее с

использованием переднего сагиттального трансаноректального доступа [11], преимуществом которого является полная визуализация области УВС, что позволяет прецизионно, без повреждений сфинктерного аппарата мочевого пузыря выделить и низвести влагалище на промежность. Низкий процент осложнений (4%) вызывает большой интерес к данному методу, в том числе и у отечественных хирургов [12, 13]. Однако сложность хирургической техники, вовлечение в процесс пищеварительного тракта и необходимость специальной предоперационной и послеоперационной схемы ведения больных делают данный метод менее популярным. У пациенток постпубертатного возраста сагиттальный трансаноректальный способ феминизации отличается бóльшей трудностью и длительностью в связи с повышенной кровоточивостью тканей и сложностью нахождения нужного для диссекции слоя.

Наиболее популярная модификация урогенитальной мобилизации, разработанная Rink R.C. et al. в 2006 г., отличается использованием слизистой ОМК для создания ИВВ [7]. При высоком УВС они предложили пересекать лобно-уретральную связку или мобилизовать от уретры переднюю стенку влагалища для свободного перемещения его к коже промежности либо сочетать эти два приема в случае недостаточной мобилизации. Недостатком указанного способа укладки слизистой является сложность его воспроизведения с риском отдаленных осложнений в виде роста волос и сухости искусственного входа во влагалище. Ширины фартукообразного лоскута не хватает для закрытия дефектов боковых стенок влагалища, которые приходится закрывать мобилизованной кожей больших половых губ. Использование кожи отрицательно сказывается на функциональном результате в виде роста волос в просвет влагалища, что не позволяет осуществлять полноценную гигиену половых органов и ведет к ухудшению качества жизни. Неоднократный поворот пациентки пубертатного возраста во время операции трудно осуществим из-за веса пациентки, возможного нарушения целостности схемы сопровождающей диагностики и опасности инфицирования операционной раны. Рассечение лобно-уретральной связки и/или мобилизация передней стенки влагалища могут быть причиной послеоперационного недержания мочи. Последнее возникает в связи с повреждением фиксации уретры и/или нервного сплетения, обеспечивающего удерживающий механизм мочевого пузыря. Авторами не сформулированы и не представлены количественные критерии оценки длины ОМК, при которой возможно успешное проведение операции [7].

Заключение

Предложенный нами новый способ феминизирующей пластики позволяет разобщить мочевые и половые пути у девочек пубертатного возраста с вирилизацией наружных половых органов, высоким УВС и длинным ОМК, создать функциональный, влажный ИВВ с возможностью адекватной половой жизни в будущем. Извитая линия анастомоза ИВВ позволяет избежать стеноза влагалища. Нет необходимости выполнять мобилизацию передней стенки влагалища и пересечение лобно-уретральной связки, как у прототипа, что исключает риск возникновения нарушения мочеиспускания. При этом представлен расчет минимальной длины ОМК, требуемый для успешного выполнения операции.

Литература/References

1. *Prader A.* Die Häufigkeit des kongenitalen androgenitalen Syndroms. Helv. Pediatr. Acta. 1958; 13: 426-31.
2. *Marei M.M., Fares A.E., Abdelsattar A.H., Abdullateef K.S., Seif H., Hassan M.M.* et al. Anatomical measurements of the urogenital sinus in virilized female children due to congenital adrenal hyperplasia. J. Pediatr. Urol. 2016; 12(5): 282.e1-282. e8. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpurol.2016.02.008.
3. *Sircili M.H.P., Bachega T.S.S., Madureira G., Gomes L., Mendonca B.B., Dénes F.T.* Surgical treatment after failed primary correction of urogenital sinus in female patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia: Are good results possible? Front. Pediatr. 2016; 4: 118. https://dx.doi.org/10.3389/fped.2016.00118.
4. *Podesta M., Urcullo J.* Perineal mobilization of the common urogenital sinus for surgical correction of high urethrovaginal confluence in patients with intersex disorders. J. Pediatr. Urol. 2008; 4(5): 352-8. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpurol.2008.02.009.
5. *Фомина М.А., Бижанова Д.А., Арзамасцева Л.В., Протасов А.А., Карманов М.Е., Дядик Т.Г.* Оценка результатов феминизирующей пластики у девочек-подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников в отдаленном послеоперационном периоде. Детская больница. 2010; 2: 35-9. [Fomina M.A., Bizhanova D.A., Arzamastseva L.V., Protasov A.A., Karmanov M.E., Dyadik T.G. Evaluation of the results of feminizing plastic surgery in adolescent girls with congenital adrenal hyperplasia in the long-term period. Children's Hospital. 2010; 2: 35-9. (in Russian)].
6. *Лопаткин Н.А.*, ред. Руководство по урологии. Т. 2. М.: Медицина; 1998: 368. [Lopatkin N.A., ed. Urology guide. Vol.2. M: Medicine; 998: 368. (in Russian)].
7. *Rink R.C., Metcalfe P.D., Kaefer M.A., Casale A.J., Meldrum K.K., Cain M.P.* Partial urogenital mobilization: a limited proximal dissection. J. Pediatr. Urol. 2006; 2(4): 351-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpurol.2006.04.002.
8. *Комяков Б.К., Родыгин Л.М.* Результаты хирургического лечения гипермобильности и эктопии уретры у женщин с хроническим циститом. В кн.: Материалы IV городской научно-практической конференции «Актуальные вопросы урологии и гинекологии». Санкт-Петербург, 4 декабря 2009 г. СПб.; 2009: 49-51. [Komyakov B.K., Rodygin L.M. Results of surgical treatment of hypermobility and ectopia of the urethra in women with chronic cystitis. Materials of the IV city scientific and practical conference "Topical issues of urology and gynecology". St. Petersburg. December 4, 2009. St. Petersburg; 2009: 49-51. (in Russian)].
9. *Nidal S., Kocherov S., Jaber J., Levi-Kedmi F., Farkas A., Chertin B.* Sexual function and voiding status following one stage feminizing genitoplasty. J. Pediatr. Urol. 2020; 16(1): 97.e1-97.e6. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpurol.2019.11.017.
10. *Pena A.* Total urogenital mobilization – an easier way to repair cloacas. Eur. J. Pediatr. Surg. 1997; 32(2): 263-7; discussion 267-8. https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3468(97)90191-3.
11. *Domini R., Rossi F., Ceccarelli P.L., De Castro R.* Anterior sagittal transanorectal approach to the urogenital sinus in adrenogenital syndrome: preliminary report. J. Pediatr. Surg. 1997; 32(5): 714-6. https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3468(97)90012-9.
12. *Salle J.L., Lorenzo A.J., Jesus L.E., Leslie B., AlSaid A., Macedo F.N.* et al. Surgical treatment of high urogenital sinuses using the anterior sagittal transrectal approach: a useful strategy to optimize exposure and outcomes. J. Urol. 2012; 187(3): 1024-31. https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2011.10.162.

13. *Каганцов И.М., Ширяев Н.Д., de Castro R.* Хирургическая коррекция высокого урогенитального синуса у девочек с врожденной гиперплазией надпочечников передним сагиттальным трансаноректальным доступом. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2018; 8(1): 13-22. [Kagantsov I.M., Shiryaev N.D., de Castro R. Surgical correction of the high urogenital sinus in girl with congenital adrenal hyperplasia using the anterior sagittal transanorectal approach. Journal of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Reanimatology. 2018; 8(1): 13-22. (in Russian)].

Поступила 15.02.2021
Принята в печать 01.06.2021
Received 15.02.2021
Accepted 01.06.2021

Сведения об авторах:
Аникиев Александр Вячеславович, к.м.н., врач отделения детской хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, +7(916)510-16-43, anikieal70@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6448-6842, 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.
Бровин Дмитрий Николаевич, к.м.н., заведующий отделением детской хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, brovin-dn@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3734-6510, 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.
Володько Елена Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, okulov20@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4667-214X, 125993, Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, okulov20@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8921-2856, 125993, Москва, Россия, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, директор Института репродуктивной медицины, заведующая отделением эндокринной гинекологии, профессор кафедры эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, endogin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5949-1815, 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.
Автор, ответственный за переписку: Александр Вячеславович Аникиев, anikieal70@gmail.com

Authors' information:
Alexander V. Anikiev, PhD, surgeon of Pediatric Surgeon Department, National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, +7(916)510-16-43, anikieal70@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6448-6842, 117036, Russia, Moscow, Dm. Ulyanova str., 11.
Dmitriy N. Brovin, PhD, Head of Pediatric Surgeon Department, National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, brovin-dn@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3734-6510, 117036, Russia, Moscow, Dm. Ulyanova str., 11.
Elena A. Volodko, Dr. Med. Sci., Professor of Pediatric Surgery Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, okulov20@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4667-214X, 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1 b.1.
Alexey B. Okulov, Dr. Med. Sci., Professor of Pediatric Surgery Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, okulov20@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-8921-2856, 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1 b.1.
Elena N. Andreeva, Dr. Med. Sci., Professor, Director of Reproductive Medicine Institution, Head of Endocrine Gynecology Department, Professor of Department of Endocrinology, National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, endogin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5949-1815, 117036, Russia, Moscow, Dm. Ulyanova str., 11.
Corresponding author: Alexander V. Anikiev, anikieal70@gmail.com

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
21-23 октября 2021 года состоится

XX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общественности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей. Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будет проходить Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии "вопрос-ответ" и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 10 июля 2021 года.

Организаторы конгресса:
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Реклама 16+

2021

Москва, 21-23 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
Оргкомитет XX Российского Конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

©Коллектив авторов, 2021

А.О. БАРЕГАМЯН[1,2], М.К. ПЕТРОСЯН[1], А.С. ЧОПИКЯН[1], Г.А. БЕГЛАРЯН[1,2]

СЕКСУАЛЬНОЕ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

[1]Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци, Ереван, Армения
[2]Медицинский центр «Бегларян», Ереван, Армения

Актуальность: *Подростки имеют особые потребности в области сексуального и репродуктивного здоровья, которые остаются неудовлетворенными. В основном это происходит из-за недостатка знаний, социальной стигмы, а также законов и политики, запрещающих аборты и обеспечение контрацептивами не состоящих в браке подростков.*

Цель: *Оценка состояния сексуального и репродуктивного здоровья девочек-подростков и влияния современных информационных технологий на их психическое здоровье, психосексуальное и психосоциальное развитие.*

Материалы и методы: *В исследование включены 700 подростков 10–19 лет, отобранных случайным образом в разных регионах Армении, включая Ереван.*

Результаты: *Установлена общая связь между использованием подростками социальных сетей и отрицательным показателем сексуального и репродуктивного здоровья. В Армении 69,8% подростков не имеют информации о противозачаточных средствах, 55,3% не знают об инфекциях, передающихся половым путем. Ускоренное половое развитие зарегистрировано у 21,3% подростков в возрасте до менархе и у 18,3% – до 19 лет. Задержка полового развития зарегистрирована у 15,6% подростков в возрасте до менархе и у 7,2% – до 19 лет. Замедленное половое развитие зарегистрировано у 12,2% подростков в возрасте до менархе и у 5,3% – до 19 лет. Раннее начало половой жизни увеличивает риск инфекций, передаваемых половым путем (44,7%), в том числе вируса папилломы человека (15,9%).*

Заключение: *Просвещение в вопросах сексуального и репродуктивного здоровья и ограничение использования социальных сетей являются ключом к снижению негативного воздействия современных информационных технологий на сексуальное, психическое и репродуктивное здоровье девочек-подростков. Подросткам необходимы соответствующее их возрасту всестороннее половое воспитание, эффективное медицинское обслуживание и благоприятная среда для роста и развития.*

Ключевые слова: *девочки-подростки, сексуальное и репродуктивное здоровье, психическое здоровье, психосексуальное развитие.*

Вклад авторов: Барегамян А.О. – концепция и дизайн исследования; Барегамян А.О., Петросян М.К. – сбор и анализ данных; Барегамян А.О., Чопикян А.С. – статистический анализ; Барегамян А.О. – подготовка рукописи; Бегларян Г.А. – редактирование рукописи.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и Государственного комитета по науке Республики Армения в рамках исследовательского проекта № 19YR-3B063.
Благодарность: Авторы выражают благодарность всем участникам, а также административному и медицинскому персоналу медицинских центров Еревана, которые участвовали в исследовании.
Согласие пациентов на публикацию: Матери пациенток подписали информированное согласие на публикацию данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Барегамян А.О., Петросян М.К., Чопикян А.С., Бегларян Г.А. Сексуальное и репродуктивное здоровье девочек-подростков. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 164-173
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.164-173

©A group of authors, 2021

H.H. BAREGHAMYAN[1,2], M.K. PETROSYAN[1], A.S.CHOPIKYAN[1], G.A. BEGLARYAN[1,2]

SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH OF ADOLESCENT GIRLS

[1]Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia
[2]Beglaryan Medical Center, Yerevan, Armenia

Background: *Adolescents have special sexual and reproductive health needs that remain unmet, mainly due to lack of knowledge, social stigma, and laws and policies, which prevent the provision of contraception and abortion to unmarried adolescents.*

Objective: *The study aims to assess adolescent girls' sexual and reproductive health status and the impact of modern information technologies on their mental health and psychosexual and psychosocial development.*

Materials and methods: *The study subject is a group of 10–19 years old adolescent girls (n=700) randomly selected from different regions of Armenia, including Yerevan.*

Results: *There is a general connection between adolescents' social media use and negative indicators of sexual and reproductive health. In Armenia 69.8% of adolescents don't have any information about contraceptives, and 55.3% of adolescents don't have any information about sexually transmitted infections. Accelerated sexual*

development has been registered among 21.3% of adolescents before menarche and 18.3% up to 19 years. Delayed sexual development has been documented among 15.6% of adolescents before menarche and 7.2% up to 19 years. Suppressed sexual development has been registered in 12.2% of adolescents before menarche and 5.3% up to 19 years. Early sexual debut increases the risk of sexually transmitted infections (44.7%), including Human papillomavirus (15.9%).

Conclusion: *Sexual and reproductive health education and limited use of social media are keys to reducing the adverse effect of modern information technologies on adolescent girls' sexual, mental, and reproductive health. Adolescents need age-appropriate comprehensive sex education, adequate health service, and supportive environments for growth and development.*

Keywords: *adolescent girls, sexual and reproductive health, mental health, psychosexual development.*

Authors' contributions: Bareghamyan H.H. – concept and design of the study; Bareghamyan H.H., Petrosyan M.K. – data collection and analysis; Bareghamyan H.H., Chopikyan A.S. – statistical analysis; Bareghamyan H.H. – manuscript preparation; Beglaryan G.A. – manuscript editing.
Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.
Funding: This study was conducted with the financial support of the Ministry of Education and the State Committee for Science of the Republic of Armenia within the framework of research project No. 19YR-3B063.
Gratitude: The authors express their gratitude to all the participants, as well as to the administrative and medical staff of Yerevan medical centers who participated in the study.
Patient Consent for Publication: Mothers of patients provided informed consent for the publication of data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Bareghamyan H.H., Petrosyan M.K., Chopikyan A.S., Beglaryan G.A. Sexual and reproductive health of adolescent girls. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 164-173 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.164-173

Подростковый возраст – это переходный этап физического и умственного развития человека, происходящий до наступления половой зрелости и заканчивающийся взрослой жизнью. Сексуальность, выражение интереса, ориентации и предпочтений являются нормальной частью подросткового возраста. Сексуальность подростка включает в себя множество факторов, таких как развитие интимных партнерских отношений, гендерная идентичность, сексуальная ориентация, религия и культура [1].

Подростки имеют особые потребности в области сексуального и репродуктивного здоровья, которые остаются неудовлетворенными. В основном это происходит из-за недостатка знаний, социальной стигмы, а также законов и политики, запрещающих аборты и обеспечение контрацептивами не состоящих в браке подростков [2]. В настоящее время подростки живут в новой, огромной и сложной виртуальной вселенной, даже если они продолжают свою жизнь в реальном мире [3]. Эти среды могут быть как «нормальными», так и патологическими.

Существует общая связь между использованием подростками социальных сетей и отрицательными показателями здоровья, плохим качеством сна, тревожностью и депрессией [4].

Целью данного исследования является изучение сексуального и репродуктивного здоровья девочек-подростков в Армении и оценка влияния современных информационных технологий на их академическую успеваемость, психическое здоровье, психосексуальное и психосоциальное развитие.

Материалы и методы

В исследование включены 700 подростков в возрасте 10–19 лет, отобранных случайным образом в разных регионах Армении, включая Ереван. В связи с пандемией коронавирусной инфекции COVID-19 объявления о проведении анкетирования регулярно публиковались в социальных сетях (Facebook, Instagram), что дало возможность обеспечить репрезентативность выборки. Родителям потенциальных участников – подростков в возрасте от 10 до 19 лет – по электронной почте была отправлена общая информация о настоящем исследовании и безопасная ссылка на форму согласия родителей.

После сбора данных 700 девочек-подростков, полученных из специально разработанных анкет, были созданы 2 группы.

В первую группу вошли 230 (32,9%) девочек-подростков в возрасте до менархе. Во вторую группу включены 470 (67,1%) девочек-подростков в возрасте от менархе до 19 лет. Внутренняя согласованность анкеты оценивалась путем вычисления коэффициента Кронбаха (α=815; p<0,05).

В исследовании оценивается состояние репродуктивного и сексуального здоровья и влияние современных информационных технологий на прогресс обучения, психическое здоровье, психосексуальное и психосоциальное развитие подростков в Армении.

Данные были собраны в период с мая 2020 г. по сентябрь 2020 г. и проанализированы путем разделения полученных сведений на следующие разделы.

1. Исходные демографические данные.
2. Сведения о менструальной функции.
3. Данные об уровне образования и частоте проверки социальных сетей (дополнительные/поддельные аккаунты в Facebook, Instagram, YouTube).

Интернет-активность в образовательных и других целях оценивалась путем сбора информации о том, сколько часов в неделю участники проводили в Интернете в образовательных целях, в

онлайн-играх и в чатах/общении (определяемом как использование Интернета в свободное время). Варианты ответов включали «нет», «менее 5 ч», «от 5 до 10 ч», «от 10 до 15 ч», «от 15 до 20 ч» и «более 20 ч». Для аналитических целей эти варианты были записаны по шкале Лайкерта в диапазоне от 1 (нет) до 6 (более 20 ч), которые позже были объединены для создания коэффициента Кронбаха (α=0721; p<0,05). Сумма баллов каждой группы в этом исследовании представляет собой общее количество времени, потраченного на эти развлекательные онлайн-мероприятия.

4. Данные о сексуальном здоровье (возраст начало половой жизни, использование противозачаточных средств, информация об инфекциях, передающихся половым путем).

5. Медицинские данные о беременности и родах (выкидыши, аборты, количество беременностей, осложнения беременности, роды).

6. Данные, касающиеся использования социальных сетей и психического здоровья.

7. Данные, касающиеся использования социальных сетей и расстройств пищевого поведения.

Письменное информированное согласие было запрошено у родителей или опекунов подростка при первом посещении. Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. Проект обсужден и одобрен этическим комитетом Ереванского государственного медицинского университета им. Мхитара Гераци и проводился при финансовой поддержке Министерства образования и Государственного комитета по науке Республики Армения в рамках исследовательского проекта № 19YR-3B063.

Методы оценки

1. Шкала депрессии Бека (Back Depression Inventory).

Оценка депрессивных симптомов осуществлялась с помощью шкалы депрессии Бека (ШДБ). Тестирование с применением ШДБ проводилось всем участникам в виде заполнения анкет самостоятельно или в ходе опроса в первый день посещения. ШДБ, включающая 21 пункт, является широко используемым и проверенным инструментом оценки депрессивного синдрома (Beck A.T. et al., 1961). Суммарный балл составляет от 0 до 63, причем более высокие суммы баллов отражают более тяжелую депрессию. Результаты теста интерпретируются следующим образом: 1–10 – вариации, считающиеся нормой; 11–16 – легкая депрессия; 17–20 – пограничная клиническая депрессия; 21–30 – умеренная депрессия; 31–40 – тяжелая депрессия; более 40 – крайне тяжелая депрессия.

2. Шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory).

Шкала тревоги Спилбергера состоит из 2 частей, раздельно оценивающих ситуативную или реактивную тревожность (20 пунктов) и личную тревожность (20 пунктов). По каждому пункту необходимо дать один из четырех вариантов ответа: 1 – почти никогда, 2 – иногда, 3 – часто, 4 – почти всегда. Состояние тревоги считается опасным в широком диапазоне ситуаций, при которых стресс носит реактивный характер и проявляется тревогой и нервным напряжением.

3. Психосексуальные стадии развития по Фрейду.

Мы оценили психосексуальное развитие девочек-подростков с учетом психосексуальных стадий по Фрейду. Успешное прохождение данных стадий психосексуального развития приводит к формированию здоровой личности.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS 14.0 (Social Sciences Inc., США) с применением параметрических и непараметрических методов. Для оценки различий в пропорциях использовался критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера, а для сравнения различий средних значений – t-критерий Стьюдента.

Результаты

В первой группе 230 (100%) девочек-подростков учатся в школе. Из них 79 (34,3%) и 17 (7,4%) имеют отличную и удовлетворительную успеваемость соответственно. 23 (10%) подростка-инвалида ходят в инклюзивную школу. Во второй группе 190 (40,4%) подростков учатся в средней школе, 40 (8,5%) – в профессионально-техническом училище и 70 (14,9%) – в университете. Отличная и удовлетворительная успеваемость зафиксирована у 63 (13,4%) и 38 (8,1%) подростков соответственно. 53 (11,3%) подростка-инвалида из второй группы ходят в инклюзивную школу. В исследовании также оценивалось семейное положение подростков обеих групп. 200 (42,6%) подростков из второй группы ведут половую жизнь, из них 140 (29,8%) состоят в браке и 30 (6,4%) разведены (табл. 1). Девочки-подростки из первой группы проводят в Интернете в среднем 18 ч в неделю. Девочки-подростки из второй группы проводят в сети 42 ч в неделю, то есть в среднем 6 ч в день. Участницы второй группы проводят в социальных сетях и онлайн-играх значительно больше времени, чем участницы первой группы (p<0,05). Во второй группе выявлена прямая корреляция между средним временем, затрачиваемым на онлайн-игры, и результатами ШДБ (r=0,518; p<0,05).

Ежедневное чрезмерное использование СМИ отрицательно сказывается на здоровье всех подростков, делая их более склонными к тревоге и депрессии. В первой группе наблюдалась прямая связь между подростковой инвалидностью и депрессией. В первой группе подростки не используют социальные сети и онлайн-игры более 15 ч в неделю без разрешения родителей. В результате они не подвержены тяжелой депрессии. Это может быть связано с национальными особенностями, когда родители запрещают частое пользование Интернетом и поощряют обучение, дворовые игры и физическую активность.

По сравнению с первой группой девочки-подростки из второй группы подвержены высокому риску тяжелой и крайне тяжелой депрессии, поскольку

они проводят в Интернете более 15 ч в неделю. Хотя социальные сети создают некоторые преимущества с точки зрения образования, для подростков они также несут угрозы. Основной риск, связанный с посещением веб-сайтов, заключается в том, что они делятся сведениями сексуального характера с неизвестными людьми, а затем подвергаются сексуальным домогательствам. Подростки тоже могут представлять опасность друг для друга. Они делятся большим количеством личной информации о своей жизни или даже публикуют ложную информацию о себе. Подростки с умеренной, тяжелой и крайней депрессией проверяют социальные сети более 15 ч в неделю. 200 (42,6%) подростков не желали общаться с друзьями и семьей.

Средний возраст менархе составил 11,7 года. По сравнению с подростками первой группы аномальные маточные кровотечения зарегистрированы у 233 (49,6%) подростков, а нерегулярный менструальный цикл – у 320 (68,1%) подростков из второй группы. Чрезмерное увеличение или снижение массы тела, эмоциональный стресс, расстройства пищевого поведения, такие как анорексия или булимия, упражнения на выносливость и использование противозачаточных средств могут вызвать нерегулярные кровотечения. Мы обнаружили связь между всеми перечисленными выше факторами и разработали индивидуальные подходы к устранению нарушения менструального цикла для каждой участницы этого исследования.

Таким образом, все подростки, включенные в это исследование, имеют высокий риск сексуальной и репродуктивной дисфункции. Если в первой группе нам необходимо принять профилактические меры для того, чтобы общество было здоровым, то во второй группе нам необходимы незамедлительные меры по устранению проблем, связанных с сексуальным и репродуктивным здоровьем в Армении.

Подростки имеют ограниченный доступ к просвещению по вопросам сексуального и репродуктивного здоровья и предупреждения беременности. 328 (69,8%) подростков из второй группы не имеют

Таблица 1. Сравнительные характеристики участниц исследования

Характеристики	До менархе, *n*=230		От менархе до 19 лет, *n*=470	
	n	%	*n*	%
Образовательный уровень				
Средняя школа или ниже	230	100	190	40,4
Профессиональная школа	–	–	40	8,5
Университет	–	–	70	14,9
Успеваемость				
Отлично	79	34,3	63	13,4
Хорошо	134	58,3	199	42,3
Удовлетворительно	17	7,4	38	8,1
Половая жизнь				
Да	–	–	200	42,6
Нет	–	–	270	57,4
Семейное положение				
Замужем	–	–	140	29,8
Не замужем	230	100	300	63,8
Разведена	–	–	30	6,4
Количество детей в семье				
1	146	63,5	299	63,6
2	68	29,5	131	27,9
3 и более	16	7,0	40	8,5
Количество подростков с ограниченными возможностями				
Подростки-инвалиды	23	10,0	53	11,3
Наличие своей комнаты				
Имеет	80	34,8	270	57,4
Не имеет	150	65,2	200	42,6

информации о противозачаточных средствах, а 260 (55,3%) подростков не знают об инфекциях, передающихся половым путем. При этом, согласно нашим исследованиям, сексуально активными являются 200 (42,6%) подростков ($p>0,05$). Среди 116 (24,7%) подростков по крайней мере у одного подростка была выявлена инфекция, передаваемая половым путем, а 94 (20%) девочки-подростки прошли курс лечения от инфекций, передаваемых половым путем (табл. 2). 49 (10,4%) подростков с положительными результатами теста на наличие вируса папилломы человека (ВПЧ) (16,18, 31, 33, 35, 39) склонны к развитию рака шейки матки.

Таким образом, подростки имеют ограниченный доступ к просвещению по вопросам сексуального и репродуктивного здоровья и предупреждения беременности. Раннее начало половой жизни увеличивает риск инфекций, передаваемых половым путем, в том числе ВПЧ. Это делает девочек-подростков более склонными к ранним и нежелательным беременностям, выкидышам, преждевременным родам, гинекологическим заболеваниям, дальнейшим акушерским осложнениям и репродуктивным потерям.

Основные характеристики общей связи между использованием подростками социальных сетей и негативным показателем сексуального и репродуктивного здоровья представлены в таблице 3.

Ускоренное половое развитие зарегистрировано у 49 (21,3%) подростков до менархе и у 86 (18,3%) подростков от менархе до 19 лет. Подростки с ускоренным половым развитием выглядят как зрелые женщины, и поэтому они должны быть достаточно рано информированы о методах предотвращения беременности и инфекций, передаваемых половым путем.

Задержка полового развития зарегистрирована у 36 (15,6%) подростков до менархе и у 34 (7,2%) подростков от менархе до 19 лет. Подростки с задержкой полового развития довольно инфантильны, застенчивы, мало общаются, закрепощены на уроках.

Подавление полового развития зарегистрировано у 28 (12,2%) подростков до менархе и у 25 (5,3%) подростков от менархе до 19 лет.

Подростки, склонные к подавлению психосексуального развития, имеют отличные успехи в учебе, но испытывают трудности в семейных отношениях. В связи с этим им приходится преодолевать депрессивные симптомы в виртуальной реальности (Youtube, Facebook, Instagram). Подростки, склонные к задержке психосексуального развития, проводят много времени в социальных сетях и подвержены высокому риску нарушения психического здоровья.

С одной стороны, частое использование социальных сетей приводит к расстройствам пищевого поведения (нервная анорексия, нервная булимия, нездоровое пищевое поведение) и физическим признакам зависимости (сухость глаз, бессонница, боль в спине, шее, запястьях, головная боль) (табл. 3).

С другой стороны, частое использование социальных сетей приводит к проблемам с вниманием, гиперактивности/импульсивности, симптомам расстройства поведения, тревоги и низкой физической активности в обеих группах (табл. 3). Наиболее выражена ситуативная тревожность. В первой группе ее уровень составил 41 (17,8%), а во второй – 68 (14,5%). Индивидуальная тревожность носила сравнительно инертный психологический характер. Существенных различий в ситуационной тревожности между группами не выявлено ($p>0,05$). Депрессивные симптомы были более выражены во второй группе по сравнению с первой группой подростков. Во второй группе 58 (12,3%) девочек-подростков страдали чувством одиночества, которое подвергало их большему риску депрессии и расстройства поведения.

Симптомы расстройства поведения (агрессивное, деструктивное, лживое поведение, нарушение правил) были более выражены во второй группе ($p<0,01$).

Гиперактивно-импульсивный тип синдрома дефицита внимания с гиперактивностью отмечен у 60 (26,1%) подростков, проблемы с вниманием - у 65 (28,3%) девочек-подростков первой группы (табл. 3). Новым фактом, выявленным в нашем исследовании, стало то, что использование социальных сетей в ночное время и эмоциональный вклад в социальные сети более тесно связаны с бессонницей, чем использование социальных сетей в целом во второй группе. Это говорит о том, что использование социальных сетей в постели (что приводит к более позднему отходу ко сну и сокращению продолжительности сна) может объяснить наблюдаемую связь между использованием социальных сетей и бессонницей, а также связь между использованием социальных сетей и более низким уровнем физической активности. Данные результаты ясно показывают, что качество сна связано с использованием социальных сетей и психическим здоровьем, депрессивными симптомами, симптомами тревоги и низкой самооценкой.

Обсуждение

Хотя Интернет с образовательной точки зрения является незаменимым источником информации, он также представляет серьезную угрозу в подростковом возрасте. Подростки не умеют отличать полезную информацию от бесполезной. Они воспринимают информацию, полученную с компьютера и телевизора, такой, какая она есть, и стараются скопировать ее в повседневной жизни. Использование мобильных телефонов, смартфонов, iPad и компьютеров оказывает значительное влияние на здоровье, половое развитие, а также агрессивное и рискованное поведение подростков. Исследование показало, что подростки, которые проводят больше времени в Интернете и используют социальные сети, как правило, испытывают более высокий уровень тревожности и депрессии. Эти результаты совпадают с результатами других исследователей [5]. Сильная эмоциональная связь с социальными сетями влияет на качество сна, усиливая беспокойство, которое, как известно, способствует бессоннице. Подобные результаты были зарегистрированы и другими авторами [6]. Сроки

Таблица 2. Характеристики репродуктивного и сексуального здоровья подростков

Характеристики	До менархе, *n*=230		От менархе до 19 лет, *n*=470	
	n	%	*n*	%
Количество выкидышей				
1	–	–	24	5,1
2 и более	–	–	8	1,7
Количество абортов				
1	–	–	40	8,5
2 и более	–	–	18	3,8
Получение информации о противозачаточных средствах				
Не знают	–	–	328	69,8
Информированы, но не используют	–	–	58	12,3
Информированы и используют	–	–	84	17,9
Инфекции, передающиеся половым путем				
Имели и лечились	–	–	94	20
Имеют и не лечатся	–	–	116	24,7
Не знают	–	–	260	55,3
Вирус папилломы человека				
16, 18, 31, 33, 35, 39	–	–	49	10,4
6, 11	–	–	18	3,8
45, 51, 52–59	–	–	8	1,7
Вакцинация HPV	–	–	69	14,7
Течение беременности				
Угрожающий выкидыш	–	–	89	52,4
Угрожающие преждевременные роды	–	–	80	47,1
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	–	–	51	30,0
Анемия беременности	–	–	56	32,9
Токсикоз беременности	–	–	50	29,4
Преэклампсия	–	–	42	24,7
Преждевременное отделение плаценты	–	–	34	20
Преждевременный разрыв плодных оболочек	–	–	16	3,4
Вид родов				
Вагинальные	–	–	110	64,7
Кесарево сечение	–	–	60	35,3
Роды				
Преждевременные	–	–	50	29,4
Срочные	–	–	120	70,6

Таблица 3. Влияние социальных сетей на здоровье подростков

Характеристики	До менархе, *n*=230		От менархе до 19 лет, *n*=470	
	n	%	*n*	%
Самооценка здоровья				
Удовлетворительное	169	73,5	370	78,7
Есть хронические заболевания	61	26,5	100	21,3
Оценка психосексуального развития				
Нормальное развитие	117	50,9	325	69,1
Ускоренное развитие	49	21,3	86	18,3
Задержка развития	36	15,6	34	7,2
Подавленное развитие	28	12,2	25	5,3
Особенности психического здоровья подростков				
Проблемы с вниманием	65	28,3	38	8,1
Гиперактивность/импульсивность	60	26,1	34	7,2
Чувство одиночества	26	11,3	58	12,3
Симптомы расстройства поведения				
Агрессивное поведение	20	8,7	62	13,2
Деструктивное поведение	17	7,4	58	12,3
Обманчивое поведение	24	10,4	56	11,9
Нарушение правил	11	4,9	56	11,9
Оценка депрессивных симптомов по ШДБ				
Нормальный уровень (до 10)	142	61,7	128	27,2
Легкое нарушение настроения (11–16)	48	20,9	133	28,3
Пограничная клиническая депрессия (17–20)	25	10,9	118	25,1
Умеренная депрессия (21–30)	15	6,5	59	12,6
Тяжелая депрессия (31–40)	–	–	32	6,8
Крайне тяжелая депрессия (> 40)	–	–	–	–
Ситуационная тревожность				
Низкий уровень (до 30)	143	62,2	78	16,6
Средний уровень (31–44)	66	28,7	179	38,1
Высокий уровень (45 и выше)	21	9,1	213	45,3
Низкая физическая активность	14	6,1	85	18,1
Не соблюдают личную гигиену	66	28,7	69	14,7
Часто используемые социальные сети				
YouTube	135	58,7	470	100
Facebook	49	21,3	350	74,5
Instragram	6	2,6	120	25,5
Telegram	–	–	6	1,3
Частота использования социальных сетей				
Менее 5 ч	190	82,6	–	–
От 5 до 10 ч	28	12,2	40	8,5
От 10 до 15 ч	12	5,2	80	17,0
От 15 до 20 ч	–	–	150	31,9
Более 20 ч	–	–	200	42,6

Продолжение таблицы 3

Характеристики	До менархе, *n*=230		От менархе до 19 лет, *n*=470	
	n	%	*n*	%
Расстройства пищевого поведения				
Нервная анорексия	55	23,9	78	16,6
Булимия	111	48,3	139	29,6
Нездоровое пищевое поведение	95	41,3	109	23,2
Физические признаки зависимости от информационных технологий				
Сухие глаза/проблемы со зрением	80	34,8	400	85,1
Боли в спине, шее, запястье, головная боль	68	29,6	280	59,6
Бессонница	70	30,4	290	61,7
Время, посвященное Интернету	M	SE	M	SE
В образовательных целях	3,5	0,1	4	0,1
Беседа/общение *	1	0,05	8	0,2
Онлайн-игры *	1	0,08	7	0,3
Ситуативная тревожность *	24,7	1,4	46,3	1,9
Индивидуальная тревога	30,9	1,6	31,8	1,3

* $p<0,05$.

использования подростками социальных сетей и эмоциональная связь, которую они имеют с ними, являются более важным фактором, чем частота или продолжительность использования социальных сетей. Эти результаты совпадают с результатами других исследователей [7].

Среди подростков в возрасте до менархе и от менархе до 19 лет наиболее часто используемой социальной сетью является YouTube [135 (58,7%) и 470 (100%) соответственно]. Второй по популярности социальной сетью является Facebook. Фальшивые учетные записи в Facebook имеют 16,9% девочек-подростков.

Данные наших исследований показывают, что существует общая связь между использованием подростками социальных сетей и отрицательным показателем здоровья. Проблемы с вниманием, гиперактивность, симптомы расстройства поведения, депрессивные симптомы, симптомы тревоги, проблемы со сном и низкая самооценка среди подростков обеих групп положительно коррелировали с частотой просмотра социальных сетей. Этот результат совпадает с результатами другого исследования [5].

Отрицательные физические признаки частого использования современных информационных технологий (сухость глаз, проблемы со зрением, боли в спине, шее, запястьях, головная боль, бессонница) в основном присутствовали среди подростков от менархе до 19 лет, по сравнению с подростками до менархе, которые имели ограниченные возможности активного использования социальных сетей.

Наше исследование показывает, что все подростки предрасположены к расстройствам пищевого поведения (нервная анорексия – 23,9% до менархе, 16,6% до 19 лет; нервная булимия – 48,3% до менархе, 29,6% до 19 лет). Нездоровое пищевое поведение выявлено у 41,3% подростков до менархе и у 23,2% подростков до 19 лет.

Подростки с ожирением, нездоровым питанием и низкой физической активностью подвергаются высокому риску развития сахарного диабета II типа.

Согласно нашему исследованию, подростки имеют ограниченный доступ к просвещению по вопросам сексуального и репродуктивного здоровья и предупреждению беременности, что делает девочек-подростков более склонными к ранним и нежелательным беременностям и выкидышам.

В Армении 69,8% подростков не имеют информации о противозачаточных средствах, а 55,3% подростков не знают об инфекциях, передающихся половым путем. Раннее начало половой жизни увеличивает риск инфекций, передаваемых половым путем (44,7%), в том числе ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39). ВПЧ-положительные подростки (15,9%) склонны к развитию рака шейки матки. 55,3% подростков не имеют информации об инфекциях, передающихся половым путем. При этом ранняя половая жизнь подростков способствует распространению гинекологических заболеваний, что негативно сказывается на репродуктивном здоровье, увеличивает количество акушерских осложнений, репродуктивных потерь, выкидышей (5,1%), абортов (8,5%) и приводит к бесплодию.

8,7% подростков не соблюдают личную гигиену. У девочек младше 19 лет риск мертворождения и неонатальной смерти повышается на 30%, а также повышается риск преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и асфиксии новорожденных.

Данные наших исследований показывают, что современные информационные технологии влияют на психосексуальное развитие. Ускоренное половое развитие зарегистрировано у 21,3% подростков до менархе и у 18,3% до 19 лет. Поэтому подростки, склонные к такому типу развития, должны быть достаточно рано проинформированы о методах предотвращения беременности и инфекций, передаваемых половым путем.

Просвещение по вопросам сексуального и репродуктивного здоровья является ключом к снижению негативного воздействия современных информационных технологий на психосексуальное развитие девочек-подростков. Подросткам необходимо соответствующее их возрасту всестороннее половое просвещение, эффективное медицинское обслуживание и благоприятная среда, способствующая росту, развитию и укреплению здоровья.

Врач-клиницист или психиатр могут сыграть жизненно важную роль в информировании подростков и их семей о потенциальных опасностях, связанных с ненадлежащим или чрезмерным использованием социальных сетей. Чтобы клиницисты могли адекватно выполнять эту роль, они должны понимать, как и почему подростки используют эти технологии. Оценка привычек в социальных сетях должна быть частью клинического обследования каждого подростка. При выявлении у девочки рискованного поведения в сети, важно понять и изучить вместе с подростком ее мотивы такого поведения и вовлечь родителей в это обучение. Это позволит клиницисту решать такие основные проблемы, как лечение депрессии, тревоги, а также оценивать особенности психического здоровья и психосексуального развития, расстройств пищевого поведения, низкой самооценки и межличностных конфликтов. Клиницисты должны обучать подростков правильному использованию социальных сетей и информировать их о социальных и других последствиях рискованного поведения в Интернете. Подобные результаты были зарегистрированы и другими авторами [4].

Клиническое значение. Подводя итог, можно сказать, что комплексное просвещение по вопросам сексуального и репродуктивного здоровья в школах дает подросткам прекрасные возможности для развития жизненных навыков, улучшения знаний о предупреждении беременности, инфекциях, передаваемых половым путем, и способствует ответственному отношению подростков к своему репродуктивному здоровью. Таким образом, соответствующая возрасту комплексная программа просвещения по вопросам сексуального и репродуктивного здоровья может сыграть роль в нормальном психосексуальном развитии, уменьшить акушерские осложнения и улучшить психическое здоровье, что приведет к уменьшению числа обращений к детским гинекологам для лечения.

Научное значение. Сравнивая состояние здоровья подростков, прошедших соответствующее возрасту комплексное просвещение по вопросам сексуального и репродуктивного здоровья, и подростков без него становится ясно, что образование дает наилучшие результаты. Такие исследования потребуют времени, чтобы понять и оценить будущее использование знаний о половом воспитании в их жизни. Мы считаем, что наше исследование представляет наилучшие доступные доказательства, необходимые для будущего использования соответствующего возрасту комплексного просвещения по вопросам сексуального и репродуктивного здоровья.

Сильные стороны и ограничения. В исследовании Woods H.C., Scott H. [7] изучалась связь между использованием социальных сетей и качеством сна, самооценкой, тревогой и депрессией среди 467 шотландских подростков. В нем оценивались общее использование социальных сетей, использование социальных сетей в ночное время, эмоциональный вклад в социальные сети, качество сна, самооценка и уровни тревожности и депрессии. Подростки, которые чаще использовали социальные сети как в целом, так и ночью и были более эмоционально вовлечены в социальные сети, имели худшее качество сна, более низкую самооценку и более высокий уровень тревожности и депрессии. В сравнении с шотландским исследованием 467 подростков, в Армении, помимо оценки общего использования социальных сетей (эмоциональный вклад в социальные сети, качество сна, самооценка и уровни тревожности и депрессии), мы также оценили статус сексуального и репродуктивного здоровья 470 подростков, что является сильной стороной нашего исследования. Слабость нашего исследования в том, что для него требуется больший размер выборки. Будем надеяться, что коронавирус не помешает нам расширить наше исследование.

Заключение

Просвещение по вопросам сексуального и репродуктивного здоровья и разумное использование социальных сетей являются ключом к снижению негативного воздействия современных информационных технологий на сексуальное, общее, психическое и репродуктивное здоровье девочек-подростков. Подростки нуждаются в соответствующем их возрасту всестороннем просвещении по вопросам сексуальности и репродуктивного здоровья, эффективном медицинском обслуживании, благоприятной среде, способствующей росту, развитию и укреплению здоровья.

Литература/References

1. *Banerjee I., Chakraborty S., Bhattacharya N.G., Bandyopadhyay S., Saiyed H.N., Mukherjee D.* A cohort study of correlation between body mass index and age at menarche in healthy Bengali girls. J. Indian Med. Assoc. 2007; 105(2): 75-8.
2. *Bauman D.* Diagnostic methods in pediatric and adolescent gynecology. Endocr. Dev. 2012; 22: 40-55. https://dx.doi.org/10.1159/000326633.
3. *Dick B., Ferguson B.J.* Health for the world's adolescents: a second chance in the second decade. J. Adolesc. Health. 2015; 56(1): 3-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.jadohealth.2014.10.260.
4. *Rosen D.S.*; American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence. Identification and management of eating disordersin children and adolescents. Pediatrics. 2010; 126(6): 1240-53. https://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-2821.

5. *Ehrenreich S.E., Underwood M.K.* Adolescents' internalizing symptoms as predictors of the content of their Facebook communication and responses received from peers. Transl. Issues Psychol. Sci. 2016; 2(3): 227-37. https://dx.doi.org/10.1037/tps0000077.
6. *August G.P., Caprio S., Fennoy I., Freemark M., Kaufman F.R., Lustig R.H.* et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93(12): 4576-99. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2458.
7. *Woods H.C., Scott H.* Sleepyteens: social media use in adolescence is associated with poor sleep quality, anxiety, depression and low self-esteem. J. Adolesc. 2016; 51: 41-9. https://dx.doi.org/10.1016/j.adolescence.2016.05.008.

Поступила 08.12.2020
Принята в печать 27.07.2021
Received 08.12.2020
Accepted 27.07.2021

Сведения об авторах:
Барегамян Асмик О., акушер-гинеколог, МЦ «Бегларян», Ереван, Армения; преподаватель кафедры акушерства и гинекологии №1, Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, +37491331298, hasmik3185@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6491-7817, Ул. Абовяна 56, Ереван 0025, Армения.
Петросян Марина К., к.м.н., старший профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, +37491408114, darbinyan.1998@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4725-6252
Чопикян Армине С., к.м.н., преподаватель кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения, Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци, arminchopikyan@gmail.ru, https://orcid.org/ 0000-0001-7041-9091
Бегларян Гагик А., д.м.н, профессор, академик Международной академии ООН «Элит»; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1, Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци; директор МЦ «Бегларян», Ереван, Армения, hasmik3185@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4682-3793.
Автор, ответственный за переписку: Асмик О. Барегамян, hasmik3185@gmail.com

Authors' information:
Hasmik H. Bareghamyan, MD, Obstetrician and Gynecologist, Beglaryan MC; Lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, +37491331298, hasmik3185@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6491-7817, 56 Abovyan str., Yerevan 0025, Armenia.
Marina K. Petrosyan, MD, PhD, Senior Professor, Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology №1, +3749140814, darbinyan.1998@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-4725-6252
Armine S. Chopikyan, MD, MSc, PhD, Lecturer at the Department of Public Health and Healthcare Organization, Mkitar Heratsi Yerevan State Medical University, arminchopikyan@gmail.ru, https://orcid.org/0000-0001-7041-9091
Gagik A. Beglaryan, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of UN Elite International Academy; Head of the Department of Obstetrics and Gynecology №1, Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University; Director of Beglaryan MC, Yerevan, Armenia, hasmik3185@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0003-4682-3793
Corresponding author: Hasmik H. Bareghamyan, hasmik3185@gmail.com

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

©Коллектив авторов, 2021

Н.И. ВОЛКОВА, И.Ю. ДАВИДЕНКО, Ю.С. ДЕГТЯРЕВА

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России,
кафедра внутренних болезней № 3, Ростов-на-Дону, Россия

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является наиболее распространенным заболеванием, осложняющим беременность. ГСД ассоциирован с развитием ряда краткосрочных и долгосрочных осложнений как со стороны матери, так и плода, поэтому является общеврачебной проблемой. Тем не менее единый консенсус о пороговых значениях гликемии, необходимых для установления диагноза и последующего лечения, в настоящее время отсутствует. Эффективное лечение женщин с ГСД значительно снижает риск перинатальных осложнений. Поддержание нормогликемии в основном достигается с помощью изменения диеты, увеличения физической активности и контроля за набором веса во время беременности, но некоторым женщинам потребуется и медикаментозное лечение. Один из факторов, определяющий эффективность немедикаментозной терапии и необходимость в инициировании фармакологического лечения у женщин с ГСД, может быть напрямую связан с патофизиологическими аспектами гипергликемии, возникающей во время беременности, а именно с тем, какое звено патогенеза ГСД преобладает у конкретной женщины: инсулинорезистентность, дисфункция β-клеток или оба фактора выражены в равной степени. Неоднородность выраженности патогенетических механизмов, лежащих в основе разных подтипов ГСД, которая нашла отражение в фенотипических признаках и исходах беременности, была продемонстрирована в ряде исследований. Результаты этих работ представлены в обзоре и имеют важное значение для понимания физиологии гипергликемии у беременных, свидетельствуя о том, что гетерогенность в патогенезе ГСД отражается на перинатальных исходах, осложнениях, связанных с гипергликемией беременных, и других характеристиках беременных и новорожденных. В настоящее время недостаточно данных для пересмотра подхода к беременным пациенткам с ГСД с учетом преобладающего патогенетического звена.

***Заключение:** Дальнейшее изучение гетерогенности ГСД и его патогенетических подтипов, безусловно, заслуживает внимания, поскольку именно преобладание того или иного патогенетического механизма может быть определяющим фактором в выборе диагностического и лечебно-профилактического подхода.*

***Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, инсулинорезистентность, дисфункция β-клеток поджелудочной железы, подтипы гестационного сахарного диабета.*

Вклад авторов: Давиденко И.Ю. – концепция и дизайн статьи, редактирование; Дегтярева Ю.С. – поиск и анализ литературы, обработка исходного материала, написание текста; Волкова Н.И. – редактирование и финальное утверждение рукописи.
Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.
Финансирование: Работа проведена без привлечения финансирования со стороны третьих лиц.

Для цитирования: Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Дегтярева Ю.С. Гестационный сахарный диабет. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 174-179
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.174-179

©A group of authors, 2021

N.I. VOLKOVA, I.YU. DAVIDENKO, YU.S. DEGTYAREVA

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Internal Diseases Department No. 3, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most common disease complicating pregnancy. GDM is associated with the development of a number of short- and long-term complications for both the mother and the fetus; therefore it is a general medical problem. Nevertheless, there is currently no consensus on the glycemic thresholds required for diagnosis and subsequent treatment. Effective treatment in women with GDM significantly reduces the risk of perinatal complications. Maintenance of normoglycemia is mainly achieved by changing the diet, increasing physical activity, and controlling weight gain during pregnancy, but some women will also need drug treatment. One of the factors determining the efficiency of non-drug therapy and the need to initiate drug treatment in women with GDM may be directly related to the pathophysiological aspects of hyperglycemia that occurs during pregnancy, namely, to which component in the pathogenesis of GDM prevails in a given woman: insulin resistance, β-cell dysfunction, or both factors are equally expressed. The heterogeneity of the pathogenetic mechanisms

underlying different GDM subtypes, which is reflected in the phenotypic signs and outcomes of pregnancy, has been demonstrated in a number of studies. The results of these studies are presented in the review and are of great importance for understanding the physiology of hyperglycemia in pregnant women, suggesting that heterogeneity in the pathogenesis of GDM affects perinatal outcomes and complications associated with hyperglycemia in pregnant women, and other characteristics of pregnant women and newborns. There are presently insufficient data to revise the approach to pregnant patients with GDM, by taking into account the predominant pathogenetic component.
Conclusion: *Further study of the heterogeneity of GDM and its pathogenetic subtypes certainly deserves attention, since it is the predominance of a particular pathogenetic mechanism that can be a determining factor in choosing a diagnostic, therapeutic, and preventive approach.*

Keywords: *gestational diabetes mellitus, insulin resistance, pancreatic β-cell dysfunction, subtypes of gestational diabetes mellitus.*

Authors' contributions: Davidenko I.Yu. – concept and design of the article; editing; Degtyareva Yu.S. – search for and analysis of literature; processing of source material, writing the text; Volkova N.I. – editing and final approval of the manuscript.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no manifest and potential conflicts of interest, which are related to the publication of this article.
Funding: The investigation has been conducted without funding from third parties.

For citation: Volkova N.I., Davidenko I.Yu., Degtyareva Yu.S. Gestational diabetes mellitus. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 174-179 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.174-179

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного диабета [1]. В настоящее время ГСД является наиболее распространенным эндокринным заболеванием, осложняющим беременность. Избыточный вес матери и ожирение, более поздний возраст при рождении ребенка, ГСД в анамнезе, отягощенная наследственность по сахарному диабету 2 типа и этническая принадлежность являются основными факторами риска ГСД [2].

По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), в 2019 г. 223 млн женщин (в возрасте от 20 до 79 лет) по всему миру имели диабет. Согласно прогнозам, к 2045 г. это число возрастет до 343 млн. При этом во время беременности некоторую форму гипергликемии имели 20 млн женщин (что составляет 16% живорождений). По оценкам, 84% были связаны именно с ГСД. Таким образом каждые 6-е роды происходят от беременности, протекавшей на фоне ГСД [3].

В отличие от женщин с манифестным диабетом, женщины с ГСД не подвержены повышенному риску рождения детей с пороками развития, поскольку обычно гипергликемия возникает после завершения органогенеза. Тем не менее ГСД ассоциирован с развитием ряда осложнений как со стороны матери, так и плода, наиболее значимыми из которых являются преэклампсия, рождение крупного плода, родовые травмы, неонатальные гипогликемии и мертворождение [4]. Кроме того, ГСД является фактором риска развития ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний у матери (примерно у половины женщин с ГСД в анамнезе развивается СД2 в течение 5–10 лет после родов [3]) и потомства в будущем [4]. С последствиями ГСД сталкиваются не только эндокринологи и акушеры-гинекологи, но и неонатологи, педиатры, терапевты и врачи других специальностей. Именно поэтому на сегодняшний день ГСД является междисциплинарной проблемой.

Гипергликемия, развивающаяся во время беременности и проходящая после родов, известна уже более 50 лет, но до сих пор отсутствует единый во всем мире консенсус о пороговых значениях гликемии, необходимых для установления диагноза и, следовательно, лечения во время беременности. Рекомендации Международной ассоциации групп изучения диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG), основанные на результатах крупномасштабного исследования «Изучение гипергликемии и неблагоприятных исходов беременности» (Hyperglacemia and Adverse Pregnancy Outcomes), проведенного в 2000–2006 гг., официально приняты в Европе [5], одобрены Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO) [6] и Международной диабетической Федерацией (IDF) [7]. Согласно этим рекомендациям, всем женщинам должен быть определен уровень глюкозы в плазме натощак при первом пренатальном посещении, при этом гликемия ⩾92 мг/дл указывает на наличие ГСД, а при показателе <92 мг/дл должен быть выполнен двухчасовой оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с 75 г глюкозы между 24 и 28 неделями беременности, что составляет одноэтапный подход диагностики (критерии: натощак – 92 мг/дл (5,1 ммоль/л), через 1 ч – 180 мг/дл (10,0 ммоль/л), через 2 ч – 153 мг/дл (8,5 ммоль/л)) [8]. Однако эти критерии не получили широкого распространения в США и Канаде. Американский колледж акушерства и гинекологии (ACOG) в своих рекомендациях от 2018 г. рассматривает подход IADPSG в качестве возможного, отдавая предпочтение критериям Карпентера–Кустана (натощак – 95 мг/дл (5,3 ммоль/л), через 1 ч – 180 мг/дл (10,0 ммоль/л), через 2 ч – 155 мг/дл (8,6 ммоль/л), через 3 ч – 140 мг/дл (7,8 ммоль/л)) [9]. Эксперты Российской ассоциации эндокринологов и Российского общества

акушеров-гинекологов приняли критерии IADPSG еще в 2012 г. [1, 10]. В то время как Британские рекомендации, изданные Национальным институтом охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE), по-прежнему расходятся с другими странами в своем предпочтении избирательного тестирования пациенток на основе имеющихся у них факторов риска [11].

Предотвращение чрезмерного роста плода и развития других осложнений беременности – главная цель лечения ГСД. Обычно это достигается путем изменения диеты, увеличения физической активности, а также с помощью контроля за набором веса во время беременности, но 30% женщин потребуется и медикаментозное лечение [12]. В качестве основного метода фармакотерапии традиционно используются определенные виды инсулина, разрешенные к применению во время беременности, которые являются эффективными и безопасными для матери и плода, так как не проникают через плаценту. Основные проблемы, сопряженные с лечением инсулином, – это снижение качества жизни женщин в связи с возникновением дискомфорта из-за страха перед иглами, стоимости лечения и риска гипогликемии [2]. То, каким способом будет достигнута компенсация углеводного обмена у женщин с ГСД, зависит от целого ряда факторов и решается индивидуально в каждом случае методом подбора терапии. Один из факторов, определяющий эффективность немедикаментозной терапии или необходимость в инициировании фармакологического лечения у женщин с ГСД, может быть напрямую связан с патофизиологическими аспектами гипергликемии, возникающей во время беременности.

Патофизиологические аспекты гестационного сахарного диабета

Беременность ассоциирована с целым рядом физиологических изменений, направленных на обеспечение потребностей растущего плода. Так, чувствительность к инсулину меняется в зависимости от требований, возникающих на разных сроках гестации. В начале беременности она возрастает, что способствует лучшему усвоению глюкозы в жировые запасы, что является необходимым для удовлетворения энергетических потребностей на более поздних сроках беременности [13]. По мере прогрессирования гестации чувствительность к инсулину уменьшается, и возникает состояние инсулинорезистентности (ИР). Этим изменениям способствует нарастание в крови матери уровней эстрогена, прогестерона, лептина, кортизола, плацентарного лактогена и плацентарного гормона роста. В результате уровень глюкозы в крови немного повышается для более легкого ее транспорта через плаценту и обеспечения роста плода. Кроме того, возникшая резистентность к инсулину способствует образованию эндогенной глюкозы и расщеплению жиров, что приводит к еще большему увеличению концентрации глюкозы в крови и свободных жирных кислот. Поддержание углеводного гомеостаза происходит в первую очередь за счет гипертрофии и гиперплазии β-клеток поджелудочной железы, а также за счет увеличения секреции инсулина, стимулированной глюкозой [14]. Данные физиологические процессы позволяют обеспечить энергетические потребности беременной и одновременно сохранять постоянство углеводного обмена.

Однако в ряде случаев происходит нарушение углеводного гомеостаза, что приводит к развитию ГСД. Так, беременные с ГСД, как правило, и до зачатия имеют признаки метаболической дисфункции, такие как дефекты β-клеток поджелудочной железы и исходная ИР.

ИР возникает, когда клетки периферических тканей перестают адекватно реагировать на инсулин. На молекулярном уровне ИР является нарушением передачи сигналов инсулина, что приводит к неадекватной транслокации плазматической мембраны транспортера глюкозы 4 (ГЛЮТ-4) [13].

Можно говорить о наличии дисфункции β-клеток, когда они теряют способность адекватно определять концентрацию глюкозы в крови или выделять достаточное количество инсулина в ответ. Эти нарушения могут возникнуть на любом этапе инсулинового ответа (синтез проинсулина, посттрансляционные модификации, хранение гранул, определение концентрации глюкозы в крови или экзоцитоза гранул). Дефекты β-клеток становятся еще более выраженными при наличии ИР и снижении стимулированного инсулином захвата глюкозы (что способствует усугублению гипергликемии и еще больше перегружает β-клетки в итоге) [13]. Известно, что повышенный уровень глюкозы в крови оказывает прямое действие на развитие дисфункции β-клеток, известное как глюкозотоксичность [15].

В конечном счете гипергликемия у беременных, так же как и у небеременных, является следствием недостаточной секреции инсулина.

Подтипы гестационного сахарного диабета

У многих небеременных дефект секреции инсулина или чувствительности к инсулину может быть идентифицирован как преобладающий фактор гипергликемии при СД2. Было вынесено предположение, что у женщин с ГСД аналогичным образом имеется гетерогенность физиологических процессов, способствующих гипергликемии.

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования Powe et al. [16], авторы которого стремились определить физиологические подтипы ГСД и проверить, отличаются ли фенотипические характеристики и исходы беременности среди этих подтипов, а также выявить различия в сравнении с женщинами с нормальной толерантностью к глюкозе (НТГ). В итоге на большой когорте беременных женщин (809 человек) была продемонстрирована неоднородность физиологических процессов, лежащих в основе гипергликемии при ГСД: почти у трети исследуемых женщин с ГСД преобладали дефекты секреции инсулина в отсутствие наруше-

ния чувствительности к нему, а у половины преобладали дефекты чувствительности к инсулину с гиперинсулинемией. Было установлено, что женщины с ГСД вследствие преобладающей ИР имели измененные профили адипокинов, более крупных детей при рождении и более высокий риск ГСД-ассоциированных осложнений в сравнении с женщинами с НТГ. В то время как женщины с ГСД на фоне преобладающего дефекта секреции инсулина имели схожие с женщинами с нормальной толерантностью к глюкозе показатели ИМТ, глюкозы натощак, массы тела ребенка при рождении и риск неблагоприятных исходов [16].

Liu et al. в своей работе 2018 г. [17] также исследовали влияние разных подтипов ГСД на перинатальные исходы. Было обследовано 554 беременных китаянок. Женщины с ГСД (n=260) были разделены на три группы в соответствие с преобладающим патогенетическим признаком: ГСД с преобладающей дисфункцией β-клеток, ГСД с преобладающей ИР и смешанный подтип ГСД (оба признака выражены в равной степени). В результате было установлено, что среди трех подтипов ГСД женщины с комбинацией ИР и дисфункции β-клеток представляют наибольший риск неблагоприятных перинатальных исходов [17].

Неоднородность выраженности патогенетических механизмов, лежащих в основе разных подтипов ГСД, которая нашла отражение в фенотипических признаках и исходах беременности, была также продемонстрирована в другом проспективном когортном, но небольшом исследовании 2019 г. [18]. В рамках исследования было обследовано 111 женщин, у 33 выявлен ГСД: ИР преобладала у 45% женщин, недостаточная секреция инсулина – у 33%, комбинированная ИР и недостаточность секреции инсулина выявлена у 21% женщин с ГСД. При сравнении группы женщин с ГСД на фоне комбинированных дефектов (ИР и недостаточности секреции инсулина) с группой женщин, имеющих НТГ, у женщин с комбинированными дефектами были более высокие индекс массы тела до беременности и уровень глюкозы натощак, более крупные дети при рождении и больший риск развития ГСД-ассоциированных неблагоприятных неонатальных исходов, что соответствует результатам более ранних исследований. Для сравнения: женщины, у которых преобладал дефицит секреции инсулина, отличались от женщин с НТГ более высоким уровнем триглицеридов и большим риском неблагоприятных исходов у новорожденных. В остальном материнские характеристики были схожими [18].

Layton et al. в своей работе 2018 г. [19] продемонстрировали связь различных подтипов ГСД с липидными профилями у беременных женщин. Было установлено, что женщины с ГСД с преобладающей ИР имели значительно более высокие уровни триглицеридов, более низкие уровни ЛПВП и более высокие уровни неэтерифицированных жирных кислот. Женщины с ГСД и преобладающим дефектом секреции инсулина в сравнении с женщинами с НТГ имели более высокие уровни неэтерифицированных жирных кислот, в то время как уровни других липидных маркеров значимо не отличались. Высокие материнские уровни неэтерифицированных жирных кислот были связаны с большей массой тела при рождении у женщин с дефектом секреции инсулина [19].

В рамках крупного многоцентрового проспективного когортного исследования 2019 г. Benhalima et al. [20] подтипы ГСД были определены по степени выраженности ИР, и в результате было показано, что подтипы ГСД с различной степенью ИР имеют различные фенотипы и разные риски неблагоприятных исходов беременности. В рамках исследования было обследовано 1813 беременных женщин и в итоге продемонстрировано, что у женщин с ГСД с высокой ИР наблюдаются более неблагоприятный метаболический профиль, более высокие степени гипергликемии, индекс массы тела, артериальное давление, уровни липидов и более высокий риск неблагоприятных исходов беременности, чем у женщин с НТГ и женщин с ГСД и меньшей ИР. Кроме того, женщины с ГСД с выраженной ИР имели более высокую степень гипергликемии как на ранних, так и на поздних сроках беременности по сравнению с женщинами с меньшей резистентностью к инсулину. Авторами также была оценена потребность в лечении инсулином во время беременности, которая по результатам этого исследования достоверно не различалась между исследуемыми подтипами ГСД [20].

Результаты двух наиболее крупных исследований 2016 и 2019 гг. установили, что подтип ГСД с преобладающей ИР ассоциирован с большим риском осложнений, однако при более подробном изучении результатов исследований данные оказались несколько противоречивыми. По данным Powe et al., женщины с нарушенной чувствительностью к инсулину имели значительно более высокий процент кесарева сечения и рождения более крупных младенцев по сравнению с женщинами с НГТ [16]. В то время как результаты исследования Benhalima et al свидетельствуют о том, что у женщин с высокой ИР частота рождения крупных младенцев и макросомии была одинаковой, но значительно выше частота преждевременных родов, индукции родов, кесарева сечения, гипогликемии новорожденных и госпитализаций в отделение интенсивной терапии по сравнению с женщинами с НГТ. Общее количество кесарева сечения в группе женщин с ГСД и высокой ИР по сравнению с группой женщин с НГТ было относительно одинаковым между исследованием Powe et al. (33,3% против 15,2%) и данными Benhalima et al. (28,7% против 19,4%) [20]. Расхождения между результатами двух исследований могут быть связаны с разницей в размерах выборок и популяционными различиями (в исследование Benhalima et al. были включены женщины из разных этнических меньшинств, в отличие от Powe et al.). Тем не менее авторы обоих исследовательских групп сходятся в том, что разные подтипы ГСД имеют разные фенотипы и разные риски неблагоприятных исходов беременности, что подтверждает гетерогенность ГСД.

Заключение

Результаты исследований, представленных в обзоре, имеют важное значение для понимания физиологии гипергликемии у беременных. Все работы свидетельствует о том, что гетерогенность в патогенезе ГСД находит отражение в перинатальных исходах, осложнениях, связанных с гипергликемией беременных, и других характеристиках беременных и новорожденных. В настоящее время недостаточно данных для пересмотра подхода ко всем беременным пациенткам с ГСД (с учетом преобладающего патогенетического звена). Будущие исследования, включающие большое количество субъектов и представителей разных рас, могут помочь объяснить основную причинно-следственную связь между подтипами в патогенезе ГСД и перинатальными исходами.

Известно, что эффективное лечение и поддержание нормогликемии у женщин, страдающих ГСД, значительно снижает риск перинатальных осложнений. Большинство женщин с ГСД могут достичь эугликемии с помощью коррекции образа жизни и диетотерапии, но 30% пациенток потребуется фармакотерапия. Каким способом будет достигнута компенсация углеводного обмена, решается индивидуально в каждом случае методом подбора терапии. Возможно, определяющим в этом вопросе является то, какое звено патогенеза ГСД преобладает у конкретной женщины: ИР, дисфункция β-клеток или оба фактора гипергликемии выражены в равной степени. Учитывая, что поддержание нормального уровня гликемии в течение всего периода беременности является крайне важным для предотвращения осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода, процесс подбора терапии должен быть осуществлен не только в максимально короткие сроки после диагностики нарушений углеводного обмена, но и, вероятно, в зависимости от подтипа ГСД. Поэтому необходимо провести исследования, направленные на изучение того, как определение подтипа ГСД может помочь в выборе терапевтической стратегии.

Литература/References

1. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю.*, ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019; 22 (Suppl. 1-1): 1-144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Eds. Diabetes. 2019; 22: 135. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/DM221S1.
2. *McIntyre H., Catalano P., Zhang C., Desoye G., Mathiesen E., Damm P.* Gestational diabetes mellitus. Nat. Rev. Dis. Primers. 2019; 5(1): 47. https://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8.
3. The International Diabetes Federation. Care and prevention. Gestational diabetes. 2021. Online. Available at: <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm> Accessed 19 March 2021.
4. UpToDate.com. 2021. UpToDate. Online. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-obstetric-issues-and-management> Accessed 19 March 2021.
5. *Benhalima K., Mathieu C., Damm P., Van Assche A., Devlieger R., Desoye G.* et al. A proposal for the use of uniform diagnostic criteria for gestational diabetes in Europe: an opinion paper by the European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). Diabetologia. 2015; 58(7): 1422-9. https://dx.doi.org/10.1007/s00125-015-3615-7.
6. *Hod M., Kapur A., Sacks D., Hadar E., Agarwal M., Di Renzo G.* et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. Int. J Gynaecol. Obstet. 2015;131(Suppl. 3): S173-211. https://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30033-3.
7. *Sadikot S., Purandare C., Cho N., Hod M.* FIGO-IDF joint statement and declaration on hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Res. Clin. Pract. 2018; 145: 1-4. https://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.031.
8. *Egan A., Vellinga A., Harreiter J., Simmons D., Desoye G., Corcoy R.* et al. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. Diabetologia. 2017; 60(10): 1913-21. https://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4353-9.
9. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational diabetes mellitus. Obstet. Gynecol. 2018; 131(2): e49-64. https://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000002501.
10. *Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т.* Проект национального российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Проблемы эндокринологии. 2013; 59(1): 23-9. [Dedov I., Krasnopol'skii V., Sukhikh G. The Project of Russian Consensus "Gestational diabetes mellitus: diagnostics, treatment, postpartum follow-up". Problems of Endocrinology. 2013; 59(1): 23-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.14341/probl201359123-29.
11. Nice.org.uk. 2021. Overview, Diabetes in Pregnancy: Management from preconception to the postnatal period. Guidance, NICE. Online. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3> Accessed 19 March 2021.
12. Uptodate.com. 2021. UpToDate. Online. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-glycemic-control-and-maternal-prognosis> Accessed 19 March 2021. См. №4 ссылки разные
13. *Plows J., Stanley J., Baker P., Reynolds C., Vickers M.* The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(11): 3342. https://dx.doi.org/10.3390/ijms19113342.
14. *Di Cianni G., Miccoli R., Volpe L., Lencioni C., Del Prato S.* Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. 2003; 19(4): 259-70. https://dx.doi.org/10.1002/dmrr.390.
15. *Ashcroft F., Rohm M., Clark A., Brereton M.* Is type 2 diabetes a glycogen storage disease of pancreatic β cells? Cell Metab. 2017; 26(1): 17-23. https://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2017.05.014.
16. *Powe C., Allard C., Battista M., Doyon M., Bouchard L., Ecker J.* et al. Heterogeneous contribution of insulin sensitivity and secretion defects to gestational diabetes mellitus: table 1. Diabetes Care. 2016; 39(6): 1052-5. https://dx.doi.org/10.2337/dc15-2672.
17. *Liu Y., Hou W., Meng X., Zhao W., Pan J., Tang J.* et al. Heterogeneity of insulin resistance and beta cell dysfunction in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of perinatal outcomes. J. Transl. Med. 2018; 16(1): 289. https://dx.doi.org/ 10.1186/s12967-018-1666-5.
18. *Feghali M., Atlass J., Ribar E., Caritis S., Simhan H., Scifres C.* 82: Subtypes of gestational diabetes mellitus based on mechanisms of hyperglycemia. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 220(1, Suppl.): S66. https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.091.
19. *Layton J., Powe C., Allard C., Battista M., Doyon M., Bouchard L.* et al. Maternal lipid profile differs by gestational diabetes physiologic subtype. Metabolism. 2019; 91: 39-42. https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.008.
20. *Benhalima K., Van Crombrugge P., Moyson C., Verhaeghe J., Vandeginste S., Verlaenen H.* et al. Characteristics and pregnancy outcomes across gestational diabetes mellitus subtypes based on insulin resistance. Diabetologia. 2019; 62(11): 2118-28. https://dx.doi.org/10.1007/s00125-019-4961-7.

Поступила 25.03.2021
Принята в печать 11.06.2021
Received 25.03.2021
Accepted 11.06.2021

Сведения об авторах:
Волкова Наталья Ивановна, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой внутренних болезней №3, РостГМУ Минздрава России, +7(918)555-30-69, https://orcid.org/0000-0003-4874-7835, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Давиденко Илья Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №3, РостГМУ Минздрава России, +7(961)318-41-41, https://orcid.org/ 0000-0002-8690-681X, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Дегтярева Юлия Сергеевна, аспирант кафедры внутренних болезней №3, РостГМУ Минздрава России, +7(918)851-53-30, i.s.degtiareva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5838-4383, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.
Автор, ответственный за переписку: Юлия Сергеевна Дегтярева, i.s.degtiareva@gmail.com

Authors' information:
Natalia I. Volkova, MD, PhD, Professor, Vice-Chancellor on Scientific Research, Head of the Department of Internal Diseases №3, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(918)555-30-69, https://orcid.org/0000-0003-4874-7835, 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russia, 344022.
Ilya Y. Davidenko, MD, associate professor of the Department of Internal Medicine №3, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(961)318-41-41, https://orcid.org/0000-0002-8690-681X, 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russia, 344022.
Yuliya S. Degtyareva, postgraduate student of the Department of Internal Diseases №3, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(918)851-53-30, i.s.degtiareva@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-5838-4383, 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, Russia, 344022.
Corresponding author: Yuliya S. Degtyareva, i.s.degtiareva@gmail.com

©Коллектив авторов, 2021

О.И. ЛИСИЦЫНА[1], Е.П. ХАЩЕНКО[1], С.О. КЮРДЗИДИ[1,2], Е.В. УВАРОВА[1,2], А.В. АСАТУРОВА[1], З.Р. ЗУРАБИАНИ[1], В.Д. ЧУПРЫНИН[1]

ЛЕЙОМИОМА МАТКИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ У ДЕВОЧКИ 16 ЛЕТ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Актуальность: *В подростковом возрасте лейомиома матки встречается крайне редко (менее 1%). Поводом для обращения за медицинской помощью у подобных пациенток становятся жалобы на обильные и болезненные менструации, тянущие боли внизу живота, увеличение живота в объеме. Однако, учитывая, что в большинстве случаев миома матки протекает бессимптомно, часто к моменту установления диагноза образование достигает больших размеров. В указанных ситуациях особое значение приобретает возможность выполнения органосохраняющего лечения.*

Описание: *В статье представлен обзор литературных данных и редкое клиническое наблюдение миомы матки больших размеров у девочки 16 лет. Пациентка с родителями обратились на прием с жалобами на обильные болезненные менструации и увеличение живота в объеме. По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза выявлена интрамуральная миома матки размерами 123×74×121 мм (матка размерами 148×107×128 мм), исходящая из левого ребра на уровне тела матки. Образование существенно деформировало полость матки. Пациентка направлена в Центр на госпитализацию. Выполнено хирургическое лечение: лапароскопия с переходом на поперечное надлобковое чревосечение, миомэктомия без вскрытия полости матки, реинфузия аутоэритроцитов. При морфологическом исследовании диагностирована лейомиома тела матки с отеком и гиалинозом. По данным иммуногистохимического исследования экспрессия H-кальдесмона подтверждает гладкомышечную природу опухоли, анализ экспрессии PHH3, Ki-67, p53 и p16 указывает на ее низкую митотическую активность. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача акушера-гинеколога по месту жительства. При контрольном ультразвуковом исследовании органов малого таза через 2 месяца после операции — без патологии.*

Заключение: *Несмотря на редкую частоту миомы матки в детском возрасте, подобные клинические наблюдения встречаются в практике врача акушера-гинеколога. В целях ранней диагностики патологии органов малого таза и выполнения своевременного органосохраняющего лечения всем девочкам-подросткам показано проведение плановых профилактических осмотров, в том числе с ультразвуковым исследованием.*

Ключевые слова: *лейомиома матки, девочки-подростки, дети, доброкачественные образования, хирургическое лечение.*

Вклад авторов: Хащенко Е.П., Уварова Е.В. – концепция и дизайн исследования; Лисицына О.И., Хащенко Е.П., Кюрдзиди С.О., Уварова Е.В. – написание и редактирование текста; Хащенко Е.П., Зурабиани З.Р., Кюрдзиди С.О., Уварова Е.В., Лисицына О.И. – ведение и лечение пациентки; Асатурова А.В. – проведение и анализ патоморфологического исследования.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование выполнено без спонсорской поддержки.
Согласие пациентки на публикацию: Мать пациентки подписала информированное согласие на публикацию данных и изображений.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Лисицына О.И., Хащенко Е.П., Кюрдзиди С.О., Уварова Е.В., Асатурова А.В., Зурабиани З.Р., Чупрынин В.Д. Лейомиома матки больших размеров: обзор литературы и клиническое наблюдение у девочки 16 лет. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 180-188
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.180-188

©A group of authors, 2021

O.I. LISITSYNA[1], E.P. KHASHCHENKO[1], S.O. KYURDZIDI[1,2], E.V. UVAROVA[1,2], Z.R. ZURABIANI[1], A.V. ASATUROVA[1], V.D. CHUPRYNIN[1]

LARGE UTERINE LEIOMYOMA: A LITERATURE REVIEW AND A CLINICAL CASE REPORT OF A 16-YEAR-OLD GIRL

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Background: *Uterine leiomyoma is extremely rare in adolescence (less than 1%). The reason for seeking health care in these patients is complaints of copious and painful menstruation, tensive pains in the lower abdomen, and abdominal enlargement. However, given that uterine fibroids are asymptomatic and the mass often reaches large sizes by the time of diagnosis in most cases. In the above situations, the possibility of performing organ-sparing treatment is of particular importance.*

Case report: *The paper reviews the data available in the literature and describes a rare clinical case of large uterine fibroids in a 16-year-old girl. The patient and her parents visited a physician for complaints of copious painful menstruation and an abdominal enlargement. Pelvic magnetic resonance imaging revealed an intramural uterine fibroid measuring 123×74×121 mm (the uterus measuring 148×107×128 mm) originating from the left rib at the level of the corpus uteri. The mass substantially distorted the uterine cavity. The patient was referred to the Center for hospitalization. She received surgical treatment: laparoscopy with transition to transverse suprapubic laparotomy; myomectomy without uterotomy; and autoerythrocyte reinfusion. Morphological examination diagnosed uterine leiomyoma with edema and hyalinosis. Immunohistochemical examination of the expression of H-caldesmon confirms the smooth muscle nature of the tumor and analysis of the expression of PHH3, Ki-67, p53, and p16 indicates its low mitotic activity. The postoperative period was uncomplicated. The patient was discharged home in a satisfactory condition to be followed up by an obstetrician/gynecologist at her residence. At 2 months after surgery, control pelvic ultrasound examination showed no abnormalities.*

Conclusion: *Despite the rare frequency of uterine fibroids in childhood, these clinical cases are encountered in the practice of an obstetrician/gynecologist. In order to early diagnose pelvic organ diseases and to perform timely organ-sparing treatment, all teenage girls are indicated to undergo routine preventive examinations, including ultrasound study.*

Keywords: *uterine leiomyoma, teenage girls, children, benign masses, surgical treatment.*

Authors' contributions: Khashchenko E.P., Uvarova E.V. – concept and design of the investigation; Lisitsyna O.I., Khashchenko E.P., Kyurdzidi S.O., Uvarova E.V. – writing and editing the text; Khashchenko E.P., Zurabiani Z.R., Kyurdzidi S.O., Uvarova E.V., Lisitsyna O.I. – patient management and treatment; Asaturova A.V. – conducting and analyzing a morphopathological study.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Patient Consent for Publication: The patient's mother provided informed consent for the publication of data and associated images.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Lisitsyna O.I., Khashchenko E.P., Kyurdzidi S.O., Uvarova E.V., Asaturova A.V., Zurabiani Z.R., Chuprynin V.D. Large uterine leiomyoma: a literature review and a clinical case report of a 16-year-old girl. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 180-188 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.180-188

Миома матки (ММ) – одно из самых часто встречающихся заболеваний в практике акушера-гинеколога. В настоящее время доказано, что ММ – это моноклональная опухоль, результат патологического деления одной первичной клетки-предшественницы [1–3]. Распространенность указанной нозологии среди женщин в возрасте до 50 лет достигает 70–80% [4]. В то же время среди пациенток до 18 лет ее частота – менее 1% [5]. В отечественной и зарубежной литературе встречаются лишь единичные публикации, посвященные ММ у девочек [5–9]. Следует подчеркнуть, что большинство работ описывают клинические случаи диагностики и лечения ММ больших и гигантских размеров.

Так, в работе 2012 г. суммирован 15-летний опыт отечественных авторов наблюдения более 12 000 девочек с гинекологической патологией, из них только у 3 больных была выявлена ММ (0,025%). Возраст пациенток составил от 15 до 17 лет, размеры узлов колебались от 2 до 4,5 см. До поступления в стационар девочки наблюдались по месту жительства в среднем около 2 лет. Все девочки жаловались на дисменорею. Одна девочка поступила экстренно с рождающимся миоматозным узлом, ей было произведено его удаление. Две другие – поступили планово, в связи с отмеченным ростом узлов. Им выполнена миомэктомия. Одной девочке – из мини-лапаротомного доступа, другой – с использованием методики Single Iscition Laparoscopic Surgery. У обеих проопе-

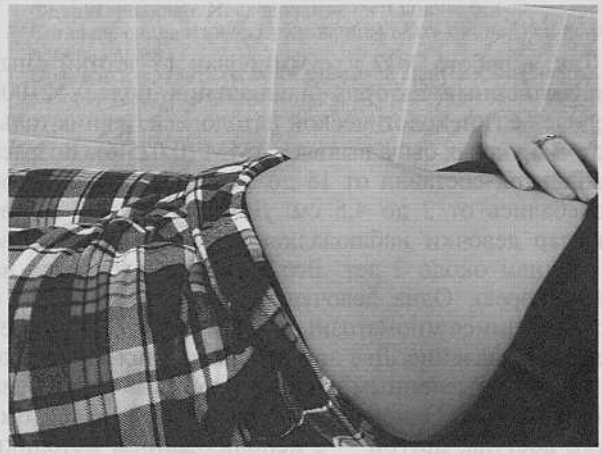
рированных пациенток ММ сочеталась с аденомиозом. При патоморфологическом исследовании узлов у 3 указанных пациенток подтверждена лейомиома матки [8].

Кроме того, в 2015 г. Moroni et al. выполнили систематический обзор [5]. Исследователи проанализировали 19 случаев ММ у девочек-подростков, опубликованных в период 1969–2014 гг. Возраст девочек варьировал от 14 до 17 лет. У большинства пациенток ММ (87,5%) были симптомными. Из них в 10 (10/18) случаях ММ сопровождали аномальные маточные кровотечения, в 6 (6/18) случаях девочки жаловались на тазовую боль, в 8 – на увеличение живота в объеме. У 3 пациенток отмечались симптомы, связанные с железодефицитной анемией, в 2 случаях потребовалось переливание компонентов крови. Размер образований варьировал от 3 до 30 см (в среднем 12.28 см). Не представлено данных о методе лечения в 2/19 случаях. У 1 пациентки (1/19) избрана выжидательная тактика. Миомэктомия выполнена в 16/19 случаев. В том числе 2 (2/16) пациенткам произведена гистерорезектоскопия, в остальных случаях оперативное лечение – из лапаротомного доступа (14/16). Кроме того, у одной пациентки выполнена роботизированная миомэктомия по поводу рецидива ММ через 7 месяцев. В одном случае выполнена гистерэктомия с придатками с обеих сторон. Ни в одном случае в данном систематическом обзоре не применяли медикаментозное лечение, эмболизацию маточных артерий, высокоинтенсивную фокусированную ультразвуковую абляцию, как и возможность выполнения оперативного лечения лапароскопическим доступом. Позднее в литературе в последние 5 лет появились в печати клинические случаи оперативного лечения ММ у девочек-подростков путем миомэктомии из лапароскопического доступа [6, 7].

Описание

В кабинет гинеколога детей и подростков научно-поликлинического отделения ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова (далее Центр) в ноябре 2020 г. с жалобами на обильные болезненные менструации, общую слабость и увеличение живота в объеме (рис. 1) совместно с родителями обратилась пациентка в возрасте 16 лет. По месту жительства (Кострома) по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза (ОМТ) выявлена киста правого яичника больших размеров. Для уточнения диагноза пациентка направлена на магнитно-резонансную томографию (МРТ) ОМТ. При дообследовании по данным МРТ ОМТ от октября 2020 г. (рис. 2) подозрение на клеточную миому матки (матка в обычном положении размерами 107×148×118 мм, из левого ребра матки на уровне тела исходит узловое образование 123×74×121 мм на всю толщу миометрия, доходит до эндометрия, но не пролабирует в полость). Описано образование гетерогенной структуры с немногочисленными мелкими участками кистозной дегенерации, по сигналам близкое к миометрию. Полость матки существенно деформирована, но при этом отчетливо прослеживается. В остальном миометрий обычный. Правый и левый яичники без структурной патологии. Учитывая вышеописанное, пациентку направили на госпитализацию в Центр для проведения оперативного лечения.

Рис. 1. Увеличение живота в объеме за счет миомы матки. Верхняя граница образования на уровне пупка



По данным анамнеза жизни: девочка – ребенок от первых родов, первая из двойни. Из перенесенных заболеваний отмечает острые респираторные вирусные инфекции. Перенесенные операции отрицает. Аллергические реакции отрицает. Гемотрансфузионный анамнез не отягощен. Вредные привычки отрицает. По данным гинекологического анамнеза: менархе в 13 лет, менструации установились сразу, регулярные по 7 дней через 28 дней, обильные, болезненные (по поводу чего принимает ибупрофен, со слов, «до 3 таблеток в сутки»).

При поступлении в стационар состояние пациентки удовлетворительное. Сознание ясное, контактна. Девочку беспокоят общая слабость и увеличение живота в объеме. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледно-розовой окраски, физиологической влажности, тургор сохранен. Температура тела 36,6°С. Рост 157 см. Вес 49 кг. Индекс массы тела 20 кг/м^2. Физическое и половое развитие соответствует возрасту. Регионарные лимфоузлы при пальпации не увеличены, безболезненные. Молочные железы мягкие, соски чистые, не втянуты, выделений из сосков нет. Дыхание ровное, везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений 15 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 79 в минуту, пульс удовлетворительной наполненности. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Язык не обложен.

Живот мягкий, округлен и увеличен в объеме за счет плотного образования матки (размер соответствует 20 неделям беременности), безболезненный при пальпации. Симптомов раздражения брюшины нет. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный.

При гинекологическом осмотре: наружные половые органы сформированы по женскому типу. Клитор не увеличен, наружное отверстие уре-

тры расположено типично. Гимен бахромчатый. Ректально: матка значительно увеличена в размерах, до 20 недель беременности, безболезненна при пальпации. Придатки четко не определяются.

Пациентке выполнено УЗИ ОМТ на 10-й день менструального цикла. Обнаружено: тело матки отклонено вправо. Размеры матки: длина 7 см, толщина 5,7 см, ширина с узлом 15,7 см. По задней стенке слева определяется субсерозно-интерстициальный миоматозный узел размерами 11,5×10,5×13,0 см. В режиме цветного доплеровского картирования определяются единичные зоны васкуляризации на периферии узла. Полость матки не расширена. М-эхо 6 мм, обычной эхо-структуры. Шейка матки обычной эхоструктуры. Правый яичник 4,1×1,7×2,3 см. Фолликулярный аппарат выражен. Объем яичника 8,4 см^3. Левый яичник 4,5×2,1×2,1 см. Фолликулярный аппарат выражен. Объем яичника 10,4 см^3. Эхографический диагноз: миома матки гигантских размеров.

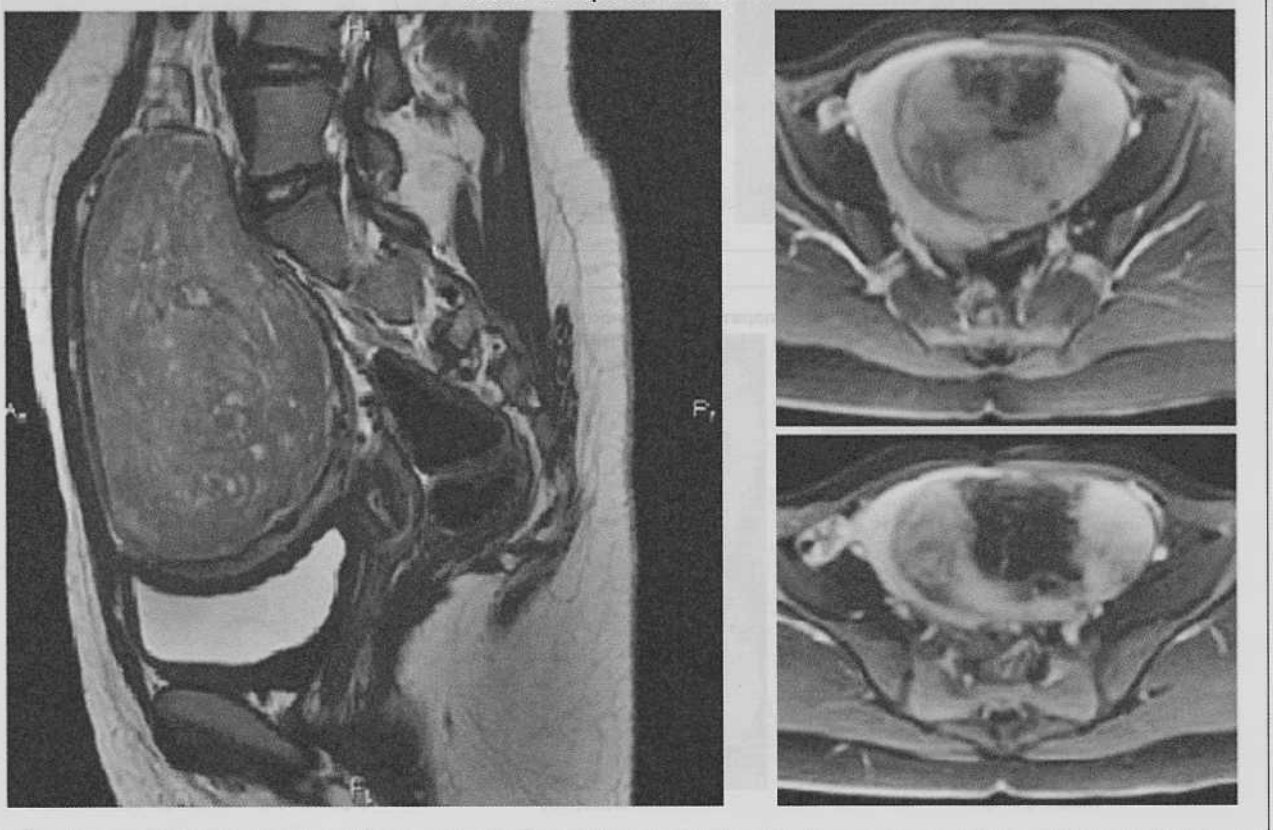
По данным УЗИ почек и мочевыводящих путей: почки расположены типично, контуры четкие. Правая почка: 104×34 мм, не увеличена. Паренхима дифференцирована, толщина паренхимы 11–16 мм. Чашечно-лоханочная система: не расширена, стенки не изменены. Левая почка: 119×49 мм, не увеличена. Паренхима дифференцирована, толщина паренхимы 11 мм, на полюсах до 20–24 мм. Лоханка расширена до 37 мм, чашечки верхней трети 18 мм, средней трети 9–14 мм, нижней трети 11–13 мм, стенки не изменены. Мочеточник расширен в верхней трети до 15 мм, в средней трети до 11 мм. Надпочечники: не изменены. Мочевой пузырь выполнен, стенка 6 мм слоистая, в просвете мелкодисперсная взвесь. Мочеточники в нижней трети не расширены. Выставлен эхографический диагноз: Уретерогидронефроз слева. Косвенные признаки цистита.

В Центре выполнен пересмотр дисков МРТ ОМТ. Установлено: матка размерами 13,1×12,6×8,1 см, полость расширена до 0,7 см с геморрагическим содержимым. По задней стенке и слева образование размерами 12,1×7,5×11,6 см, верхний контур на уровне пупка. Образование имеет неоднородную структуру с участками кистозной дегенерации. Мочевой пузырь расправлен не полностью, видимая стенка не изменена, содержимое однородно, левый мочеточник до 0,8 см в проксимальных отделах, правый без особенностей. Уретра не изменена. Заключение: МР-картина миомы матки больших размеров с выраженной деформацией полости матки и компрессией мочевого пузыря.

Исследованы основные лабораторные показатели. Данные клинического и биохимического анализов крови, коагулограммы в пределах нормативных значений. Лейкоциты – 4,21×10^9/л; эритроциты –4,48×10^{12}/л; гемоглобин – 119 г/л; гематокрит – 35,6%; тромбоциты – 264×10^9/л.

По данным биохимического анализа крови: общий белок – 77 г/л; глюкоза – 4,9 ммоль/л; мочевина – 3,1 ммоль/л; креатинин – 66,9 мкмоль/л; билирубин общий – 5,5 мкмоль/л; билирубин прямой – 2,4 мкмрль/л; ЛДГ – 368,7 Ед/л; С-реактивный белок – 1,66 мг/л; железо – 14,4 мкмоль/л, ферритин – 30,8 мкг/л.

Рис. 2. МРТ органов малого таза



В коагулограмме: фибриноген по Клауссу – 2,73 г/л; протромбиновое время – 12,5 с; МНО – 1,1; АЧТВ – 33,1 с; тромбиновое время – 23,5 с.

При исследовании онкомаркеров отмечалось повышение уровня СА 125 – 48,51 (0–35) Ед/мл. Остальные онкомаркеры в пределах нормы. HE4 – 51,5 (0–60) пмоль/л; СА 19-9 – 10,6 (0–37) Ед/мл; РЭА – 0,69 (0–5) нг/мл; СА 72-4 – 0,94 (0–7) Ед/мл; СА 15-3 – 26,8 (0–30) Ед/мл; АФП – 0,51 (0–10) МЕ/мл; ХГЧ <0,5 (0–10) Ме/мл.

По результатам данных анамнеза, клинического, лабораторного и инструментальных исследований установлен диагноз: Миома матки больших размеров (13 см). Гидронефроз левой почки (компрессионного характера). Пациентке показано оперативное лечение в объеме: лапароскопия с возможной конверсией на лапаротомию, миомэктомия со срочным гистологическим исследованием, реинфузия аутоэритроцитов. Девочке и ее родителям разъяснены диагноз и выбранная тактика. От законного представителя получено информированное письменное согласие.

Хирургическое вмешательство проводилось под комбинированной эндотрахеальной анестезией. Первоначально осуществлялся лапароскопический доступ. Пункция брюшной полости и разрез для введения тубуса лапароскопа выполнены на 2 см выше и влево от пупка. При лапароскопии визуализировано тело матки, увеличенное до 20 недель беременности. Матка отклонена влево и резко деформирована узлом миомы матки, исходящим из передней стенки матки на широком основании, переходящим на дно матки, размерами 16×12 см. Широкая маточная связка, круглая маточная связка слева, яичник левый и маточная труба, маточные сосуды были распластаны на миоматозном узле. Яичник справа без видимой патологии, нормальных размеров, фолликулярный аппарат сохранен, маточная труба справа без видимой патологии, ампулярный отдел свободен, фимбрии выражены. Печень, желчный пузырь, аппендикс без патологии.

Однако, учитывая размеры миоматозного узла, его расположение, риск интраоперационной кровопотери, консилиумом все же было решено перейти на лапаротомию.

Произведена поперечная надлобковая лапаротомия, передняя брюшная стенка вскрыта послойно. Матка выведена в рану (рис. 3a). По передней стенке матки произведен продольный разрез, миоматозный узел вылущен (рис. 3b) тупым и частично острым путем без вскрытия полости матки, отправлен на срочное гистологическое исследо-

Рис. 3. Хирургическое лечение: a – матка выведена в рану; b – вылущивание миоматозного узла; c – вид ушитой раны на матке

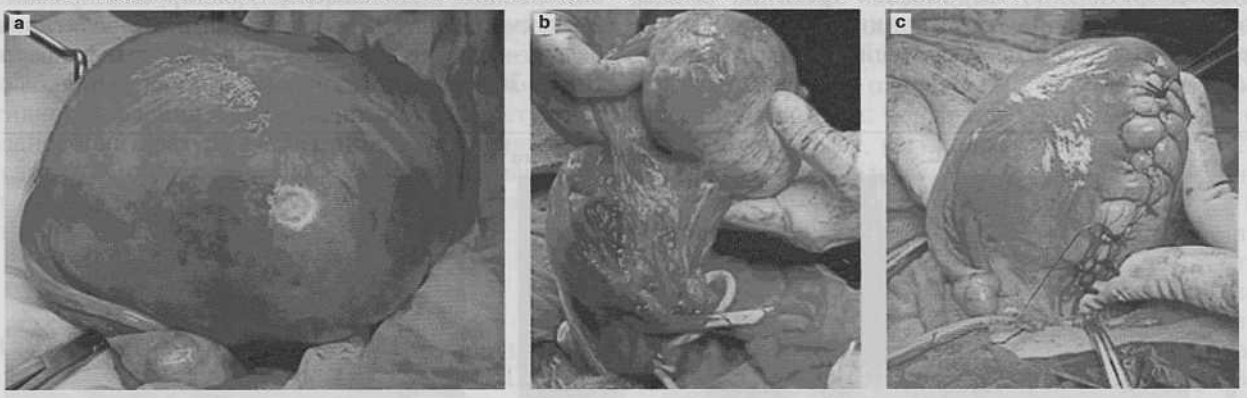


Рис. 4. Макропрепарат и микропрепарат миоматозного узла при патоморфологическом исследовании



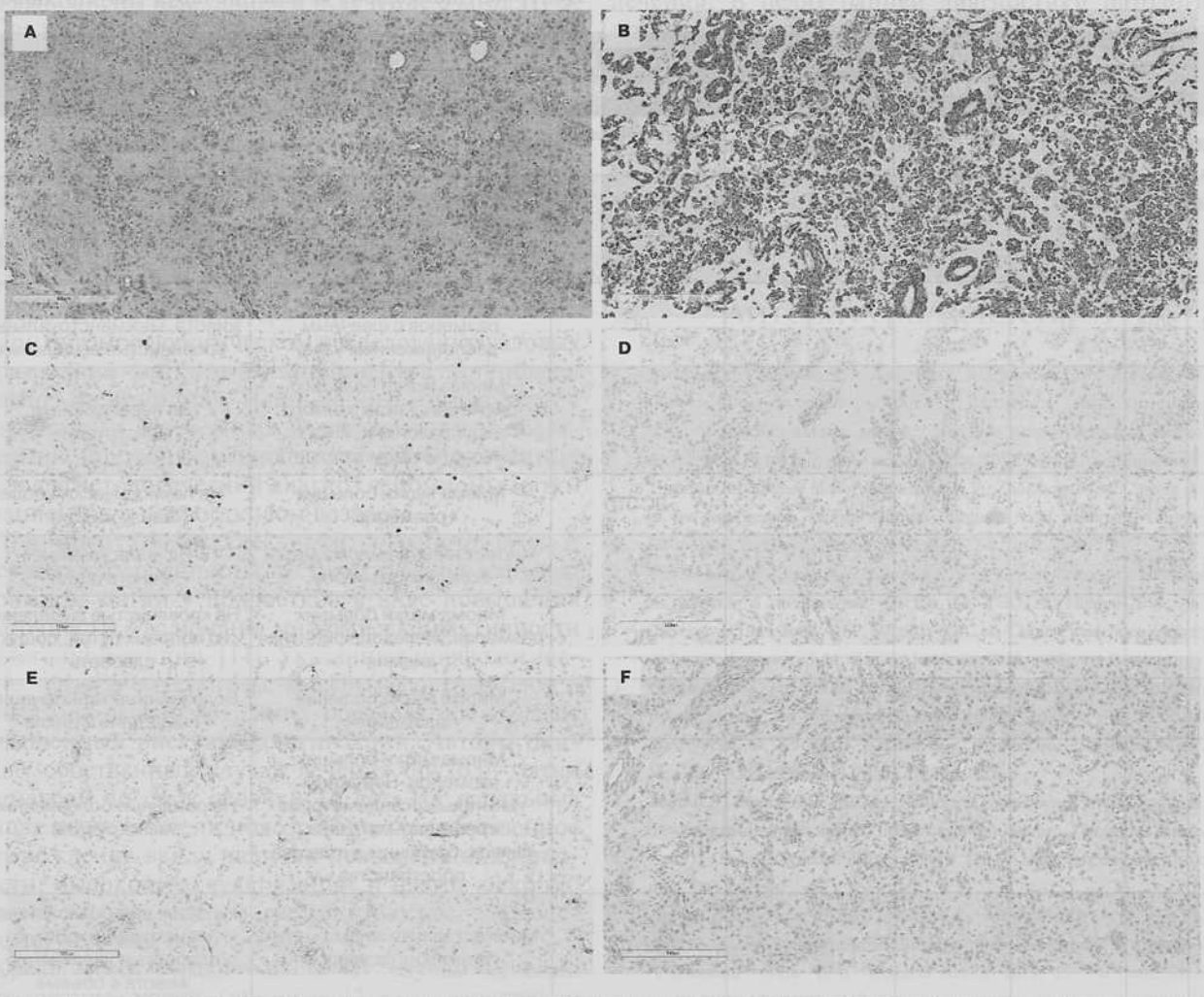
Макропрепарат | Узел на разрезе | Окраска гематоксилином-эозином x200

вание. Заключение: лейомиома матки. Передняя стенка матки восстановлена послойно мышечно-мышечными и мышечно-серозными отдельными викриловыми швами (рис. 3с). Произведен контроль гемостаза. Брюшная полость промыта и осушена. Передняя брюшная стенка зашита послойно наглухо. На кожу наложен косметический шов. Асептическая наклейка. Интраоперационно выполнена реинфузия аутоэритроцитов 250 мл с гематокритом 50%. Общая кровопотеря составила 200 мл. Операция продолжалась 1час 35 минут.

В послеоперационном периоде пациентка получала комплексную антибактериальную, инфузионную, противовоспалительную и обезболивающую терапию. Проведена профилактика тромбоэмболических осложнений. Послеоперационный период протекал без осложнений, заживление первичным натяжением. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

По результатам патологоанатомического исследования: присланные узлы представляли собой участки гладкомышечной ткани из разнонаправленных волокон с гиалинозом. Заключительный патоморфологический диагноз: множественная лейомиома тела матки (рис. 4). Выполнено иммуногистохимическое исследование (рис. 5). Подтверждена гистологически доброкачественная опухоль из гладких мышц матки (лейомиома) с отеком и гиалинозом. Положительная экспрессия Н-кальдесмона подтверждает гладкомышечную природу опухоли. Экспрессия фосфогистона Н3 (PHH3) показывает только 1–2 положительные клетки в 10 HF. Этот маркер помогает визуализировать митотические фигуры, а его низкая экспрессия свидетельствует о низкой митотической активности опухоли. Экспрессия Ki-67 демонстрирует индекс пролиферации (5–7%). Ki-67 может быть положительным для клеток в нескольких фазах клеточного цикла, поэтому он менее селективен, чем PHH3, для делящихся клеток. В продемонстрированной миоме индекс пролиферации низкий в соответствии с экспрессией PHH3 или Ki-67. Таким образом, представленный случай не является пролиферативной или митотически активной опухолью. При этом в опухоли выявлена отрицательная экспрессия p53 и низкая экспрессия p16. Анализ экспрессии данных маркеров используется для дифференциальной диагностики обычной лейомиомы от других гладкомышечных опухолей (гладкомышечная опухоль с

Рис. 5. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование лейомиомы. A. Окраска гематоксилином и эозином. Б. Экспрессия Н-кальдесмона. C. Экспрессия Ki-67. D. Экспрессия PHH3. E. Экспрессия p16. F. Экспрессия p53, x 100



неопределенным злокачественным потенциалом и атипичная лейомиома).

Через 2 месяца после операции девочка пришла на контрольный визит. По данным осмотра и УЗИ ОМТ патологии половых органов не обнаружено. Менструации после оперативного лечения стали регулярными, через 28 дней по 6 дней, умеренными, незначительно болезненными в первые дни.

Обсуждение

Среди женщин репродуктивного возраста ММ выявляется у 70–80%, в то же время среди девочек до 18 лет – встречаемость заболевания менее 1% [1–5]. ММ относят к гормонально-зависимым заболеваниям. В пользу чего также свидетельствует факт того, что все описанные в литературе случаи ММ у пациенток до 18 лет встречались только после менархе.

Среди взрослых пациенток ММ протекает бессимптомно до 70% случаев. Симптомные миомы, в зависимости от их размера и локализации, могут проявляться аномальными маточными кровотечениями, симптомами дисменореи и сдавления смежных органов (запоры, увеличение частоты мочеиспускания, тазовой болью), увеличением живота в объеме, сексуальной дисфункцией или бесплодием [10].

К факторам риска развития миомы матки у взрослых пациенток относят ранее менархе, отсутствие родов в анамнезе и высокий паритет, ожирение, курение, прием КОК, а также поздний репродуктивный возраст [1–4, 10].

В Центре в период с 2015 г. по 2020 г. выявлена миома матки у 9 пациенток до 18 лет (таблица). Возраст пациенток на момент установления диагноза составил от 14 до 17 лет (16,11±1,05). Во всех случаях миомы были симптомными (100%). На нерегулярные менструации жаловались 3 (33,3%), на боли внизу живота 2 (22,2%), на болезненные менструации 3 (33,3%), на кровянистые выделения 2 (22,2%), на общую слабость 2 (22,2%), на увеличение живота в объеме 1 (11,1%).

К факторам риска развития миомы матки относят ранний возраст наступления менархе. Среди наших пациенток средний возраст менархе составил 12,55±0,88 лет (от 11 до 14 лет). Раннее менархе (11 лет) отмечено у одной пациентки. Кроме того, в развитии ММ отмечают наследственную предрасположенность. Так, при активном расспросе, только одна (11,1%) девочка указала на наличие в анамнезе у ее мамы и/или бабушки ММ.

Следует отметить, что к моменту обращения к врачу по поводу вышеуказанных жалоб, у 8 девочек из 9 образование достигало больших размеров. Из анамнеза одной пациентки – до момента обращения в Центр ее наблюдали в течение двух лет по поводу

Таблица. Особенности клинической картины и хирургического вмешательства пациенток подросткового возраста, получавших лечение в Центре по поводу миомы матки

№	Год	Возраст, лет	Менархе, лет	Диаметр узла, см	Хирургический доступ	Диагноз	Жалобы
1	2015	16	12	8	ЛС	Миома матки больших размеров с шеечно-перешеечным расположением узла	На нерегулярные, болезненные менструации
2	2015	17	13	7	ЛС	Миома матки больших размеров с шеечным расположением узла	На тянущие боли внизу живота, межменструальные кровянистые выделения
3	2016	15	13	10	ЛС	Миома матки больших размеров. Киста желтого тела правого яичника с кровоизлиянием в полость	На нерегулярные менструации
4	2016	17	11	13	ЛС-ЛТ	Миома матки больших размеров	На периодические боли внизу живота
5	2017	16	13	8	ЛС	Множественная миома матки больших размеров	На нерегулярные менструации
6	2018	17	14	12	ЛС	Миома матки больших размеров. Железодефицитная анемия	На кровянистые выделения из половых путей, общую слабость
7	2019	15	12	8	ЛС	Миома матки больших размеров	Болезненные менструации последние 2 цикла
8	2020	17	12	10	ЛС	Миома матки больших размеров. Наружный генитальный эндометриоз крестцово-маточных связок, брюшины дугласова пространства	На обильные болезненные менструации
9	2020	16	13	13	ЛС-ЛТ	Множественная миома матки гигантских размеров	На обильные болезненные менструации, общую слабость и увеличение живота в объеме

ММ по месту жительства. Поводом для направления в Центр стал отмеченный рост узла и его большие размеры. Размер узла на момент первоначального установления диагноза девочка и ее родители указать не смогли. Только в 1 (11,1%) случае из 9 заболевание выявили во время профилактического осмотра в образовательном учреждении. Остальные 8 случаев диагностированы при целенаправленном обращении к врачу по поводу жалоб.

На момент обращения в Центр размер образования у девочек варьировал от 7 см до 13 см (9,89±2,31). Принимая во внимание жалобы пациенток и размер образований, всем девочкам было показано оперативное лечение.

В настоящее время не существует клинических рекомендаций по ведению и лечению пациенток с ММ до 18 лет. Учитывая молодой возраст и нереализованную репродуктивную функцию, всем пациенткам выполнено органосохраняющее лечение. Причем предпочтение отдавалось лапароскопическому (ЛС) доступу. Однако в 2 случаях из 9 (22,2%) принято решение выполнить конверсию на лапаротомический (ЛТ) доступ. Всем пациенткам выполнена миомэктомия. Интраоперационно у 1 девочки выявлен сопутствующий наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) крестцово-маточных связок и брюшины дугласова пространства. Данной пациентке выполнены коагуляция и иссечение очагов НГЭ.

Следует отметить, что выполнение лапароскопической миомэктомии у подростков требует особо высокого профессионализма оперирующего хирурга. Вмешательство у подростков сопряжено с рядом особенностей. Так, к моменту установления диагноза часто размеры миомы достигают уже больших размеров, а размеры операционного пространства могут быть более ограничены, чем у взрослых, что приводит к росту риска интраоперационных осложнений, таких как повреждение внутренних органов и увеличенная кровопотеря [6].

При патоморфологическом исследовании узловых образований матки у всех пациенток установлен диагноз «лейомиома». Наши данные согласуются с результатами зарубежных и отечественных исследований, подтверждающих во всех опубликованных случаях гистологический диагноз лейомиомы матки у пациенток в подростковом возрасте.

При этом Diesen D.L. et al. в работе 2008 г. обсуждают особенности гистологической картины леоймиом матки у подростков в виде повышения клеточности, увеличения митотической активности и клеточной атипии [11]. Указанные морфологические черты в сочетании с быстрым ростом узлов и большими размерами самих образований создают повышенный риск их малигнизации. Авторы приводят собственный случай лечения опухоли матки диаметром 15 см у девочки 14 лет. На начальных этапах исследователи подозревали злокачественное перерождение ввиду наличия повышенной клеточности, высокой васкуляризации и очагов некроза. Однако окончательное гистологическое заключение звучало как «лейомиома».

Кроме того, Wiscot описывает случай лечения образования матки (диаметр 12 см), изначально подозрительного как саркома. При патоморфологическом исследовании удаленную опухоль описывают как лейомиому матки с кистозным перерождением [12]. Позднее Morad опубликовал клинический пример лечения симптомного образования матки диаметром 7 см у девочки 15 лет. Гистологическое исследование выявило опухоль с высокой клеточностью и сосудистыми интрузиями, вследствие чего проведена дифференциальная диагностика между саркомой и лейомиомой в пользу последнего [13]. De Rooy также привел подобный описанным выше случай. Автор отметил повышенную митотическую активность и обширный рост образования. Окончательный гистологический диагноз звучал аналогично – «доброкачественная лейомиома матки» [14].

Заключение

Несмотря на редкую частоту ММ в детском возрасте, подобные клинические наблюдения встречаются в практике врача акушера-гинеколога. Однако учитывая, что в большинстве случаев ММ протекает бессимптомно, часто к моменту установления диагноза образование достигает больших размеров. В указанных ситуациях особое значение приобретает возможность выполнения органосохраняющего лечения. В целях ранней диагностики патологии органов малого таза и выполнения своевременного органосохраняющего лечения всем девочкам-подросткам показано проведение плановых профилактических осмотров, в том числе с ультразвуковым исследованием. Необходимы разработка и внедрение в клиническую практику клинических рекомендаций по ведению пациенток с миомой матки до 18 лет.

Литература/References

1. *Сидорова И.С., Унанян А.Л., Агеев М.Б., Ведерникова Н.В., Жолобова М.Н.* Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 6(4): 22-8. [Sidorova I.S., Unanyan A.L., Ageev M.B., Vedernikova N.V., Zholobova M.N. Current status of the pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2012; 6(4): 22-8. (in Russian)].
2. *Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т.*, ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1008с. [Savelyeva G.M., Serov V.N., Sukhikh G.T., ed. Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology. 4th ed. M: GEOTAR-Media; 2019. 1008p. (in Russian)].
3. *Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Радзинский В.Е.*, ред. Национальное руководство. Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1080с. [Savelyeva G.M., Serov V.N., Sukhikh G.T., ed. National leadership. Obstetrics. M: GEOTAR-Media; 2019. 1080p. (in Russian)].
4. *Baird D.D., Dunson D.B., Hill M.C., Cousins D., Schectman J.M.* High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 188(1): 100-7. https://dx.doi.org/10.1067/mob.2003.99.
5. *Moroni R.M., Vieira C.S., Ferriani R.A., dos Reis R.M., Nogueira A.A., Brito L.G.O.* Presentation and treatment of uterine leiomyoma in adolescence: A systematic review. BMC Womens Health. 2015; 15: 4. https://dx.doi.org/10.1186/s12905-015-0162-9.

6. *Morita N., Tanaka T., Hashida S., Tsunetoh S., Taniguchi K., Komura K., Ohmichi M.* Uterine leiomyoma in a 13-year-old adolescent successfully treated with laparoscopic myomectomy: A case report. Med. (United States). 2019; 98(49): e18301. https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000018301.
7. *Salehi P.P., Tyson N.* Laparoscopic myomectomy of a symptomatic uterine leiomyoma in a 15-year-old adolescent. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2016; 29(6): e87-90. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2016.05.007.
8. *Сахаутдинова И.В., Муслимова С.Ю., Сатаев В.У., Парамонов В.А.* Миома матки у девочек. Современные методы лечения. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2013; 1: 51-5. [Sakhautdinova I.V., Muslimova S.U., Sataev V.U., Paramonov V.A. Myoma in girls, modern mothods of treatment. Bulletin of the Bashkir State Medical University. 2013; 1: 51-5. (in Russian)].
9. *Fields K.R., Neinstein L.S.* Uterine myomas in adolescents: Case reports and a review of the literature. J Pediatr Adolesc Gynecol. 1996; 9(4): 195-8. https://dx.doi.org/10.1016/s1083-3188(96)70030-x.
10. *Giuliani E., As-Sanie S., Marsh E.E.* Epidemiology and management of uterine fibroids. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2020; 149(1): 3-9. https://dx.doi.org/10.1002/ijgo.13102.
11. *Diesen D.L., Price T.M., Skinner M.A.* Uterine leiomyoma in a 14-year-old girl. Eur. J. Pediatr. Surg. 2008; 18(1): 53-5. https://dx.doi.org/10.1055/s-2007-989299.
12. *Wisot A.L, Neimand K.M, Rosenthal A.H.* Symptomatic myoma in a 13-year-old girl. Am. J. Obstet. Gynecol. 1969; 105(4): 639-41.
13. *Morad N.A., el-Said M.M.* Cellular uterine myoma causing vaginal bleeding in a 15-year-old girl. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 1993; 33(2): 211-3. https://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828x.1993.tb02398.x.
14. *de Rooy C.G., Wiegerinck M.A.* A 15-year-old girl with an expansively growing tumour. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod .Biol. 1986; 22(5-6): 373-7. https://dx.doi.org/10.1016/0028-2243(86)90128-0.

Поступила 12.04.2021
Принята в печать 28.05.2021
Received 12.04.2021
Accepted 28.05.2021

Сведения об авторах:
Лисицына Ольга Игоревна, ординатор, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, o_yazykova@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-7775-3508, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Хащенко Елена Петровна, к.м.н., научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (детей и подростков), НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, khashchenko_elena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3195-307X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Кюрдзиди Станислав Олегович, аспирант, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), dr.kyurdzidis@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6316-1325, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Уварова Елена Витальевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующая 2-м гинекологическим отделением (детского и юношеского возраста), НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, elena-uvarova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3105-5640, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Зурабиани Заира Романовна, к.м.н., врач акушер-гинеколог гинекологического отделения, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, z_zurabiani@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Асатурова Александра Вячеславовна, к.м.н., заведующая 1-м патологоанатомическим отделением, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-23-11, a_asaturova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8739-5209, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Чупрынин Владимир Дмитриевич, к.м.н., заведующий хирургическим отделением, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-23-11, v_chuprynin@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Olga I. Lisitsyna, Resident, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, o_yazykova@inbox.ru, https://orcid.org/0000-0002-7775-3508, 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Elena P. Khashchenko, PhD, Researcher of Gynecology of children and adolescents Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, khashchenko_elena@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-3195-307X. 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Stanislav O. Kyurdzidi, postgraduate student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, dr.kyurdzidis@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-6316-1325, 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Elena V. Uvarova, Dr. Med. Sci., Professor, Corresponding Members of the RAS, Head of 2nd Gynecological (child and adolescent) Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, elena-uvarova@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-3105-5640, 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Zaira R. Zurabiani, PhD, obstetrician-gynecologist of Gynecologic Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, z_zurabiani@oparina4.ru, 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Aleksandra V. Asaturova, PhD, Head of 1st Pathology Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, a_asaturova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8739-5209, 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.
Vladimir D. Chuprynin, PhD, Head of General Surgery department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, v_chuprynin@oparina4.ru, 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

Российское общество акушеров-гинекологов

ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ПРОЕКТ

«РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ШКОЛЫ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ»

2021

ПЕНЗА
5 февраля

НОВОСИБИРСК
18-19 февраля

ВОРОНЕЖ
1-2 марта

ЯКУТСК
29 марта

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
8-9 апреля

ВЛАДИКАВКАЗ
16 апреля

ТЮМЕНЬ
22 апреля

САРАТОВ
26-27 апреля

ТОМСК
20-21 мая

ЧЕЛЯБИНСК
27-28 мая

РОСТОВ-НА-ДОНУ
3-4 июня

ВЛАДИВОСТОК
16-17 сентября

КРАСНОЯРСК
14-15 октября

СМОЛЕНСК+БРЯНСК
20 октября

КРАСНОДАР
28-29 октября

КАЗАНЬ
8-9 ноября

АРХАНГЕЛЬСК
15 ноября

МОСКВА
2-3 декабря

Организационные вопросы:
Евгения Тен

Моб.: +7 (929) 675-29-94
E-mail: e.ten@ctogroup.ru

ЖДЕМ ВАС НА ШКОЛАХ РОАГ!
УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ

WWW.ROAG-SCHOOL.RU

Проект «Школы РОАГ» всегда в тренде постдипломного образования, потому что именно мы его задаем

Реклама 16+

©Коллектив авторов, 2021

В.Г. БЫЧЕНКО[1], Е.А. КУЛАБУХОВА[1], О.Р БАЕВ[1,2], Д.А БАБИЧ[1]

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ПЕЛЬВИМЕТРИЯ

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Актуальность: *Магнитно-резонансная (МР) пельвиметрия является современным, объективным методом диагностики, который используется для оценки размеров полости таза при решении вопроса о методе родоразрешения. Вместе с тем имеется много разночтений как техники выполнения самой процедуры, так и референсных значений размеров таза, определяемых при данном исследовании.*
Цель: *Представление используемой нами методики МР-пельвиметрии и сравнение референсных значений с данными других авторов.*
Материалы и методы: *В представленном материале изложены показания, противопоказания, методика МР-пельвиметрии, которая используется на регулярной основе в НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова МЗ РФ с 1998 г.*
Результаты: *За прошедший период проведено более 2500 МР-пельвиметрических исследований. Используемые референсные значения показателей сопоставлены с данными других исследователей.*
Заключение: *Представленная методика МР-пельвиметрии и референсные значения показателей сопоставимы с результатами других исследователей и могут применяться в отделениях лучевой диагностики по назначению акушера-гинеколога. Использование данного метода будет способствовать снижению частоты осложнений в родах и дальнейшему его совершенствованию на основе продолжения научных исследований.*

Ключевые слова: *МРТ, магнитно-резонансная пельвиметрия, цефалопельвическая диспропорция или клинически узкий таз, узкий таз.*

Вклад авторов: Быченко В.Г., Кулабухова Е.А., Баев О.Р. – концепция и дизайн исследования; Баев О.Р. – написание текста; Баев О.Р., Кулабухова Е.А., Бабич Д.А. – сбор и обработка материала; Баев О.Р., Бабич Д.А. – статистическая обработка данных, редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Быченко В.Г., Кулабухова Е.А., Баев О.Р., Бабич Д.А. Магнитно-резонансная пельвиметрия. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 190-198
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.190-198

©A group of authors, 2021

V.G. BYCHENKO[1], E.A. KULABUKHOVA[1], O.R. BAEV[1,2], D.A. BABICH[1]

MAGNETIC RESONANCE IMAGING PELVIMETRY

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Background: *Magnetic resonance imaging (MRI) pelvimetry is a modern, objective diagnostic technique that is used to estimate the size of the pelvic cavity when deciding on a delivery method. At the same time, there are many discrepancies in both the technique of the procedure itself and the reference values of the pelvic dimensions determined in this study.*
Objective: *To present our MRI pelvimetry procedure and to compare the reference values with those given by other authors.*
Materials and methods: *This paper describes the indications, contraindications, and procedure of MRI pelvimetry, which has been regularly used at the Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, since 1998.*
Results: *Over the past period, more than 2500 MRI pelvimetry studies have been conducted. The used reference values of the indicators were compared with the data obtained by other researchers.*
Conclusion: *The presented MRI pelvimetry procedure and the reference values of the indicators are comparable with the results obtained by other researchers and can be used in the radiology units as prescribed by an obstetrician/gynecologist. The use of this technique will promote a reduction in the frequency of labor complications and its further improvement based on the continuation of researches.*

Keywords: *MRI, magnetic resonance imaging pelvimetry, cephalopelvic disproportion or clinically narrow pelvis, narrow pelvis.*

Authors' contributions: Bychenko V.G., Kulabukhova E.A., Baev O.R. – concept and design of the investigation; Baev O.R. – writing the text; Baev O.R., Kulabukhova E.A., Babich D.A. – data collection and processing; Baev O.R., Babich D.A. – data collection and processing, editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Patient Consent for Publication: All patients provided informed consent for the publication of their data and associated images.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Bychenko V.G., Kulabukhova E.A., Baev O.R., Babich D.A. Magnetic resonance imaging pelvimetry.
Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 190-198 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.190-198

Клиническая пельвиметрия (измерение наружных размеров таза с помощью тазомера) традиционно остается важной составляющей акушерского обследования [1–3]. Целью пельвиметрии является прогнозирование клинического несоответствия между размерами предлежащей части плода и таза матери, приводящего к затруднению или невозможности рождения ребенка (цефалопельвическая диспропорция или клинически узкий таз) [4, 5]. Клинически узкий таз – одна из главных причин материнского родового травматизма, перинатальной заболеваемости и смертности, экстренного оперативного родоразрешения [6–8].

При выраженном сужении таза (уменьшение наружных размеров более чем на 2 см) [8, 9] клиническая пельвиметрия позволяет уверенно прогнозировать затрудненные роды, обусловленные уменьшением размеров его полости. Вместе с тем в современной практике преобладают умеренные и незначительные степени сужения таза, при которых толщина костей, индивидуальные особенности формы таза существенно снижают точность прогноза [9].

В связи с этим было предложено использовать рентгеновскую пельвиметрию, первые публикации о применении которой датируются 20-ми годами прошлого столетия. Одним из существенных недостатков метода являлось наличие ионизирующего излучения. В конце прошлого столетия для снижения лучевой нагрузки была разработана низкодозная рентгеновская пельвиметрия, которая, к сожалению, унаследовала основные недостатки оригинальной методики, а именно большую погрешность изменений. С появлением и широким внедрением компьютерной томографии (КТ) удалось избавиться от недостатков рентгеновской пельвиметрии и значительно снизить лучевую нагрузку при выполнении низкодозной КТ-пельвиметрии [10–16]. Тем не менее наличие лучевой нагрузки, высокая стоимость исследования, а также погрешность измерений, связанная с ограничениями методики, привели к тому, что методы рентген-пельвиметрии стали применять у ограниченной группы женщин (тазовое предлежание, рубец на матке). Проведенный в Кокрановском обзоре анализ не показал клинической эффективности рентгеновских методов пельвиметрии [13]. Более того, частота кесарева сечения была выше в группе женщин, у которых была проведена рентген-пельвиметрия, по сравнению с пациентками после клинической пельвиметрии или в ее отсутствие.

В 1985 г. в клиническую практику была внедрена магнитно-резонансная пельвиметрия (МР-пельвиметрия) [14, 15]. С появлением МР-томографов, оснащенных сверхбыстрыми одноимпульсными последовательностями, появилась возможность выполнять МР-пельвиметрию за считаные минуты; при этом лучевая нагрузка на пациентку и плод полностью отсутствует [16, 17].

В настоящее время имеется большое количество отечественных и зарубежных публикаций, в которых показано значение метода в прогнозировании патологических родов [18], выявлении риска дистоции плечиков [5], диагностики узкого таза [18–21], в том числе «стертых» форм [9, 22], выборе метода родоразрешения при тазовом предлежании плода [23].

На сегодняшний день магнитно-резонансная томография является технологией, которая активно развивается во всех сферах медицинской диагностики, включая акушерство, гинекологию и неонатологию, и соответствующим оборудованием оснащены перинатальные центры. Вместе с тем анализ литературы свидетельствует о наличии разночтений как техники выполнения самой процедуры, так и референсных значений размеров таза, определяемых при данном исследовании [24–28].

Таким образом, для дальнейшего развития и эффективного внедрения в клиническую практику метода МР-пельвиметрии важное значение имеет его стандартизация и отработка методики.

Целью нашей работы явилось представление используемой нами методики МР-пельвиметрии и сравнение референсных значений с данными других авторов.

Материалы и методы

В данной работе представлены показания, противопоказания, методика и референсные значения МР-пельвиметрии, которая используется на регулярной основе в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 1998 г. За прошедший период проведено более 2500 МР-пельвиметрических исследований.

Показания для проведения МР-пельвиметрии (являются относительными и применяются с учетом клинической ситуации) [26].

1. Высокий риск перинатальной патологии: повторнородящие с осложненным течением и неблагоприятным исходом предыдущих родов (влагалищные оперативные роды, интранатальная смерть плода, родовая травма, нарушение неврологического статуса у ребенка или ранняя неонатальная смертность доношенных детей в результате родовой травмы) [26].
2. Сужение наружных размеров таза более чем на 1,5–2 см, травма таза в анамнезе, перенесенные рахит и полиомиелит, врожденный вывих тазобедренных суставов [26].
3. Признаки формирующейся диспропорции между тазом матери и головкой плода: неустойчивое положение, косое положение, тазовое предлежание плода (если нет другой причины: многоводие, аномалия развития матки, миома матки) [26].
4. Симфизиопатия, расхождение лонных костей [26].

МР-пельвиметрия также может быть проведена в послеродовом периоде (клинически узкий таз, родовая травма, затяжное течение родов и пр.) [26].

Противопоказания к проведению МР-пельвиметрии [26].

Абсолютные противопоказания.

1. Наличие кардиостимулятора либо других электронных имплантируемых устройств (протез внутреннего уха, инсулиновая помпа и т.д.).
2. Наличие ферромагнитных инородных тел (например, осколок внутри или вблизи глазного яблока, клипсы на сосудах головного мозга и т.д.).

Следует обратить внимание, что на сегодняшний день существуют отдельные модели вышеуказанных устройств (кардиостимулятор, клипсы), которые специально разработаны и испытаны в сильном магнитном поле; с данными моделями проводить магнитно-резонансную томографию возможно.

Остальные противопоказания являются *относительными* и к ним относят.

1. Беременность в I триместре.
2. Наличие имплантированных металлических устройств и конструкций (остеосинтез, искусственные клапаны сердца, протез сустава, кава-фильтр и т.д.).

Известно, что большинство выпускаемых на сегодняшний день имплантируемых изделий изготавливаются из немагнитных сплавов и не могут причинить вред здоровью пациента во время исследования, однако таковыми являются не все. Если у пациентки имеются имплантированные металлические конструкции либо устройства, рекомендована консультация врача-рентгенолога [26]. Окончательное решение о возможности либо невозможности проведения исследования принимает врач-рентгенолог на основании медицинской документации производителя имплантированного устройства.

Характеристика оборудования и протокол исследования

Исследование проводится на МР-томографах с индукцией поля 1,5 и 3Т по следующему протоколу (табл. 1). Рекомендуемые сроки проведения: III триместр, оптимально – после 36 недель. Используют импульсные последовательности (одноимпульсное, быстрое спин-эхо – SSFSE, HASTE). Продолжительность исследования составляет 5–10 минут. Результатами исследования служат полученные внутренние размеры таза, лобно-затылочный и битемпоральный размеры головки плода, а также выявленные признаки симфизита, наличия экзостозов, последствий травматического повреждения костей таза, копчика и их деформация, идиопатических переломов боковых масс крестца.

Методика выполнения МР-пельвиметрии

1. Позиционирование пациентки: пациентка укладывается на спину, в III триместре – с поворотом на правый бок приблизительно на 15 градусов для предотвращения компрессии нижней полой вены, фиксируется с помощью валиков и подушек. На зону интереса накладывается поверхностная катушка, при этом центр катушки позиционируется на зону интереса. При невозможности пациентки лежать на спине возможно проведение исследования на боку (вынужденное положение). Центровка осуществляется по центру катушки для достижения оптимальных условий сканирования.
2. Исследование начинается с обзорной программы для планирования последующих последовательностей. Обзорная программа получает изображения в трех ортогональных проекциях и служит исключительно для планирования последующих срезов.
3. Т2-взвешенные изображения (Т2ВИ) (SSFSE/HASTE) в сагиттальной плоскости (по отношению к осям тела), толщина среза 3–4 мм, матрица квадратная не менее 320×320, поле обзора 320–400 мм (рис. 1). Сагиттальные томограммы служат для измерения прямых размеров таза: входа, широкой части полости, узкой части полости, выхода (расстояние от нижнего края лонного сочленения до копчика), длины и деформации копчика и кривизны крестца. Все измерения проводятся на срединном срезе, проходящем через лонное сочленение.
4. Т2ВИ (SSFSE/HASTE) в косой поперечной плоскости (плоскость входа в таз), толщина среза 3–4 мм, матрица квадратная не менее 320×320, поле обзора 300–340 мм томограммы позиционируют, как показано на рисунке 1, с использованием полученных сагиттальных срезов параллельно *linea innominata*. На полученных томограммах измеряют поперечные размеры таза: наибольший размер входа, широкой части, межостного, битуберозного (рис. 2).
5. При исследовании после 36-й недели необходимо оценить лонное сочленение с помощью Т2ВИ (SSFSE/HASTE) с подавлением МР-сигнала от жировой ткани. При выявлении расширения лонного сочленения, отека хряща, неровности контуров лонных поверхностей, узурации, зон отека костного мозга смежных поверхностей лонного сочленения (имеют повышенную интенсивность МР-сигнала), устанавливается диагноз симфизита (рис. 3). Толщина среза должна составлять 3–4 мм, матрица квадратная не менее 320×320, поле обзора 300–340 мм томограммы позиционируют, как пока-

зано на рисунке 3, с использованием ранее полученных сагиттальных и косых срезов.

6. Для оценки размеров головки плода выполняются две взаимно перпендикулярные программы Т2ВИ (SSFSE/HASTE), ориентированные по аксиальной и сагиттальной плоскостям головки с измерением лобно-затылочного и битемпорального размеров (рис. 4). Толщина среза должна составлять 3 мм, матрица квадратная не менее 320×320, поле обзора 320–360 мм томограммы позиционируют с использованием ранее полученных срезов.

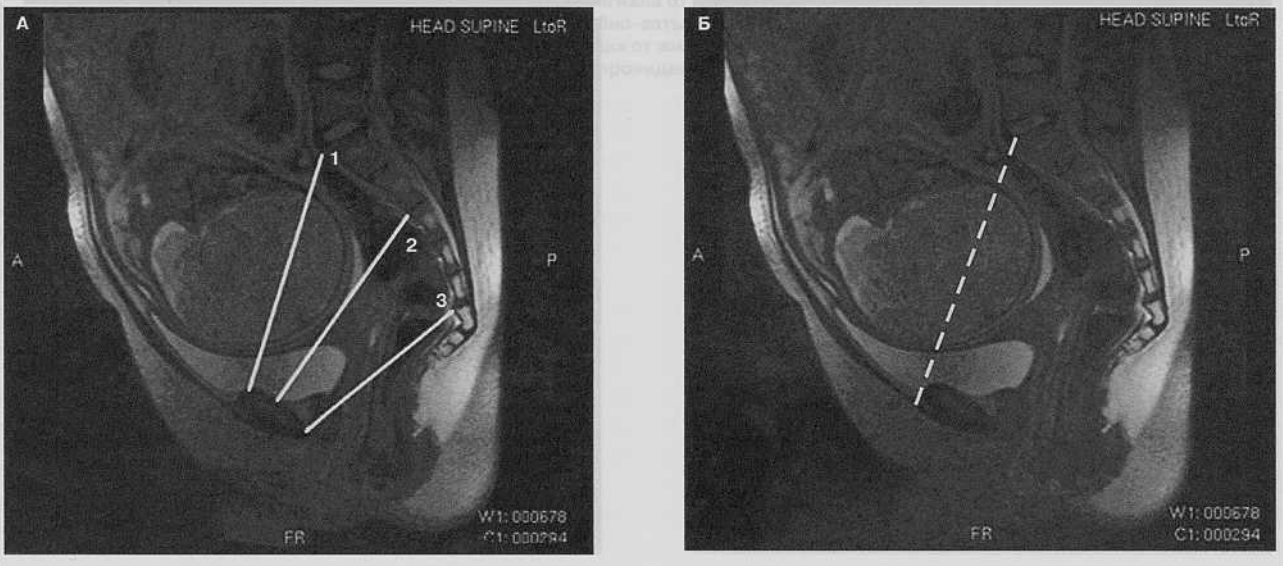
Все измерения размеров таза производят в соответствии с классическим определением плоскостей [5, 8, 9, 26–30]: прямой размер входа – от наиболее выступающей точки мыса крестца до наиболее выступающей точки середины верхней поверхности симфиза (акушерская конъюгата); поперечный – наиболее удаленное расстояние между терминальными линиями; прямой широкой части полости таза – от сочленения второго-третьего крестцовых позвонков до середины внутренней поверхности симфиза; поперечный – между проекциями середин вертлужных впадин на внутреннюю поверхность таза; прямой узкой части – от крестцово-копчикового сочленения до середины нижнего края симфиза; поперечный узкой части – между седалищными остями (межостный); прямой выхода – от верхушки копчика до середины нижнего края симфиза; поперечный выхода – между седалищными буграми (битуберозный) [5, 8, 9, 26–30].

По результатам исследования, проведя все необходимые измерения, врач-рентгенолог заполняет таблицу полученных размеров таза (табл. 2), сравнивая полученные значения с референсными (нижняя граница нормальных размеров приведена в табл. 2). Следует отдельно отметить, что патологическими считаются размеры таза, отличающиеся от нормальных на 0,6–1,2 см, и в таблице уже приведены размеры, соответствующие нижней границе условно нормальных размеров [5, 8, 9, 25–30]. Также врач указывает наличие либо отсутствие признаков симфизита (после

Таблица 1. Рекомендуемый протокол сканирования для выполнения МР-пельвиметрии

	Программа	Ориентация срезов	Толщина среза, мм	Матрица	Поле обзора, мм	Время выполнения, с
1	Loc (программа для планирования исследования)	В трех взаимно перпендикулярных плоскостях	5–8	Не имеет значения	300–400	10–30
2	SSFSE/HASTE T2BИ	Сагиттальная	3–4	320×320 и выше	320–400	30–50
3	SSFSE/HASTE T2BИ	Косая (плоскость входа в таз)	3–4	320×320 и выше	320–400	30–50
4	SSFSE/HASTE T2BИ Fat Saturation	Косая (плоскость лонного сочленения)	3–4	320×320 и выше	320–400	30–50
5	SSFSE/HASTE T2BИ	Косая (сагиттальная по отношению к головке плода)	3	320×320 и выше	320–360	20–40
6	SSFSE/HASTE T2BИ	Косая (аксиальная по отношению к головке плода)	3	320×320 и выше	320–360	20–40

Рис. 1. А. Т2ВИ в сагиттальной плоскости, показаны основные размеры: 1 – широкой части, 2 – узкой части, 3 – выхода. Б. Т2ВИ в сагиттальной плоскости, пунктиром показана необходимая ориентация срезов для получения изображений по плоскости входа в таз



36 недели) и размеры головки плода (рекомендуется после 38 недели). Типичные формы анатомического сужения таза в зависимости от размеров приведены в таблице 3 [28].

Результаты и обсуждение

Оценка собственных данных и результатов, полученных при МР-пельвиметрии другими исследователями, свидетельствует об одинаковом подходе к определению размеров полости таза. Некоторые исследователи не выделяют поперечный размер плоскости входа и прямой размер выхода таза. Данное положение может быть обусловлено крайне низкой вероятностью существенного сужения поперечного размера плоскости входа и наличием подвижности крестцово-копчикового сочленения. Вместе с тем, по нашему мнению, отсутствие этих сведений уменьшает ценность результатов исследования, так как может затруднять оценку формы таза, а ограничение или неподвижность крестцово-копчикового сочленения при уменьшении прямого размера будет мешать продвижению головки плода. Определение этих размеров не требует применения дополнительных сечений и не сопровождается существенной потерей времени. Поэтому, с целью информирования клинициста, данные размеры рекомендуется учитывать при оценке результатов МР-пельвиметрии. Как было указано выше, в литературе имеются некоторые расхождения в значениях результатов измерений таза. Данное положение может быть обусловлено как антропологическими особенно-

Рис. 2. А. Т2ВИ в косой аксиальной плоскости, как показано на рис. 1. Наибольший диаметр входа (расстояние между наиболее удаленными точками безымянных линий костей таза).
Б. Т2ВИ в косой аксиальной плоскости, как показано на рис. 1. Поперечный диаметр широкой части полости (диаметр полости таза, лежащий на линии, проходящей через центры головок бедренных костей).
В. Т2ВИ в косой аксиальной плоскости, как показано на рис. 1. Межостный размер или поперечный размер узкой части полости таза (расстояние между вершинами седалищных бугров).
Г. Т2ВИ в косой аксиальной плоскости, как показано на рис. 1. Битуберозный размер или поперечный размер выхода (расстояние между шероховатостями седалищных бугров)

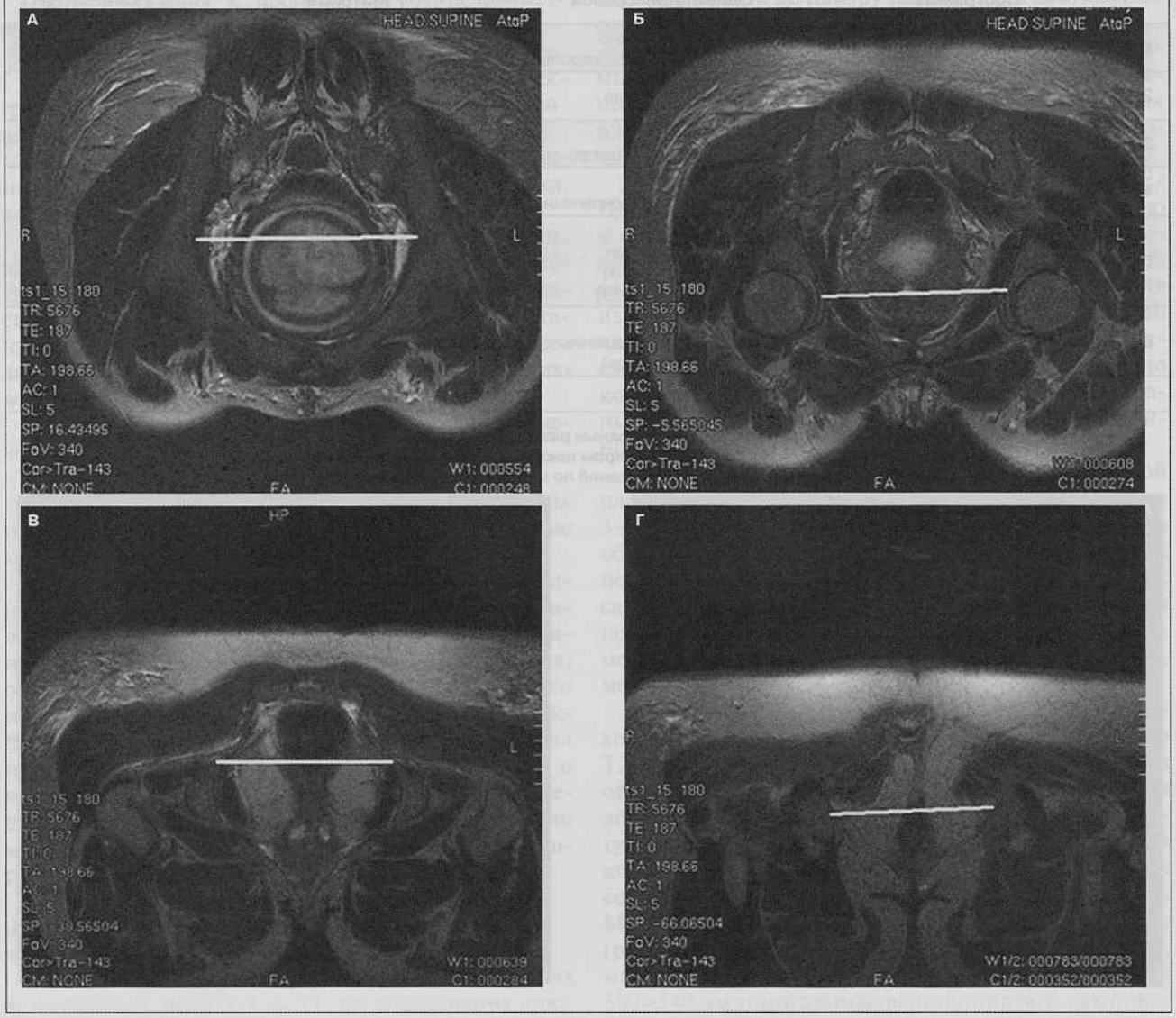


Таблица 2. Образец таблицы размеров таза, используемой при написании заключения врача-рентгенолога (приведена нижняя граница нормальных размеров) [28]

Размеры таза			
Прямые		**Поперечные**	
Входа	(N=1 см)	Наибольший входа	(N=13,5 см)
Широкой части	(N=12,5 см)	Наибольший широкой части	(N=12,5 см)
Узкой части	(N=11 см)	Межостный	(N=10,5 см)
Выхода	(N=9,5 см)	Битуберозный	(N=11,5 см)
Длина копчика			
Размеры головки плода			
Лобно-затылочный размер		Битемпоральный размер	

**Рис. 3. А. Т2-взвешенное изображение лонного сочленения во фронтальной плоскости. Определяются реактивные изменения в прилежащих отделах лонных костей.
Б. Т2-взвешенное изображение с подавлением МР-сигнала от жировой ткани лонного сочленения в аксиальной плоскости. Определяется отечность соединительной ткани, формирующей сочленение.**



**Рис. 4. А. Сильно взвешенные Т2ВИ с подавлением МР-сигнала от жировой ткани, ориентированные по осям головы плода. Аксиальная плоскость, линии проведены по лобно-затылочному размеру и битемпоральному размеру.
Б. Сильно взвешенные Т2ВИ с подавлением МР-сигнала от жировой ткани, ориентированные по осям головы плода. Фронтальная плоскость, линия проведена по битемпоральному размеру**

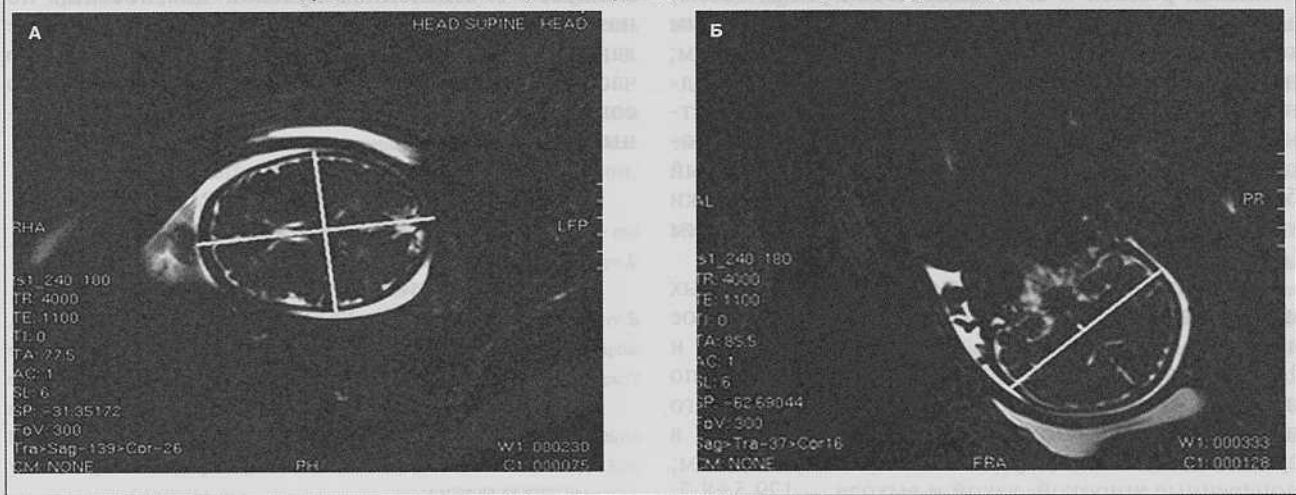


Таблица 3. Типичные формы анатомического сужения таза (приведены средние значения типичных анатомических размеров) [28]

Форма таза	Прямые размеры, см				Поперечные размеры, см			
	входа	широкой части	выхода	узкой части	входа	широкой части	межостный	битуберозный
Нормальный таз	12,1	13,3	12,5	11,5	13,5	12,9	11,4	12,2
Поперечносуженный таз								
а) поперечносуженный таз с увеличением прямых размеров	12,5	13,7	13,0	*	12,4	11,7	10,1	11,3
б) поперечносуженный таз с увеличением прямого размера широкой части полости	11,5	11,9	11,6	*	12,2	11,6	10,2	10,8
в) поперечносуженный таз с укорочением межостного размера	11,7	12,4	11,8		13,2	12,6	10,1	11,4
Плоский таз								
а) простой плоский таз	10,4	11,6	11,5	*	13,7	13,2	11,6	12,4
б) плоскорахитический таз	10,4	12,8	12,1		13,1	12,5	10,7	11,2
в) таз с укорочением прямого размера широкой части полости	11,5	11,7	11,8		13,6	12,9	11,4	12,2
Общеравномерносуженный таз	11,0	12,1	11,8	*	12,0	11,5	10,2	10,8

* Значения прямого размера узкой части не используются в традиционной классификации патологических форм сужения таза и могут варьировать при различных формах данного патологического состояния.

стями изучаемой популяции, так и применяемой методикой исследования (рентген, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография). Так, по сравнению с нашими данными, в исследовании F. Hampel et al. (2018) [20] прямой размер входа в таз составлял в среднем 130,8±8,4 мм, что значительно выше, чем в нашей популяции, а также результатов, полученных другими авторами. В то же время средние значения поперечных размеров узкой части и выхода таза в данном исследовании соответствовали минимально допустимым в нашей когорте, 105,2±8,4 и 118,4±13,1 мм соответственно. Однако следует обратить внимание, что в исследование F. Hampel et al. (2018) [20] было включено только 25 первородящих женщин.

В то же время, при сравнении с результатами более широких исследований, наши данные существенно не отличались. Так, в исследовании M. Zaretsky et al. (2005) [18] (78 женщин с неосложненными родами и 23 с клинически узким тазом) акушерская конъюгата у женщин с неосложненным течением родов составляла в среднем 119,6±8,6 мм; поперечный размер входа – 130,2±7,6 мм; переднезадний широкой части – 124,6±8,2 мм; межостный – 119,1±8,4 мм. При этом акушерская конъюгата, переднезадний размер полости и межостный были достоверно больше, чем в группе клинически узкого таза: 115,0±9,3 мм (p<0,03); 116,2±8,0 мм (p<0,001) и 113,0±9,7 (p<0,004).

Также наши результаты не отличались от данных исследования T. Keller et al. (2003) [24], которое включало 100 женщин со спонтанными родами и 130 родоразрешенных путем кесарева сечения по поводу клинически узкого таза. По данным этого исследования, прямой размер входа составлял в среднем 121,7±8,6 мм; узкой части – 115,8±9,9 мм; поперечные широкой, узкой и выхода – 129,5±8,7, 112,3±7,9 и 120,6±11,3 мм соответственно. При этом средние значения всех указанных размеров в группе клинически узкого таза были достоверно меньше: 113,7±10,0 мм (p<0,0001); 111,1±10,3 мм (p=0,0004); 124,3±9,7 мм (p=0,0002); 105,0±8,4 мм (p<0,0001); 112,7±9,6 мм (p<0,0001).

Заключение

Диагноз анатомического сужения таза и его формы должен опираться на объективные данные, что имеет важное значение при выборе тактики родоразрешения беременных группы риска. В настоящее время МР-пельвиметрия представляет собой наиболее эффективный и безопасный метод объективной оценки размеров полости таза.

Представленная методика МР-пельвиметрии и референсные значения показателей сопоставимы с результатами других исследователей и могут применяться в отделениях лучевой диагностики по назначению акушера-гинеколога. Использование данного метода будет способствовать снижению частоты осложнений в родах и дальнейшему его совершенствованию на основе продолжения научных исследований.

Литература/References

1. *Alijahan R., Kordi M.* Risk factors of dystocia in nulliparous women. Iran. J. Med. Sci. 2014; 39(3): 254-60.
2. *Malonga F.K., Mukuku O., Ngalula M.T., Luhete P.K., Kakoma J.B.* Étude anthropométrique et pelvimétrique externe chez les nullipares de Lubumbashi: facteurs de risque et score prédictif de la dystocie mécanique [External anthropometric measurement and pelvimetry among nulliparous women in Lubumbashi: risk factors and predictive score of mechanical dystocia]. Pan. Afr. Med. J. 2018; 31: 69. https://dx.doi.org/10.11604/pamj.2018.31.69.16014.

3. *Логутова Л.С., Буянова С.Н., Гридчик А.Л., Шугинин И.О., Ахвледиани К.Н., Мельников А.П.* Вагинальные роды или кесарево сечение – осознанный выбор акушера. Акушерство и гинекология. 2020; 7: 135-42. [Logutova L.S., Buyanova S.N., Gridchik A.L., Shuginin I.O., Akhvlediani K.N., Melnikov A.P. Vaginal delivery or cesarean section – an obstetrician's informed choice. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 7: 135-42. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.135-142.

4. *Мудров В.А.* Возможности геометрического моделирования в снижении погрешности расчета истинной конъюгаты. Акушерство и гинекология. 2020; 8: 126-32. [Mudrov V.A. Possibilities of geometric modeling in reducing the error of calculating true conjugate of pelvic cavity. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2020; 8: 126-32. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.126-132.

5. *Труфанов Г.Е., Шмедык Н.Ю., Вихтинская И.А., Рязанов В.В., Шмидт А.А., Ипатов В.В., Иванов Д.О.* Магнитно-резонансная пельвиметрия: диагностика риска клинически узкого таза и дистоции плечиков в конце третьего триместра беременности. Проблемы женского здоровья. 2014. 9(1): 44-51. [Trufanov G.E., SHmedyk N.Yu., Vihtinskaya I.A., Ryazanov V.V., Shmidt A.A., Ipatov V.V., Ivanov D.O. Magnetic resonance pelvimetry: diagnosis of the risk of clinically narrow pelvis and shoulder dystocia at the end of the third trimester of pregnancy. Women's health problems. 2014. 9 (1): 44-51. (in Russian)].

6. *Савельева Г.М., Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Коноплянников А.Г., Латышкевич О.А.* Разрывы матки в современном акушерстве. Акушерство и гинекология. 2020; 9: 48-55. [Savelyeva G.M., Kurtser M.A., Breslav I.Yu., Konoplyannikov A.G., Latyshkevich O.A. Uterine ruptures in modern obstetrics. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020; 9: 48-55. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.9.48-55.

7. *Савельева Г.М., Шалина Р.И., Ананкина А.А., Кунях Ж.Ю., Сичинава Л.Г., Соколовская Ю.В., Спиридонов Д.С.* Контролируемая гипотермия в комплексной терапии гипоксическо-ишемической энцефалопатии детей, родившихся в асфиксии. Акушерство и гинекология. 2020; 5: 90-7. [Savelyeva G.M., Shalina R.I., Anankina A.A., Kunyakh Zh.Yu., Sichinava L.G., Sokolovskaya Yu.V., Spiridonov D.S. Controlled Hypothermia in Complex Therapy for Hypoxic Ischemic Encephalopathy in Infants with Birth Asphyxia. Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology. 2020; 5: 90-7. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.90-97.

8. *Чернуха Е.А., Волобуев А.И., Пучко Т.К.* Анатомически и клинически узкий таз. М.: Триада-Х; 2005. 253с. [Chernuha E.A., Volobuev A.I., Puchko T.K. Анатомически и клинически узкий таз. М.: Triada-X; 2005. 253 p. (in Russian)].

9. *Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Иванов Д.О., Шмедык Н.Ю., Вихтинская И.А.* Диагностика «стертых» форм узкого таза методом магнитно-резонансной пельвиметрии. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012; 1: 74-81. [Trufanov G.E., Ryazanov V.V., Ivanov D.O., Shmedyk N.Y., Vihtinskaya I.A. Diagnosis of "erased" forms of a narrow pelvis by magnetic resonance pelvimetry. Bulletin of the Almazov Federal Center for Heart, Blood and Endocrinology, St. Petersburg. 2012; 1: 74-81. (in Russian)].

10. *Gruss L.T., Schmitt D.* The evolution of the human pelvis: changing adaptations to bipedalism, obstetrics and thermoregulation. Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2015; 370(1663): 20140063. https://dx.doi.org/10.1098/rstb.2014.0063.

11. *Raman S., Samuel D., Suresh K.* A comparative study of X-ray pelvimetry and CT pelvimetry. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 1991; 31(3): 217-20. https://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828x.1991.tb02784.x.

12. *Christian S.S., Brady K., Read J.A., Kopelman J.N.* Vaginal breech delivery: a five-year prospective evaluation of a protocol using computed tomographic pelvimetry. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 163(3): 848-55. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(90)91082-n.

13. *Pattinson R.C., Cuthbert A., Vannevel V.* Pelvimetry for fetal cephalic presentations at or near term for deciding on mode of delivery. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; (3): CD000161. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000161.pub2.

14. *Stark D.D., McCarthy S.M., Filly R.A., Parer J.T., Hricak H., Callen P.W.* Pelvimetry by magnetic resonance imaging. AJR Am. J. Roentgenol. 1985; 144(5): 947-50. https://dx.doi.org/10.2214/ajr.144.5.947.

15. *Кулаков В.И., Волобуев А.И.* Магнитно-резонансная пельвиметрия в акушерстве. Акушерство и гинекология. 2003; 4: 19-25. [Kulakov V.I., Volobuev A.I. Magnetic resonance pelvimetry in obstetrics. Obstetrics and gynecology. 2003; 4: 19-25. (in Russian)].

16. *Chen M.M., Coakley F.V., Kaimal A., Laros R.K. Jr.* Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. Obstet. Gynecol. 2008; 112(2, Pt1): 333-40. 10 https://dx.doi.org/.1097/AOG.0b013e318180a505.

17. *Wang P.I., Chong S.T., Kielar A.Z., Kelly A.M., Knoepp U.D., Mazza M.B., Goodsitt M.M.* Imaging of pregnant and lactating patients: part 1, evidence-based review and recommendations. AJR Am. J. Roentgenol. 2012; 198(4): 778-84. https://dx.doi.org/10.2214/AJR.11.7405.

18. *Zaretsky M.V., Alexander J.M., McIntire D.D., Hatab M.R., Twickler D.M., Leveno K.J.* Magnetic resonance imaging pelvimetry and the prediction of labor dystocia. Obstet. Gynecol. 2005; 106 (5, Pt1): 919-26. 1 https://dx.doi.org/0.1097/01.AOG.0000182575.81843.e7.

19. *Игнатьева А.А., Пучко Т.К., Волобуев А.И.* Антропометрическая характеристика высоких беременных и рожениц. Акушерство и гинекология. 2007; 2: 24-6. [Ignat'eva A.A., Puchko T.K., Volobuev A.I. Anthropometric characteristics of tall pregnant women and women in labor. Obstetrics and gynecology. 2007; 2 : 24-6 (in Russian)].

20. *Hampel F., Hallscheidt P., Sohn C., Schlehe B., Brocker K.A.* Pelvimetry in nulliparous and primiparous women using 3 Tesla magnetic resonance imaging. Neurourol. Urodyn. 2018; 37(6): 1950-6. https://dx.doi.org/10.1002/nau.23537.

21. *Franz M., von Bismarck A., Delius M., Ertl-Wagner B., Deppe C., Mahner S.* et al. MR pelvimetry: prognosis for successful vaginal delivery in patients with suspected fetopelvic disproportion or breech presentation at term. Arch. Gynecol. Obstet. 2017; 295(2): 351-9. https://dx.doi.org/10.1007/s00404-016-4276-6.

22. *Шмедык Н.Ю., Вихтинская И.А., Труфанов Г.Е., Рязанов В.В., Фокин В.А., Ипатов В.В., Скворцова М.Ю., Шмидт А.А., Иванов А.С., Козловский С.Н., Иванов Д.О., Васильев В.Е., Панов В.О.* Магнитно-резонансная пельвиметрия – актуальный и безопасный метод XXI века диагностики "стертых" форм узкого таза. Проблемы женского здоровья. 2012; 7(2): 49-55. [Shmedyk N.Yu., Vihtinskaya I.A., Trufanov G.E., Ryazanov V.V., Fokin V.A., Ipatov V.V., Skvorcova M.YU., SHmidt A.A., Ivanov A.S., Kozlovskij S.N., Ivanov D.O., Vasil'ev V.E., Panov V.O. Magnetic resonance pelvimetry is an actual and safe method of the XXI century diagnostics of "erased" forms of a narrow pelvis. Women's health problems. 2012. 7(2): 49-55. (in Russian)].

23. *van Loon A.J., Mantingh A., Serlier E.K., Kroon G., Mooyaart E.L., Huisjes H.J.* Randomised controlled trial of magnetic-resonance pelvimetry in breech presentation at term. Lancet. 1997; 350(9094): 1799-804. https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)05431-7.

24. *Keller T.M., Rake A., Michel S.C., Seifert B., Efe G., Treiber K.* et al. Obstetric MR pelvimetry: reference values and evaluation of inter- and intraobserver error and intraindividual variability. Radiology. 2003; 227(1): 37-43. https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2271011658.

25. *Korhonen U., Solja R., Laitinen J., Heinonen S., Taipale P.* MR pelvimetry measurements, analysis of inter- and intra-observer variation. Eur. J. Radiol. 2010; 75(2): e56-61. https://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.11.018.

26. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 23 мая 2017 г. N 15-4/10/2-3402 «О направлении клинических рекомендаций "Оказание медицинской помощи при анатомически и клинически узком тазе" (вместе с "Клиническими рекомендациями (протоколом)...", утв. Российским обществом акушеров-гинекологов 14.04.2017). [Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 23, 2017 N 15-4/10/2-3402 "On the direction of clinical recommendations "Providing medical care for an anatomically and clinically narrow pelvis" (together with "Clinical recommendations (protocol)...", approved by the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists 14.04.2017)) (in Russian)].

27. *Рязанов В.В., Шмедык Н.Ю., Вихтинская И.А., Труфанов Г.Е., Иванов Д.О., Шмидт А.А., Ипатов В.В., Панов В.О., Фокин В.А.* Возможности магнитно-резонансной пельвиметрии в диагностике риска возникновения тазово-головной диспропорции и дистоции плечиков в конце III триместра беременности. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012; 1: 82-92. [Ryazanov V.V., Shmedyk N.Yu., Vihtinskaya I.A., Trufanov G.E., Ivanov D.O., Shmidt A.A., Ipatov V.V., Panov V.O., Fokin V.A. The possibilities of magnetic resonance pelvimetry in the diagnosis of the risk of pelvic-head disproportion and shoulder dystocia at the end of the third trimester of pregnancy. Bulletin of the Almazov Federal Center for Heart, Blood and Endocrinology, St. Petersburg. 2012; 1: 82-92. (in Russian)].

28. *Шмедык Н.Ю., Рязанов В.В., Ипатов В.В., Козловский С.Н.* Диагностика различных форм и степеней суженного таза у беременных: сравнение результатов магнитно-резонансной и наружной пельвиметрии. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2014; 4: 37-41. [Shmedyk N.Y., Ryazanov V.V., Ipatov V.V., Kozlovskij S.N. Diagnosis of various forms and degrees of narrowed pelvis in pregnant women: comparison of the results of magnetic resonance and external pelvimetry. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2014; 4 (48): 37-41. (in Russian)].

29. *Пучко Т.К., Чернуха Е.А., Игнатьева А.А.* Причины формирования анатомически узкого таза. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2006; 1: 71-8. [Puchko T.K., Chernukha E.A., Ignat'eva A.A. The reasons for the formation of an anatomically narrow pelvis. Reproductive health of children and adolescents. 2006; 1: 71-8. (in Russian)].

30. *Шмедык Н.Ю., Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Ефимцев А.Ю., Козловский С.Н.* Магнитно-резонансная и наружная пельвиметрия в диагностике формы и степени суженного таза у беременных. Трансляционная медицина. 2016; 3(5):113-24. [Shmedyk N.Y., Trufanov G.E., Fokin V.A., Efimtcev A.Y., Kozlovskiy S.N. Diagnosis of different forms and degrees of narrow pelvis using magnetic resonance and external pelvimetry during pregnancy. Translational Medicine. 2016; 3(5): 113-24. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-5-113-124.

Поступила 23.06.2021
Принята в печать 30.06.2021
Received 23.06.2021
Accepted 30.06.2021

Сведения об авторах:

Быченко Владимир Геннадиевич, к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-23-11, v_bychenko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1459-4124, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Кулабухова Елена Анатольевна, к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-76-47, mri-Elena@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)438-11-88, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Бабич Дмитрий Александрович, врач акушер-гинеколог 1-го родильного отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(903)295-05-05, d_babich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-3264-2038, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Авторы, ответственные за переписку: Олег Радомирович Баев, o_baev@oparina4.ru; Дмитрий Александрович Бабич, d_babich@oparina4.ru

Authors' information:

Vladimir G. Bychenko, MD, PhD, Head of the Department of Diagnostic Radiology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, +7(495)438-23-11, v_bychenko@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-1459-4124, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Elena A. Kulabukhova, MD, PhD, radiologist of the Department of Diagnostic Radiology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, +7(495)438-76-47, mri-Elena@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Oleg R. Baev, M.D., Ph.D., Professor, Head of the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; professor of Chair of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Faculty of Postgraduate Professional Training of Physicians, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(495)438-11-88, o_baev@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-8572-1971, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Dmitry A. Babich, MD, obstetrician gynecologist of the 1st Maternity Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, +7(903)295-05-05, d_babich@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0002-3264-2038, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Corresponding authors: Oleg R. Baev, o_baev@oparina4.ru; Dmitry A. Babich, d_babich@oparina4.ru

©Коллектив авторов, 2021

Т.А. ТЕТЕРИНА[1], М.П. ИЩУК[2], М.О. РАМАЗАНОВА[1], И.А. АПОЛИХИНА[1,3]

ПРИМЕНЕНИЕ ФОКУСИРОВАННОГО УЛЬТРАЗВУКА ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ В ТЕРАПИИ ГЕНИТАЛЬНЫХ ФОРМ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКОГО ЛИХЕНА

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГБУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия
[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

В статье представлена обзорная информация по использованию фокусированного ультразвука высокой интенсивности (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU) для лечения склерозирующего лихена вульвы. Приведены определение и принцип действия HIFU, проанализированы исследования, в которых показаны эффективность и безопасность данного метода. Первые попытки использования HIFU в медицине были сделаны в области нейрохирургии США в начале 1940-х гг. профессором Вильямом Фраем. В 50-е гг. прошлого века в его лаборатории была изготовлена установка для применения фокусированного ультразвука в экспериментальной нейрохирургии, то есть для создания в глубоких структурах мозга животных локальных разрушений заданного размера. В СССР исследования медицинских возможностей фокусированного ультразвука начались в 1970-х гг. в Акустическом институте АН СССР (АКИН), в Институте эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова, Институте мозга, Институте физиологии имени И.П. Павлова и ряде других серьезных научных учреждений. В настоящее время показана возможность применения HIFU не только в нейрохирургии, например, для снятия невропатической боли, внутримозговых кровоизлияний и болезни Альцгеймера, но также во многих областях медицины (дерматологии, гинекологии, онкологии, маммологии и др.) – хирургическое лечение злокачественных опухолей в онкологии, хирургия фибромиомы матки, разрушение опухолей предстательной железы, воздействие на ткани, расположенные за грудной клеткой, или на внутримозговые ткани без вскрытия черепа.

***Заключение:** Можно полагать, что терапия склерозирующего лихена вульвы фокусированным ультразвуком высокой интенсивности может быть альтернативой лечению топическими кортикостероидами, частое и продолжительное применение которых может приводить к истончению кожи, реакциям рикошета, рубцеванию тканей, реактивации грибковой и папилломавирусной инфекций. Метод является новым и перспективным способом лечения склерозирующего лихена вульвы, который требует проведения дальнейших рандомизированных контролируемых исследований.*

***Ключевые слова:** склерозирующий лихен вульвы, фокусированный ультразвук высокой интенсивности (HIFU).*

Вклад авторов: Тетерина Т.А. – отбор, обследование и лечение пациентов, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи после рецензии; Ищук М.П. – отбор, обзор публикаций по теме, сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи, редактирование статьи после рецензии; Рамазанова М.О. – сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Аполихина И.А. – проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Тетерина Т.А., Ищук М.П., Рамазанова М.О., Аполихина И.А. Применение фокусированного ультразвука высокой интенсивности в терапии генитальных форм склероатрофического лихена. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 199-203
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.199-203

© A group of authors, 2021

T.A. TETERINA[1], M.P. ISHCHUK[2], M.O. RAMAZANOVA[1], I.A. APOLIKHINA[1,3]

THE USE OF HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND IN THE TREATMENT OF GENITAL FORMS OF SCLEROATROPHIC LICHEN

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]N.N. Burdenko Voronezh Medical State University, Ministry of Health of Russia, Voronezh, Russia
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The article presents an overview of the use of high-intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of vulvar lichen sclerosus. The paper provides the definition and principle of operation of HIFU, analyzes studies that show the effectiveness and safety of this method. The first attempts to use HIFU in medicine were made in the field of neurosurgery in the United States in the early 1940s by Professor William Fry. In the 1950s, his laboratory designed a device for the use of focused ultrasound in experimental neurosurgery, namely, to cause local destructions of a certain size in the deep structures in the brain of animals. In the USSR, the research on the clinical application of focused ultrasound started in the early 1970s at the Acoustics Institute of the USSR Academy of Sciences (AKIN), Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Institute of Human Brain, Pavlov Institute of Physiology and a number of other scientific institutions. Nowadays, HIFU can be used not only in neurosurgery, for example, to control neuropathic pain, intracerebral hemorrhages and Alzheimer's disease, but also in many other fields of medicine (dermatology, gynecology, oncology, mammology, etc.) as surgical treatment of malignant tumors in oncology, surgery of uterine fibromyoma, destruction of prostate tumors, exposure to tissues located behind the chest, or intracerebral tissues without performing craniotomy.

***Conclusion:** It can be assumed that the treatment of vulvar lichen sclerosus with high-intensity focused ultrasound can be an alternative to the therapy with topical corticosteroids, as their frequent and prolonged use can lead to skin thinning, ricochet reactions, scarring of tissues, reactivation of fungal and papillomavirus infections. HIFU is a new and promising method for the treatment of vulvar lichen sclerosus and requires further randomized controlled trials.*

***Keywords:** vulvar lichen sclerosus, high-intensity focused ultrasound (HIFU).*

Authors' contributions: Teterina T.A. – selection, examination and treatment of patients, review of publications on the subject of the article, revision of the article after the review; Ishchuk M.P. – selection, review of publications on the subject, collecting clinical material, processing, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript, editing the article after the review; Ramazanova M.O. – collecting clinical material, analysis and interpretation of data, writing the text of the manuscript; Apolikhina I.A. – verification of the content, approval of the manuscript for publication.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The article was prepared without sponsorship.

For citation: Teterina T.A., Ishchuk M.P., Ramazanova M.O., Apolikhina I.A. The use of high-intensity focused ultrasound in the treatment of genital forms of scleroatrophic lichen. Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and gynecology. 2021; 9: 199-203
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.199-203

Склерозирующий лихен вульвы (СЛВ) – это хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание кожи, которое встречается у женщин всех возрастов и может привести к рубцеванию, нарушению половой функции и в некоторых случаях – к злокачественным новообразованиям [1, 2]. Несмотря на многолетний интерес исследователей к СЛВ, этиология и патогенез данного заболевания до сих пор неизвестны, в связи с чем у многих пациентов диагноз устанавливается уже на поздних стадиях [2].

В литературе отсутствуют данные крупномасштабных исследований, в которых учитывались бы и пол, и возраст начала заболевания. Таким образом, истинная частота СЛВ неизвестна. Предполагаемая распространенность, скорее всего, занижена, поскольку научные работы ограничиваются рамками исследований случай–контроль, которые в основном сосредоточены на одной демографической группе (например, мужчинах, женщинах, мальчиках или девочках), – немногие статьи включают выборку всех четырех групп: разного возраста и пола. Кроме того, имеют место поздняя диагностика и терапия, что также занижает данные статистики по распространенности.

Информационный центр по генетическим и редким заболеваниям (GARD), Национальный институт здравоохранения (NIH) и Национальная организация по редким заболеваниям (NORD) признают СЛВ редким заболеванием [3].

Европейский дерматологический форум не классифицирует СЛВ как редкое заболевание. Распространенность СЛВ в общей гинекологической практике в США составляет 1,67%. Данные клиники Оксфорда показывают, что ежегодно от 150 до 200 женщин на 1 млн населения обращаются за медицинской помощью по поводу СЛВ, а в более позднем отчете клиники продемонстрировано, что заболеваемость СЛВ выросла с 7,4 до 14,6 случая на 100 тыс. в период с 1991 по 2011 гг.

СЛВ чаще встречается у женщин (3%), чем у мужчин (>0,07%), и чаще поражает взрослых (1,5%), чем детей (0,3%) [4].

По данным ученых из США, время от появления симптомов до постановки диагноза может составлять от 5 до 15 лет. Это говорит о том, что заболевание не сразу верифицируется и ошибочно диагностируется в течение нескольких лет [4, 5].

Учитывая неясную этиологию заболевания, терапия СЛВ в большинстве случаев симптоматическая, направленная на устранение ведущих симптомов СЛВ – зуда, жжения, трещин вульвы, и пожизненная.

Золотого стандарта в лечении СЛВ до сих пор нет во всем мире.

Эмоленты уменьшают симптомы лишь на 10% и должны быть рекомендованы всем женщинам с СЛВ для пожизненного применения. Британская ассоциация дерматологов рекомендует применять сильные топические глюкокортикостероиды (ГКС), эффективность которых достигает 70%. Схема лечения СЛВ локальными ГКС длительная по времени (3 месяца с последующей поддерживающей терапией вплоть до 12 месяцев и более), а зачастую и пожизненная, что требует высокой мотивации пациенток. Кроме того, локальные ГКС нельзя наносить на слизистые оболочки из-за повышенного риска их атрофии. Экхимозы, эрозии и трещины регрессируют, тогда как бледность, атрофия и рубцы могут сохраняться.

ГКС средней активности эффективны у детей на ранней стадии заболевания, а также для поддерживающей терапии при долгосрочной терапии.

Ингибиторы кальциневрина для местного применения обычно используются из-за их противовоспалительного и иммуномодулирующего действия. И пимекролимус (1%), и такролимус (0,03%, 0,1%) безопасны и эффективны у детей и взрослых с тяжелым СЛВ. Чувство жжения и покалывания в месте очага часто встречаются во время начальной терапии и постепенно исчезают. Препараты обладают сильным тератогенным действием и должны рассматриваться как поддерживающая терапия или в случае неэффективности лечения ГКС [6].

Хотя этиология СЛВ остается не до конца изученной, есть несколько доказательств того, что СЛВ является аутоиммунным заболеванием с генетической предрасположенностью. Также существует сильная положительная связь между СЛВ, антигенами HLA класса II и коморбидностью с аутоиммунными заболеваниями, особенно щитовидной железы. Присутствие аутоантигенов ECM1 – каркасного гликопротеина, необходимого для дермального равновесия как у женщин, так и у мужчин, дополнительно обеспечивает потенциальную основу для аутоиммунитета, но этого недостаточно для объяснения полной патологии СЛВ. Помимо этого, СЛВ также является воспалительным заболеванием, и профили экспрессии по всему геному показали дифференциальное увеличение генов, важных для иммунного ответа, особенно в отношении Th1. Следовательно, активация и поддержание микросреды цитокинов Th1 играют ключевую роль в прогрессировании заболевания [6, 7].

Новые методы лечения СЛВ, такие как фотодинамическая терапия, фракционный углекислотный лазер и фокусированный ультразвук высокой интенсивности (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU), в настоящее время изучаются для определения эффективности и безопасности.

Различные исследования показали использование лазеров на красителях с 5-аминолевулиновой кислотой и аргоном в качестве достаточно эффективной терапии резистентного СЛВ у женщин. Однако у некоторых пациентов могут возникать сильная боль, жжение и покалывание, что ограничивает широкое применение таких лазеров [7].

При резистентности к лечению подбирают индивидуальную схему в зависимости от пола, возраста и других обстоятельств: местные и пероральные ретиноиды, инъекции стероидов, циклоспорин, метотрексат и гидроксимочевина. Некоторые из этих методов лечения связаны с серьезными побочными эффектами. Описаны трансплантаты стволовых клеток в сочетании с плазмой, богатой тромбоцитами, но они нуждаются в дальнейшей оценке. Оперативное вмешательство показано для осложнений СЛВ, таких как функциональное нарушение или развитие *carcinoma in situ* либо инвазивного рака (частота малигнизации составляет около 5%) [7, 8].

Фокусированный ультразвук высокой интенсивности – это метод локального неинвазивного воздействия высокочастотным ультразвуком на глубокорасположенные ткани организма с возможностью прицельного действия на патологические очаги.

Известно, что HIFU стимулирует пролиферацию клеток, синтез белка и реваскуляризацию, ускоряет реконструкцию тканей. Кроме того, после уменьшения местного воспаления и отека тканей, раздражения нервных окончаний устраняет зуд и видимые изменения кожи вульвы (трещины, цвет кожи и др.).

В основе действия HIFU лежат следующие механизмы: гипертермия, акустическая кавитация и нарушение кровотока в патологических тканях. При нагреве до 65–75°C HIFU вызывает термокоагуляцию тканей на определенной глубине, денатурацию белка и разрушение мембран патологических клеток [8].

В свою очередь, при СЛВ депигментация эпидермиса является в первую очередь сосудистым нарушением в дермальном слое. Обычные лекарственные средства или другие методы физиотерапии не могут достичь дермы, не повредив эпидермис. С другой стороны, фокусированная ультразвуковая терапия может быть точно направлена и нацелена на пораженный очаг, не вызывая повреждения окружающих эпидермальных тканей, поэтому данная технология перспективна для терапии СЛВ.

Технология HIFU давно известна и широко применяется в различных областях: для лечения злокачественных и доброкачественных опухолей (например, труднодоступных новообразований головного мозга, миомы матки) и успешно использовалась для лечения рака различной локализации (молочных желез, эндометрия и др.) [8, 9].

В последнее десятилетие отмечается также рост заболеваемости предраком вульвы, особен-

но у молодых женщин репродуктивного возраста. Интраэпителиальная неоплазия вульвы представляет собой поражение многослойного плоского эпителия вульвы без разрушения базальной мембраны, характеризующееся расстройством созревания клеток, потерей ими полярности ядер, наличием на различных уровнях патологических митозов [10]. В ранее проведенном рандомизированном исследовании, включавшем 112 пациентов с различными видами опухолевидных поражений костей, продемонстрирован анальгезирующий эффект в среднем через 3 дня после лечения с помощью HIFU с эффективностью 64,3% по сравнению с 20% в группе плацебо. Аналгезия после лечения HIFU была длительной (в среднем от полугода и более). Кроме того, 27% пациентов смогли полностью прекратить прием болеутоляющих препаратов, а для 17% стало возможным уменьшить их дозу [11].

В настоящее время HIFU нашел применение и в эстетической гинекологии, в частности, для лечения дистрофических заболеваний вульвы и шейки матки.

Показаниями к применению HIFU являются дистрофические заболевания вульвы (склерозирующий лихен вульвы, гиперкератоз и др.), доброкачественные неопластические заболевания вульвы (плоскоклеточная гиперплазия, лейкоплакия, вульварная интраэпителиальная неоплазия 1-й степени).

Согласно данным исследований с участием 950 пациенток с подтвержденным СЛВ, которые прошли лечение сфокусированным ультразвуком, его действие коррелирует с возрастом и размером поражения, в то время как частота рецидивов после лечения может быть связана с продолжительностью заболевания [12].

По данным мультицентровых рандомизированных клинических исследований, оценивающих результаты высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука по сравнению с ГКС при лечении СЛВ, HIFU показал большую эффективность в улучшении состояния пациентов в течение 1 месяца со значительной статистической разницей, а также более быстрое устранение зуда и жжения (в течение 3–7 дней), терапевтическую результативность в течение 3 месяцев [13, 14].

В другом исследовании, G. Kirtschig et al., продемонстрирован эффект у 401 (42,4%) из 950 пролеченных пациентов. При этом у 16 пациентов (1,7%) данный метод лечения оказался неэффективным [15].

Результаты проведенного Cooper S.M. et al. исследования с участием 44 пациенток с СЛВ в ходе многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования, целью которого было оценить эффективность HIFU-терапии у женщин с СЛВ на основе гистологических изменений, подтверждают эффективность HIFU. У всех пациенток наблюдалось облегчение симптомов, при этом также внешний вид и цвет вульвы изменились до здорового первоначального состояния. Полная ремиссия произошла у 12 пациенток в течение 12 месяцев. При этом серьезных осложнений не наблюдалось. Авторами сделан вывод о том, что течение заболевания и возраст пациенток могут быть факторами, прогнозирующими результат лечения HIFU: наибольшая эффективность наблюдается при начале терапии на ранних стадиях заболевания с возможностью длительной ремиссии [16].

В Китае было проведено открытое рандомизированное исследование эффективности высокочастотного сфокусированного ультразвука для лечения неопухолевых эпителиальных заболеваний вульвы в разных возрастных группах. 136 пациентов были разделены на 4 группы в зависимости от возраста: 2 пациента были старше 70 лет, 28 пациентов – 50–70 лет, 71 пациент – 30–50 лет и 35 пациентов – моложе 30 лет. Пациенты были также разделены на 3 группы в зависимости от длительности заболевания: 52 пациента – <3 лет, 66 пациентов – от 3 до 10 лет и 18 – более 10 лет. Лечение проводилось через 3–7 дней после завершения менструации и заживления раны после забора биопсии. Все пациенты прошли курс лечения с помощью ультразвукового устройства модели CZF, разработанного компанией Chongqing Haifu Medical Technology Co., Ltd., Чунцин, Китай.

Всех женщин наблюдали в течение 12–60 месяцев. Терапевтическая эффективность: у 68 пациенток (50%) – полная ремиссия, у 59 пациентов (43,38%) лечение было эффективным, но недолговременным, у 9 пациентов (6,62%) – неэффективным. Общая эффективность после терапии составила 93,38%, причем частота рецидивов симптомов СЛВ в течение 2-летнего наблюдения составила всего 22% [17].

Таким образом, в исследованиях установлено, что для фокусированного высокочастотного ультразвука характерно главным образом местное действие, а общая реакция при этом может носить реактивный характер в ответ на изменения, наблюдаемые в очаге воздействия. Для ультразвуковых волн низких частот характерно диффузное, дальнодействующее влияние, в связи с чем реакция на организм при тех же интенсивностях может оказаться более сильной вследствие непосредственного действия ультразвука на большую часть организма.

Общая реакция организма при воздействии HIFU может быть обусловлена рядом факторов: нарушением функции зоны воздействия (в нашем случае – кожи вульвы) или специализированных биохимических процессов в нем, возникновением нервно-рефлекторных реакций [18].

Заключение

Проведенные результаты клинических исследований демонстрируют эффективность и безопасность применения технологии HIFU, уменьшение рецидивов заболевания в терапии дистрофических заболеваний вульвы и дают возможность улучшить клинические протоколы терапии с помощью HIFU. В настоящее время продолжается накопление клинического материала и опыта для всесторонней оценки метода, его ближайших и отдаленных результатов, обоснования применения, в том числе при заболеваниях вульвы и шейки матки у женщин различных возрастных категорий.

Литература/References

1. *Krapf J.M., Mitchell L., Holton M.A., Goldstein A.T.* Vulvar lichen sclerosus: current perspectives. Int. J. Women's Health. 2020; 12: 11-20. https://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S191200.
2. *Соколова А.В., Аполихина И.А.* Лечение склерозирующего лихена наружных половых органов у женщин: от стандартов к инновациям. Акушерство и гинекология. 2020; 7: 37-46. [Sokolova A.V., Apolikhina I.A. Treatment of lichen sclerosus of the external genital organs in women: from standarts to innovations. Obsterics and Gynecology. 2020; 7: 37-46. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.37-46.
3. *Аполихина И.А., Соколова А.В., Балашов И.С., Чернуха Л.В., Ермакова Е.И.* Лечение склерозирующего лихена вульвы фракционным CO_2-лазером: проспективное клиническое исследование. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020; (8(2): 48-58. [Apolikhina I.A., Sokolova A.V., Balashov I.S., Chernukha L.V., Ermakova E.I. Treatment of lichen sclerosus of the vulva with a fractional CO2 laser: a prospective clinical trial. Obsterics and Gynecology: news, opinions, training. 2020; 8(2): 48-58. (in Russian)].
4. *Гаврилов Л.Р.* Фокусированный ультразвук высокой интенсивности в медицине. М.: Фазис; 2013. 656 с. [Gavrilov L.R. Focused ultrasound of high intensity in medicine. M.: "Fazis"; 2013. 656 p. (in Russian)].
5. *Von Krogh G., Dahlman-Ghozlan K., Syrjänen S.* Potential human papillomavirus reactivation following topical corticosteroid therapy of genital lichen sclerosus and erosive lichen planus. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2002; 16(2): 130-3. https://dx.doi.org/10.1046/j.1468-3083.2002.00420.x.
6. *Neill S.M., Tatnall F.M., Cox N.H.* Guidelines for the management of lichen sclerosus. Br. J. Dermatol. 2002; 147(4): 640-9. https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.05012.x.
7. *Tran D.A., Tan X., Macri C.J., Goldstein A.T., Fu S.W.* Lichen sclerosus: An autoimmunopathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. Int. J. Biol. Sci. 2019; 15(7):1429-39. https://dx.doi.org/10.7150/ijbs.34613.
8. *Kovatcheva R., Guglielmina J.N., Abehsera M., Boulanger L., Laurent N., Poncelet E.* Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma – a multicenter experience. J. Ther. Ultrasound. 2015; 3(1):1. https://dx.doi.org/10.1186/s40349-014-0022-3.
9. *Соколова А.В., Аполихина И.А., Зайцев Н.В., Чернуха Л.В.* Клинико-морфологические стадии склерозирующего лихена вульвы у женщин. Гинекология. 2020; 22(4): 22-7. [Sokolova A.V., Apolikhina I.A., Zaitsev N.V., Chernukha L.V. Clinical and morphological stages of lichen sclerosus of the vulva in women. Gynecology. 2020; 22(4): 22-7. (in Russian)].
10. *Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К.* Интраэпителиальная неоплазия вульвы: современный взгляд на проблему. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020; 20(1): 44-53. [Zarochentseva N.V., Jijihia L.K. Vulvar intraepithelial neoplasia: a modern view of the problem. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 20(1): 44-53. (in Russian)].
11. *Siedek F., Yeo S.Y., Heijman E., Grinstein O., Bratke G.* et al. Magnetic Resonance- Guided High- Intensity Focused Ultrasound (MR-HIFU): Technical Background and Overview of Current Clinical Applications (Part 1). Rofo. 2019; 191(6): 522-30. https://dx.doi.org/10.1055/a-0817-5645.
12. *Zhou W., Zhu L., Zhou H., Shen K., Lang J., Cui Q., Shi H.* The efficacy of high-intensity, focused ultrasound treatment for non-neoplastic epithelial disorders of the vulva. Cell. Mol. Biol. (Noisy-le-grand). 2016; 62(4): 111-5.
13. *Shi H.H., Zhu L., Yang Y., Jin H.M., Li R.Z., Liang Z.Q., Lang J.H.* Multicenter randomized clinical study of high-intensity focused ultrasound and cortical hormone in the treatment of non-neoplastic epithelial disorders of vulva. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2013; 93(41): 3291-3.
14. *Gautam M.M., Singh V., Nadkarni N.J., Patil S.P.* Anogenital lichen sclerosus. Indian J. Sex. Transm. Dis. AIDS. 2020; 41(1): 1-9. https://dx.doi.org/10.4103/ijstd.IJSTD_49_17.
15. *Kirtschig G., Becker K., Günthert A., Jasaitiene D., Cooper S., Chi C.C.* et al. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosus. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2015; 29(10): e1-43. https://dx.doi.org/10.1111/jdv.13136.
16. *Cooper S.M., Gao X.-H., Powel J.J., Wojnarovska F.* Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? Arch Dermatol. 2004; 140(6); 702-6. https://dx.doi.org/10.1001/archderm.140.6.702.
17. *Wu C., Zou M., Xiong Y., Wang L., Chen H., Fan Y., Li C.* Short- and long-term efficacy of focused ultrasound therapy for non-neoplastic epithelial disorders of the vulva. BJOG. 2017; 124(Suppl. 3): 87-92. https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14747.
18. *Хамитова Г.В.* Оценка туморицидного эффекта ультразвука в экспериментальных и клинических исследованиях. Креативная хирургия и онкология. 2011; 1: 96-100. [Khamitova G.V. Ultrasound tumoricidical effect in experimental clinical researches. Creative Surgery and Oncology. 2011: 96-100. (in Russian)].

Поступила 12.07.2021
Принята в печать 15.07.2021
Received 12.07.2021
Accepted 15.07.2021

Сведения об авторах:
Тетерина Татьяна Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог отделения эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-13-42, t_teterina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ищук Мария Павловна, врач-педиатр, ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, +7(473)259-38-05, marumariyaish@gmail.com, 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.
Рамазанова Марина Османовна, клинический ординатор 2-го года, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, mar1naramazanova@yandex.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., заведующая отделением эстетической гинекологии и реабилитации, НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(495)438-13-42, i_apolikhina@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:
Tatiana A. Teterina, PhD, obstetrician-gynecologist of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, t_teterina@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Maria P. Ischcuk, pediatrician, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(473)259-38-05, marumariyaish@gmail.com, 394036, Russia, Voronezh, Studencheskaya str., 9.
Marina O. Ramazanova, the 2nd year resident, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, mar1naramazanova@yandex.ru, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.
Inna A. Apolikhina, MD, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First MSMU, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); President of the Association of Aesthetic Gynecology Specialists (AAGS), President of European Association for Genital Aesthetic Medicine and Plastic Surgery (EAGAMPS), i_apolikhina@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Oparina str., 4.

©Коллектив авторов, 2021

Е.Н. АНДРЕЕВА[1,2], Е.В. ШЕРЕМЕТЬЕВА[1], О.Р. ГРИГОРЯН[1]

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: ЧТО ДОЛЖЕН ПОМНИТЬ ВРАЧ

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[2] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

В последние годы интерес врачей различных специальностей привлекают заболевания и синдромы, связанные с нарушением секреции пролактина (ПРЛ). Согласно российским клиническим рекомендациям, синдром гиперпролактинемии – это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы. Распространенность патологической гиперпролактинемии у женщин репродуктивного возраста составляет 5%. Треть женщин на приеме у акушера-гинеколога предъявляют жалобы на различные нарушения менструального цикла, что может быть связано в том числе и с повышением уровня пролактина. Согласно статистике, у женщин репродуктивного возраста с аменореей гиперпролактинемия встречается в 9%, среди женщин с синдромом поликистозных яичников – в 17% случаев. Гиперпролактинемия может иметь физиологический генез. Гиперпролактинемия может быть клиническим сочетанным проявлением различного числа патологических состояний органов репродуктивной системы у женщин молодого возраста. Около 70% нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста могут сочетаться с гиперпролактинемией вследствие стресса и дистресса, хирургического лечения гинекологической и негинекологической патологий, приемом пероральной гормональной контрацепции и психотропных препаратов группы нейролептиков и антидепрессантов. В данной статье мы рассмотрим часто встречающиеся причины повышения уровня пролактина, основы и ошибки диагностики, а также основные принципы лечения и наблюдения пациенток с синдромом гиперпролактинемии в репродуктивном возрасте. В настоящее время мы много говорим о необходимости работать в рамках персонализированной медицины, а это не только эффективность выбранной схемы терапии, но и в первую очередь безопасность, особенно если это касается женщин репродуктивного возраста, которые потенциально могут стать беременными.

***Заключение:** Каберголин рекомендуется в качестве препарата первой линии как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли. По данным исследования 2021 г., каберголин – не только эффективный препарат для купирования гиперпролактинемии, но и наиболее безопасный.*

***Ключевые слова:** гиперпролактинемия, ановуляция, бесплодие, гипофиз, беременность, лактация, каберголин.*

Вклад авторов: Андреева Е.Н. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Шереметьева Е.В. – сбор и обработка материала; Шереметьева Е.В., Григорян О.Р. – написание текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.
Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.
Финансирование: Статья написана без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р. Гиперпролактинемия у женщин репродуктивного возраста: что должен помнить врач. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 204-210
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.204-210

©A group of authors, 2021

E.N. ANDREEVA[1,2], E.V. SHEREMETYEVA[1], O.R. GRIGORYAN[1]

HYPERPROLACTINEMIA IN REPRODUCTIVE-AGED WOMEN: WHAT SHOULD A PHYSICIAN REMEMBER

[1]National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2]A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

In recent years, interest has been expressed by different physician specialties in diseases and syndromes associated with impaired prolactin (PRL) secretion. According to the Russian clinical practice guidelines, the

hyperprolactinemic syndrome is a symptom complex that occurs in the presence of hyperprolactinemia, the most characteristic manifestation of which is dysfunction of the reproductive tract. The prevalence of pathological hyperprolactinemia in reproductive-aged women is 5%. At their visit to an obstetrician/gynecologist, one third of women complain about various menstrual cycle abnormalities, which may be associated, among other things, with higher prolactin levels. According to statistics, hyperprolactinemia occurs in 9% of reproductive-aged women with amenorrhea and in 17% of those with polycystic ovary syndrome. Hyperprolactinemia may be of physiological origin. Hyperprolactinemia can be a combined clinical manifestation of a number of different pathological conditions of the reproductive tract in young women. In reproductive-aged women, about 70% of menstrual irregularities can be concurrent with hyperprolactinemia due to stress and distress, surgical treatment for gynecological and non-gynecological diseases, oral hormonal contraception, and use of psychotropic drugs from a group of neuroleptics and antidepressants. This paper considers the common reasons for higher prolactin, the basics and errors of diagnosis, and the basic principles of treatment and follow-up in reproductive-aged patients with hyperprolactinemia. There is much evidence that it is necessary to work within the framework of personalized medicine, and this is not only the efficiency of a chosen treatment regimen, but also primarily safety, especially if the same holds true for reproductive-aged women who can potentially get pregnant. ***Conclusion:*** *Cabergoline is recommended as a first-line drug, being most effective, to normalize prolactin levels and to reduce tumor size. The 2021 study has shown that cabergoline is not only an effective, but also the safest drug to relieve hyperprolactinemia.*

Keywords: *hyperprolactinemia, anovulation, infertility, hypophysis, pregnancy, lactation, cabergoline.*

Authors' contributions: Andreeva E.N. – concept and design of the investigation; editing; Sheremetyeva E.V. – material collection and processing; Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R. – writing the text. All the authors have approved the final version of the article before its publication, agreed to be responsible for all aspects of the investigation that implies a proper study and resolution of the issues related to the accuracy or bona fides of any part of the work.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no manifest and potential conflicts of interest, which are related to the contents of this article.
Funding: This article has been written without sponsorship.

For citation: Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Grigoryan O.R. Hyperprolactinemia in reproductive-aged women: what should a physician remember. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 204-210 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.204-210

Гиперпролактинемия – это стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. Синдром гиперпролактинемии – симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы [1]. Гиперпролактинемия – распространенная эндокринопатия у женщин. Распространенность патологической гиперпролактинемии колеблется от 10 до 30 случаев на 100 тыс. человек, встречается у 5% женщин репродуктивного возраста [2]. Треть женщин на приеме у акушера-гинеколога предъявляют жалобы на различные нарушения менструального цикла, что может быть связано в том числе и с повышением уровня пролактина. Согласно статистике, среди женщин репродуктивного возраста с аменореей гиперпролактинемия встречается у 9%, среди женщин с синдромом поликистозных яичников – у 17%. Репродуктологи в РФ должны оценивать уровень пролактина у женщин с бесплодием с целью уточнения генеза ненаступления беременности [3, 4]. В клиниках репродукции гиперпролактинемия встречается у 5% пациенток, среди пациенток с повторным выкидышем – у 36% [5, 6]. Идиопатическая гиперпролактинемия составляет 40% от общего числа случаев гиперпролактинемии [5].

Гиперпролактинемия может быть клиническим сочетанным проявлением различного числа патологических состояний органов репродуктивной системы у женщин [4, 7]. Например, около 70% нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста могут сочетаться с гиперпролактинемией вследствие стресса и дистресса, травм, хирургического лечения гинекологической и негинекологической патологий, приемом пероральной гормональной контрацепции и психотропных препаратов группы нейролептиков и антидепрессантов.

В данной статье мы рассмотрим наиболее частые вопросы, ошибки, трудности наблюдения пациенток с гиперпролактинемией, которые встречаются на гинекологическом приеме.

Пролактин – только лишь гормон для лактации?

Пролактин (ПРЛ):

- один из гормонов гипофиза, секретируется в лактотрофных клетках передней доли;
- по химическому строению – полипептидный гормон, состоящий из 199 аминокислотных остатков с молекулярной массой 23 кДа.

Гипоталамо-гипофизарная система оказывает как тормозящее, так и стимулирующее влияние на секрецию ПРЛ. Гипоталамус оказывает ингибирующее влияние на секрецию ПРЛ, так как дофамин, вырабатывающийся в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному кровеносному гипоталамо-гипофизарному тракту, тормозит секрецию ПРЛ путем стимуляции дофаминовых рецепторов, находящихся на лактотрофных клетках. Дофамин и его агонисты,

стимулируя D_2-рецепторы, ингибируют аденилатциклазу, снижая уровень внутриклеточного цАМФ, что вызывает уменьшение секреции и высвобождения ПРЛ. С другой стороны, ПРЛ способен активировать дофаминергические нейроны, тем самым обеспечивая гипоталамический контроль собственной продукцией (короткая петля механизма обратной связи) [8].

Секреция ПРЛ находится под сложным нейроэндокринным контролем, в ней участвуют различные факторы, в том числе нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез.

ПРЛ обладает широким спектром биологического действия в организме человека, является полифункциональным гормоном, участвующим в инициации и поддержании лактации, функционировании желтого тела, продукции прогестерона. Вне зависимости от причины гиперпролактинемии избыточная секреция ПРЛ может приводить к нарушениям пульсаторного выброса лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов и, как следствие, – к гипогонадизму и бесплодию. Со стороны репродуктивной системы у женщин наблюдаются галактория, нарушения менструального цикла (аменорея, олиго-опсоменорея, ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы), бесплодие, снижение полового влечения.

Помимо гипофиза, ПРЛ вырабатывается и экстрагипофизарно: в эндометрии, миометрии, децидуальной оболочке иммунных клетках, ткани головного мозга, молочной железе, простате, коже и жировой ткани [9].

Почему может повышаться пролактин и о чем не стоит забывать?

Часто встречающиеся причины гиперпролактинемии представлены в таблице.

Феномен макропролактинемии – лабораторный феномен, заключающийся в преобладании в образце сыворотки крови высокомолекулярной биологически неактивной фракции пролактина [2]. Макропролактин составляет до 25% гиперпролактинемических сывороток. Макропролактинемия является важной причиной неправильного диагноза, ненужных расследований и «неправильного» лечения. По данным T.P. Smith et al., среди пациентов с макропролактинемией 93% прошли МРТ гипофиза и 87% получали лечение [2, 12, 13].

Как, когда и при каких условиях пациентка должна сдать анализ на пролактин?

Ошибки в диагностике синдрома гиперпролактинемии, как правило, связаны с лабораторными исследованиями и недостаточно полно собранным анамнезом. Что касается пролактина, то чаще всего приходится сталкиваться с проблемой гипердиагностики, поскольку частота встречаемости гормонально-неактивных аденом гипофиза достаточно высокая и в общей популяции достигает 10%, а по данным аутопсий – 35% [14].

Согласно российскому протоколу по гиперпролактинемии, для постановки диагноза необходимо соблюдать следующие правила:

- забор крови следует проводить в утренние часы, поскольку секреция ПРЛ подчиняется циркадным суточным ритмам (максимальная выработка отмечается во время сна, минимальная – в утреннее время);
- как минимум двукратное проведение лабораторного исследования уровня пролактина;
- у женщин выработка ПРЛ может варьироваться в зависимости от фазы менструального цикла (повышение в пределах нормальных значений фиксируется в периовуляторный период и в лютеиновую фазу), поэтому проведение забора крови рекомендуется в первую фазу менструального цикла (3–7-й день);
- при оценке уровня ПРЛ следует ориентироваться на референсные значения нормы для

Таблица. Часто встречающиеся причины повышения уровня пролактина в реальной клинической практике

Причина	Примеры
Физиологические причины	Беременность, стресс или дистресс, физические упражнения и нагрузки, нарушение сна и сам сон, половой контакт, медицинские манипуляции, кормление грудью
Органическое поражение гипофиза	Микро-, макроаденома, травма, лимфоцитарный гипофизит или опухоли, расположенные вблизи турецкого седла, гормонально-активные аденомы гипофиза, гормонально-неактивные опухоли селлярной и параселлярной областей, синдром «пустого» турецкого седла [2]
Эндокринные заболевания	Первичный гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность [10]
Лекарства	Анестетики, антиконвульсанты, антидепрессанты, антигистаминные средства, антигипертензивные средства, агонисты ацетилхолина, наркотические препараты, стимуляторы высвобождения катехоламинов, блокаторы дофаминовых рецепторов, ингибиторы синтеза дофамина, эстрогены, оральные контрацептивы и их отмена, нейролептики, антипсихосоматические средства, нейропептиды, опиаты и антагонисты опиатных рецепторов [8]
Соматические заболевания	Хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, эпилептический статус, синдром поликистозных яичников, синдром ложной беременности, системные заболевания, наследственные заболевания [2, 8]
Вредные привычки пациентки	Злоупотребление алкоголем [2]
Внегипофизарная продукция пролактина	Лейомиома матки [11]
Комбинация причин	

лаборатории, в которой проводится исследование;
- проведение функциональных проб (с метоклопрамидом, тиролиберином) для дифференциальной диагностики причин гиперпролактинемии в настоящее время не используют [2, 14].

Женщинам репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла и повышением пролактина необходимо исключить беременность.

Пациенткам с гиперпролактинемией рекомендуется оценка функции почек, печени, приема ряда лекарственных средств. При подозрении на развитие фармакологической гиперпролактинемии рекомендуется повторное определение уровня пролактина через 72 ч после отмены препарата, если таковая не несет риск для пациента [2].

Для исключения симптоматических и смешанных форм гиперпролактинемии рекомендуется исследование функции щитовидной железы.

Противоречие между значительными размерами опухоли и умеренным повышением уровня пролактина может быть обусловлено сдавлением гипофизарной ножки объемным образованием селлярной области или несовершенством лабораторной диагностики – «HOOK»-эффектом (лабораторный артефакт в методике определения уровня пролактина и ряда пептидных гормонов, при котором определяемый уровень гормона оказывается ложно заниженным) [2, 15].

Повышение уровня пролактина выше физиологических норм (у женщин – более 550 мЕД/л, у мужчин – более 400 мЕД/л) требует дальнейшей дифференциальной диагностики.

Когда направить пациентку на дополнительные методы исследования (МРТ гипофиза)?

Как правило, микроаденомы ассоциированы с уровнем более 5000 мЕД/л, макроаденомы – более 10 000 мЕД/л, при этом уровень пролактина менее 2000 мЕД/л более характерен для гиперпролактинемии неопухолевого генеза [1, 2].

Прибегнуть к дополнительному методу исследования (магнитно-резонансной томографии, МРТ) следует после исключения вторичных причин гиперпролактинемии или при первичном подозрении на имеющуюся опухоль (сопутствующая головная боль, нарушения полей зрения). МРТ головного мозга рекомендуется как наиболее информативный метод в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области [2].

Когда, кому и на сколько назначается лекарственная терапия?

При гиперпролактинемии лечение проводится не во всех случаях. При истинной стойкой гиперпролактинемии без клинических проявлений лечения не требуется. Активное лечение необходимо при сочетании гиперпролактинемии с клиническими симптомами (нарушение менструального цикла, галактореи и т.д.) или с наличием микро- и макропролактиномы гипофиза на МРТ. Метод лечения пациентов с гиперпролактинемией определяется характером заболевания. Приоритетным методом лечения пациентов с любой формой гиперпролактинемии является медикаментозный – лечение агонистами дофамина. Такая терапия патогенетически обоснована и имеет много преимуществ перед хирургическими методами лечения и лучевой терапией. Цель лечения синдрома гиперпролактинемии: нормализация уровня пролактина, уменьшение размеров опухоли, устранение симптомов гиперпролактинемического гипогонадизма и восстановление фертильности, предотвращение рецидива или возобновления роста опухоли.

Каберголин рекомендуется в качестве препарата первой линии как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли [2]. Данные по эффективности были получены в исследованиях, проведенных на оригинальном каберголине – препарате Достинекс. Снижение дозы применяемого препарата или его отмена рекомендуются не ранее чем через 2 года непрерывного лечения при условии длительной нормализации уровня пролактина и значительного уменьшения опухоли или отсутствия таковой по данным МРТ головного мозга.

Терапию препаратами каберголина следует начинать с 1/2 таблетки (0,25 мг) 2 раза в неделю под контролем уровня ПРЛ, корректируя дозу в зависимости от его показателей до достижения стойкой нормопролактинемии. Терапевтическая доза препарата составляет 1–2 мг в неделю, коррекция дозы осуществляется не чаще 1 раза в месяц на 0,5 мг [16]. При первом назначении дофаминергической терапии женщины должны быть предупреждены, что восстановление овуляции и фертильности может произойти немедленно (даже до первой нормальной менструации у них). Также нецелесообразно назначение терапии на 4–6 недель с последующей отменой: как правило, терапия пациенток с гиперпролактинемией (в т.ч. идиопатической) требуется в пролонгированном режиме.

Согласно российским клиническим рекомендациям, основными критериями отмены медикаментозной терапии являются продолжительность лечения более 2 лет, нормализация уровня пролактина, отсутствие аденомы по данным МРТ, значительное уменьшение размеров опухоли (более 50% от исходного размера или уменьшение размера макроаденомы менее 10 мм), беременность, постменопауза, возможность дальнейшего медицинского наблюдения [2]. После отмены агонистов дофамина динамический контроль уровня пролактина проводится 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет.

Результаты наиболее масштабного и длительного исследования исходов беременностей, инициированных каберголином, были опубликованы в 2008 г. Авторы провели анализ 329 беременностей, возникших менее чем через 6 недель после отмены каберголина или на фоне его приема. В 92 случаях проводился анализ длительности влияния каберголина на плод, которая составляла менее 1 месяца приблизительно в 1/3 случаев, 1–2 месяца – в 47%, более 2 месяцев – менее чем в 15%. Среди 329 беременностей, для которых известны исходы, 258 (78%) завершились родами и 71 (22%) – абортами. Из 71 сообщенного аборта

31 (44%) был добровольным, 30 (42%) – самопроизвольными, 9 (13%) – по медицинским показаниям, статус одного аборта неизвестен. Авторы в данном исследовании подчеркивали, что частота спонтанных абортов после применения каберголина при лечении гиперпролактинемии и инициации на фоне терапии беременности не только не превосходила таковую развития данного исхода для популяций США и Европы, но и являлась более низкой – 9,8% по сравнению с 11–15% на американском континенте и 11% для европейской популяции. Не было зарегистрировано повышенного риска рождения детей с низкой и экстремально низкой массой тела [17]. Результаты данного исследования показывают, что лечение каберголином в момент зачатия не повышает риска развития нежелательных явлений со стороны как матери, так и плода. В случае наступления беременности на фоне терапии каберголином прием препарата следует прекратить после подтверждения беременности [18].

В настоящее время мы много говорим о необходимости работать в рамках персонализированной медицины*, а это не только эффективность выбранной схемы терапии, но и в первую очередь безопасность, особенно если это касается женщин репродуктивного возраста, которые потенциально могут стать беременными. В систематическом обзоре и метаанализе 2021 г. были проанализированы эффективность и безопасность дофаминергических агонистов (бромокриптин, каберголин, хинаголид). Семнадцать РКИ были включены в систематический обзор и 17 – в метаанализ. Лекарственные средства имели аналогичную эффективность по снижению пролактина с учетом уровней ПРЛ. Анализ SUCRA показал, что хинаголид более эффективен в коррекции нарушений менструального цикла, тогда как бромокриптин был лучшим для купирования галактореи. Самым безопасным лекарственным препаратом оказался каберголин [19].

Гиперпролактинемия часто заканчивается лечением «анализа», а не болезни

Основные направления диагностического поиска при установлении этиологии гиперпролактинемии определяются исходя из классификации гиперпролактинемического синдрома. Тщательный сбор анамнеза может позволить выявить ятрогенные и симптоматические формы заболевания. Клинические протоколы подчеркивают, что ошибки в диагностике синдрома гиперпролактинемии, как правило, связаны с лабораторными исследованиями.

Комбинированные оральные контрацептивы и гиперпролактинемия

Среди женщин, принимающих оральные контрацептивы с высокими дозами эстрогенов, у 12–30% отмечалось повышение уровня сывороточного пролактина, что, как правило, не требует отмены гормональной контрацепции [20]. Исследования в отношении возможности приема КОК пациентками с микроаденомами гипофиза (пролактиномами) показали, что нет влияния на рост опухоли [20, 21]. Подобные результаты были получены от пациенток с макропролактиномой, которые принимали дофаминергические агонисты и КОК [22]. Стоит отметить, что на данный момент крайне мало исследований с высоким уровнем значимости данных в изучении этого вопроса.

Пролактин, гинекология, будущее

За последние годы появились работы, в которых обсуждается пролактин как прогностический маркер, например, более тяжелых форм эндометриоза, ассоциированного с бесплодием [23, 24]. P. Mirabi et al. в исследовании показали: более высокие уровни пролактина наблюдались у бесплодных женщин с более тяжелым эндометриозом по сравнению с бесплодными женщинами без эндометриоза. Уровень пролактина может быть в будущем прогностическим биомаркером для выявления III и IV стадий эндометриоза по сравнению с I и II и прогнозирования бесплодия у женщин с эндометриозом [23].

Одновременно выявленное у женщины с нарушениями менструального цикла повышение пролактина и синдрома поликистозных яичников (СПЯ) не редкость. Связь между гиперпролактинемией и СПЯ была описана с 1980-х гг. и предполагала существование патофизиологической связи между этими двумя патологиями; четких данных в литературе пока нет [25].

Авторами исследований выдвигались следующие гипотезы общности этих заболеваний:

- единая гипоталамо-гипофизарная аномалия, которая может объяснить как СПЯ, так и гиперпролактинемию (высокие уровни ЛГ, обнаруженные у женщин с СПЯ, будут вторичными по отношению к снижению дофаминергического тонуса, что также будет отвечать за повышение пролактина) [26, 27];
- СПЯ вызывает гиперпролактинемию за счет относительной гиперэстрогении (различные экспериментальные исследования показали увеличение секреции пролактина под действием эстрогена) [28–31];
- ускорение пульсации гонадолиберина у женщин с СПЯ (что способствует повышению уровня ЛГ и снижению дофаминергического тонуса (что вызывает гиперпролактинемию) [31].

Hayashida и другие авторы в исследованиях показали, что часто у женщин с СПЯ выявляется макропролактинемия [32], не требующая проведения визуализационных методов диагностики и назначения лечения агонистами допаминовых D_2-рецепторов.

Диагностика синдрома гиперпролактинемии у женщин с СПЯ и повышением уровня пролактина должна быть проведена согласно клиническому протоколу ведения гиперпролактинемии.

Появились работы, которые показали высокие уровни сывороточного пролактина и высокую экспрессию рецептора пролактина (PRLR) в раковых клетках у

*англ. *personalized medicine*; персонифицированная медицина (прецизионная медицина, индивидуализированная медицина) представляет собой совокупность методов профилактики патологического состояния, диагностики и лечения в случае его возникновения, основанных на индивидуальных особенностях пациента.

женщин с раком эндометрия и раком яичника [9, 33]. Рак эндометрия патогенетически подразделяется на 2 типа: тип I связан со стойкими гиперэстрогенией и прогестероновой недостаточностью, а также к факторам риска возникновения I типа относят ановуляцию и бесплодие [34]. Гиперпролактинемия может приводить к бесплодию вследствие ановуляции. Авторы исследований предполагают, что пролактин связан с I типом рака тела матки.

Исследователи анализируют негативное влияние гиперпролактинемии на костный метаболизм. Экспериментальные данные показали, что при высоком уровне ПРЛ резорбция кости увеличивалась, а костеобразование подавлялось. Повышенный уровень ПРЛ вызывает снижение уровня половых гормонов, что, в свою очередь, может оказывать негативное воздействие на костную ткань. У пациентов с гиперпролактинемией часто наблюдаются снижение минеральной плотности костной ткани, а также повышенный риск переломов [35]. Рецептор пролактина экспрессируется остеобластами. С одной стороны, ПРЛ может косвенно контролировать активность остеокластов за счет дозозависимой активации в остеобластах нескольких цитокинов (RANKL, TNF-a, IL-1 и циклооксигеназа-2). С другой стороны, ПРЛ может подавлять дифференцировку клеток – предшественников зрелых остеобластов, а также снижать их секреторную функцию [36–40].

Заключение

Практика гинеколога неотрывно связана с эндокринологией, поэтому и патологию щитовидной железы, и нарушения углеводного обмена, и синдром гиперпролактинемии часто первично диагностирует именно гинеколог. Гиперпролактинемия часто выявляется на приеме акушером-гинекологом у женщин репродуктивного возраста с жалобами на нарушения менструального цикла. Неоднократно было показано, что избыточная секреция ПРЛ, которому ранее отводилась скромная роль в регуляции лактации, довольно часто служит причиной нарушений менструальной и репродуктивной функций. На долю гиперпролактинемии приходится до 25–40% всех случаев женского бесплодия. Гиперпролактинемия также встречается в 10% случаев у женщин с аменореей, в 20–30% – с галактореей. В последние годы дискутируется вопрос о генезе гиперпролактинемии у пациенток с СПЯ. Особенности диагностики и лечения гиперпролактинемии и ведение пациентки могут осуществляться гинекологом, а в половине случаев, как правило, совместно с эндокринологом с учетом индивидуального подхода к каждой женщине. Необходимо следовать всем обязательным рекомендациям международных и федеральных клинических рекомендаций, что позволит практическому врачу повысить эффективность оказания медицинской помощи.

Литература/References

1. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И.* Синдром гиперпролактинемии. М.: Триада; 2004. 304 с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Romantsova T.I. Hyperprolactinemia syndrome. M.: Triada; 2004. 304 p. (in Russian)].
2. Клинические рекомендации «Гиперпролактинемия». М., 2016. [Clinical recommendations "Hyperprolactinemia". Moscow; 2016. (in Russian)].
3. Клинические рекомендации «Женское бесплодие». М., 2021. [Clinical recommendations "Female infertility". Moscow; 2021 (in Russian)].
4. *Вагапова Г.Р.* Репродуктивные нарушения у женщин с гиперпролактинемией: патогенез, клинические проявления, диагностика. Акушерство и гинекология. 2018; 2: 19–26. [Vagapova G.R. Reproductive disorders in women with hyperprolactinemia: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis. Obstetrics and Gynecology. 2018; 2: 19-26. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.2.19-26.
5. *Majumdar A., Mangal N.S.* Hyperprolactinemia. J Hum Reprod Sci. 2013; 6(3): 168-75. https://dx.doi.org/10.4103/0974-1208.121400.
6. *Chen H., Fu J., Huang W.* Dopamine agonists for preventing future miscarriage in women with idiopathic hyperprolactinemia and recurrent miscarriage history. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 7(7): CD008883. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008883.pub2.
7. *Ахкубекова Н.К.* Взаимодействие эстрогенов, прогестерона и дофамина в регуляции секреции пролактина. Проблемы эндокринологии. 2009; 55(6): 46-8. [Akhkubekova N.K. Interactions of estrogens, progesterone, and dopamine in regulation of prolactin secretion. Problems of Endocrinology. 2009; 55(6): 46-8. (in Russian]. https://doi.org/10.14341/probl200955646-48
8. *Себко Т.В., Хейдар Л.А., Конеева С.С.* Гиперпролактинемия. Российский медицинский журнал. 2016; 22(5): 250-59. [Sebko T.V., Kheydar L.A., Koneeva S.S. The Hyperprolactenemia. Rossiiskii meditsinskii zhournal/ Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal. 2016; 22(5): 250-9. (in Russian)]. https://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-5-250-259
9. *Erdenebaatar C., Yamaguchi M., Monsur M., Saito F., Honda R., Tashiro H., Ohba T., Iyama K.I., Katabuchi H. Serum* Prolactin Contributes to Enhancing Prolactin Receptor and pJAK2 in Type I Endometrial Cancer Cells in Young Women Without Insulin Resistance. Int J Gynecol Pathol. 2019; 38(4): 318-25. https://dx.doi.org/10.1097/PGP.0000000000000527
10. *Verhelst J., Abs R.* Hyperprolactinemia. Treat Endocrinol. 2003; 2(1): 23-32. https://dx.doi.org/10.2165/00024677-200302010-00003
11. *Sachdev S., Reyes M.C., Snyder P.J.* Ectopic Prolactin Secretion From a Uterine Leiomyoma. J Endocr Soc. 2020; 4(4): bvaa035. Doi: 10.1210/jendso/bvaa035.
12. *Smith T.P., Suliman A.M., Fahie-Wilson M.N., McKenna T.J.* Gross variability in the detection of prolactin in sera containing big big prolactin (macroprolactin) by commercial immunoassays. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(12): 5410-15. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2001-011943
13. *Chutpiboonwat P., Yenpinyosuk K., Sridama V., Kunjan S., Klaimukh K., Snabboon T.* Macroprolactinemia in patients with hyperprolactinemia: an experience from a single tertiary center. Pan Afr Med J. 2020; 36: 8. https://dx.doi.org/10.11604/pamj.2020.36.8.22923
14. *Вагапова Г.Р.* Основные клинические проявления и принципы диагностики синдрома гиперпролактинемии. Практическая медицина. 2010; 2(41): 110-4. [Vagapova G.R. Basic principles of clinical manifestations and principles of diagnostics of hyperprolactinemia syndrome. Practical Medicine. 2010; 2(41): 110-14. (in Russian)].
15. *Иловайская И.А.* Гиперпролактинемия в акушерско-гинекологической практике. Акушерство и гинекология. 2017; 4: 149-54. [Ilovaiskaya I.A. Hyperprolactinemia in obstetrics and gynecology practice. Obstetrics and Gynecology. 2017; 4: 149-54. (in Russian)]. http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.4.149-54
16. *Григорян О.Р., Ларина А.А., Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А.* Гиперпролактинемия в практике гинеколога: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Проблемы репродукции. 2013; 4: 14-20. [Grigoryan O.R., Larina A.A., Andreeva E.N., Melnichenko G.A. Hyperprolactinemia in the practice of a gynecologist: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. Problems of reproduction. 2013; 4: 14-20. (in Russian)].
17. *Дзеранова Л.К., Воротникова С.Ю.* Каберголин: 30-летнее единство опыта и доверия. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013;

13(6): 45-9. [Dzeranova L.K., Vorotnikova S.Yu. Kabergolin: 30-year unity of experience and trust. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2013; 13(6): 45-9. (in Russian)].

18. Клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. М., 2014. [Clinical recommendations for hyperprolactinemia: clinic, diagnosis, differential diagnosis and treatment methods. Moscow; 2014. (in Russian)].
19. *Fachi M.M., de Deus Bueno L., de Oliveira D.C., da Silva L.L., Bonetti A.F.* Efficacy and safety in the treatment of hyperprolactinemia: A systematic review and network meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2021 Jun 16. https://dx.doi.org/10.1111/jcpt.13460
20. *Testa G., Vegetti W., Motta T., Alagna F., Bianchedi D., Carlucci C., Bianchi M., Parazzini F., Crosignani P.G.* Two-year treatment with oral contraceptives in hyperprolactinemic patients. Contraception. 1998; 58(2): 69-73. https://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824(98)00069-9
21. *Melmed S., Casanueva F.F., Hoffman A.R., Kleinberg D.L., Montori V.M., Schlechte J.A., Wass J.A.* Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 201; 96(2): 273-88. https://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-1692.
22. *Christin-Maître S., Delemer B., Touraine P., Young J.* Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. Ann Endocrinol (Paris). 2007; 68(2-3): 106-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2007.03.008
23. *Mirabi P., Alamolhoda S.H., Golsorkhtabaramiri M., Namdari M., Esmaeilzadeh S.* Prolactin concentration in various stages of endometriosis in infertile women. JBRA Assist Reprod. 2019; 23(3): 225-9. https://dx.doi.org/10.5935/1518-0557.20190020
24. *Pedachenko N., Anagnostis P., Shemelko T., Tukhtarian R., Alabbas L.* Serum anti-Mullerian hormone, prolactin and estradiol concentrations in infertile women with endometriosis. Gynecol Endocrinol. 2021; 37(2): 162-5. https://dx.doi.org/10.1080/09513590.2020.1855634
25. *Delcour C., Robin G., Young J., Dewailly D.* PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? Clin Med Insights Reprod Health. 2019; 13: 1179558119871921. https://dx.doi.org/10.1177/1179558119871921
26. *Leblanc H., Lachelin G.C., Abu-Fadil S., Yen S.S.* Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. J Clin Endocrinol Metab. 1976; 43(3): 668-74. https://dx.doi.org/10.1210/jcem-43-3-668
27. *Quigley M.E., Rakoff J.S., Yen S.S.* Increased luteinizing hormone sensitivity to dopamine inhibition in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1981; 52(2): 231-34. https://dx.doi.org/10.1210/jcem-52-2-231
28. *Christin-Maître S., Delemer B., Touraine P., Young J.* Prolactinoma and estrogens: pregnancy, contraception and hormonal replacement therapy. Ann Endocrinol (Paris). 2007; 68(2-3): 106-12. https://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2007.03.008
29. *Touraine P., Goffin V.* Physiologie de la prolactine. EMC – Endocrinologie. 2005; 2(1): 50-76. https://dx.doi.org/10.1016/j.emcend.2004.10.002
30. *Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J.S.E.* et al. Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016; 2: 16057. https://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.57
31. *Robin G., Catteau-Jonard S., Young J., Dewailly D.* Physiopathological link between polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia: myth or reality? Gynecol Obstet Fertil. 2011; 39(3): 141-45. https://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2010.11.002
32. *Hayashida S.A., Marcondes J.A., Soares J.M. Jr, Rocha M.P., Barcellos C.R., Kobayashi N.K., Baracat E.C., Maciel G.A.* Evaluation of macroprolactinemia in 259 women under investigation for polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 80(4): 616-18. https://dx.doi.org/10.1111/cen.12266
33. *Levina V.V., Nolen B., Su Y., Godwin A.K., Fishman D., Liu J., Mor G., Maxwell L.G., Herberman R.B., Szczepanski M.J., Szajnik M.E., Gorelik E., Lokshin A.E.* Biological significance of prolactin in gynecologic cancers. Cancer Res. 2009; 69(12): 5226-33. https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4652
34. *Bokhman J.V.* Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1983; 15: 10-7. https://dx.doi.org/10.1016/0090-8258(83)90111-7
35. *di Filippo L., Doga M., Resmini E.,* Giustina A. Hyperprolactinemia and bone. Pituitary. 2020; 23(3): 314-21. https://dx.doi.org/10.1007/s11102-020-01041-3.
36. *Bataille-Simoneau N., Gerland K., Chappard D., Basle M.F., Mercier L.* Expression of prolactin receptors in human osteosarcoma cells. Biochem Biophys Res Commun. 1996; 229(1): 323-28. https://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1996.1800
37. *Wongdee K., Tulalamba W., Thongbunchoo J., Krishnamra N., Charoenphandhu N.* Prolactin alters the mRNA expression of osteoblastderived osteoclastogenic factors in osteoblast-like UMR106 cells. Mol Cell Biochem. 2011; 349(1-2): 195-204. https://dx.doi.org/10.1007/s11010-010-0674-4
38. *Seriwatanachai D., Thongchote K., Charoenphandhu N., Pandaranandaka J., Tudpor K., Teerapornpuntakit J., Suthiphongchai T., Krishnamra N.* Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast- expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. Bone. 2008; 42(3): 535-46. https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2007.11.008
39. *Coss D., Yang L., Kuo C.B., Xu X., Luben R.A., Walker A.M.* Effects of prolactin on osteoblast alkaline phosphatase and bone formation in the developing rat. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2000; 279(6): E1216-25. https://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.2000.279.6.E1216
40. *Seriwatanachai D., Krishnamra N., van Leeuwen J.P.* Evidence for direct efects of prolactin on human osteoblasts: inhibition of cell growth and mineralization. J Cell Biochem. 2009; 107(4): 677-85. https://dx.doi.org/10.1002/jcb.22161

Поступила 07.09.2021
Принята в печать 13.09.2021
Received 07.09.2021
Accepted 13.09.2021

Сведения об авторах:

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, заместитель директора Центра – директор Института репродуктивной медицины, заведующая отделением эндокринной гинекологии, профессор кафедры эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России; профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, endogin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8425-0020, eLibrary SPIN: 1239-2937, 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н., в.н.с. отделения эндокринной гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, s1981k@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7177-0254, eLibrary SPIN: 9413-5136, 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

Григорян Ольга Рафаэльевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, iceberg1995@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-4979-7420, eLibrary SPIN: 3060-8242, 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

Автор, ответственный за переписку: Екатерина Викторовна Шереметьева, s1981k@yandex.ru

Authors' information:

Elena N. Andreeva, Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of the Center – Director of the Institute of Reproductive Medicine, Head of the Department of Endocrine Gynecology, Professor of the Department of Endocrinology, National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Ministry of Health of the Russian Federation, endogin@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-8425-0020, eLibrary SPIN: 1239-2937, 117036, Russia, Moscow, Dmitry Ulyanov str. 11.

Ekaterina V. Sheremetyeva, PhD, Leading Researcher of the Department of Endocrine Gynecology, National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation, s1981k@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-7177-0254, eLibrary SPIN: 9413-5136, 117036, Russia, Moscow, Dmitry Ulyanov str. 11.

Olga R. Grigoryan, Dr. Med. Sci., Chief Scientific Researcher, National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation, iceberg1995@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-4979-7420, eLibrary SPIN: 3060-8242, 117036, Russia, Moscow, Dmitry Ulyanov str. 11.

Corresponding author: Ekaterina V. Sheremetyeva, s1981k@yandex.ru

Pfizer

ОРИГИНАЛЬНЫЙ КАБЕРГОЛИН

ДОСТИНЕКС®

ЭФФЕКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВСЕЙ ШИРОТЫ СИМПТОМОВ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ[1,2]



Любое нарушение менструального цикла может быть связано **с повышенным уровнем пролактина**[3,4]

До 30% случаев бесплодия вызваны повышенным уровнем пролактина у одного из партнёров в паре[2-4]

2 года НЕПРЕРЫВНОГО ПРИЕМА

Оптимальный курс, рекомендованный ведущими специалистами[6]



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДОСТИНЕКС®
Международное непатентованное название: каберголин. **Лекарственная форма:** таблетки. **Состав:** каждая таблетка содержит действующее вещество: каберголин 0,5 мг. Достинекс® (каберголин) - дофаминергическое производное эрголина - характеризуется выраженным и длительным пролактинснижающим действием, обусловленным прямой стимуляцией D2-дофаминовых рецепторов лактотропных клеток гипофиза. **Показания к применению:** предотвращение и подавление физиологической лактации; лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею; пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы), идиопатическая гиперпролактинемия, синдром «пустого»z турецкого седла в сочетании с гиперпролактинемией. **Противопоказания:** гиперчувствительность к каберголину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата, а также к любым алкалоидам спорыньи. Фиброзные изменения в легких, перикарде или забрюшинном пространстве в анамнезе. При длительной терапии: анатомические признаки патологии клапанного аппарата сердца, подтвержденные ЭхоКГ, проведенным до начала терапии. Применение у детей и подростков до 16 лет (безопасность и эффективность препарата не установлены). Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью назначают при следующих состояниях и/или заболеваниях: артериальная гипертензия, развившаяся на фоне беременности, например, преэклампсия или послеродовая артериальная гипертензия; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, синдром Рейно; пептическая язва, желудочно-кишечные кровотечения; печеночная недостаточность тяжелой степени (рекомендовано применение более низких доз); тяжелые психотические или когнитивные нарушения (в т.ч. в анамнезе); одновременное применение с препаратами, оказывающими гипотензивное действие (из-за риска развития ортостатической артериальной гипотензии). Назначение Достинекса® во время беременности возможно только в случаях крайней необходимости, с учетом соотношения польза/риск для женщины и плода. Сведений о выведении препарата с молоком нет, но Достинекс® противопоказан пациенткам, планирующим грудное вскармливание. **Способ применения и дозы:** внутрь, во время еды. Для предотвращения лактации - 1 мг (2 таблетки по 0,5 мг) однократно в первый день после родов. Для подавления лактации - по 0,25 мг (1/2 таблетки) 2 раза в сутки через каждые 12 часов в течение 2 дней. Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией - начальная доза составляет 0,5 мг в неделю в один прием (1 таблетка 0,5 мг) или в два приема (по ½ таблетки 0,5 мг, например, в понедельник и четверг). Повышение недельной дозы должно проводиться постепенно - на 0,5 мг с месячным интервалом до достижения оптимального терапевтического эффекта. Терапевтическая доза обычно составляет 1 мг в неделю, но может колебаться от 0,25 до 2 мг в неделю. Максимальная доза не должна превышать 4,5 мг в неделю. Побочное действие: при приеме препарата Достинекс® наиболее часто встречаются следующие побочные явления: головная боль, головокружение/вертиго, мастодиния, поражение клапанов сердца (вальвулопатия), в том числе регургитация, и сопутствующие нарушения (перикардит и выпот в перикард), тошнота, диспепсия, гастрит, боль в животе, запор, рвота, "приливы", астения, повышенная утомляемость, депрессия, сонливость, при длительном применении каберголин обычно оказывает гипотензивное действие, в некоторых случаях может иметь место ортостатическая артериальная гипотензия, возможно бессимптомное снижение АД в течение первых 3-4 дней после родов (систолического - не менее чем на 20 мм рт.ст, диастолического - не менее чем 10 мм рт. ст.). Срок годности: 2 года. Условия отпуска: по рецепту. **Форма выпуска:** по 2 или 8 таблеток во флаконе темного стекла или во флаконе из полиэтилена высокой плотности. 1 флакон с инструкцией по применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. **Регистрационный номер:** П № 013905/01.

1. Webster J. et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. The New England Journal of Medicine, 1994; 331 (14):904-909. 2. Иловайская И.А. Гиперпролактинемия в акушерско-гинекологической практике. Акушерство и гинекология, № 4/2017. 3. Вагапова Г.Р. Репродуктивные нарушения у женщин с гиперпролактинемией: патогенез, клинические проявления, диагностика. Акушерство и гинекология, № 2/2018. 4. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К., Вакс В.В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Пособие для врачей. М., 2007. С.-57.5. Инструкция по медицинскому применению препарата Достинекс® N13905/01. 6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов "Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы 2016".

Служба Медицинской Информации:
Medinfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

ООО «Пфайзер Инновации»:
123112, Москва, Пресненская наб., д. 10.
БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00,
факс: +7 (495) 287 53 00
PP-DOS-RUS-0546 от 09.08.2021

Download on the App Store

ANDROID APP ON Google play

Приложение «Пролактин»

Реклама

©Коллектив авторов, 2021

Е.О. КУРИЛОВИЧ[1], О.И. ВОЛКОВА[1], Т.А. ФЕДОРОВА[2], В.В. ГОЛУБЦОВ[3], Л.Д. ПОПОВИЧ[1], М.Д. АНДРЕЕВА[3], Н.А. БАРКОВСКАЯ[4], Р.Г. ШМАКОВ[2], А.Н. АХИДЖАК[3], К.Г. ХАМИДУЛИНА[2]

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ВЫГОДЫ АДЕКВАТНОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ

[1]Институт экономики здравоохранения Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», Москва, Россия
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
[3]ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия
[4]ГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

Анализ экономических аспектов применяемых медицинских технологий для решения проблемы дефицита железа/анемии у беременных/рожениц/родильниц направлен на выявление наиболее эффективных тактик, способствующих повышению качества оказания медицинской помощи в акушерстве и экономии ресурсов здравоохранения.

***Цель:** Оценить потенциальные страновые и прикладные выгоды здравоохранения при переходе от сложившейся к оптимизированной практике коррекции дефицита железа/железодефицитной анемии у беременных.*

***Материалы и методы:** Оценку социально-экономического ущерба и его монетарного выражения от исходов беременностей, протекавших с дефицитом железа/железодефицитной анемией, проводили посредством расчета потерянных/сохраненных лет жизни (концепция Глобального бремени болезней). Потенциально предупрежденный ущерб и прикладные выгоды здравоохранения рассчитывали в рамках имитационной модели, предполагающей своевременную и адекватную терапевтическую коррекцию дородового железодефицита/анемии как составляющую комплекса мероприятий менеджмента крови пациентов с учетом вероятных исходов при изменении тактики лечения. Материалом для анализа послужили данные медицинских карт 292 беременных с диагностированной железодефицитной анемией.*

***Результаты:** При комплексном внедрении в акушерство менеджмента крови пациентов социально-экономический ущерб потенциально может уменьшиться в 5,6 раза за счет снижения монетарного эквивалента удельных потерь при самостоятельных родах (на 94,6%) и при кесаревом сечении (на 58,6%). Позитивное влияние своевременной и адекватной коррекции дефицита железа у беременных на финансово-экономическую составляющую здравоохранения выражается в годовой экономии более 2,5 млрд руб. вследствие сокращения избыточных дней пребывания родильниц в стационаре и исключения трансфузий 72 473 л препаратов крови.*

***Заключение:** Своевременная диагностика, индивидуальный подбор и адекватный способ введения железосодержащих препаратов обеспечат снижение общественных потерь.*

***Ключевые слова:** дефицит железа, анемия беременных, социально-экономический ущерб, прикладная экономика здравоохранения, менеджмент крови пациента.*

Вклад авторов: Курилович Е.О., Волкова О.И., Федорова Т.А., Попович Л.Д., Шмаков Р.Г. – разработка дизайна исследования, написание и редактирование текста рукописи; Голубцов В.В., Андреева М.Д., Барковская Н.А. – получение данных для анализа, анализ полученных данных, составление таблиц результатов; Ахиджак А.Н., Хамидулина К.Г. – обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, оформление статьи для публикации.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Курилович Е.О., Волкова О.И., Федорова Т.А., Голубцов В.В., Попович Л.Д., Андреева М.Д., Барковская Н.А., Шмаков Р.Г., Ахиджак А.Н., Хамидулина К.Г. Социально-экономические выгоды адекватной коррекции дефицита железа у беременных. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 212-220

https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.212-220

©A group of authors, 2021

E.O. KURILOVICH[1], O.I. VOLKOVA[1], T.A. FEDOROVA[2], V.V. GOLUBTSOV[3], L.D. POPOVICH[1], M.D. ANDREEVA[3], N.A. BARKOVSKAYA[4], R.G. SHMAKOV[2], A.N. AKHIDZHAK[3], K.G. KHAMIDULINA[2]

SOCIOECONOMIC BENEFITS FROM ADEQUATE CORRECTION OF IRON DEFICIENCY IN PREGNANT WOMEN

[1]Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics, Moscow, Russia
[2]Academician V.I.Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[3]Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia
[4]Volga Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

The analysis of the economic aspects of medical technologies used to resolve iron deficiency/anemia in pregnant/parturient/puerperal women is aimed at identifying the most effective tactics to improve healthcare quality in obstetrics and to save health resources.

Objective: *To assess the potential country and applied health benefits in the transition from the established practice to the optimized practice in the correction of iron deficiency/iron deficiency anemia in pregnant women.*

Materials and methods: *Socioeconomic damage and its monetary expression from the outcomes of pregnancies in the presence of iron deficiency/iron deficiency anemia were assessed, by estimating the years of life lost/saved (the Global Burden of Disease concept). Potentially preventable damage and applied health benefits were calculated within the framework of a simulation model that assumes timely and adequate therapeutic correction of prenatal iron deficiency/anemia as a component of a package of measures for patient blood management, by taking into account the likely outcomes when changing the treatment policy. The material to be analyzed was data from the medical records of 292 pregnant women diagnosed with iron deficiency anemia.*

Results: *When patient blood management was comprehensively implemented in obstetrics, the socioeconomic damage could potentially decrease by 5.6 times due to a reduction in the monetary equivalent of specific losses during spontaneous labor (by 94.6%) and during cesarean section delivery (by 58.6%). The positive impact of timely and adequate correction of iron deficiency in pregnant women on the financial-and-economic component of healthcare was expressed in the annual savings of more than 2.5 billion rubles due to the reduction in the excess days of maternity hospital stay in the puerperal women and to the exclusion of transfusions of 72,473 liters of blood products.*

Conclusion: *Timely diagnosis, individual selection, and an adequate procedure for administering iron-containing agents will provide for a decrease in social losses.*

Keywords: *iron deficiency, anemia during pregnancy, socioeconomic damage, applied healthcare economics, patient blood management.*

Authors' contributions: Kurilovich E.O., Volkova O.I., Fedorova T.A., Popovich L.D., Shmakov R.G. – development of the design of the investigation; writing and editing the text of the manuscript; Golubtsov V.V., Andreeva M.D., Barkovskaya N.A. – data obtaining for analysis; analysis of the findings; tabulation of the results; Akhidzhak A.N., Khamidulina K.G. – review of publications on the topic of the article; statistical analysis of the findings; execution of the article for publication.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: This investigation has not been sponsored.

For citation: Kurilovich E.O., Volkova O.I., Fedorova T.A., Golubtsov V.V., Popovich L.D., Andreeva M.D., Barkovskaya N.A., Shmakov R.G., Akhidzhak A.N., Khamidulina K.G. Socioeconomic benefits from adequate correction of iron deficiency in pregnant women. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 212-220 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.212-220

Экономические аспекты последствий своевременно и адекватно не скорректированного дефицита железа у беременных заслуживают рассмотрения прежде всего в силу широкой распространенности этого патологического состояния: достаточных запасов железа к моменту наступления беременности не имеют 50–60% женщин [1], в процессе ее прогрессирования – от 15% до 80% [2], в послеродовом периоде – до 36,0% [3]. И если у женщин с клиническими проявлениями анемии риски течения и исходов беременности так или иначе оцениваются, то сравнимый по рискам, но практически не контролируемый в рутинной дородовой практике железодефицит коррекции не подвергается.

Распространенность дефицита железа определяет масштаб социально-экономических потерь, обусловленных этим состоянием нездоровья женщин при беременности и в родах. Соответственно, учитывая, что большинство железодефицитных состояний являются обратимыми и в 94% случаев могут быть скорректированы патогенетическим лечением [4], весомыми аргументами в пользу более

активных действий по диагностике, профилактике и лечению железодефицита в акушерстве могут стать оценка потенциально предотвращаемого социально-экономического ущерба общества и расчет возможной прикладной выгоды здравоохранения в случае своевременного выявления и коррекции дефицита железа: за счет минимизации риска кровотечений/кровопотери, снижения/исключения трансфузий компонентов крови, сокращения числа дней пребывания беременных/родильниц в стационаре, уменьшения неблагоприятных отдаленных последствий для матери и новорожденного [5–9]. Согласно данным зарубежных исследователей [10, 11], потенциальная рентабельность целевых профилактических и лечебных мероприятий, обеспечиваемая совокупностью достигаемых результатов, может быть столь существенной, что в условиях относительно низких расходов на здравоохранение в РФ (2020 г. – 4,4% ВВП)[1] и с учетом государственной установки на эффективное использование ресурсов[2] не может и не должна игнорироваться.

Цель исследования: оценить потенциальные страновые и прикладные выгоды здравоохранения при переходе от сложившейся к оптимизированной практике[3] коррекции дефицита железа/железодефицитной анемии (ДЖ/ЖДА) у беременных.

Материалы и методы

Оценку потенциального ущерба от исходов беременностей, протекавших с ДЖ/ЖДА, проводили в рамках концепции Глобального бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD [12]) по методике, подробно описанной авторами в одной из предыдущих статей [13]. При моделировании потенциально предупрежденных потерь посредством своевременной и адекватной терапевтической коррекции дородового железодефицита исходили из понимания, что таковая является составляющей комплекса мероприятий менеджмента крови пациентов (МКП), сфокусированных на устранении дефицита железа, предотвращении потери крови, оптимизации физиологической переносимости анемии [14]. За основу брали расчетные удельные потери на один случай заболевания/состояния по причине дефицита железа/анемии у женщин старше 15 лет в 2019 г.: в расчетах с позиции понесенного ущерба – российские (YLD'=0,26), в расчетах с позиции потенциально предупрежденного ущерба (модельные) – германские (YLD'=0,014)[4].

Модельная оценка прикладных выгод здравоохранения в случае дородовой коррекции дефицита железа была проведена в отношении потенциально предупрежденных расходов родовспомогательных учреждений, связанных с трансфузиями препаратов крови и увеличением продолжительности пребывания в стационаре родильниц, у которых анемия явилась причиной осложненных родов. Материалом для анализа послужили данные медицинских карт 292 беременных с диагностированной железодефицитной анемией, поступивших на роды в Перинатальный центр ГБУЗ «ККБ № 2» (Краснодар) и ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» (Дзержинск, Нижегородская область) в течение второго полугодия 2019 г. и первого полугодия 2020 г. По причине очевидной зависимости оцениваемых показателей от способа родоразрешения часть расчетов проводили дифференцированно для родов через естественные родовые пути (183/292 (62,67%)) и посредством кесарева сечения (109/292 (37,3%)). Результаты расчетов в выборке позволяют оценить всю исследуемую совокупность (518 671/1 440 574 (36%) беременных с анемией от родов, принятых в РФ в 2019 г. [3]). Все расчеты проводились с помощью табличного редактора EXCEL и пакета прикладных программ STATISTICA.

Результаты

Из числа поступающих на родоразрешение с диагнозом анемии в 26 случаях (8,9%) она фиксируется на протяжении всех трех триместров. В I триместре диагноз анемии впервые выставляется у 28/292 беременных (9,6%), во II – у 113/292 беременных (38,7%), в III – у 151/292 (51,7%). С диагнозом анемии средней тяжести (умеренной) на роды поступают 12,3% беременных, при этом непосредственно перед родоразрешением концентрация гемоглобина ниже 100 г/л отмечается у 41,1% женщин, а концентрация сывороточного ферритина, в тех случаях, когда проводится его определение (23,3%), всегда ниже 30 мкг/л (табл. 1).

Средний объем кровопотери при родах через естественные родовые пути составляет 348,91±387,65 мл, при кесаревом сечении – 832,57±520,29 мл. Объем переливаемых препаратов крови в тех случаях, когда трансфузии проводится, составляет в среднем 728,83±247,36 мл эритроцитной взвеси (ЭВ) и 1068,33±267,98 мл свежезамороженной плазмы (СЗП) при самостоятельных родах (13,11%) и соответственно 701,56±292,57 мл и 1116,67±209,13 мл при кесаревом сечении (25,7%) – результаты представлены в таблице 2.

Данные таблицы 3 указывают на тот факт, что различия в длительности пребывания родильниц в стационаре при естественных родах (5,30±2,49) и кесаревом сечении (6,28±2,84) составляют в среднем около 1,0 дня (95% ДИ [0,91;1,06], уровень значимости $p<0,05$[5]).

На момент выписки послеродовая анемия у большинства родильниц (97,3%) остается нескоррек-

[1]Федеральный закон от 02.12.2019 N 380-ФЗ (ред. от 18.03.2020) «О федеральном бюджете на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов».
[2]Решение Коллегии МЗ РФ, Протокол от 28.11.2001 № 19 «О мерах по повышению эффективности использования ресурсов в здравоохранении».
[3]В расчетной модели под оптимизированной практикой предполагаются профилактика и своевременная диагностика дефицита железа, индивидуальный подбор и способ применения железосодержащих препаратов с учетом степени тяжести ДЖ и клинической ситуации в соответствии с положениями российских и международных клинических рекомендаций [4, 16, 17].
[4]YLD – Years lost due to Disability, ожидаемое/среднее число лет, утраченных из-за нездоровья, http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool, 2020.
[5]Сравнение производили методом t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

тированной: в 64,1% случаев выписка проводится при показателях гемоглобина ниже 100 г/л, о чем свидетельствуют данные таблицы 4.

При оценке актуальных и потенциально предупрежденных расходов родовспомогательных учреждений на ведение рожениц и родильниц с анемией

Таблица 1. Распределение беременных в зависимости от концентрации гемоглобина при поступлении на родоразрешение

Распределение по концентрации Hb, г/л	Кол-во пациенток, абс. (%)	Hb, г/л	RBC×10¹²/л	СФ, мкг/л
⩾ 110	46 (15,8%)	119,30±8,03	4,16±0,33	–
100–109	126 (43,2%)	104,27±2,67	3,84±0,96	11,63±7,73 (*n*=22,2%)
99–70	46 (40,1%)	91,84±6,86	3,61±0,45	19,35±35,01 (*n*=34,2%)
<70	3 (1,0%)	62,00±6,98	2,58±0,63	–

Примечание. Hb – гемоглобин; RBC – эритроциты; СФ – сывороточный ферритин.

Таблица 2. Распределение рожениц и родильниц по объемам кровопотери и объему трансфузий

Родоразрешение	Через естественные родовые пути				Кесарево сечение			
Hb перед родами, г/л	⩾ 110	100–109	99–70	<70	⩾ 110	100–109	99–70	<70
Ср. кровопотеря, мл	405,0 (347,7)	348,0 (329,9)	329,2 (449,9)	250,0 (0,0)	925,0 (350,9)	898,1 (604,5)	796,3 (604,5)	1000,0 (200,0)
Трансфузии препаратов крови в родах и раннем послеродовом периоде								
СЗП, %	4,3%	1,6%	1,7%	–	2,2%	4,8%	2,6%	33,3%
Ср. объем, мл	855,0 (175,0)	1060,0 (10,0)	1290,0 (300,0)	–	1410,0	1125,0 (128,3)	1290,0 (214,6)	660,0
ЭВ, %	6,5%	4,8%	12,0%	33,3%	8,7%	7,9%	9,4%	66,7%
Ср. объем, мл	954,7 (141,0)	699,2 (89,9)	694,1 (290,9)	716,0	874,0 (372,5)	647,0 (276,8)	753,9 (368,3)	862,5 (206,5)
Трансфузии препаратов крови в позднем послеродовом периоде								
СЗП, %	–	–	0,9%	–	–	0,8%	–	–
Ср. объем, мл	–	–	3980,0	–	–	1920,0	–	–
ЭВ, %	28,3%	17,5%	13,7%	–	8,7%	9,5%	5,1%	–
Ср. объем, мл	598,0 (153,1)	631,6 (98,2)	721,4 (410,1)	–	697,5 (130,8)	572,1 (172,8)	620,8 (76,4)	–

Таблица 3. Продолжительность пребывания родильниц в стационаре

Родоразрешение	Через естественные родовые пути				Кесарево сечение			
Hb перед родами, г/л	⩾ 110	100–109	99–70	<70	⩾ 110	100–109	99–70	<70
Ср. число дней при кровопотере: до 300 мл	6,5 (2,1)	4,7 (1,9)	4,3 (1,5)	4,0 (0,0)	–	–	–	–
301–699 мл	6,4 (1,5)	6,5 (2,99)	7,0 (4,4)	–	6,2 (2,5)	6,9 (3,8)	5,4 (1,6)	–
⩾700 мл	10,7 (4,9)	6,0 (1,5)	6,8 (2,95)	–	8,4 (3,2)	6,3 (2,5)	5,3 (1,6)	7,0 (0,0)
Всего, среднее	6,9 (2,8)	5,2 (2,3)	4,8 (2,3)	4,0 (0,0)	7,7 (3,2)	6,6 (3,2)	5,3 (1,6)	7,0 (0,0)

Таблица 4. Показатели концентрации гемоглобина, эритроцитов и сывороточного ферритина у родильниц перед выпиской из стационара

Hb перед выпиской, г/л	Кол-во пациенток, %	Hb, г/л	RBC×10¹²/л	СФ, мкг/л
⩾ 110	2,7%	121,00 (11,78)	4,01 (0,40)	–
100–109	33,2%	102,88 (2,61)	3,65 (0,37)	31,30 (33,73) (*n*=30; 30,9%)
99–70	63,4%	90,21 (5,95)	3,37 (0,41)	30,50 (40,71) (*n*=55; 29,7%)
<70	0,7%	49,50 (20,50)	3,13 (0,35)	–

исходили из ряда статистических данных, предпосылок и допущений.

1. Среднероссийский показатель анемии беременных – 36% (518 671 случаев); анемии как заболевания, приведшего к осложнениям в родах и послеродовом периоде, – 26,3% (136 410 случаев) [3].

2. 362 946 (70%) женщин с анемией рожают через естественные родовые пути, 155 726 (30%) – посредством кесарева сечения (расчеты по данным [3]).

3. Средняя длительность пребывания в стационаре родильниц без анемии: 3,5 дня – при самостоятельных родах, 5,0 дня – при кесаревом сечении (локальные данные); из общего числа осложнений в послеродовом периоде превышение указанных значений в 83,2% случаях расценивалось как обусловленное осложнениями по причине анемии, но не связанное с трансфузиями компонентов крови; при расчете понесенных расходов в этой группе исходили из условной тарифной стоимости лечения осложнений в послеродовом периоде 13 141,43 руб.[6], умноженной на число родильниц, превысивших среднюю длительность пребывания в стационаре; полученные значения одновременно расценивались как потенциально предупрежденные расходы в случае исключения осложнений при адекватной дородовой коррекции ДЖ/ЖДА.

4. Трансфузии плазмы и эритроцитной взвеси проводятся в родах и раннем послеродовом периоде в 16,1% случаев с анемией; средняя стоимость 1 л любого препарата крови условно принималась равной средней стоимости 1 л цельной крови – 16 589,92 руб. [15]; при расчете стоимости препаратов крови исходили из средних объемов трансфузий и их расчетной стоимости на одного реципиента; понесенные в связи с трансфузиями расходы одновременно расценивались как потенциальная экономия в случае их исключения при адекватной дородовой коррекции ДЖ/ЖДА.

Оценка понесенного/предупрежденного социально-экономического ущерба

Согласно проведенным расчетам, актуальный ущерб (YLD[7]), рассчитанный для годового числа родов с дефицитом железа/анемией у 36% беременных, потенциально составляет более 136,5 тыс. потерянных лет жизни и 64,5 млрд руб. в их монетарном выражении – данные представлены в таблице 5. При этом высокие удельные потери на каждую тысячу родов/КС с сопутствующими ДЖ/ЖДА предопределяют высокие удельные потери на все роды, принятые в 2019 г. В случае проведения комплексных мероприятий МКП, позволяющих аналогично модельным расчетам снизить коэффициент YLD' с 0,26 до 0,014, суммарные потери (лет жизни и их монетарного выражения) могут уменьшиться в 5,6 раза. Соответственно, потенциально предупрежденный годовой социально-экономический ущерб от дефицита железа/анемии, осложняющих беременность и роды, может составить более 112,2 тыс. лет жизни, или 53,5 млрд руб. в монетарном выражении.

Прикладная экономика: оценка влияния коррекции ДЖ/ЖДА на отдельные показатели здравоохранения

В случае каких-либо осложнений в послеродовом периоде в связи с ДЖ/ЖДА 94,6% женщин из рожающих самостоятельно и 58,6% из родоразрешаемых кесаревым сечением находятся в стационаре дольше, чем в среднем родильницы с анемией, но без опосредованных ею осложнений. В зависимости от выраженности анемии на момент родов среднее число дней до выписки составляет 5,30 при не потребовавших трансфузий родах через естественные родовые пути и 5,89 при не потребовавших трансфузий операциях кесарева сечения. Согласно примененному в расчетах тарифу законченного случая лечения осложнений в послеродовом периоде, суммарные дополнительные расходы здравоохранения составляют 1,34 млрд руб. Эту же сумму следует считать потенциально сэкономленной при ненаступлении осложнений по причине ДЖ/ЖДА, удлиняющих пребывание родильниц в стационаре сверх средних показателей. Актуальные и потенциально предупрежденные расходы здравоохранения представлены в таблице 6.

В родах и раннем послеродовом периоде трансфузии препаратов крови пациентам с анемией проводятся в 16,4% случаев при самостоятельных родах и в 22,9% случаев при кесаревом сечении с общим соотношением числа трансфузий эритроцитной взвеси и свежезамороженной плазмы 6,9/1. С вариациями по исходной концентрации гемоглобина крови и способу родоразрешения средний объем вводимой ЭВ составляет 714,92±271,71 мл, СЗП – 1 097,33±235,64 мл. Объемы переливаемых препаратов крови представлены в таблице 7. Несоразмерность средних объемов трансфузий ЭВ у рожениц/родильниц и показателей Hb (110 и <70 г/л – 954,67 и 716,00 мл соответственно) объясняется различными клиническими ситуациями, определяющими потребность в препаратах крови.

Исходя из расчетной стоимости препаратов крови на одного реципиента, суммарные расходы на проведение трансфузий составляют более 1,2 млрд руб. Эту же сумму следует считать потенциально сэкономленной при отсутствии необходимости проведения 248 690 трансфузий и неизрасходованных в этой связи 72 473 л крови в случае своевременной коррекции дородового дефицита железа. Полученные результаты представлены в таблице 8.

Таким образом, потенциально понесенные расходы здравоохранения только по двум оцененным параметрам могут составить более 2,5 млрд руб. (1 762 млн руб. на 1000 родов). При адекватной дородовой коррекции ДЖ/ЖДА предупрежденные удельные расходы здравоохранения за счет сокра-

[6]Тарифы законченного случая лечения по КСГ, оказанного в стационарных условиях с 1 января 2019 г. St.02.005, 1 уровень. Тарифное соглашение в сфере ОМС на территории Краснодарского края от 25.12.2018. Приложение № 25.

[7]Ввиду невозможности достоверно оценить число смертельных исходов в акушерстве как непосредственного следствия дефицита железа/анемии, показатель YLL ((Years of Life lost) из расчетов по общей формуле Disability Adjusted Life Years (DALY =YLL + YLD) был исключен, и оценка ущерба проводилась лишь по показателю YLD; по этой причине в настоящем исследовании 1 YLD считается одним потерянным годом здоровой жизни, скорректированным с учетом ДЖ/ЖДА.

щения продолжительности пребывания родильниц в стационаре могут достичь 927 681,48 руб., за счет исключения трансфузий в родах и раннем послеродовом периоде – 834 608,87 руб.

Обсуждение

Каждый неэффективный элемент системы здравоохранения может быть приравнен к нерациональному расходованию ресурсов, поскольку, увеличивая расходы здравоохранения и ухудшая здоровье напрямую затронутых пациентов, имеет следствием повышение социально-экономического ущерба [18]. Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что к подобным элементам следует отнести несвоевременную и/или неадекватную коррекцию ДЖ/ЖДА у беременных. Широкая распространенность и тяжесть последствий этого патологического состояния обеспечивают весьма значительный вклад в потенциальные ежегодные потери общества: 136,5 тыс. лет жизни и 64,5 млрд руб. в их денежном выражении.

Поскольку принципиальное изменение сложившейся ситуации может быть достигнуто посредством адекватно подобранной и своевременно выполненной патогенетической терапии, правомерно говорить о недостаточной клинической эффективности текущей практики ведения беременных с

Таблица 5. Актуальный и потенциально предупрежденный ущерб в связи с предродовым дефицитом железа/анемией, РФ, 2019

	YLD, лет,	Монетарный эквивалент YLD, руб.	YLD (руб.) на 1000 родов/КС	YLD (руб.) на 1000 родов/КС с анемией
Коррекция ДЖ/ЖДА до МКП: роды	91 778	43 411 089 310,07	33 752 590,82	124 453 502,89
кесарево сечение	44 675	21 131 323 659,91		
Итого	136 452	64 542 412 969,99		
Коррекция ДЖ/ЖДА в рамках МКП: роды	5 128	2 345 602 594,36	5 799 273,47	21 383 244,37
кесарево сечение	19 114	8 743 889 918,44		
Итого	24 242	11 089 492 512,80		
$\Delta_{\text{до МКП-при МКП:}}$ роды	112 210	53 452 920 457,19	94,6%	
кесарево сечение			58,6%	

Таблица 6. Актуальные и потенциально предупрежденные расходы здравоохранения в связи с длительностью пребывания в стационаре родильниц с послеродовыми осложнениями по причине ДЖ/ЖДА, РФ, 2019

Hb на момент родов, г/л	Кол-во пациенток, %*		Число койко-дней		Актуальные расходы/потенциальная экономия, руб.		Всего
	Самостоятельные роды	Кесарево сечение	Самостоятельные роды	Кесарево сечение	Самостоятельные роды	Кесарево сечение	
100–109	37,70%	49,38%	5,2 (2,3)	6,4 (3,2)	473 514 581,20	192 793 103,98	666 307 685,18
110 и более	14,75%	14,81%	6,9 (2,8)	7,2 (3,2)	185 288 314,38	59 320 955,07	244 609 269,45
70–99	34,43%	35,80%	4,8 (2,3)	4,8 (1,2)	425 476 870,06	–	425 476 870,06
В среднем	86,89%	74,31%	5,3 (2,5)	5,9 (2,8)	1 084 279 765,64	252 114 059,05	1 336 393 824,69

*от числа родильниц с осложнениями по причине ДЖ/ЖДА в послеродовом периоде, не получавших трансфузии препаратов крови.

Таблица 7. Объемы трансфузий препаратов крови роженицам и родильницам с анемией, РФ, 2019

Hb на момент родов, г/л	ЭВ				СЗП			
	Число случаев, %		Ср. объем, мл		Число случаев, %		Ср. объем, мл	
	Самостоятельные роды	Кесарево сечение	Самостоятельные роды	Кесарево сечение	Самостоятельные роды	Кесарево сечение	Самостоятельные роды	Кесарево сечение
100–109	3,28%	8,26%	699,17	635,56	1,09%	4,59%	1 060,00	1 140,00
110 и более	1,64%	3,67%	954,67	874,00	1,09%	0,92%	855,00	1 410,00
70–99	7,65%	9,17%	694,07	659,80	1,09%	1,83%	1 290,00	1 140,00
<70	0,55%	1,83%	716,00	862,50	–	0,92%	–	660,00
В среднем	13,11%	22,94%	728,83	701,56	3,28%	8,26%	1 068,33	1 116,67

Таблица 8. Актуальные расходы/потенциальная экономия в связи с трансфузиями препаратов крови при самостоятельных родах и кесаревом сечении у рожениц и родильниц с анемией, РФ, 2019

Hb на момент родов, г/л	ЭВ, стоимость на 1 реципиента, руб.	СЗП, стоимость на 1 реципиента, руб.	Актуальные расходы/ потенциальная экономия, ЭВ+СЗП, руб.
100–109	11 051,05	17 586,99	343 449 958,78
110 и более	15 182,21	14 186,70	233 382 361,21
70–99	11 321,43	21 399,74	561 028 776,54
<70	13 313,02	10 949,35	64 454 735,85
В среднем	11 897,32	17 724,17	1 202 315 832,37

дефицитом железа/анемией и экономической нецелесообразности применяемых в настоящее время медицинских технологий по его коррекции. Это актуализирует необходимость скорейшего внедрения в медицинскую практику комплекса мероприятий по индивидуальному управлению кровью пациентов, результирующим итогом которых может стать предупреждение расчетного ущерба и обеспечение страновых выгод: монетарный эквивалент удельных (на 1 000 случаев) потерь потенциально снизится на 94,6% при самостоятельных родах и на 58,6% при кесаревом сечении, а общий социально-экономический ущерб – в 5,6 раза.

Более эффективные в контексте лечения железодефицитных состояний медицинские технологии могут оказать позитивное влияние на финансово-экономическую составляющую здравоохранения, снизив/исключив потенциальное потребление ресурсов и эксплуатационных расходов. Согласно расчетам, адекватная дородовая коррекция ЖД/ЖДА позволит сократить длительность пребывания части родильниц в стационаре, исключив тем самым дополнительные расходы здравоохранения на 1,34 млрд руб. Снижение расходов обеспечат также предупрежденные 248 690 трансфузий с не израсходованными в этой связи 72 473 л препаратов крови стоимостью 1,20 млрд руб.

Следует оговориться, что модельные расчеты прикладных выгод здравоохранения могут не принести реальных дополнительных доходов, поскольку использованная для расчетов тарифная стоимость лечения осложнений по причине анемии в послеродовом периоде на практике не суммируется с тарифной стоимостью родоразрешения. Соответственно, лечение родильниц в период их пребывания в стационаре в подавляющем большинстве случаев обеспечивается за счет собственных средств родовспомогательных учреждений, которые стремятся ограничить расходы до суммы, сопоставимой с оплатой одного законченного случая (т.е. родов), или достичь экономии в рамках других лечебных мероприятий.

Подобная практика, при которой оказанные услуги не возмещаются страховыми организациями, имеет очевидным следствием скорейшую выписку родильниц из стационаров даже при неадекватно восстановленных показателях гемоглобина (33,2% родильниц выписываются при концентрации Hb в крови менее 110 г/л, 64,1% – менее 100 г/л), т.е., по сути, с послеродовой анемией и очевидным железодефицитом, что в перспективе еще больше повышает потенциал социально-экономического ущерба. Кроме того, некомпенсируемые больничные расходы затрудняют закупки экономически более выгодных медицинских технологий, прежде всего препаратов железа для внутривенного введения взамен чреватых риском осложнений трансфузий препаратов крови, поставляемых центрами переливания крови. Однако даже с учетом этой пока не решенной проблемы очевидно, что в случае дородовой коррекции ДЖ/ЖДА бóльшая часть затрачиваемых в настоящее время на преодоление последствий анемии средств родовспомогательных учреждений не будет востребована.

Заключение

Проведенное исследование выявило сохраняющуюся актуальность проблемы дефицита железа/анемии у беременных/рожениц/родильниц, преобладание нерациональных практик ее устранения, невнимание к экономическим аспектам применяемых медицинских технологий. Представляется, что скорейшее решение проблемы дородового дефицита железа посредством своевременной диагностики, индивидуального подбора и способа введения железосодержащих препаратов обеспечит снижение общественных потерь. Этот комплекс мероприятий, являющийся одним из трех столпов концепции менеджмента крови пациента, в случае его реализации в предродовом/предоперационном периодах позволит повысить качество оказания медицинской помощи в акушерстве и сэкономить ресурсы здравоохранения.

Литература/References

1. *Коноводова Е.Н., Якунина Н.А.* Железодефицитные состояния и беременность. РМЖ. Мать и дитя. 2010; 18(19): 1174-8. [Konovodova E.N., Yakunina N.A. Iron deficiency and pregnancy. Russian Medical Journal. Mother and Child. 2010; 18(19): 1174-8. (in Russian)].
2. *Соловьева А.В., Оленев А.С., Гаче В., Хорольский В.А., Кузнецова О.А.* Анемии у женщин репродуктивного возраста. Вопросы гинекологии. Акушерства и перинатологии. 2016; 15(4): 59-62. [Solov'eva A.V., Olenev A.S., Gache V., Khorolskiy V.A., Kuznetsova O.A. Anaemias in women of reproductive age. Questions of gynecology, obstetrics and perinatology. 2016; 15(4): 59-62 (in Russian)].
3. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. МЗ РФ,

ЦНИИОИЗ; 2020. [The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation. Ministry of Health of the Russian Federation, Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare; 2020 (in Russian)].

4. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц». Российское общество акушеров-гинекологов, ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» МЗ России. Москва; 2013. [Federal clinical guidelines "Diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency conditions in pregnant women and postpartum women". Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia. Moscow; 2013. (in Russian)].
5. *Filippi V., Chou D., Ronsmans C., Graham W., Say L.* Levels and Causes of Maternal Mortality and Morbidity. In: Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 2). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2016 Apr 5. Chapter 3. https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0348-2_ch3
6. *Lumbiganon P., Laopaiboon M., Intarut N., Vogel J.P., Souza J.P., Gülmezoglu A.M., Mori R.*; WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Indirect causes of severe adverse maternal outcomes: a secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG. 2014; 121 (Suppl 1): 32-9. https://doi.org/10.1111/1471-0528.12647.
7. *New S., Wirth M.* Anaemia, pregnancy, and maternal mortality: the problem with globally standardised haemoglobin cutoffs. BJOG. 2015; 122(2): 166-9. https://doi.org/10.1111/1471-0528.13225.
8. *Reveiz L., Gyte G.M.L., Cuervo L.G., Casasbuenas A.* Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 10: CD003094. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003094.pub3.
9. *Коноводова Е.Н., Бурлев В.А.* Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 137-42. [Konovodova E.N., Burlev V.A. Iron-deficiency states in pregnant women and puerperas. Obstetrics and Gynecology. 2012; 1: 137-42. (in Russian)].
10. *Hofmann A., Ozawa S., Farrugia A., Farmer S.L., Shander A.* Economic considerations on transfusion medicine and patient blood management. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2013; 27(1): 59-68. https://doi.org/10.1016/j.bpa.2013.02.001.
11. *Meybohm P., Straub N., Fullenbach C., Judd L., Kleineruschkamp A., Taeuber I., Zacharowski K., Choorapoikayil S.* Health economics of Patient Blood Management: a cost-benefit analysis based on a meta-analysis. Vox Sang. 2020; 115(2): 182-8. https://doi.org/10.1111/vox.12873.
12. *Murray C.J.L., Lopez A.D.* Measuring the Global Burden of Disease. N Engl J Med. 2013; 369(5): 448-57. https://doi.org/10.1056/NEJMra1201534.
13. *Голухова Е.З., Купряшов А.А., Хичева Г.А., Куксина Е.В, Волкова О.И., Курилович Е.О., Попович Л.Д.* Оценка социально-экономических выгод от внедрения менеджмента крови пациентов в практику оперативных вмешательств по поводу ИБС (I20-I25). Кардиология. 2021; 61(3); 47-56. [Golukhova E.Z., Kupryashov A.A., Khicheva G.A., Kuksina E.V., Volkova O.I., Kurilovich E.O., Popovich L.D. Assessment of socio-economic benefits from the introduction of patient blood management into the practice of surgical interventions for coronary artery disease (I20-I25). Cardiology. 2021; 61(3); 47-56. (in Russian)]. https://doi.org/10.18087/cardio.2021.3.n1557.
14. *Hofmann A., Farmer S., Towler S.C.* Strategies to preempt and reduce the use of blood products: an Australian perspective. Curr Opin Anaesthesiol. 2012; 25(1): 66-73. https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e32834eb726.
15. *Голубцов В.В.* Менеджмент крови пациента. Опыт использования. План организации процесса по внедрению. Презентация на Международном совещании экспертов «Внедрение менеджмента крови пациента в клиническую практику в Российской Федерации», 11 декабря 2019 г. (показатель стоимости в 2016 г. с индексацией до уровня 2020 г.). [Golubtsov V.V. Patient blood management. Experience of use. Plan for organizing the implementation process. Presentation at the International Expert Meeting "Implementation of Patient Blood Management in Clinical Practice in the Russian Federation", December 11, 2019 (cost indicator in 2016 with indexation to the level of 2020) (in Russian)].
16. Кровесберегающие технологии в акушерской практике. Клинические рекомендации (протокол). Письмо МЗ РФ от 27 мая 2014 г. N 15-4/10/2-3798. [Blood-saving technologies in obstetric practice. Clinical recommendations (treatment protocol). Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 27, 2014 N 15-4 /10/2-3798 (in Russian)].
17. *Muñoz M., Peña-Rosas J. P., Robinson S., Milman N., Holzgreve W., Breymann C., Goffinet F., Nizard J., Christory F., Samama C.-M., Hardy J.-F.* Patient blood management in obstetrics: management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and in the post-partum period: NATA consensus statement. Transfus Med. 2018; 28(1): 22-39. https://doi.org/10.1111/tme.12443.
18. Основные показатели здравоохранения в РФ. МЗ, ЦНИИОЗ. Часть VI. Москва; 2020. [The main indicators of health care in the Russian Federation. Ministry of Health of the Russian Federation, Central Research Institute of Organization and Informatization of Healthcare. Part VI. Moscow; 2020. (in Russian)].

Поступила 18.08.2021
Принята в печать 17.09.2021
Received 18.08.2021
Accepted 17.09.2021

Сведения об авторах:
Курилович Екатерина Олеговна, эксперт, Институт экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, +7(962)942-15-61, k-ekaterina-o@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0226-2461, 109074, Россия, Москва, Славянская пл., д. 4 стр. 2.
Волкова Ольга Игоревна, эксперт, Институт экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, +7(903)525-45-23, ovolkova08@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5633-0776, 109074, Россия, Москва, Славянская пл., д. 4 стр. 2.
Федорова Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, заместитель института анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-71-35, t_fyodorova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-6714-6344, 117485, Россия, Москва, ул. Акад. Опарина, д. 4.
Голубцов Владислав Викторович, д.м.н., профессор, профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии, КубГМУ Минздрава России; руководитель центра трансфузиологии, ККБ № 2 Краснодарского края, +7(928)662-83-62, golubtsovv@mail.ru, 350063, Россия, Краснодарский край, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.
Попович Лариса Дмитриевна, к.б.н., директор Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ, +7(926)143-24-43, ldpopovich@hse.ru, https://orcid.org/0000-0002-4566-8704, 109074, Россия, Москва, Славянская пл., д. 4 стр. 2.
Андреева Маргарита Дарчоевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, КубГМУ, +7(918)388-61-10, andreeva_md@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6524-3965, 350063, Россия, Краснодарский край, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.
Барковская Наталья Александровна, к.м.н., заведующая отделением анестезиологии и реанимации, Дзержинский перинатальный центр, 606033, Россия, Нижегородская обл., Дзержинск, пр. Циолковского, д. 89; ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО, Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, +7(910)144-17-20, bar-natalya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2360-0805

Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор, директор института акушерства, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(495)438-24-89, r_shmakov@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Ахиджак Ася Нуховна, заведующая родильным отделением, ККБ № 2 Перинатальный центр, +7(918)353-92-53, ahidzhak.asya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9677-1966, 350012, Россия, Краснодарский край, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2.
Хамидулина Ксения Геннадьевна к.м.н., научный сотрудник отделения экстракорпоральных методов лечения и детоксикации, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, +7(495)438-71-35, k_bykova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-5394-1910, 117997, Россия, Москва, ул. Акад. Опарина, д. 4.

Authors' information:
Ekaterina O. Kurilovich, Expert, Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics, +7(962)942-15-61, k-ekaterina-o@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-0226-2461, 109074, Russia, Moscow, Slavyanskaya sqr., 4 build. 2.
Olga I. Volkova, Expert, Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics, +7(903)525-45-23, ovolkova08@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-5633-0776, 109074, Russia, Moscow, Slavyanskaya sqr., 4 build. 2.
Tatiana A. Fedorova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Transfusional Department, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-71-35, t_fyodorova@oparina4.ru, https://orcid.org/0000-0001-6714-6344, 117997, Russia, Moscow , Ac. Oparina str., 4.
Vladislav V. Golubtsov, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Transfusiology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(861)222-01-59, +7(928)662-83-62, golubtsovv@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6054-9404, 350063, Russia, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
Larisa D. Popovich, PhD (Bio), Director, Institute of Health Economics, National Research University Higher School of Economics, +7(926)143-24-43, ldpopovich@hse.ru, https://orcid.org/0000-0002-4566-8704, 109074, Russia, Moscow, Slavyanskaya sqr., 4 build. 2.
Margarita D. Andreeva, Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the FPK and the Teaching Staff , Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, +7(918)388-61-10, andreeva_md@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6524-3965, 350063, Russia, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
Natalya A. Barkovskaya, PhD, Head of Anaesthesiology and Reanimation Department, Dzerzhinsk Perinatal Center; Assistant, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Additional Professional Education, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(910)144-17-20, bar-natalya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2360-0805, 603950, Russia, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky Sqr., 10/1.
Roman G. Shmakov, Dr. Med. Sci., Professor, Director of the Institute of Obstetrics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, +7(495)438-24-89, r_shmakov@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.
Asya N. Ahidzhak, Head of the Maternity Department of the Perinatal Center, Regional Clinical Hospital No. 2, Ministry of Health of the Krasnodar Region, +7(918)353-92-53, ahidzhak.asya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0001-9677-1966, 350012, Russia, Krasnodar, Red Partizan str., 6/2.
Ksenia G. Khamidulina, PhD, Researcher of the Department of Extracorporeal Methods of Treatment and Detoxification, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, +7(495)438-71-35, k_bykova@oparina4.ru, https://orcid.org/ 0000-0001-5394-1910, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

VIFOR PHARMA

феринжект®
железа карбоксимальтозат

Железная защита
полноценной жизни



Реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФЕРИНЖЕКТ®/ FERINJECT®*

Регистрационный номер: ЛСР-008848/10
Торговое наименование: ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®. Группировочное (химическое) наименование: железа карбоксимальтозат. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения 50 мг/мл. Показания к применению: лечение дефицита железа (включая железодефицитную анемию) в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть назначены. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями; лечение дефицита железа при необходимости быстрого восполнения уровня железа. Противопоказания: применение препарата Феринжект® противопоказано в следующих случаях: повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; беременность (I триместр); детский возраст до 14 лет. С осторожностью: препарат Феринжект® следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, острой или хронической инфекцией, астмой, экземой или атопическими аллергиями. Рекомендуется контролировать применение препарата Феринжект® у беременных женщин (II-III триместр). Побочное действие: нежелательные реакции, сообщения о которых были получены в ходе проведения клинических исследований, а также в постмаркетинговый период, встречающиеся часто (≥ 1/100 и < 1/10): гипофосфатемия (на основании результатов лабораторных исследований), головная боль, головокружение, «прилив» крови к лицу, артериальная гипертензия, тошнота, реакции в области инъекции/инфузии. Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Компания, осуществляющая выпускающий контроль качества: Вифор (Интернэшнл) Инк., Рехенштрассе 37, CH-9014 Ст. Галлен, Швейцария. Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство АО «Вифор (Интернэшнл) Инк.» (Швейцария); 125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10, здание А, этаж 15, офис 36а, БЦ «Белая Площадь»; телефон +7 (495) 766-25-25; электронная почта: info.mo@viforpharma.com; Интернет: www.viforpharma.ru
*Полная информация содержится в инструкции по применению.

1. Funk F., et al. Arzneim. Forsch. 2010; 60 (6a): 345–53.
2. Neiser S., et al. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17: 1185.
3. Beshara S., et al. Br J Haematol. 2003; 120: 853-9
По сравнению с декстран-содержащими препаратами

125047, Москва
ул. Бутырский вал, д. 10, эт. 15, оф. 36а
Тел.: +7 (495) 564-82-66
e-mail: info.mo@viforpharma.ru
www.viforpharma.com

RU-FCM-2100001. Январь 2021.

1. ЕДИНСТВЕННЫЙ НЕДЕКСТРАНОВЫЙ ВЫСОКОДОЗНЫЙ ПРЕПАРАТ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ[1]
2. БОЛЕЕ НИЗКАЯ# ИММУНОГЕННОСТЬ[2] И УБЕДИТЕЛЬНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
3. УТИЛИЗАЦИЯ СОЗРЕВАЮЩИМИ ЭРИТРОЦИТАМИ ДО ~90% ВВЕДЕННОГО ЖЕЛЕЗА В ТЕЧЕНИЕ 6-9 ДНЕЙ[3]
4. ИННОВАЦИОННЫЙ ВЫСОКОСТАБИЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС ЖЕЛЕЗА С КАРБОКСИМАЛЬТОЗОЙ[1]
5. ВОЗМОЖНОСТЬ ВВЕДЕНИЯ ДО 1000 МГ ЖЕЛЕЗА ЗА ОДНУ 15-МИНУТНУЮ ИНФУЗИЮ БЕЗ ВВЕДЕНИЯ ТЕСТ-ДОЗЫ

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

©Коллектив авторов, 2021

А.Н. СТРИЖАКОВ[1], И.В. ИГНАТКО[1], И.М. БОГОМАЗОВА[1],
В.С. БЕЛОУСОВА[1], Е.В. ТИМОХИНА[1], Н.В. АФАНАСЬЕВА[2], Л.С. ХРАМОВА[2]

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ СИСТЕМНОГО ТРОМБОЛИЗИСА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[2]ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Актуальность: *Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является наиболее грозным венозным тромбоэмболическим осложнением (ВТЭО) и ведущей причиной летальности у беременных и родильниц. Изменение показателей гемостазиограммы (за исключением Д-димеров) при ВТЭО практически не отличается от физиологически протекающей беременности. Первая линия терапии ТЭЛА – это медикаментозное лечение с использованием тромболитиков и антикоагулянтов, применение которых у беременных ассоциировано с высоким риском развития акушерских кровотечений и неблагоприятными перинатальными исходами.*

Описание: *Представлены результаты обследования и лечения пациентки 34 лет с ТЭЛА, произошедшей на сроке беременности 24 недели, диагностированной при помощи компьютерной томографии органов грудной клетки и ангиопульмонографии. Проведен сеанс системного тромболизиса с последующей установкой кава-фильтра в нижнюю полую вену и назначением низкомолекулярных гепаринов в терапевтических дозах, что позволило пациентке пролонгировать беременность до доношенного срока и родить здорового ребенка.*

Заключение: *Появление клинических симптомов (в данном наблюдении – одышки при физической нагрузке) имеет первостепенное значение в предикции угрожающих жизни патологических состояний и требует детального дообследования в рамках своевременной диагностики и оказания специализированной медицинской помощи.*

Ключевые слова: *венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, системный тромболизис.*

Вклад авторов: Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Богомазова И.М., Тимохина Е.В., Белоусова В.С. – концепция и дизайн исследования; Богомазова И.М., Афанасьева Н.В., Храмова Л.С. – сбор и обработка материала; Богомазова И.М. – написание текста; Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоусова В.С. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Богомазова И.М., Белоусова В.С., Тимохина Е.В., Афанасьева Н.В., Храмова Л.С. Успешный опыт проведения системного тромболизиса во время беременности. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 222-226
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.222-226

©A group of authors, 2021

A.N. STRIZHAKOV[1], I.V. IGNATKO[1], I.M. BOGOMAZOVA[1], V.S. BELOUSOVA[1],
T.V. TIMOKHINA[1], N.V. AFANASYEVA[2], L.S. KHRAMOVA[2]

SUCCESSFUL EXPERIENCE WITH SYSTEMIC THROMBOLYSIS DURING PREGNANCY

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Background: *Pulmonary embolism (PE) is the most serious venous thromboembolic event (VTE) and the leading cause of death in pregnant women and puerperas. The change in the hemostasiogram parameters (except for D-dimers) in VTE practically does not differ from that in physiological pregnancy. The first-line therapy for PE is drug treatment with thrombolytics and anticoagulants, the use of which in pregnant women is associated with a high risk for obstetric bleeding and adverse perinatal outcomes.*

Case report: *The paper presents the results of examination and treatment in a 34-year-old female patient with PE that occurred at 24 weeks' gestation and was diagnosed using chest computed tomography and pulmonary*

angiography. A systemic thrombolytic session was performed, followed by the placement of an inferior vena cava filter and by the administration of low-molecular-weight heparins at therapeutic doses, which allowed the patient to prolong pregnancy to full term and to give birth to a healthy baby.

Conclusion: *The appearance of clinical symptoms (in this case, exertional dyspnea) is of paramount importance in predicting life-threatening pathological conditions and requires a detailed follow-up within the framework of timely diagnosis and specialized medical care.*

Keywords: *venous thromboembolic events, pulmonary embolism, systemic thrombolysis.*

Authors' contributions: Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Bogomazova I.M., Timokhina E.V., Belousova V.S. – concept and design of the investigation; Bogomazova I.M., Afanasyeva N.V., Khramova L.S. – material collection and processing; Bogomazova I.M. – writing the text; Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belousova V.S. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The authors declare that there is no funding.
Patient Consent for Publication: The patient provided informed consent for the publication of her data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Bogomazova I.M., Belousova V.S., Timokhina E.V., Afanasyeva N.V., Khramova L.S. Successful experience with systemic thrombolysis during pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 222-226 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.222-226

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одним из наиболее опасных венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и ведущей причиной летальности у беременных и родильниц. Беременность в целом принято рассматривать в качестве протромботического состояния, в котором присутствуют все составляющие триады Вирхова: венозный застой, повреждение эндотелия и гиперкоагуляция [1]. К наиболее частым клиническим проявлениям ТЭЛА принято относить одышку, тахипноэ и боль в грудной клетке [2]. Одним из общепринятых, быстрых и недорогих тестов, позволяющих провести диагностику ТЭЛА, является определение концентрации в крови Д-димеров. Однако целый ряд авторов заявляют о низкой специфичности (23–63%) данного метода, несмотря на его высокую чувствительность (80–100%) [3].

При проведении клинических исследований для определения значимости того или иного события в качестве одного из универсальных критериев используется AUROC (AUC) – (the) area under (the) receiver operating characteristic (область под рабочей характеристикой приемника) – показатель производительности, применяющийся для оценки классификационных моделей. По данным масштабного исследования с участием 181 пациентки с ТЭЛА и 259 пациенток без ТЭЛА кривые AUROC для различных гемостазиологических маркеров варьировали от 0,562 для протромбина до 0,668 для D-димеров. Принимая во внимание тот факт, что значение AUROC в диапазоне 0,5–0,7 соответствует крайне низкой значимости события, становится понятным, что обнаружение изменений показателей гемостазиограммы нельзя считать абсолютными критериями развития венозных тромбоэмболических осложнений [4].

Само по себе обнаружение предпосылок к ВТЭО у беременных пациенток не является показанием к рутинному назначению антикоагулянтов, прежде всего по причине высокого риска развития акушерских кровотечений [5].

Наиболее значимыми факторами риска ВТЭО являются наследственная или приобретенная тромбофилия, а также наличие тромбоэмболических осложнений в анамнезе [6]. Наибольшее количество гестационных венозных тромбозов, как правило, ассоциировано с гомозиготными мутациями фактора V (Лейдена) и гена протромбина *G20210A* [7].

Медикаментозное лечение ВТЭО – это первая линия терапии, при которой используются тромболитики в сочетании с низкомолекулярными гепаринами в терапевтических дозах. Наиболее безопасным способом применения тромболитиков в рамках предикции геморрагических осложнений является катетерный селективный тромболизис. По данным исследований Herrera et al. (2014) [8], а также Bloom et al. (2015) [9], в процессе проведения селективного тромболизиса у беременных при тромбозе глубоких вен у 81,8% пациенток был достигнут лизис более 90% объема сгустка. В качестве осложнений зарегистрировано появление ретромбоза у 18,2% пациенток, что потребовало проведения повторной процедуры селективного тромболизиса. Геморрагических осложнений не было отмечено ни в одном наблюдении. Тем не менее методика селективного тромболизиса подразумевает использование лучевой нагрузки, которая может повлечь за собой как гибель эмбриона на предимплантационном этапе и высокий риск тератогенеза на протяжении первой половины беременности, так и задержку роста плода в более поздние сроки гестации с формированием микроцефалии и умственной отсталости у ребенка в дальнейшем. Также доказано влияние рентгеновского облучения на канцерогенез плода в результате появления случайных мутаций ДНК. Относительный риск развития рака у детей увеличивается приблизительно в 3,19 раза при облучении их матерей в I, 1,29 – во II и 1,3 – в III триместрах беременности [10, 11].

Таким образом, если на чаше весов системного тромболизиса оказыва.тся здоровье матери и безопасность дальнейшего течения беременности ввиду высокого риска развития геморрагических осложнений, то на чаше селективного тромболизиса – жизнь и здоровье будущего ребенка.

В данном клиническом наблюдении представлен опыт применения системного тромболизиса в ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ» у беременной пациентки с тромбоэмболией ветвей легочной артерии.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 34 лет, на сроке беременности 24 недели доставлена в стационар бригадой скорой медицинской помощи после трех эпизодов потери сознания, произошедших накануне с интервалами в 2–2,5 ч, с жалобами на выраженную одышку в покое, слабость и ощущение нехватки воздуха; госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При изучении особенностей анамнеза выявлено, что пациентка страдает хронической артериальной гипертензией, возникшей в 15-летнем возрасте и характеризующейся периодическими подъемами цифр артериального давления (АД) до 140 и 90 мм рт. ст. Настоящая беременность у пациентки – четвертая. Предыдущие три беременности протекали с явлениями преэклампсии в III триместре. Первая беременность в возрасте 21 года завершилась своевременными родами через естественные родовые пути, а последующие две – в возрасте 26 и 28 лет соответственно – операцией кесарева сечения на сроках 37–38 недель по причине нарастания тяжести преэклампсии. В каждом наблюдении у новорожденных были диагностированы хроническая гипоксия и синдром задержки роста. Настоящая беременность протекала с явлениями угрожавшего самопроизвольного выкидыша в I триместре и анемии – во II. АД находилось в пределах нормальных значений, протеинурия по данным анализов мочи отсутствовала. Несколько дней назад пациентка отметила появление одышки при физической нагрузке.

При осмотре на момент поступления общее состояние пациентки было тяжелым, при аускультации определялbсь жесткое дыхание и одышка смешанного типа с частотой дыхательных движений 36–40 в минуту. Пульс составлял 120 ударов в минуту, АД 105 и 60 мм рт. ст., сатурация кислорода в крови – 95–96% на фоне ингаляции увлажненным кислородом через лицевую маску.

Пациентке проведено комплексное лабораторное и инструментальное обследование. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки определены признаки формирующегося инфаркта правого легкого. При эхокардиографии в В- и М-режиме обнаружена дилатация правых отделов сердца, регургитация в области трикуспидального (3–4 степени) и митрального (1 степени) клапанов, признаки выраженной легочной гипертензии. По данным компьютерной ангиопульмонографии выявлена массивная тромбоэмболия ветвей легочной артерии справа. Для определения источника тромбоэмболии проведено ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) вен нижних конечностей и малого таза, в результате которого выявлен неокклюзивный сегментарный тромбоз в системе левой общей подвздошной вены с флотирующим характером тромба и распространением тромботических масс из внутренней подвздошной вены слева.

Несмотря на тяжесть состояния пациентки, большинство показателей гемостазиограммы соответствовали критериям физиологически протекающей беременности, за исключением концентрации D-димеров, составлявшей 1729 нг/мл, что наблюдается при синдроме гиперкоагуляции и имеет место, в том числе, при развитии венозных тромбоэмболических осложнений.

Учитывая высокую вероятность летального исхода (134 балла по шкале PESI), обусловленную массивной тромбоэмболией ветвей легочной артерии и острой дыхательной недостаточностью, пациентке было показано проведение тромболитической терапии.

В связи с высоким риском проведения тромболизиса, как селективного – ввиду воздействия высокодозной лучевой нагрузки на плод, так и системного – по причине угрозы развития акушерских кровотечений, а также учитывая относительно благоприятный перинатальный прогноз – наличие у плода критериев жизнеспособности (масса 763 г и соответствие параметров фетометрии гестационному сроку 24–25 недель) [12], пациентке было предложено досрочное родоразрешение, от которого она категорически отказалась.

По жизненным показаниям проведен сеанс системной тромболитической терапии препаратом тканевого активатора фибриногена алтеплаза (Alteplasum) с положительным эффектом: отмечены стабилизация гемодинамических показателей, регрессия одышки. Геморрагических осложнений не наблюдалось. Учитывая наличие флотирующего тромба в системе левой общей подвздошной вены, с целью профилактики рецидива тромбоэмболических осложнений в нижнюю полую вену пациентки был установлен кава-фильтр. Через 12 суток пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана из стационара на фоне продолжающейся беременности с рекомендациями применения низкомолекулярных гепаринов в терапевтических дозах.

Конец II и III триместр гестации протекали без осложнений. Пациентка родоразрешена в плановом порядке в доношенном сроке беременности: родилась живая доношенная девочка без видимых травм и пороков развития массой 3280 г, ростом 51 см, с оценкой состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни 8 и 9 баллов соответственно. Применение антикоагулянтов в профилактических дозах было рекомендовано в течение 6 недель после родоразрешения [13].

Заключение

Данное наблюдение показывает, что появление клинической симптоматики (в нашем случае – одышки при физической нагрузке) имеет первостепенное значение в предикции угрожающих жизни патологических состояний и поэтому требует проведения детального лабораторного и инструментального дообследования пациентки. Вследствие отсутствия в указанные сроки беременности пре-

эклампсии как основного фактора риска развития акушерских кровотечений, прежде всего по причине преждевременной отслойки плаценты, пациентке удалось избежать геморрагических осложнений после проведения процедуры системного тромболизиса. Согласованная и грамотная работа врачей различных специальностей – реаниматологов, функциональных диагностов, эндоваскулярных хирургов, акушеров-гинекологов, заключавшаяся в проведении комплексной диагностики и своевременном оказании специализированной медицинской помощи, помогли не только сохранить жизнь и здоровье матери, но и поспособствовали дальнейшему пролонгированию беременности с последующим рождением здорового доношенного ребенка.

Литература/References

1. *Devis P., Knuttinen M.G.* Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management. Cardiovasc. Diagn. Ther. 2017; 7(Suppl. 3): 309-19. https://dx.doi.org/10.21037/cdt.2017.10.08.
2. *Malinowski A.K., Bomba-Opoń D., Parrish J., Sarzyńska U., Farine D.* Venous thromboembolism in obese pregnant women: approach to diagnosis and management. Ginekol. Pol. 2017; 88(8): 453-9. https://dx.doi.org/10.5603/GP.a2017.0083.
3. *Crawford F., Andras A., Welch K., Sheares K., Keeling D., Chappell F.M.* D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. Cochrane Database Syst. Rev. 2016; (8): CD010864. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010864.pub2.
4. *Goodacre S., Horspool K., Shephard N., Pollard D., Hunt B.J., Fuller G.* et al. Selecting pregnant or postpartum women with suspected pulmonary embolism for diagnostic imaging: the DiPEP diagnostic study with decision-analysis modelling. Health Technol. Assess. 2018; 22 (47): 1-230. https://dx.doi.org/10.3310/hta22470.
5. *Ginsberg J.S., Kowalchuck G., Hirsh J., Brill-Edwards P., Burrows R.* Heparin therapy during pregnancy: risks to the fetus and mother. Arch. Intern. Med. 1989; 149(10): 2233-6.
6. *Calhoun B., Hoover E., Seybold D., Broce M., Hill A., Schaible B., Bracero L.A.* Outcomes in an obstetrical population with hereditary thrombophilia and high tobacco use. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2018; 31(10): 1267-71. https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1313829.
7. *De Stefano V., Rosi E., Za T., Leone G.* Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in individuals with inherited thrombophilia. Semin. Thromb. Hemost. 2006; 32(8): 767-80. https://dx.doi.org/10.1055/s-2006-955459.
8. *Herrera S., Comerota A.J. Thakur S., Sunderji S., DiSalle R., Kazanjian S.N., Assi Z.* Managing iliofemoral deep venous thrombosis of pregnancy with a strategy of thrombus removal is safe and avoids post-thrombotic morbidity. J. Vasc. Surg. 2014; 59(2): 456-64. https://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2013.07.108.
9. *Bloom A.I., Farkas A., Kalish Y., Elchalal U., Spectre G.* Pharmacomechanical catheter directed thrombolysis for pregnancy related iliofemoral deep vein thrombosis. J. Vasc. Interv. Radiol 2015; 26(7): 992-1000. https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2015.03.001.
10. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. Ann. ICRP. 2007; 37(2-4): 1-332. https://dx.doi.org/10.1016/j.icrp.2007.10.003.
11. *Tirada N., Dreizin D., Khati N.J., Akin E.A., Zeman R.K.* Imaging pregnant and lactating patients. Radiographics 2015; 35(6): 1751-65. https://dx.doi.org/10.1148/rg.2015150031.
12. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 27.12.2011 г. N 1687н г. Москва «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» (регистрационный N 23490, дата подписания 27.12.2011 г., зарегистрирован в Минюсте РФ 15.03.2012 г., опубликован 23.03.2012 г., вступил в силу 03.04.2012 г.). [The order of the Ministry of healthcare and social development of the Russian Federation (Ministry of Russia) from 27.12.2011 N 1687n Moscow "About medical criteria of birth, the form of the birth certificate and the order of its issue" (registration N 23490, date of signing 27.12.2011, registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation 15.03.2012, published 23.03.2012, entered into force 03.04.2012) (in Russian)].
13. Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2018. Приложение Г4 «Оценка риска ВТЭО после родов». RCOG; 2015. Письмо Минздрава РФ от 6.12.2018 №15-4/10/2-7862, от 6.12.2018 №15-4/10/2-7862. [Anesthesia and ensive care in patients receiving anticoagulants for the prevention and treatment of venous thromboembolic complications in obstetrics (2018), Appendix G4 "Assessment of the risk of VTEO after childbirth" (RCOG, 2015) [letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 6.12.2018 No. 15-4/10/2-7862, from 6.12.2018 no. 15-4/10/2-7862 (in Russian)]. Available at: https://spnavigator.ru/

Поступила 06.04.2021
Принята в печать 20.05.2021
Received 06.04.2021
Accepted 20.05.2021

Сведения об авторах:
Стрижаков Александр Николаевич, д.м.н., академик РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Игнатко Ирина Владимировна, д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор РАН, профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Богомазова Ирина Михайловна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, Irinka.bogomazova@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Белоусова Вера Сергеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тимохина Елена Владимировна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Афанасьева Наталья Вячеславовна, к.м.н., руководитель Центра планирования семьи, ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4.
Храмова Леонтина Сергеевна, к.м.н., акушер-гинеколог родильного дома, ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Ирина Михайловна Богомазова, Irinka.bogomazova@mail.ru

Authors' information:
Alexander N. Strizhakov, Dr. Med. Sci., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Irina V. Ignatko, Dr. Med. Sci., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Irina M. Bogomazova, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, Irinka.bogomazova@mail.ru, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Vera S. Belousova, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Elena V. Timokhina, Dr. Med. Sci., Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), +7(499)782-30-45, kafedra-agp@mail.ru, 8-2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia.
Natalia V. Afanasyeva, PhD, Head of the Family Planning Center, S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Russia, Moscow, Kolomensky proezd, 4.
Leontina S. Khramova, PhD, obstetrician-gynecologist of the Maternity Hospital, S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Moscow City Health Department, +7(499)782-30-64, gkb-yudina@zdrav.mos.ru, 115446, Russia, Moscow, Kolomensky proezd, 4.
Corresponding author: Irina M. Bogomazova, Irinka.bogomazova@mail.ru

©Коллектив авторов, 2021

Т.В. КИРСАНОВА[1], В.Ю. ЯРОЦКАЯ[2], И.И. РЮМИНА[1],
И.В. ТИМОШИНА[1], А.А. ПОТАПОВА[1], Н.М. МАРЫЧЕВА[1]

НЕОНАТАЛЬНАЯ ВОЛЧАНКА В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ БЕРЕМЕННОСТЯХ

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия
[2] ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

Актуальность: *Неонатальной волчанкой (НВ) принято называть болезнь новорожденных, в патогенезе которой основную роль играет пассивный трансплацентарный транспорт материнских аутоантител Ro/SSA и/или La/SSB. Приблизительно в половине всех описанных случаев клинически НВ проявляется в форме изолированного кожного заболевания, а в другой половине – как изолированная врожденная блокада сердца. Помимо этого, описаны поражения системы крови, печени и желчевыводящих путей и другие. Самая тяжелая презентация болезни – полная АВ-блокада, которая начинается во время II триместра беременности, является необратимой и может потребовать пожизненной кардиостимуляции. Несмотря на то что чаще всего синдром выявляется у детей матерей с болезнью Шегрена, системной красной волчанкой (СКВ), ревматоидным артритом и другими ревматическими заболеваниями, возможно развитие синдрома и у детей бессимптомных матерей на момент наступления беременности.*

Описание: *Мы описываем клиническое наблюдение двух последовательных беременностей у считающей себя здоровой женщины с рождением детей с НВ. У ребенка, рожденного от первой беременности, симптомами, которые можно отнести к проявлениям НВ, были тромбоцитопения и спленомегалия, у второго – поражение проводящей системы сердца и кожная сыпь. После рождения второго ребенка мать была обследована, выявлены Ro/SSA и La/SSB антитела, антитела к ДНК, снижение С3 и С4 компонентов комплемента. Диагностированы СКВ умеренной степени активности (SLEDAI 2K 8) и синдром Шегрена. В настоящий момент, со слов матери, дети здоровы и не получают лечения, нет нарушений на плановых ЭКГ и суточных холтеровских мониторированиях ЭКГ. Обсуждаются различные фенотипы НВ и подходы к терапии.*

Заключение: *Данный случай описан для повышения настороженности врачей различного профиля на возможное скрытое течение ревматических болезней, тогда как НВ у детей становится индикатором болезни матери.*

Ключевые слова: *неонатальная волчанка, беременность, Ro/SSA, La/SSB, тромбоцитопения, спленомегалия, клинический случай.*

Вклад авторов: Кирсанова Т.В., Яроцкая В.Ю. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста; Яроцкая В.Ю., Марычева Н.М., Тимошина И.В., Потапова А.А. – сбор и обработка материала; Рюмина И.И. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных и изображений.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Кирсанова Т.В., Яроцкая В.Ю., Рюмина И.И., Тимошина И.В., Потапова А.А., Марычева Н.М. Неонатальная волчанка в последовательных беременностях. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 227-231
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.227-231

©A group of authors, 2021

T.V. KIRSANOVA[1], V.YU. YAROTSKAYA[2], I.I. RYUMINA[1],
I.V. TIMOSHINA[1], A.A. POTAPOVA[1], N.M. MARYCHEVA[1]

NEONATAL LUPUS IN CONSECUTIVE PREGNANCIES

[1]Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
[2]Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Background: *Neonatal lupus (NL) is usually called a disease of the newborn. The main role in the pathogenesis of NL is attributed to the passive transplacental transfer of maternal anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB autoantibodies. NL is clinically manifested as an isolated skin disease in approximately one half of all the described cases and as an isolated congenital heart block in the other half. Blood, liver, biliary, and other diseases*

are also described. The most severe presentation of the disease is complete AV block that begins during the second trimester of pregnancy, is irreversible and may require lifelong pacing. Despite the fact that the syndrome is most often detected in children of mothers with Sjögren's disease, systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases, the children of asymptomatic mothers can also develop the syndrome at the time of pregnancy.

Case report: *The authors describe a clinical case of two consecutive pregnancies in a woman who considers herself healthy and have given birth to their children with NL. Her first child has symptoms that can be attributed to the manifestations of NL, such as thrombocytopenia and splenomegaly; the second child has a cardiac conduction lesion and skin eruption. After her second child's birth, the mother was examined and found to have anti-Ro/SSA and anti-La/SSB, and anti-DNA antibodies, and a decrease in complement components C3 and C4. Moderate SLE (SLEDAI 2K 8) and Sjögren's syndrome were diagnosed. At the moment, the mother says that her children are healthy and do not receive treatment; planned ECG and 24-hour ECG Holter monitoring have revealed no abnormalities. Different phenotypes of NL and approaches to its therapy are discussed.*

Conclusion: *This case is described to enhance the vigilance of physicians of various profiles with regard to the possible occult course of rheumatic diseases, while NL in children becomes an indicator of maternal disease.*

Keywords: *neonatal lupus, pregnancy, Ro/SSA, La/SSB, thrombocytopenia, splenomegaly, clinical case.*

Authors' contributions: Kirsanova T.V., Yarotskaya V.Yu. – concept and design of the investigation; statistical data processing; writing the text; Yarotskaya V.Yu., Marycheva N.M., Timoshina I.V., Potapova A.A. – material collection and processing; Ryumina I.I. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.
Funding: The investigation has not been sponsored.
Patient Consent for Publication: The patient provided informed consent for the publication of her data and associated images.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Kirsanova T.V., Yarotskaya V.Yu., Ryumina I.I., Timoshina I.V., Potapova A.A., Marycheva N.M. Neonatal lupus in consecutive pregnancies. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 227-231 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.227-231

Возможность реализовать репродуктивную функцию пациенткам с ревматическими заболеваниями по праву рассматривается как одно из важнейших достижений современной медицины. Однако нередки ситуации, когда именно патологические состояния во время беременности становятся первым проявлением системного заболевания, например, при антифосфолипидном синдроме. Ситуации же, когда болезнь ребенка позволяет диагностировать заболевание у матери, встречаются значительно реже. Неонатальная волчанка (НВ), наверное, уникальна в этом смысле. Симптомокомплекс, характеризующийся пассивным транспортом материнских аутоантител Ro/SSA и/или La/SSB плоду, проявляется поражением сердца, кожи и системы крови у ребенка. Несмотря на то что НВ чаще выявляется у женщин с ревматическими заболеваниями, такими, как системная красная волчанка (СКВ) и/или синдром Шегрена, она может быть диагностирована у детей, рожденных от женщин с отсутствием симптоматики на момент наступления беременности. Мы описываем случай двух последовательных беременностей у считающей себя здоровой женщины без анамнеза аутоиммунных болезней с рождением детей с тромбоцитопенией и спленомегалией в 1-й беременности и тромбоцитопенией, поражением проводящей системы сердца и кожной сыпью – во 2-й беременности.

Клиническое наблюдение

Пациентка И., 1979 г.р. Соматический анамнез не отягощен.

В 2019 г. наступила 1-я беременность. Во время беременности впервые отметила шелушение ладоней, сухость во рту, чему не придавала особого значения. Беременность протекала без особенностей, на сроке 36 недель произошло излитие околоплодных вод. В связи с неготовностью родовых путей и длительным безводным промежутком была родоразрешена путем кесарева сечения. Родилась живая недоношенная девочка весом 2222 г, ростом 44 см, оценка 7/8 по шкале Апгар. У девочки при рождении была выявлена тромбоцитопения (тромбоциты (ТЦ) – 15×10^9/л) с выраженным кожно-геморрагическим синдромом, нейтропения. Данное состояние расценивалось как врожденная инфекция, девочка получила несколько доз тромбоконцентрата, транексам, инфузионную и антибактериальную терапию. ЭКГ, Эхо-КГ не выявили патологии, отмечалась спленомегалия 2 см, которая была подтверждена при проведении УЗИ брюшной полости (селезенка 70×31 мм), что было также расценено как проявление инфекционного процесса. Учитывая стойкую тромбоцитопению с рождения, отсутствие эффекта после трансфузии тромбоконцентрата, отсутствие данных за течение инфекционного процесса, отрицательные результаты ПЦР на TORCH-инфекции, отрицательные антитромбоцитарные антитела, был заподозрен первичный лимфогистиоцитоз, который в дальнейшем не подтвердился. Ни мать, ни новорожденная не были обследованы на предмет наличия Ro/SSA и La/SSB-антител.

В 2020 г. наступила 2-я беременность. На сроке 36 недель также произошло преждевременное излитие околоплодных вод, родилась живая недоношенная девочка весом 2557 г, ростом 49 см, 8/8 по Апгар. Беременность осложнилась в I триместре ОРЗ (лечи-

лась народными средствами), в III триместре – гестационный сахарный диабет, диетотерапия. Во время беременности пациентка отметила шелушение ладоней, явления дистонии (не достигающие выраженности феномена Рейно), увеличение слюнных желез, сухость глаз. Девочка родилась с генерализованными дискоидными высыпаниями (рисунок), была также выявлена тромбоцитопения (ТЦ – 20×10^9/л), выполнялось переливание тромбоконцентрата, в течение 2 недель отмечено увеличение количества тробоцитов до 288×10^9/л. Осмотрена дерматологом, который заподозрил НВ. Проведено дообследование ребенка: Ro/SSA – 286 Ед/мл (норма менее 15), La/SSB – 594 Ед/мл (норма менее 15), ANA IgG – 5,8 Ед/мл (норма менее 20). Выполнено ЭКГ: зарегистрирована блокада правой ножки пучка Гиса, удлинение интервала *Q–T*, брадикардия с ЧСС 44. Структурной патологии на ЭхоКГ не выявлено. Девочка получала антибактериальную терапию и внутривенный иммуноглобулин (октагам 1 г на кг № 3). Высыпания полностью регрессировали на 5-е сутки, уровень тромбоцитов восстановился на 3-и сутки.

После рождения второго ребенка мать была обследована. При осмотре обращало на себя внимание двустороннее увеличение слюнных желез, элементы дискоидной волчанки на коже декольте, «рука механика». Выявлены Ro/SSA и La/SSB-антитела (350 и 777 Ед/мл соответственно), антитела к ДНК АНФ 1:1280, антитела к ДНК 26 при норме до 20, снижение С3- и С4-компонентов комплемента. Диагностированы СКВ умеренной степени активности (SLEDAI 2K 8) и синдром Шегрена. В настоящий момент (спустя 1 год и 4 месяца после 1-й беременности и спустя 3 месяца после 2-й беременности) со слов матери дети здоровы и не получают лечения, нет нарушений на плановых ЭКГ и суточных холтеровских мониторированиях ЭКГ. Мать получает гидроксихлорохин 400 мг.

Обсуждение

Описанный нами случай уникален. С одной стороны, диагноз матери все же был верифицирован в отсутствие яркой клинической симптоматики, с другой стороны, наш случай указывает на важность верификации диагноза СКВ у женщин детородного возраста и подтверждает возможность развития НВ при асимптомном течении основного заболевания во время беременности. Интересно, что бессимптомное течение регистрируется у каждой второй матери ребенка с НВ, кроме того, НВ может являться его дебютом ревматоидного процесса беременной, тем самым способствуя выявлению патологии и своевременному началу терапии женщины, задолго до развития типичной клинической симптоматики системного заболевания [1–3]. НВ является пассивно приобретенным аутоиммунным заболеванием, развивающимся при трансплацентарном переходе материнских Ro/SSA- и La/SSB-антител. По данным ряда исследователей, более 85% матерей детей с НВ имеют анти-SSA/Ro-антитела, тогда как само заболевание развивается только у 1–5% детей [4]. В описанном случае проявлением НВ в первый раз стала тромбоцитопения и спленомегалия, а во второй – дискоидная волчанка в сочетании с поражением проводящей системы сердца и тромбоцитопенией. Одной из основных причин избирательной тропности Ro/SSA- и La/SSB-антител к сердцу считают совпадение развития сердца с пиком трансплацентарного пассажа антител. Известно, что антитела связываются с Ro/La-антигенами тканей плода, запуская воспалительную реакцию, что подтверждено выявлением отложения депозитов IgG и комплемента в пораженных участках [5].

Однако остается открытым вопрос, почему заболевание развивается не у всех или фенотип НВ отличается у детей от одной матери, а также почему возможна различная экспрессия признаков болезни. По-видимому, для развития НВ необходим не только плацентарный перенос анти-SSA и/или анти-SSB, для реализации болезни нужны дополнительные факторы [6, 7]. Даже у монозиготных близнецов могут быть не только различные фенотипы НВ, но и отсутствие болезни у одного ребенка, несмотря на идентичный генетический материал и одинаковую концентрацию антител [8–10].

Рис. Генерализованные дискоидные высыпания у новорожденной девочки



Считается, что в половине случаев аутоантитела и симптомы аутоиммунного заболевания (сухость слизистых, артриты, синдром Рейно, кожные проявления, удовлетворяющие критериям каких-либо аутоиммунных болезней) выявляются у бессимптомных женщин уже после выявления у ребенка поражения проводящей системы сердца или характерной кожной сыпи [11]. Частота обнаружения антител Ro/SSA оценивается в 0,86% среди здоровых женщин в общей популяции [12]. Частота выявления антител Ro/SSA у пациенток с СКВ составляет 40%, у пациенток с синдромом Шегрена – 60–100% [13]. Частота встречаемости НВ оценивается как 1:125 000 живорожденных [14]. Риск рождения ребенка с врожденной блокадой сердца у матери с аутоантителами составляет 2% [15]. После рождения ребенка с НВ риск развития этого заболевания в последующих беременностях составляет приблизительно 18–30% [16, 17].

Наиболее часто при НВ поражаются проводящая система сердца и кожа, также описываются поражения печени и желчевыводящих путей, гематологические и неврологические проявления [18, 19]. Спектр гематологических проявлений при НВ включает поражение всех ростков кроветворения: описаны анемия, тромбоцитопения, нейтропения [20]. Частота тромбоцитопении при НВ, по разным источникам, составляет 10–15% [21]. В исследовании 193 случаев НВ гематологические нарушения наблюдались у 28 пациентов (14%), изолированная тромбоцитопения – у 15 (7,5%) [22]. В другом исследовании в 28 случаях из 94 была выявлена тромбоцитопения (30%) [23]. Так как спектр проявлений НВ многообразен и включает в том числе гематологические нарушения, при рождении ребенка с тромбоцитопенией от матери с неспецифическими симптомами во время беременности рекомендовано обследование для исключения НВ.

Подавляющее большинство случаев тромбоцитопении бесследно регрессирует к возрасту от 3 [20] до 6 месяцев [24]. Синусовая брадикардия обычно разрешается самостоятельно к моменту исчезновения материнских аутоантител из кровотока плода и имеет хороший прогноз [25].

Ограничены и подходы к профилактике этого состояния. Учитывая относительную редкость реализации НВ даже при позитивности по Ro- и La-антителам, профилактическое применение глюкокортикостероидов при беременности не рекомендовано. Тогда как в случае антенатально установленной АВ-блокады, как показало исследование PRIDE, терапия дексаметазоном, как неинактивирующегося в плаценте и способного достигать плод *per se* в активной форме, способна уменьшить выраженность болезни/снизить степень блокады, привести к полному выздоровлению при 1 или 2 степени АВ-блокады [26–28].

Заключение

НВ у новорожденных, имеющая спектр клинических проявлений, может стать основанием для начала полноценного обследования матери и последующей диагностики ревматологического заболевания. Таким образом, необходима повышенная настороженность врачей различного профиля на возможное скрытое течение ревматических болезней в клинических ситуациях, когда НВ становится индикатором болезни матери.

Литература/References

1. *McCune A., Weston W., Lee L.* Maternal and fetal outcome in neonatal lupus erythematosus. Ann. Intern. Med. 1987; 106(4): 518-23. https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-106-4-518.
2. *Abdwani R., Shaqsi L., Al-Zakwani I.* Neonatal and obstetrical outcomes of pregnancies in systemic lupus erythematosus. Oman Med. J. 2018; 33(1): 15-21. https://dx.doi.org/10.5001/omj.2018.04.
3. *Teixeira A., Rodrigues M., Guimarães H., Moura C., Brito I.* Neonatal lupus - case series of a tertiary hospital. Acta Reumatol. Port. 2017; 42(4): 318-23.
4. *Buyon J., Hiebert R., Copel J., Craft J., Friedman D., Katholi M.* et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 31(7): 1658-66. https://dx.doi.org/10.1016/s0735-1097(98)00161-2.
5. *Lee L., Coulter S., Erner S., Chu H.* Cardiac immunoglobulin deposition in congenital heart block associated with maternal anti-Ro autoantibodies. Am. J. Med. 1987; 83(4): 793-6. https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(87)90918-1.
6. *Buyon J., Clancy R., Friedman D.* Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2009; 5(3): 139-48. https://dx.doi.org/10.1038/ncprheum1018.
7. *Cimaz R., Borghi M., Gerosa M., Biggioggero M., Raschi E., Meroni P.L.* Transforming growth factor beta1 in the pathogenesis of autoimmune congenital complete heart block: lesson from twins and triplets discordant for the disease. Arthritis Rheum. 2006; 54(1): 356-9. https://dx.doi.org/10.1002/art.21546.
8. *Watson R., Scheel J., Petri M., Kan J.S., Provost T.T., Ratrie H. 3rd., Callan N.A.* Neonatal lupus erythematosus. Report of serological and immunogenetic studies in twins discordant for congenital heart block. Br. J. Dermatol. 1994; 130(3): 342-8. https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb02931.x.
9. *Cooley H., Keech C., Melny B., Menahem S., Morahan G., Kay T.W.* Monozygotic twins discordant for congenital complete heart block. Arthritis Rheum. 1997; 40(2): 381-4. https://dx.doi.org/10.1002/art.1780400223.
10. *Stevens A., Hermes H., Lambert N., Nelson J.L., Meroni P.L., Cimaz R.* Maternal and sibling microchimerism in twins and triplets discordant for neonatal lupus syndrome-congenital heart block. Rheumatology (Oxford). 2005; 44(2): 187-91. https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keh453.
11. *Rivera T., Izmirly P., Birnbaum B., Byrne P., Brauth J.B., Katholi M.* et al. Disease progression in mothers of children enrolled in the research registry for neonatal lupus. Ann. Rheum. Dis. 2009; 68(6): 828-35. https://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.088054.
12. *Satoh M., Chan E., Ho L., Rose K.M., Parks C.G., Cohn R.* et al. Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. Arthritis Rheum. 2012; 64(7): 2319-27. https://dx.doi.org/10.1002/art.34380.
13. *Keogan M., Kearns G., Jefferies C.* Extractable nuclear antigens and SLE: Specificity and role in disease pathogenesis. In: Lahita R.G., Tsokos G., Buyon J., Koike T., eds. Systemic lupus erythematosus. 5th ed. San Diego: Academic Press; 2011: 259-74.
14. *Lee L.* Maternal autoantibodies and pregnancy-II: The neonatal lupus syndrome. Ballieres Clin. Rheumatol. 1990; 4(1): 69-84. https://dx.doi.org/10.1016/s0950-3579(05)80244-4.
15. *Brucato A., Frassi M., Franceschini F., Cimaz R., Faden D., Pisoni M.P.* et al. Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis: a prospective

study of 100 women. Arthritis Rheum. 2001; 44(8): 1832-5. https://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200108)44:8<1832::AID-ART320>3.0.CO;2-C.

16. *Llanos C., Izmirly P., Katholi M., Clancy R.M., Friedman D.M., Kim M.Y., Buyon J.P.* Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. Arthritis Rheum. 2009; 60(10): 3091-7. https://dx.doi.org/10.1002/art.24768.
17. *Izmirly P., Llanos C., Lee L., Askanase A., Kim M.Y., Buyon J.P.* Cutaneous manifestations of neonatal lupus and risk of subsequent congenital heart block. Arthritis Rheum. 2010; 62(4): 1153-7. https://dx.doi.org/10.1002/art.27333.
18. *Макарова Т.П., Вахитов Х.М., Фирсова Н.Н., Мельникова Ю.С., Новицкая Т.А.* Неонатальная волчанка. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(6): 88-91. [Makarova T.P., Vakhitov H.M., Firsova N.N., Melnikova Yu.S., Novitskaya T.A. Neonatal lupus. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018; 63(6): 88-91. (in Russian)].
19. *Silverman E., Jaeggi E.* Non-cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus. Scand. J. Immunol. 2010; 72(3): 223-5. https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02443.x.
20. *Zuppa A., Riccardi R., Frezza S., Gallini F., Luciano R.M., Alighieri G.* et al. Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. Autoimmun. Rev. 2017; 16(4): 427-32. https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.02.010.
21. *Cimaz R., Spence D., Hornberger L., Silverman E.D.* Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: A prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. J. Pediatr. 2003; 142(6): 678-83. https://dx.doi.org 10.1067/mpd.2003.233.
22. *Kobayashi R., Mii S., Nakano T, Harada H., Eto H.* Neonatal lupus erythematosus in Japan: a review of the literature. Autoimmun. Rev. 2009; 8(6): 462-6. https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2008.12.013.
23. *Li L., Dong G., Han F., Cui Y., Shi Y.Z., Zhang X.* Neonatal lupus erythematosus: a report of 7 cases and review of 87 cases of China. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2011; 49(2): 146-50.
24. *Li Y., Wang Q., Luo Y., Zhao Y.* Neonatal lupus erythematosus: A review of 123 cases in China. Int. J. Rheum. Dis. 2015; 18(7): 761-7. https://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12652.
25. *Askanase A., Friedman D., Copel J., Dische M.R., Dubin A., Starc T.J.* et al. Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. Lupus. 2002; 11(3): 145-51. https://dx.doi.org/10.1191/0961203302lu173oa.
26. *Buyon J., Clancy R., Friedman D.* Autoimmune associated congenital heart block: integration of clinical and research clues in the management of the maternal/foetal dyad at risk. J. Intern. Med. 2009; 265(6): 653-62. https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02100.x.
27. *Jaeggi E., Fouron J., Silverman E., Ryan G., Smallhorn J., Hornberger L.K.* Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. Circulation. 2004; 110(12): 1542-8. https://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000142046.58632.3A.
28. *Friedman D., Kim M., Copel J., Davis C., Phoon C.K., Glickstein J.S., Buyon J.P.*; PRIDE Investigators. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. Circulation. 2008; 117(4): 485-93. https://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.707661.

Поступила 12.01.2021
Принята в печать 29.06.2021
Received 12.01.2021
Accepted 29.06.2021

Сведения об авторах:
Кирсанова Татьяна Валерьевна, к.м.н., с.н.с. отдела трансфузиологии и экстракорпоральной гемокоррекции, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(926)248-45-60, a_tatya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6125-590X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Яроцкая Варвара Юрьевна, факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, +7(985)842-59-02, varvara.yarotskaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9524-0757, 119991, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, корп. 1.
Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(903)770-80-48, i_ryumina@oparina4.ru, i.ryumina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1831-887X, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Тимошина Ирина Викторовна, научный сотрудник, I отделение акушерское патологии беременности, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(916)513-48-24, timoshinairina@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6145-4215. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Потапова Алена Андреевна, аспирант, I отделение акушерское патологии беременности, ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(985)842-59-02, docPotapovaAA@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4940-3201, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Марычева Наталья Михайловна, к.м.н., врач-дерматолог терапевтического отделения, НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, +7(985)142-44-72, n_marycheva@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Автор, ответственный за переписку: Варвара Юрьевна Яроцкая, varvara.yarotskaya@gmail.com

Authors' information:
Tatyana V. Kirsanova, PhD, Senior Researcher of the Department of Transfusiology and Extracorporeal Hemocorrection, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(926)248-45-60, a_tatya@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-6125-590X, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Varvara Yu. Yarotskaya, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, +7(985)842-59-02, varvara.yarotskaya@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-9524-0757, 119991, Russia, Moscow, Lomonosovsky Prospekt, 27-1.
Irina I. Ryumina, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Pathology of Newborns and Preterm Infants, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(903)770-80-48, i_ryumina@oparina4.ru, i.ryumina@mail.ru, https://orcid.org/0000-0003-1831-887X, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Irina V. Timoshina, Ph.D., Researcher of High Risk Pregnancy Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(916)513-48-24, timoshinairina@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0001-6145-4215, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Alyona A. Potapova, graduate student of High Risk Pregnancy Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(985)842-59-02, docPotapovaAA@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-4940-3201, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Natalia M. Marycheva, PhD, Dermatologist of Therapeutic Department, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, +7(985)142-44-72, n_marycheva@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.
Corresponding author: Varvara Yu. Yarotskaya, varvara.yarotskaya@gmail.com

©Коллектив авторов, 2021

А.Е. ШКЛЯЕВ[1], А.Г. БЕССОНОВ[2], Д.А. ЧУШЬЯЛОВА[1], М.Д. МИХАЙЛОВА[1], М.В. МЕЛЕШКИНА[2]

СОЧЕТАНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 И ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА В РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

[1] ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ижевск, Россия
[2] БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, Ижевск, Россия

Актуальность: *Женщины в раннем послеродовом периоде наиболее подвержены риску инфицирования Clostridium difficile. В условиях продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции Clostridium difficile-ассоциированный колит может быть принят за кишечную форму COVID-19.*

Описание: *Представлено клиническое наблюдение пациентки, у которой в раннем послеродовом периоде были выявлены новая коронавирусная инфекция и псевдомембранозный колит, ассоциированный с Clostridium difficile. Описаны диагностика и лечение выявленной сочетанной патологии. Продемонстрированы данные эндоскопического исследования толстой кишки, спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, дано лабораторное подтверждение инфекционной этиологии заболеваний. Приведены данные литературы о высокой частоте и рецидивирующем течении псевдомембранозного колита в раннем послеродовом периоде. Отмечено, что своевременная эрадикация Clostridium difficile и патогенетическое лечение новой коронавирусной инфекции позволяют добиться купирования клинической симптоматики.*

Заключение: *Наблюдение сочетанного течения новой коронавирусной инфекции и псевдомембранозного колита, ассоциированного с Clostridium difficile, в раннем послеродовом периоде представляет интерес в связи с необходимостью проведения дифференциальной диагностики этиологии диарейного синдрома, точное установление которой определяет дальнейшую тактику ведения пациентки и характер противоэпидемических мероприятий.*

Ключевые слова: *Clostridium difficile-ассоциированная инфекция, послеродовый период, антибиотикотерапия, экзотоксины A и B, C. difficile, коронавирусная инфекция.*

Вклад авторов: Шкляев А.Е., Бессонов А.Г., Чушьялова Д.А., Михайлова М.Д., Мелешкина М.В. – сбор и обработка материала; Шкляев А.Е., Чушьялова Д.А. – написание текста; Шкляев А.Е. – редактирование.
Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
Финансирование: Статья подготовлена без спонсорской поддержки.
Согласие пациентов на публикацию: Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Шкляев А.Е., Бессонов А.Г., Чушьялова Д.А., Михайлова М.Д., Мелешкина М.В. Сочетание новой коронавирусной инфекции COVID-19 и псевдомембранозного колита в раннем послеродовом периоде: клиническое наблюдение. Акушерство и гинекология. 2021; 9: 232-236
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.232-236

©A group of authors, 2021

A.E. SHKLYAEV[1], A.G. BESSONOV[2], D.A. CHUSHYALOVA[1], M.D. MIKHAILOVA[1], M.V. MELESHKINA[2]

THE NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) CONCURRENT WITH PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS IN THE EARLY POSTPARTUM PERIOD: A CLINICAL CASE

[1]Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk, Russia
[2]First Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk, Russia

Background: *Women are most at risk for Clostridium difficile infection in the early postpartum period. Clostridium difficile-associated colitis may be mistaken for the intestinal form of COVID-19 during the ongoing novel coronavirus infection pandemic.*

Case report: *The paper describes a clinical case of a female patient diagnosed with the novel coronavirus infection and Clostridium difficile-associated pseudomembranous colitis in the early postpartum period. It depicts the diagnosis and treatment of the identified concurrent pathology. It demonstrates data from of an endoscopic examination of the colon and spiral computed tomography of the chest and provides laboratory confirmation of the*

infectious etiology of comorbidity. There are data available in the literature on the high rate and recurrent course of pseudomembranous colitis in the early postpartum period. It is noted that timely C. difficile eradication and pathogenetic treatment for the novel coronavirus infection allow relief of clinical symptoms.

Conclusion: *The case of the novel coronavirus infection concurrent with Clostridium difficile-associated pseudomembranous colitis in the early postpartum period is of interest in connection with the need for differential diagnosis of the etiology of diarrheal syndrome, the precise identification of which determines the further tactics of patient management and the nature of anti-epidemic measures.*

Keywords: *Clostridium difficile-associated infection, postpartum period, antibiotic therapy, exotoxin A and B, C. difficile, coronavirus infection.*

Authors' contributions: Shklyaev A.E., Bessonov A.G., Chushyalova D.A., Mikhailova M.D., Meleshkina M.V. – material collection and processing; Shklyaev A.E., Chushyalova D.A. – writing the text; Shklyaev A.E. – editing.
Conflicts of interest: The authors declare that there are no possible conflicts of interest.
Funding: The article has been prepared without sponsorship.

Patient Consent for Publication: The patient provided informed consent for the publication of her data.
Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Shklyaev A.E., Bessonov A.G., Chushyalova D.A., Mikhailova M.D., Meleshkina M.V. The novel coronavirus infection (COVID-19) concurrent with pseudomembranous colitis in the early postpartum period: a clinical case. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 9: 232-236 (in Russian)
https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.9.232-236

В XXI в. известно 16 групп и несколько тысяч различных веществ, используемых в качестве антибиотиков [1]. К настоящему моменту доказано, что нецелесообразное применение данных лекарственных препаратов ведет к увеличению резистентности микроорганизмов, распространению ранее малоизвестных возбудителей, к числу которых относится *Clostridium difficile* [2].

Первый доклад об энтероколите с летальным исходом был сделан немецким хирургом Theodor Billroth в 1867 г. [3]. На аутопсии были обнаружены «дифтеритические мембраны». Позже такое поражение кишечника получило название псевдомембранозного колита (ПМК), возбудителем которого считался *Staphylococcus aureus*, однако противостафилококковая терапия не давала результатов. И только в 70-е гг. прошлого столетия группе ученых удалось впервые описать бактерию – возбудителя псевдомембранозного колита – *Clostridium difficile* [4].

Clostridium difficile (C. difficile) – грамположительная спорообразующая облигатно-анаэробная бактерия [5]. Она входит в состав нормальной микрофлоры ЖКТ человека, женских половых путей, кожи. Количество *C. difficile* в составе нормальной микрофлоры кишечника здорового взрослого человека не превышает 0,01–0,001%. Однако при приеме антибиотиков эта цифра может возрастать до 15–40%. Попадая в кишечник, споры *C. difficile* прорастают в вегетативную форму, которая вырабатывает токсины А, В и С. Токсины *C. difficile* способны нарушать синтез белка, вызывать апоптоз клеток эпителия толстой кишки с развитием определенной клинической картины – от диареи до псевдомембранозного колита [6].

Клиническое наблюдение и обсуждение

Пациентка Х., 39 лет, поступила в клинику 19 октября 2020 г. с жалобами на многократный (более 10 эпизодов в сутки) жидкий стул, желто-коричневого цвета, с примесью слизи и непереваренных частиц, ночные эпизоды дефекации, тенезмы, метеоризм, боли в области левого фланка. По характеру боли ноющие, перед дефекацией приобретают спастический характер. Больная отмечала выраженную общую слабость, а также эпизоды повышения температуры тела до 38,5°С.

Из анамнеза заболевания выяснено, что пациентка считала себя больной с июня 2020 г. (24–25-я неделя беременности), когда при посеве с миндалин был выделен *Staphylococcus aureus*. Лечилась препаратом «Супракс». В последний день курса появилась диарея, которая купировалась приемом энтеросгеля, бифидум- и лактобактерий. Данная беременность вторая, протекала на фоне ЖДА 1 ст., в сроке 39–40 недель произошли самостоятельные роды живым доношенным плодом. На 2-е сутки после родов появился многократный жидкий стул, повышение температуры тела до 37,0°С. В связи с этим из роддома была направлена на госпитализацию в многопрофильный стационар. В приемном отделении после обследования дежурными гинекологом и колопроктологом предварительно выставлены диагнозы: болезнь Крона, язвенный колит. Пациентка была госпитализирована для дальнейшего дообследования и лечения в гастроэнтерологическое отделение.

При объективном исследовании: состояние средней степени тяжести, сознание ясное, кожные покровы физиологической окраски. Периферических отеков нет. Частота дыхательных движений 20 в минуту, SpO_2 – 98%. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧСС 100 в минуту, АД 100/75 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом, живот увеличен, при пальпации болезненный в левом фланке, левой подвздошной области. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,0 см, селезенка не пальпируется.

На основании анамнеза и объективного исследования поставлен предварительный диагноз: Послеродовый период. Язвенный колит.

В соответствии с планом ведения проведены исследования гематологических и биохимических показателей в динамике (таблица).

Ректороманоскопия: тубус ректоскопа введен на 17 см, на осмотренном участке слизистая оболочка отечна, сосудистый рисунок стерт, на стенках имеется налет фибрина, крови нет.

УЗИ: стенки толстой кишки в нисходящем отделе и сигмовидной кишки утолщены до 3–6 мм, гаустры сглажены, стенки кишки отечны за счет слизистого и подслизистого слоя, слизистый слой гиперэхогенный. Эффект реверберации от слизистого слоя.

На обзорной рентгенографии органов брюшной полости отмечается небольшое количество газов и каловых масс с тенденцией к формированию единичной тонкокишечной чаши Клойбера в проекции среднего этажа брюшной полости, асцит.

В связи с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией пациентке было выполнено ПЦР-исследование на COVID-19, 21.10.2020 г.: РНК SARS CoV-2 в назофарингеальном мазке – результат положительный.

После выявления коронавирусной инфекции больной в этот же день была выполнена СКТ грудной клетки: двусторонняя интерстициальная пневмония на фоне COVID-19, КТ-1, ранняя стадия, правосторонний плевральный выпот, выпот в брюшной полости.

При оценке бактериологического анализа кала роста тифо-паратифо-дизентерийных бактерий не выявлено, кальпротектин 550 мкг/кг, анализ кала на скрытую кровь положительный, обнаружен токсин В *C. difficile*.

По результатам обследования и анализа полученных лабораторно-инструментальных данных пациентке был выставлен окончательный диагноз:

Коронавирусная инфекция COVID-19, средней степени тяжести (ПЦР РНК SARS CoV-2 назофарингеального мазка от 21.10.2020 г.). Двусторонняя, COVID-19-ассоциированная пневмония, КТ-1 (5%). Послеродовый период. Роды 15.10.2020 г. в сроке 39–40 недель. Псевдомембранозный колит, ассоциированный с *C. difficile*, рецидивирующее течение, обострение. Постгеморрагическая ЖДА 1 ст.

За время пребывания в стационаре больная получила этиотропное (метронидазол 0,25 внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней, ванкомицин 1,0 внутрь 2 раза в сутки, месалазин 0,5 внутрь 2 таблетки 2 раза в сутки) и патогенетическое (дезинтоксикационная терапия, пробиотики, ферменты) лечение. По поводу коронавирусной инфекции пациентке назначflись: gреднизолон 3% 2,0 мл внутривенно в течение 4 дней, Э'ноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 2 раза в день.

В процессе лечения купированы общевоспалительный, диарейный и абдоминальный болевой синдромы, значительно уменьшилась выраженность астенического синдрома. Пациентка выписана в стабильном состоянии 30.10.2020 г. под наблюдение участкового терапевта.

Предрасполагающими факторами развития *C. difficile*-ассоциированной диареи являются лечение антибиотиками, антисекреторная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) и H_2-блокаторами гистаминовых рецепторов, иммунодефицитные состояния, *peripartum* (месяц до родов и первые месяцы после родов) [7]. *C. difficile* в настоящее время является наиболее распространенной из всех инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [5]. Женщины в ран-

Таблица. Гематологические и биохимические показатели

Показатель	19.10.2020 г.	20.10.2020 г.	23.10.2020 г.	26.10.2020 г.	30.10.2020 г.
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	23,62	21,58	10,35	9,49	5,81
Гемоглобин, г/л	124	123	110	101	111
СОЭ, мм/ч	50,00	40,00	5,00	4,00	3,00
Общий белок, г/л	49,00	49,07	39,37	40,29	53,79
Альбумин, г/л	25,97	24, 89	20, 93	23,16	28,64
Фибриноген, г/л	5,40	5,20	4,32	2,74	2, 61
С-реактивный белок, мг/л	123,45	117,05	39,51	5,66	0,47
Креатинин, мкмоль/л	35,75	43,05	38,02	25,40	40,01
Мочевина, ммоль/л	5,54	4,31	3,16	1,52	2,5
Прокальцитонин, нг/мл	0,50	–	–	–	–
Калий, ммоль/л	3,14	3,50	3,10	3,10	3,60
Натрий, ммоль/л	128	143	142	146	145
Хлор, ммоль/л	100,50	101	98	100,5	101,6
Железо, мкмоль/л	–	6,820	–	–	7,20

нем послеродовом периоде наиболее подвержены риску инфицирования, поскольку беременность всегда сопровождается иммунодепрессией [8]. Современные клинические рекомендации по ведению пациентов, инфицированных *C. difficile*, содержат жесткие противоэпидемические мероприятия с учетом имеющейся у данного микроорганизма способности к спорообразованию: размещение больных в отдельных палатах, оснащенных туалетом, использование перчаток, обработка рук медицинского персонала до и после контакта с пациентом, использование одноразового инструментария [6].

Рецидивирующее течение ПМК наблюдается в 20% случаев у пациентов с первично установленным диагнозом. Так, в рассматриваемом клиническом случае у пациентки спустя 5 месяцев случился рецидив ПМК. Точный этиологический фактор в данном случае назвать нельзя, но можно предположить, что из-за снижения колонизационной резистентности слизистой оболочки кишечника споры *C. difficile* проросли в вегетативную форму, которая синтезировала токсин В. Также не исключается влияние ИПП, которые используются для купирования изжоги в период беременности. В литературе имеются данные, что ИПП являются факторами развития ПМК, однако связь между тяжелыми формами течения и терапией ИПП не доказана [9].

С учетом выявленной у пациентки новой коронавирусной инфекции COVID-19, необходимо рассматривать возможность фекально-оральной передачи данного вируса и, соответственно, кишечной формы коронавирусной инфекции. По литературным данным, РНК SARS-CoV-2 обнаруживалась при исследовании образцов фекалий больных. Основными гастроинтестинальными симптомами проявления кишечной формы новой коронавирусной инфекции являются потеря вкуса и обоняния, анорексия, диарея, тошнота и рвота, боль в животе. По данным большинства зарубежных исследователей, значительная часть таких пациентов госпитализируется с гастроинтестинальными симптомами (26,0–50,5%) [10].

Проведенная с целью эрадикации *C. difficile* антибактериальная терапия и патогенетическое лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 в представленном наблюдении способствовали достаточно быстрому купированию клинической симптоматики: нормализация температуры наступила в течение 48 ч, а частота и характер стула восстановились на 9-й день лечения.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует необходимость строгого соблюдения показаний для назначения антибактериальной терапии у беременных с оценкой ее возможных побочных эффектов и минимизацией риска их возникновения (использование минимально достаточных доз, сочетаний препаратов, четкое определение длительности курса лечения). Санацию очагов хронической инфекции (в том числе при выявлении стафилококконосительства в ЛОР-органах) нужно проводить на этапе прегравидарной подготовки.

Появление диарейного синдрома в раннем послеродовом периоде требует тщательной дифференциальной диагностики, в том числе между кишечной формой COVID-19 и ПМК, ассоциированным с *C. difficile*, так как оба заболевания дают ряд схожих симптомов и клинических проявлений. В связи с продолжающимся характером пандемии новой коронавирусной инфекции существует необходимость в более полном изучении ее кишечной формы, поскольку количество пациентов, экстренно госпитализированных в многопрофильные стационары с гастроинтестинальными симптомами и при дальнейшем обследовании дающих положительный результат ПЦР на COVID-19, сохраняется на высоком уровне [10]. Работа гастроэнтерологического и других отделений должна соответствовать конкретной эпидемиологической ситуации в динамично меняющихся условиях [11]. Особое внимание при этом следует уделять пациенткам в раннем послеродовом периоде [12], характеризующемся высоким риском дестабилизации соматического состояния [13].

При выявлении симптоматики кишечной дисфункции необходим тщательный анализ анамнестических данных на предмет предшествующей антибиотикотерапии и ее возможного побочного действия в виде антибиотикоассоциированной диареи. В случае появления показаний к назначению антибактериальной терапии у пациенток с диарейным синдромом назначать ее только после проведения теста на клостридиальную инфекцию и с учетом его результатов. Положительный результат скрининга на *C. difficile* у пациенток, оказавшихся в акушерском или терапевтическом стационаре, помимо обязательного учета при определении схемы антибактериальной терапии, требует специального эпидемиологического подхода, аналогичного таковому при выявлении острых кишечных инфекций.

Литература/References

1. *Ивашкин В.Т.*, ред. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2007. 884 с. [Ivashkin V.T., eds. Rational pharmacotherapy of diseases of the digestive system: a guide for medical practitioners. M.: Litterra; 2007. 884 p. (in Russian)].
2. *Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В., Комиссарова Н.В.* Характеристика антибиотикоассоциированной диареи у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Клиническая медицина. 2016; 94(3): 218-21. [Shklyaev A.E., Gorbunov Yu.V., Komissarova N.V. Characteristics of antibiotic-associated diarrhea in patients with acute cerebral circulation disorder. Klinicheskaya medicina/Clinical medicine. 2016; 3: 218-21 (in Russian)]. http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-3-218-221.
3. *Лобзин Ю.В., Захаренко С.М., Иванов Г.А.* Современные представления об инфекции Clostridium difficile. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002; 3(4): 200-32. [Lobzin Yu.V., Zakharenko S.M., Ivanov G.A. Current Understanding of Clostridium difficile Infection. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya/Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2002; 3: 200-32. (in Russian)].

4. *Крюков Е.В., Попова Т.Н., Паринов О.В., Мешков В.В.* Антибиотикоассоциированные состояния в практике врача-гастроэнтеролога многопрофильного лечебного учреждения. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2017; 6: 79-84. [Kryukov E.V., Popova T.N., Parinov O.V., Meshkov V.V. Antibiotic-associated states in the clinical practice of a gastroenterologist at a multifunctional medical centre. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie/Infectious Diseases: News, Opinions, Education. 2017; 6: 79-84. (in Russian)].
5. *Николаева И.В., Шестакова И.В., Муртазина Г.Х.* Современные стратегии диагностики и лечения *Clostridium difficile*-инфекции (обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2018; 3(1): 34-42. [Nikolaeva I.V., Shestakova I.V., Murtazina G.Kh. Modern strategies for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection (literature review). Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)/Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2018; 3(1): 34-42. (in Russian)]. http://dx.doi.org/10.29413/ABS.2018-3.1.5.
6. *Сказываева Е.В., Скалинская М.И., Бакулин И.Г., Журавлева М.С., Демьянова Е.В., Ситкин С.И.* Обновленные клинические рекомендации по инфекции *Clostridium difficile* Американского общества специалистов по инфекционным болезням (IDSA) и Американского общества специалистов в области эпидемиологии здравоохранения (SHEA): краткий обзор основных положений, критические замечания и возможные перспективы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 165(5): 3-14. [Skazyvaeva E.V., Skalinskaya M.I., Bakulin I.G., Zhuravleva M.S., Demyanova E.V., Sitkin S.I. Update of Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): A Brief Overview of Key Points, Criticism and Future Trends. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya/Experimental and clinical gastroenterology. 2019; 165(5): 3-14. (in Russian)]. http://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-165-5-3-14.
7. *Немцов Л.М.* Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема. Вестник ВГМУ. 2014; 13(3): 6-19. [Nemtsov L.M. Pseudomembranous colitis as a multidisciplinary problem. Vestnik VGMU/ Vestnik VSMU. 2014; 13(3): 6-19. (in Russian)].
8. *Kuntz J.L., Yang M., Cavanaugh J., Saftlas A.F., Polgreen P.M.* Trends in Clostridium difficile infection among peripartum women. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31(5): 532-4. http://dx.doi.org/10.1086/652454.
9. *Щербакова А.В., Аджигайтканова С.К., Потешкина Н.Г.* Clostridium difficile-ассоциированный колит: обзор рекомендаций. Лечебное дело. 2014; 3: 20-4. [Shcherbakova A.V., Adzhigaitkanova S.K., Poteshkina N.G. Clostridium difficile-associated colitis: a review of recommendations. Lechebnoe delo/General medicine. 2014; 3: 20-4. (in Russian)].
10. *Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., Никонов Е.Л., Чуланов В.П., Белоусова Е.А.* и др. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Профилактическая медицина. 2020; 23(3): 2120-52. [Drapkina O.M., Maev I.V., Bakulin I.G., Nikonov E.L., Chulanov V.P., Belousova E.A. et al. Temporary guidelines: "Diseases of the digestive system in the context of the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic". Profilakticheskaya medicina/Preventive medicine. 2020; 23(3): 2120-52. (in Russian)]. http://dx.doi.org/10.17116/profmed202023032120.
11. *Мальгина Г.Б., Михельсон А.А., Мелкозерова О.А., Окулова Е.О., Лазукина М.В., Лукач М.А., Миняйло Е.М.* Особенности оказания плановой медицинской помощи пациенткам с гинекологическими заболеваниями в условиях риска распространения новой коронавирусной инфекции. Опыт Уральского региона. Акушерство и гинекология. 2021; 1: 133-9. [Malgina G.B., Mikhelson A.A., Melkozerova O.A., Okulova E.O., Lazukina M.V., Lukach M.A., Minyaylo E.M. Features of elective medical care provided to patients with gynecological diseases under conditions of a risk for spreading the novel coronavirus infection. Experience of the Urals Region. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 1: 133-9. (in Russian)]. http://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.1.133-139.
12. *Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е., Кучерявенко А.Н., Мещанинова С.Г., Мазурок В.А., Ржеутская Р.Е., Годзоева А.О.* Случай стремительного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременной. [Акушерство и гинекология. 2021; 1: 186-93. [Bezhenar V.F., Zazerskaya I.E., Kucheryavenko A.N., Meshchaninova S.G., Mazurok V.A., Rzheutskaya R.E., Godzoeva A.O. A case of the rapid course of the novel coronavirus infection (COVID-19) in a pregnant woman. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 1: 186-93. (in Russian)]. http://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.1.186-193.
13. *Шкляев А.Е., Котельникова О.В., Тверитнев П.М.* Перипартальная кардиомиопатия: клиническое наблюдение. Акушерство и гинекология. 2016; 6: 120-2. [Shkyaev A.E., Kotelnikova O.Yu., Tveritnev P.M. Peripartum cardiomyopathy: A clinical case. Akusherstvo i ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2016; 6: 120-2. (in Russian)]. http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.6.120-122.

Поступила 18.03.2021
Принята в печать 08.09.2021
Received 18.03.2021
Accepted 08.09.2021

Сведения об авторах:
Шкляев Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, +7(3412)52-62-01, shklyaevaleksey@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4479-508X, 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.
Бессонов Алексей Геннадьевич, к.м.н., зав. гастроэнтерологическим отделением, Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР, +7(3412)46-52-92, 426039, Россия, Ижевск, ул. Воткинское шоссе, д. 57.
Чушьялова Дарья Александровна, студент, Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, +7(919)911-39-29, chushyalowa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5062-1716, 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.
Михайлова Мария Дмитриевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, +7(3412)52-62-01, 426034, Россия, Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.
Мелешкина Мария Владимировна, гастроэнтеролог, Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР, +7(3412)46-52-92, 426039, Россия, Ижевск, ул. Воткинское шоссе, д. 57.

Authors' information:
Alexey E. Shklyaev, Dr. Med. Sci., Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy with courses in Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(3412)52-62-01, shklyaevaleksey@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-4479-508X, 426034, Russia, Izhevsk, Kommunarov str., 281.
Alexey G. Bessonov, PhD, Head of the Gastroenterology Department, the First Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of UR, +7(3412)46-52-92, 426039, Russia, Izhevsk, Votkinskoe shosse, 57.
Darya A. Chushyalova, student, Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(919)911-39-29, chushyalowa@yandex.ru, https://orcid.org/0000-0002-5062-1716, 426034, Russia, Izhevsk, Kommunarov str., 281.
Maria D. Mikhailova, PhD, Assistant of the Department of Faculty Therapy with courses of Endocrinology and Hematology, Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(3412)52-62-01, 426034, Russia, Izhevsk, Kommunarov str., 281.
Maria V. Meleshkina, gastroenterologist, the First Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of UR, +7(3412)46-52-92, 426039, Russia, Izhevsk, Votkinskoe shosse, 57.

ПРОТОКОЛ ПЛЕНУМА СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

СЕНТЯБРЬ 2021 Г., МОСКВА

Экспертный Совет РОАГ: академик РАН, профессор, д.м.н. Серов В.Н., д.м.н. Кузин А.И., профессор, д.м.н. Воеводин С.В., профессор, д.м.н. Петрухин В.А., Улезько В.А., профессор РАН, д.м.н. Шмаков Р.Г., профессор, д.м.н. Баранов И.И., профессор, д.м.н. Баев О.Р.

Рассмотрев и обсудив результаты клинических испытаний отечественного прибора «Анализатор допплеровский сердечно-сосудистой деятельности матери и плода малогабаритный АДМП-02», Экспертный совет акушеров-гинекологов отметил высокую эффективность данного прибора в решении задачи мониторинга сердечного ритма плода у беременных, особенно в условиях первичного звена родовспоможения. АДМП-02 соответствует требованиям, предъявляемым к современной надежной доказательной медицинской скрининговой аппаратуре с полуавтоматизированными и автоматизированными методами.

Прибор позволяет самой беременной, среднему медицинскому персоналу или врачу: прослушать, зарегистрировать частоту сердцебиения плода, получить основные характеристики сердечного ритма, сравнить их с физиологической нормой и документировать результаты исследования. При наличии чека или стандартизованного протокола обследования медицинские сотрудники получают защиту от судебных преследований, а пациенты получают защиту от возможной врачебной ошибки.

Данное оборудование соответствует рекомендациям Министерства здравоохранения РФ («Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 г. № 1130н), в отношении маршрутизации и назначения видов обследования беременных. При проведении мониторинга функционального состояния плода обоснованно направлять беременных группы низкого риска акушерских и перинатальных осложнений на проведение УЗ-допплерографии и КТГ. Особенно актуально данное решение для медицинских специалистов, ведущих патронаж беременных в условиях ФАП или учреждениях в отдаленных местностях, а также в условиях повышенной опасной эпидемиологической ситуации. Акушерка становится активным помощником врача в выявлении случаев нарушения сердечного ритма плода.

Особо следует отметить высокий уровень технической разработки, надежности и уникальности прибора по сравнению с мировыми аналогами. Запись значений ЧСС во внутреннюю память прибора в течение 2 минут достаточна для проведения автоматической экспресс-оценки функционального состояния плода с отражением ее с помощью трехцветного индикатора состояния плода. Результаты автоматической экспресс-оценки функционального состояния плода с фиксацией времени, даты и результатов исследования: средняя или базальная ЧСС, вариабельность базальной ЧСС, наличие акцелераций и децелераций дает возможность определить тактику ведения данной беременности.

Телеметрия, автоматизированный анализ сердечного ритма плода и наличие печати результата исследования делают прибор АДМП-02 уникальным в классе малогабаритных устройств, не имеющим аналогов в медицинском приборостроении.

Подчеркивая необходимость перехода на современные доказательные методы исследований состояния плода у беременных и опираясь на указания Министерства здравоохранения РФ по обеспечению доступности и качества оказания медицинской помощи беременным в первичном звене здравоохранения, экспертный совет акушеров-гинекологов считает целесообразным следующее.

1. Включить в реестр оказания медицинских услуг с дальнейшим введением в стандарты медицинской помощи беременным и клинические рекомендации исследования сердцебиения плода с помощью малогабаритных анализаторов допплеровских сердечно-сосудистой деятельности плода с автоматическим анализом и документированием приборного типа результатов обследования при каждом посещении беременной родовспомогательного учреждения.

2. Включить в табель оснащения учреждений первичного звена родовспомогательной службы, а также приемных отделений, отделений патологии и невынашивания беременности акушерских стационаров современный отечественный прибор «Анализатор допплеровский сердечно-сосудистой деятельности матери и плода малогабаритный АДМП-02».

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статьи принимаются на двух языках: русском и английском. Статья должна иметь официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа, и визу руководителя на первой странице, заверенную круглой печатью. Помимо документов сопровождения и самой статьи, оформленной в соответствии с правилами журнала, необходимо прислать статью без ФИО авторов, названия учреждения, сведений об авторах и другой идентифицирующей информации. Название файла «ослепленной» статьи должно содержать первое слово названия статьи и «для рецензии».

1.1. Статья печатается шрифтом Times New Roman № 14 через 1,5 интервала, 60–62 знака в строке, 30 строк на страницу. Страницы должны быть пронумерованы. Статья направляется в редакцию по электронной почте. Сопроводительные документы могут быть направлены в отсканированном виде или обычной почтой.

1.2. На первой странице вначале пишут инициалы и фамилию автора (авторов), название статьи, полное название учреждения (учреждений), в котором выполнена работа, город, страну. Обязательно следует указать, в каком учреждении работает каждый из авторов.

1.3. К каждой статье прилагается резюме. Резюме к оригинальной статье должно быть структурировано следующим образом: цель исследования; материал и методы; результаты; заключение. Резюме к обзорной статье должно содержать краткое изложение и соответствовать структуре статьи. Резюме к статье «Заметки из практики» включает актуальность, описание клинического наблюдения и заключение. После резюме следуют ключевые слова (при выборе ключевых слов рекомендуем руководствоваться словарем ключевых слов MeSH). Резюме и ключевые слова печатаются курсивом, без отступа, рубрики отделяются абзацем, названия рубрик выделяются жирным шрифтом, объемом 1500 знаков.

1.3.1. Реферат и аннотацию формируют по ГОСТ Р 7.0.99-2018 Реферат и аннотация. Общие требования. Объем реферата, как правило, не превышает 250 слов

Ключевые слова (словосочетания) должны соответствовать теме статьи и отражать ее предметную, терминологическую область. Как правило, не применяют обобщенные и многозначные слова, а также словосочетания, содержащие причастные обороты.

Количество ключевых слов (словосочетаний), как правило, не должно превышать 10–15 слов (словосочетаний). Их приводят, предваряя словами «Ключевые слова:» («Keywords:») и отделяют друг от друга запятой. После ключевых слов точку не ставят.

1.4. После резюме должны быть представлены данные о каждом из авторов: фамилия, имя и отчество; ученая степень и звание; должность; название учреждения, в котором работает автор; служебный почтовый адрес с индексом; телефон; e-mail (на русском и английском языке.

1.4.1. Основные сведения об авторе содержат:

- имя, отчество, фамилию автора (полностью);
- наименование учреждения или организации, ее подразделения, где работает или учится автор (без обозначения организационно-правовой формы юридического лица: ФГБУН, ФГБОУВО, ПАО, АО и т. п.);
- адрес учреждения или организации, ее подразделения, где работает или учится автор (город и страна);
- электронный адрес автора (e-mail);
- Открытый идентификатор ученого (Open Researcher and Contributor ID – ORCID) (при наличии).

Адрес организации или учреждения, где работает или учится автор, может быть указан в полной форме.

Электронный адрес и телефон автора приводят без слов «e-mail», «тел», после электронного адреса точку не ставят.

ORCID приводят в форме электронного адреса в сети «Интернет» (https://orcid.org/0000-0002-9166-9361). В конце ORCID точку не ставят.

Вариант 1

Бурменская Ольга Владимировна, д.б.н., заведующая лабораторией онкологической генетики, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии, перинатологии имени академика В.И. Кулакова Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7(495)438-22-92, o_bourmenskaya@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Olga V. Burmenskaya, Dr. Sci. (Bio), Head of the Laboratory of Oncological Genetics, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, +7(495)438-22-92, o_bourmenskaya@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparin str., 4.

Вариант 2

Светлана Юрьевна Барсукова[1], Сергей Николаевич Левин[2]

[1] Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия, svbars@mail.ru, https://orcid.org/0000-0002-2696-4882

[2] Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия, levin.sergey.n@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-3881-3579

Возможно приведение электронного адреса только одного автора, с которым планируется переписка, или отдельное указание автора для корреспонденции по форме: «Автор, ответственный за переписку:» («Corresponding author:»).

Это указание рекомендуется размещать после всех сведений об авторах на отдельной строке.

Пример

Автор, ответственный за переписку: Иван Васильевич Перов, ivp@mail.ru

Corresponding author: Ivan V. Perov, ivp@mail.ru

Авторам, публикующимся впервые, рекомендуется использовать стандарт BSI (Британский Институт Стандартов / British Standards Institution). Для транслитерации можно использовать сервис транслитерации на сайте https://translit.ru/ru/.

1.5. Объем оригинальных статей, обзоров литературы и статей раздела «В помощь практическому врачу» не должен превышать 12 стр., заметок из практики – 5. В статье должно быть не более 3 рисунков и/или 3 таблиц. Редакция оставляет за собой право сокращать статьи.

1.6. Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: краткое введение, материал и методы исследования, результаты исследования и обсуждение, заключение или выводы. Для написания оригинальных статей используются рекомендации по представлению результатов конкретных видов исследований, размещенных в сети EQUATOR Network, например, CONSORT для рандомизированных испытаний, TRIPOD, STROBE и STARD для прогностических, обсервационных и диагностических исследований, соответственно, систематических обзоров и метаанализов – стандарты PRISMA. Также рекомендуется воспользоваться учебным пособием Н.Г. Поповой, Н.Н Коптяевой «Академическое письмо: статьи IMRAD» (Попова Н.Г., Коптяева Н.Н. Академическое письмо: статьи IMRAD. Учебное пособие для аспирантов и научных сотрудников естественнонаучных специальностей. Екатеринбург: ИФиП УрО РАН, 2015. 160 с.).

Середа А.П., Андрианова М.А. Рекомендации по оформлению дизайна исследования. Травматология и ортопедия России. 2019;25(3):165-184. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-165-184

- Обратить внимание на введение, в частности, обоснование исследования

- Обратить внимание на представление методов исследования, в частности статистических

1.7. Авторам следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированных с иностранных слов. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия. Узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Не рекомендуем использовать сокращения в названии статьи.

1.8. Статья должна быть тщательно выверена автором. В математических формулах необходимо четко разметить все элементы: латинские и греческие буквы, надстрочные и подстрочные индексы, прописные и строчные буквы, сходные по написанию буквы и цифры.
1.9. Названия микроорганизмов прописываются на латыни и курсивом.
1.10. Требования к представлению статистического анализа:

Методы статистического анализа, использованные в исследовании, должны быть описаны в подразделе «Статистический анализ» в конце раздела «Материалы и методы». Необходимо описать статистические методы настолько подробно, насколько требуется для оценки их адекватности и для подтверждения полученных результатов знающими читателями при условии доступа к соответствующим данным. Описание и представление результатов статистического анализа должны соответствовать Руководству "Статистический анализ и методы в публикуемой литературе" (САМПЛ).

2. Список литературы, прилагаемый к статье, должен включать работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5–7 лет. В оригинальных статьях цитируется не более 30 источников, в обзорах – не более 50.
2.1. Список составляют по правилам оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) (см. приложение).
2.2. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте они даются в квадратных скобках в соответствии со списком литературы.
2.3. Автор несет полную ответственность за точность данных списка литературы.
2.4. Ссылки на диссертации, рефераты и авторефераты не признаются международным сообществом, поэтому давать их не следует.
3. Таблицы должны содержать обобщенные и статистически обработанные данные. Каждая таблица должна иметь номер и заголовок. Единицы измерения даются в системе СИ.
4. Иллюстративный материал (фотографии, рисунки, схемы, диаграммы) прилагается по тексту и отдельным файлом.
4.1. К рисунку дается общая подпись, затем объясняют все цифровые и буквенные обозначения. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски и увеличение.
4.2. Фотографии должны быть предоставлены в оригинальном виде без применения ретуши и цветокоррекции.
4.3. Изображения должны быть представлены в форматах TIFF, JPG (самого высокого качества).
4.4. Размер снимка должен быть не менее 1500*1500 пикселей.
4.5. Объект съемки должен быть в фокусе.
5. Авторство.
5.1. Автор обязательно подписывает статью. Коллективная статья должна быть подписана всеми авторами с указанием роли каждого.

Пример:

- Концепция и дизайн исследования– И.И. Иванов, С.С. Сидоров
- Сбор и обработка материала– П.П. Петров
- Статистическая обработка данных– П.П. Петров
- Написание текста– С.С. Сидоров
- Редактирование– И.И. Иванов

Ставя под статьей свою подпись, автор тем самым передает редакции право на ее издание, гарантирует ее оригинальность и удостоверяет, что ни сама статья, ни рисунки к ней не были опубликованы ранее и не посланы для публикации в другие издания.

5.2. При определении авторства рекомендуется руководствоваться критериями ICJME.
6. Корректура авторам не высылается.
7. Автор должен иметь точную и полную информацию по исследованию, описанному в статье, которая может быть представлена по запросу.
8. Автор не имеет право представлять одну статью на публикацию в нескольких научных изданиях. В случае использования в статье информации, которая была ранее опубликована, автор обязан указать источник и автора цитируемой информации. Кроме того, автор обязан предоставить редактору копию цитируемой статьи.
9. Автору необходимо подтвердить, что его статья оригинальна, и указать источники цитируемой информации.
10. Автор несет ответственность за соблюдение национальных и местных законов при проведении исследований с участием людей и животных (например, Хельсинская Декларация ВМА; политика НИЗ по проведению исследований на животных; директива ЕС по исследованиям на животных). Автор должен получить разрешение на публикацию от человека (людей), который принимал участие в исследовании, и соблюдать конфиденциальность.

Одобрение Этического комитета для всех статей с изучением людей. Авторы должны указать, что исследование было одобрено Этическим Комитетом организации/учреждения

Согласие пациентов на публикацию. Пациент(ы) подписал(и) информированное согласие на публикацию своих данных (и изображений).

11.1. Благодарности. Авторы могут выразить благодарности персонам и организациям, способствовавшим подготовке статьи.
11.2. Информация об источниках финансирования. Необходимо указывать источник финансирования исследования, подготовки обзора или лекции (название выполняемой по госзаданию плановой НИР, номер гранта и наименование фонда, коммерческой или государственной организации и др.). Указывать размер финансирования не требуется.
11.3. Информация о конфликте интересов. Необходимо заявить о наличии или отсутствии потенциального конфликта интересов (например, конкурирующие интересы, которые, по мнению автора, могут иметь прямое или опосредованное влияние на публикационный процесс) (см. рекомендации ICJME).

12. При идентификации значительной ошибки в публикации автор обязан незамедлительно сообщить об этом редактору. На протяжении всего процесса публикации автор обязан сотрудничать с редактором и издателем, добавляя, убавляя и исправляя статью, в случае необходимости. При выявлении значительной ошибки, неточности данных и др. после публикации редакция оставляет за собой право изъять опубликованную статью.
13. Автор полностью берет на себя ответственность за возможный плагиат текста, рисунков и др. Редакционная коллегия журнала при рассмотрении статьи может произвести проверку материала с помощью системы Антиплагиат. В случае обнаружения многочисленных заимствований редакция действует в соответствии с правилами COPE.
14. При рассмотрении полученных авторских материалов Редакция руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47), принципами EASE и «Singapore Statement on Research Integrity».
15. Авторам рекомендуем предоставлять ссылку на свой цифровой профиль в ORCID.
16. При получении рецензии следует внимательно ознакомиться и отвечать по пунктам, вносить исправления в полученный от редакции вариант статьи и выделять цветом измененный фрагмент.

Обмен исследовательскими данными. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем.

17. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, не рассматриваются.

Статьи направлять по адресу:
117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
Редакция журнала «Акушерство и гинекология»
E-mail: aig@oparina4.ru

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ПРИСТАТЕЙНЫХ СПИСКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

Правила оформления пристатейных списков литературы (библиография) для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, где они работают.

В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте, не по алфавиту). **В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы — не более 50, в лекциях и других материалах — до 15.** Библиографическое описание отечественных журналов полное, иностранные должны соответствовать стилю PubMed или MEDLINE.

Порядок составления списка: 1) автор(ы) книги или статьи (при авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах — 6 первых авторов «и др.», в иностранных — «et al.»; 2) если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных «ed.»; 3) название книги и статьи; 4) выходные данные.

Если цитируемая статья имеет индекс DOI, необходимо указать его в списке литературы.

Примеры оформления ссылок на литературу

Журнальные статьи

Кедрова А.Г., Левaков С.А., Челнокова Н.Н., Кожурина Е.В., Левакова С.Е., Саркисова А.А. Роль профилактических осмотров и первичного приема врача в женской консультации в выявлении субклинических и латентных форм папилломавирусной инфекции шейки матки и их мониторинг. Гинекология. 2011; 14 (1): 56-62.

Пальцев М.А., Франк Г.А., Мальков П.Г. Стандартные технологические процедуры при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала. Архив патологии. 2011; Приложение.

CerqueiraD.M., CamaraG.N., daMCruz.R., SilvaE.O., BridigoMdeM., CarvalhoL.G. etal. Variants of human papillomavirus types 53, 58 and 66 identified in Central Brazil. Virus Genes. 2003; 26(1): 83—7.

Wiley D.J., Douglas J., Beutner K., Cox T., Fife K., Moscicki A.B. et al.External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. Clin. Infect. Dis. 2002; 35(suppl.2): S210—24.

Книги

Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Белоглазова С.Е. Руководство по оперативной гинекологии. М.:МИА; 2006. 640с.

Макацария А.Д., ред. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. М.: МИА; 2011. 496с.

Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. 3-е изд. т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005. 416 с.

Радзинский В. Е., ред. Перионеология: Учебное пособие. Радзинский В.Е., Шалаев О.Н., Дурандин Ю.М., Семятов С.М., Токтар Л.Р., Салимова Л.Я.М.: РУДН; 2008. 256с.

Altchek A., Deligdisch L., eds. Pediatric, adolescent and young adult gynecology. New York: Wiley—Blackwell; 2009. 520p.

Keshav S., Culver E. Gastroenterology: Clinical cases uncovered. New York: Wiley—Blackwell; 2011. 192p.

Главы в книге

Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. В кн.: Прилепская В.Н., ред. Патология шейки матки и генитальные инфекции. М.: МЕД-пресс-информ; 2008: 87—93.

AbuhamadA.Z. Obstetric ultrasound. In: Evans A.T., ed. Manual of obstetrics. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 562—76.

Материалы научных конференций

Итоги эпидемии гриппа AH1/N1: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Чита, 26—27 октября 2010 г. Чита: ЧГМА; 2010.

Роговская С.И., Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А., Иванов Р.А., Солодахин А.В. Лечение плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени, ассоциированных с вирусом папилломы вируса человека, препаратом «Генферон». В кн.: Сухих Г.Т., Серов В.Н., Аполихина И.А., ред. Материалы IV съезда акушеров—гинекологов России. Москва, 30 сентября—2 октября 2008г. М.; 2008: 463—4.

European meeting on hypertension. Milan, Jine 15—19, 2007. Milan; 2007.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G., eds. Germ cell tumours V: Proceedings of the 5th Germ cell tumour conference. 2001, sept. 13—15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

Электронные источники

Всемирная организация здравоохранения. База данных «Здоровье для всех». http://www.euro.who.int/ru/what-we-do/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db2

Образец оформления транслитерации и перевода статьи для русскоязычных ссылок:

Демидов В.Н., Машинец Н.В., Подуровская Ю.Л., Буров А.А. Врожденная диафрагмальная грыжа плода – возможности ультразвуковой диагностики и прогнозирование постнатального исхода. Акушерство и гинекология. 2014; 4: 38-45. [Demidov V.N., Mashinets N.V., Podurovskaya Yu.L., Burov A.A. Fetal congenital diaphragmatic hernia: ultrasound diagnosis possibilities and prediction of postnatal outcome. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2014; 4: 38-45. (in Russian)]

ПОДПИСКА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
акушерство и гинекология

www.bionika-media.ru

Уважаемые читатели!
Предлагаем вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»!
Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.



Стоимость подписки на 2021 год:

Годовая подписка: 5412 руб.

Второе полугодие: 3003 руб.

Ознакомиться с журналом и оформить подписку Вы можете на сайте **https://ag.ahs.su/** или обратившись по телефону: **8 (495) 786-25-41** и по e-mail: **podpiska@bionika.ru**

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

Оформить подписку вы также можете в любом почтовом отделении:

В каталоге «Почта России»
ПР282 Полугодовая

В объединенном каталоге «Пресса России»
38762 Полугодовая

И в альтернативных подписных агентствах:

ООО «Урал Пресс»
http://www.ural-press.ru

ООО «СЗА ПРЕССИНФОРМ»
http://pinform.spb.ru/

16+ Реклама

bionika media — АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Анжелик® Анжелик® Микро



Пусть легкими будут годы!

Анжелик® и Анжелик® Микро:

- **СПОСОБСТВУЮТ КУПИРОВАНИЮ ПРИЛИВОВ И СОХРАНЕНИЮ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ[1,2]**
- **ПРОФИЛАКТИКА ОСТЕОПОРОЗА[3]**
- **ВОЗМОЖНОСТЬ РЕГУЛИРОВАТЬ ДОЗУ[4,5]**



Реклама

АНЖЕЛИК® (ANGELIQ®)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит эстрадиола гемигидрат, в пересчете на эстрадиол 1,000 мг, дроспиренон 2,000 мг. **Показания к применению:** Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов у женщин в постменопаузе с интактной маткой, не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации. Профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе с высоким риском переломов, при непереносимости или противопоказании к применению других лекарственных препаратов для профилактики остеопороза. **Противопоказания:** Беременность и период грудного вскармливания; кровотечение из влагалища неуточненной этиологии; подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность; острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия, в том числе приводящие к инфаркту миокарда, инсульту; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоэмболии (в т.ч. тромбоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к артериальному или венозному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); состояния, предшествующие тромбозу (транзиторные ишемические атаки, стенокардия); нелеченная гиперплазия эндометрия; выраженная гипертриглицеридемия; порфирия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик®; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Применение с осторожностью:** артериальная гипертензия, врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, отосклероз, сахарный диабет. Эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при: наличие факторов риска развития тромбозов или тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственники 1-й линии родства с тромбоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина. **Побочное действие:** К наиболее часто встречающимся побочным реакциям относятся: болезненность молочных желез (включая дискомфорт в молочных железах), кровотечения из половых путей, желудочно-кишечные боли и боли в животе. Также часто отмечаются эмоциональная лабильность, депрессия, нервозность, головная боль, вздутие живота, тошнота, локальные отёки, астения, полип шейки матки, доброкачественные новообразования молочной железы, увеличение молочных желез, выделения из влагалища. **Способ применения и дозы:** Ежедневно следует принимать по одной таблетке. После окончания приема 28 таблеток из текущей упаковки, на следующий день начинают новую упаковку препарата Анжелик® (непрерывная ЗГТ), принимая первую таблетку в тот же день недели, что и первую таблетку из предыдущей упаковки. Таблетку проглатывают целиком, запивая небольшим количеством жидкости. Время суток, когда женщина принимает препарат, не имеет значения, однако, если она начала принимать таблетки в какое-либо конкретное время, она должна придерживаться этого времени и дальше. Забытую таблетку необходимо выпить как можно скорее. Если же после обычного времени приема прошло более 24 часов, дополнительную таблетку принимать не следует. При пропуске нескольких таблеток возможно развитие вагинального кровотечения. **Регистрационный номер:** П N016029/01. Актуальная версия инструкции от 17.09.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

АНЖЕЛИК® МИКРО (ANGELIQ® MICRO)

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: дроспиренон (микронизированный) 0,250 мг, эстрадиола гемигидрат (микронизированный) в пересчете на эстрадиол 0,500 мг. **Показания к применению:** Заместительная гормональная терапия для лечения вазомоторных симптомов средней и тяжелой степени, связанных с менопаузой, у женщин с менопаузой, у женщин с неудаленной маткой. **Противопоказания:** Прием препарата Анжелик® Микро противопоказан при наличии любого из перечисленных ниже состояний/заболеваний. Если какое-либо из данных состояний/заболеваний возникнет во время приема препарата Анжелик® Микро, то следует немедленно прекратить применение препарата. Беременность или период грудного вскармливания; кровотечение из влагалища неуточненной этиологии; подтверждённый или предполагаемый диагноз рака молочной железы или рак молочной железы в анамнезе; подтверждённый или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли; опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек в настоящее время или в анамнезе или острая почечная недостаточность (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (например, инфаркт миокарда, инсульт), стенокардия; тромбоз глубоких вен в стадии обострения, венозные тромбоэмболии (в т.ч. тромбоэмболия легочной артерии) в настоящее время или в анамнезе; наличие высокого риска венозных и артериальных тромбозов; выявленная предрасположенность к венозному или артериальному тромбозу, включая резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемию, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); надпочечниковая недостаточность; нелеченная гиперплазия эндометрия; порфирия; выраженная гипертриглицеридемия; повышенная чувствительность к компонентам препарата Анжелик® Микро; детский и подростковый возраст до 18 лет; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **С осторожностью:** Анжелик® Микро следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина-Джонсона и Ротора), холестатическая желтуха или холестатический зуд во время предшествующей беременности, эндометриоз, миома матки, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Необходимо принять во внимание, что эстрогены отдельно или в сочетании с гестагенами следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях и состояниях: наличие факторов риска развития тромбозов и тромбоэмболий и эстрогензависимых опухолей в семейном анамнезе (родственники 1-й линии родства с тромбоэмболическими осложнениями в молодом возрасте или раком молочной железы), гиперплазия эндометрия в анамнезе, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, системная красная волчанка, деменция, заболевания желчного пузыря, тромбоз сосудов сетчатки, умеренная гипертриглицеридемия, отеки при хронической сердечной недостаточности, тяжелая гипокальциемия, эндометриоз, бронхиальная астма, эпилепсия, мигрень, гемангиомы печени, гиперкалиемия, состояния, предрасполагающие к развитию гиперкалиемии, прием лекарственных средств, вызывающих гиперкалиемию – калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и гепарина. **Побочное действие:** К частым побочным реакциям относятся эмоциональная лабильность, боли в области эпигастрия и боли в животе, ощущение дискомфорта в животе, боль в молочной железе (включая дискомфорт в области молочной железы, болезненность сосков молочной железы), кровотечения из половых путей. Нерегулярные кровотечения обычно исчезают при длительной терапии. Частота кровотечений снижается с увеличением длительности лечения. **Способ применения и дозы:** По 1 таблетке ежедневно в течение 28 дней (желательно в одно и то же время), без перерывов между упаковками. Подробная информация о способе применения и дозы содержится в инструкции по применению препарата. **Регистрационный номер:** ЛП-002845, актуальная версия инструкции от 04.07.2019. **Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача.

Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата.

1. М. А. Геворкян. Роль гормонотерапии в профилактике менопаузального метаболического синдрома, Акушерство, гинекология, репродукция 2009. **2.** Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017. **3.** Инструкция по применению лекарственного препарата Анжелик®. **4.** Возможность индивидуального подбора терапии: Анжелик® – низкодозированная МГТ с дополнительными преимуществами, содержащая 1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона; Анжелик® Микро – ультранизкодозированная МГТ, содержащая 0,5 мг эстрадиола / 0,25 мг дроспирен она. **5.** Инструкция по применению лекарственного препарата Анжелик® Микро.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2

Тел.: +7 (495) 234 2000, www.bayer.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

PP-ANG-RU-0086-1